

Приложение 15
к приказу МЗ КР №1023
от “23” августа 2022 г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

КЛИНИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО
по диагностике и лечению гемофильной инфекции
(для всех уровней организаций здравоохранения)

БИШКЕК – 2022

Оглавление

Ключевые слова.....	3
Список сокращений	3
1. Краткая информация	4
1.1. Определение.....	4
1.2. Этиология и патогенез.....	4
1.3. Эпидемиология.....	5
1.4. Кодирование по МКБ-10.....	6
1.5. Классификация.....	7
1.6. Клиническая картина.....	7
2. Диагностика.....	8
2.1. Жалобы и осмотр.....	8
2.2. Лабораторная диагностика.....	12
2.3. Инструментальная диагностика.....	14
3. Лечение	16
3.1. Консервативное лечение.....	16
3.2. Хирургическое лечение.....	18
4. Реабилитация.....	18
5. Профилактика.....	18
6. Организация медицинской помощи.....	23
Список литературы.....	25
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	28
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	30
Приложение Б. Алгоритм действия врача.....	33
Приложение В. Информация для пациента.....	34

Ключевые слова:

гемофильная инфекция, эпидемиология, этиология, патогенез, вакциноуправляемая инфекция, заболеваемость, смертность, вакцинация, вакцинопрофилактика, диагностика, лечение, терапия, реабилитация, профилактика.

Список использованных сокращений

ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
КГМА	Кыргызская государственная медицинская академия
КР	Кыргызская Республика
МЗ КР	Министерство здравоохранения Кыргызской Республики
МКБ –10	Международная классификация болезней 10-го пересмотра
ПЦР	полимеразно-цепная реакция
РЦИ	Республиканский центр иммунопрофилактики
УОМПиЛП	Управление организации медицинской помощи и лекарственной политики
ЦРЗиМТ	Центр развития здравоохранения и медицинских технологий
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> типа b
NTNi	нетипируемый <i>H. influenzae</i>

1. Краткая информация

1.1. Определение

Гемофильная инфекция (Hib-инфекция) – распространенное заболевание человека, передающееся воздушно-капельным и контактным путем, сопровождающееся развитием бактериального менингита у детей, пневмонии и других серьезных инфекций. [1]

1.2. Этиология и патогенез [2-6]

Этиология

Haemophilus influenzae - это плеоморфные грамотрицательные палочки, которые обычно колонизируют и заражают дыхательные пути человека. Виды *H. influenzae* делятся на типизируемые (инкапсулированные) и нетипизируемые (капсулированные) штаммы.

Среди типизируемых штаммов *H. influenzae* серотипа b (Hib) является наиболее вирулентным. В регионах мира, где вакцинация против Hib не получила широкого распространения, Hib является ведущей причиной менингита и эпиглоттита у детей и пневмонии у взрослых. Напротив, в районах, где вакцинация является установленной, распространенность Hib снизилась, а экологическая ниша для нетипизируемого *H. influenzae* выросла.

Нетипизируемые штаммы, как правило, менее вирулентны, чем Hib, и чаще всего вызывают инфекции слизистой оболочки дыхательных путей, включая средний отит, острый риносинусит, острый бронхит, острые обострения хронической обструктивной болезни легких и пневмонию.

Патогенез

Колонизация слизистой оболочки дыхательных путей является первым шагом в патогенезе большинства инфекций, вызываемых типизируемыми и нетипизируемыми *H. influenzae*. Наружная мембрана *H. influenzae* содержит несколько адгезинов, которые опосредуют прикрепление к эпителию дыхательных путей, включая пили, фимбрии, высокомолекулярные факторы (HMW1 и HMW2) и Hia (гомологичны гемагглютинирующему коклюшу). Липопротеины бактериальной клеточной стенки (включая липоолигосахарид [LOS]) нарушают функцию ресничек, препятствуя выведению *H. influenzae* из дыхательных путей, а также вызывают местное воспаление.

Колонизация - это динамический процесс, при котором новые штаммы регулярно проходят через слизистую оболочку дыхательных путей [2]. В некоторых случаях внедрение одного нового штамма может быть достаточно, чтобы вызвать симптоматическую инфекцию дыхательных путей (например, простуду у ребенка или обострение хронической обструктивной болезни легких у взрослого).

Другие инфекции, такие как острый средний отит или риносинусит, возникают в результате прямого распространения через слизистую оболочку дыхательных путей в новые участки.

Прямому распространению, вероятно, способствует высокая плотность колонизирующих бактерий в сочетании с их способностью образовывать биопленки.

- Инфекция слизистой оболочки. Инфекция на поверхности слизистой оболочки дополнительно усиливается за счет бактериальной продукции протеаз иммуноглобулина (Ig) A, которые расщепляют IgA в его стержневой области, тем самым ингибируя агглютинацию, связывание бактерий и опсонизацию [22-24]. Нетипируемые штаммы также ускользают от иммунной системы, выживая внутриклеточно в респираторных эпителиальных клетках и макрофагах, обеспечивая место для постоянной колонизации.

- Инвазивная инфекция. Инвазия тканей также является критическим патогенетическим признаком. Инвазивное заболевание относится к инфекции, которая распространяется за пределы дыхательных путей. Инвазивные клинические синдромы, вызываемые *H. influenzae*, включают менингит, бактериемию, эпиглоттит, септический артрит, целлюлит, гнойный перикардит, эндокардит и остеомиелит [25].

Большинство инвазивных инфекций вызываются *H. influenzae* типа b (Hib). Капсула типа b содержит полирибитол-рибозофосфат, мощный фактор вирулентности, который делает возможной инвазию в местные ткани, кровотоки и, в некоторых случаях, центральную нервную систему [21,26]. Другие капсульные серотипы имеют другую схему гликозилирования и реже вызывают инвазивное заболевание по сравнению с Hib. Нетипируемые штаммы менее инвазивны, но могут проникать в сосудистую систему путем трансмуральной миграции через плотные эпителиальные соединения или с помощью независимого межклеточного механизма [3, 4].

1.3. Эпидемиология

Способ передачи

Передача - *H. influenzae* в основном передается от человека к человеку воздушно-капельным путем или при прямом контакте с выделениями из дыхательных путей инфицированных людей или от бессимптомных носителей инфекции [3].

Контагиозность возбудителя невелика, в связи с чем заболевание не носит эпидемического характера. Человек - единственный известный резервуар для *H. influenzae*.

Носоглотка - наиболее частое место длительной локализации возбудителя.

В редких случаях *H. influenzae* может локализоваться в нижних отделах половых путей - прямой контакт с половым секретом или аспирация околоплодных вод могут привести к инфицированию новорожденных. Hib не выживает в окружающей среде и на неодушевленных поверхностях.

Период инкубации

Инкубационный период неизвестен, но, вероятно, от 2 до 4 дней.

Инфекционный период

Инфекционный период длится до тех пор, пока в носоглотке присутствуют микроорганизмы. Носительство прекращается через 48-72 часа после начала лечения антибиотиками.

Важной особенностью инфекции является риск заражения для членов больного.

Колонизация носоглотки - *H. influenzae*, особенно нетипируемым *H. influenzae* (NTHi) является обычным явлением [4–6]. Около 20% младенцев колонизируются в первый год жизни, и более половины детей колонизируются к пятилетнему возрасту [6]. Колонизация сохраняется на протяжении всей взрослой жизни [7].

Колонизация половых путей - NTHi может также колонизировать женские половые пути и вызывать локально инвазивные заболевания, такие как эндометрит, амнионит или абсцесс бартолиновой железы, с сопутствующей бактериемией или без нее [8].

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 не способен вырабатывать собственные антитела.

Поскольку количество стран, использующих вакцины против Hib, увеличилось в период с 2000 по 2015 год, оценочное число случаев тяжелой Hib-инфекции в мире у детей младше 5 лет снизилось с более 8 миллионов до 340 000 [10,11]. Расчетная смертность от Hib-инфекции среди детей младше 5 лет также снизилась с 371 000 до менее 30 000.

По данным Всемирной организации здравоохранения широкое использование вакцин против гемофильной инфекции в развитых странах привело к почти полной элиминации заболеваний, вызванных данным возбудителем.

1.4.Кодирование по МКБ-10

Код	Название
A41.3	Септицемия, вызванная <i>Haemophilus influenzae</i>
A49.2	Инфекция, вызванная <i>Haemophilus influenzae</i> , неуточненная
B96.3	<i>Haemophilus influenzae</i> , как причина болезней, классифицированных в других рубриках
J14	Пневмония, вызванная <i>Haemophilus influenzae</i> (палочкой Афанасьева -Пфейффера)
J20.1	Острый бронхит, вызванный <i>Haemophilus influenzae</i> (палочкой Афанасьева - Пфейффера)

1.5.Классификация [1]

Клинические формы гемофильной инфекции

Инфекции	Возрастная группа	Штаммы
Инвазивные: <ul style="list-style-type: none">• Менингит• Бактериемия• Средний отит• Эпиглоттит• Внебольничная пневмония и эмпиема.• Перикардит• Септический артрит• Целлюлит, включая буккальный, пресептальный и орбитальный целлюлит.	90 % - дети до 4 лет; 10% - дети старшего возраста и взрослые	90 % - Нib; 10% - не типизируемые штаммы; 1 % - типы e и f
Сепсис	Новорожденные, роженицы	Более 90 % - не типизируемые штаммы
Неинвазивные: <ul style="list-style-type: none">• синусит,• острый средний отит,• конъюнктивит,• обострение хронической обструктивной болезни легких и• внебольничная пневмония (не бактериемическая) у детей и взрослых [34,80–82].	Дети и взрослые	Более 90% - не типизируемые штаммы

1.6. Клиническая картина [8]

Нib может вызывать ряд клинических синдромов, включая [7]:

- Менингит
- Бактериемия
- Средний отит
- Эпиглоттит
- Внебольничная пневмония и эмпиема.
- Перикардит
- Септический артрит
- Целлюлит, включая буккальный, пресептальный и орбитальный целлюлит.

Реже Нib может вызывать эндокардит, эндофтальмит, остеомиелит, перитонит и некротические инфекции мягких тканей [7].

Серотипы, не относящиеся к типу b, могут вызывать те же клинические синдромы, что и Hib [8-12].

Хотя инвазивные Hib-заболевания и серотипы, не относящиеся к типу b, встречаются редко, они связаны со значительной смертностью. По данным эпиднадзора в Соединенных Штатах с 2009 по 2015 год, летальность составила 4 процента для инвазивной Hib-инфекции и 11 процентов для инвазивных заболеваний, не относящихся к типу B.

Нетипируемый *H. influenzae* - Нетипируемый *H. influenzae* (NTHi) обычно вызывает неинвазивные инфекции слизистых оболочек у детей старшего возраста и взрослых, обычно в результате местного распространения микроорганизмов из носоглотки [13, 14]. Это важная причина синусита, острого среднего отита, конъюнктивита, обострений хронической обструктивной болезни легких и внебольничной пневмонии у детей и взрослых.

В редких случаях NTHi вызывает местные инвазивные инфекции половых путей (например, эндометрит, амнионит, абсцесс бартолиновой железы) с сопутствующей бактериемией или без нее [15]. В период применения Hib конъюгированной вакцины NTHi также был идентифицирован как причина инвазивных инфекций (например, бактериемии, менингита, сепсиса), особенно у пожилых людей и младенцев [16]. Среди беременных женщин инфекция NTHi была связана с преждевременными родами, потерей плода и неонатальным сепсисом [17, 18].

Инвазивная инфекция NTHi связана с повышенной смертностью. По данным эпиднадзора в США с 2009 по 2015 год, летальность от инвазивной инфекции NTHi составила 16 процентов [14].

2. Диагностика

2.1. Жалобы и осмотр [19-23]

Гнойный менингит

Самой тяжелой и при этом наиболее исследованной формой инфекции является гнойный бактериальный менингит. Выявление и диагностика иных форм инфекции гемофильной природы крайне затруднены. Заболевание наблюдается преимущественно у детей от 9 месяцев до 4 лет. 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 неотчетливо 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 (гнояный 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.

Течение

- Постепенно прогрессирующее течение
- Фульминантное течение

Симптоматика

Характерным проявлением менингита является триада симптомов:

- ✓ лихорадка,
- ✓ ригидность шеи
- ✓ нарушения психического состояния (летаргия, спутанность сознания, раздражительность).

Однако эта триада встречается только у 44% взрослых и у меньшего числа детей. Симптоматика у детей зависит от возраста:

Младенцы:

- ✓ Лихорадка или гипотермия.
- ✓ Вялость
- ✓ Плохой Аппетит
- ✓ Раздражительность
- ✓ Выпуклый Родничок
- ✓ Рвота, диарея
- ✓ Респираторный Дистресс
- ✓ Желтуха
- ✓ Судороги

Дети и подростки:

- ✓ Высокая температура
- ✓ Головная боль
- ✓ Скованность в шее.
- ✓ Светобоязнь
- ✓ Тошнота / рвота
- ✓ Спутанность сознания
- ✓ Вялость
- ✓ Раздражительность

Предшествующий прием пероральных антибиотиков не влияет на клиническую картину острого бактериального менингита.

У пациентов с острыми и молниеносными проявлениями могут иметь место *гипотензия и шок*. Примерно в 20% случаев развивается септический шок.

Судороги - от 20 до 30% пациентов с менингитом испытывают судороги до обращения или в течение первых 48 часов после госпитализации. Судороги обычно бывают генерализованными.

Фокальные припадки могут возникать позже, что может указывать на травму головного мозга.

Повышенное ВЧД

- ✓ у младенцев - выпуклость родничка или диастаз черепных швов.
- ✓ у детей старшего возраста - головная боль, рвота и изменение психического статуса.

Признаками ВЧД также могут быть:

- ✓ Не равномерный размер зрачков (анизокория),
- ✓ Ригидная поза
- ✓ Локальный паралич любой конечности,
- ✓ Не равномерное дыхание

Сочетание системной гипертензии, брадикардии и угнетения дыхания (триада Кушинга) является поздним признаком повышенного ВЧД.

Системные осложнения вследствие бактериемии:

- септический шок,
- диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови (ДВС синдром),
- острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС),
- перикардальный выпот,
- септический или реактивный артрит.

Важные аспекты анамнеза у ребенка включают:

- Историю настоящего заболевания,
- Наличие предрасполагающих факторов (см. выше)
- Историю иммунизации (конъюгированной вакциной против *H. influenzae* типа b [Hib], пневмококковой конъюгированной вакциной)
- Наличие в анамнезе лекарственной аллергии
- Недавнее использование антибиотиков, которые могут повлиять на посев крови и / или спинномозговой жидкости.

Обследование

- Оценка жизненно важных функций по **АВСДЕ**, выявление шока и/или повышенного внутричерепного давления (ВЧД).
- Выявление менингеальных признаков и неврологическое (оценка по шкале комы Глазго) обследование и обследование кожи (наличие петехий и пурпуры)
- Пациенты с острым бактериальным менингитом также могут иметь клинические проявления другого очагового источника инфекции (например, лицевой целлюлит, синусит, средний отит, артрит, пневмония).

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 инфекция 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.

Флегмона

Самой частой локализацией флегмоны, обусловленной гемофильной инфекцией типа b, является голова и шея. Большинство случаев приходится на первые 2 года жизни.

Скрытая (оккультная) бактериемия

У большинства детей с бактериемией, вызванной *Hib*, очага инфекции обнаружить не удастся и единственным начальным проявлением болезни служит лихорадка. Такая ситуация обычно встречается у детей младше 2 лет. До введения специфической вакцинации гемофильная палочка типа b была второй по частоте причиной скрытой бактериемии, уступая только *Streptococcus pneumoniae*. Бактериемия, вызванная *Hib*, в 30–80% 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 нередко сопутствует 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 будущего ребенка, 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.

2.2.Лабораторная диагностика [19-22]

Респираторные инфекции вызванные не капсулированными штаммами *H.influenzae* - этиологический диагноз обычно не требуется при неосложненных неинвазивных инфекциях дыхательных путей:

- эмпирическая антимикробная терапия обычно включает активность против *H. Influenzae*;
- выделение *H. influenzae* из образцов дыхательных путей не позволяет дифференцировать носительство от инфекции.

Инвазивные инфекции (НИВ)

Основанием для постановки диагноза Нib - инфекции являются только результаты комплексного бактериологического исследования образцов крови, спинномозговой жидкости (СМЖ) и другого материала, выделенного из очагов инфекции (суставной, перикардиальной жидкости, гноя) больного, включающего:

- **Посев образцов на адекватные среды, обеспечивающие рост Нib-бактерий;**

- При положительном посеве крови или подозрении на менингит проводят люмбальную пункцию.

- Проводят микроскопию с окраской по Грамму всех биологических жидкостей, которые могут содержать микроорганизм.

- **Не культуральные методы, направленные на выявление полисахаридного антигена Нib – бактерий:**

- ✓ реакция латекс - агглютинации

или

- ✓ ПЦР анализ на ДНК Нib-бактерий в биологических образцах.

Анализы на основе ПЦР обладают высокой чувствительностью и специфичностью, коротким временем проведения и могут использоваться у пациентов, получавших антибиотики до получения образца, но они не позволяют проводить тестирование на устойчивость к противомикробным препаратам.

- **Тестирование на чувствительность к антибактериальным препаратам** - экспресс-анализ продукции бета-лактамазы, которая является основным механизмом устойчивости к противомикробным препаратам.

При положительном результате анализа штаммы можно рассматривать как устойчивые к ампициллину, амоксициллину, пенициллину и цефалоспорином первого поколения, но чувствительные к комбинированным ингибиторам бета-лактамазы (н., амоксициллин-клавуланат, ампициллин-сульбактам, пиперациллин- тазобактам), цефалоспорины расширенного спектра действия и карбапенемы.

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 ПЦР) [20, 21].

Основные методы лабораторной диагностики

- Посев крови положительный примерно у 60–85 процентов пациентов с бактериальным менингитом.

- Полный дифференциальный анализ крови.

- Воспалительные маркеры (например, С-реактивный белок, прокальцитонин).
- Электролиты сыворотки, глюкоза, азот мочевины крови и креатинин.
- Уровень глюкозы в сыворотке необходим для определения соотношения глюкозы в спинномозговой жидкости и крови.
- Исследования свертывающей системы крови, особенно у пациентов с петехиями или пурпурой.
- Уровень лактата, если есть подозрение на септический шок.
- Посев мочи - посев мочи следует проводить у младенцев (<12 месяцев) с лихорадкой и неспецифическими симптомами и признаками менингита, поскольку инфекция мочевыводящих путей может быть основным источником возбудителя менингита у таких пациентов. Посев мочи также следует проводить у детей с аномалиями мочевыводящих путей и у пациентов с ослабленным иммунитетом.

2.3.Инструментальная диагностика [5]

Рекомендовано проведение рентгенографии органов грудной клетки при наличии диспноэ, тахипноэ, стонущего дыхания для исключения пневмонии (Сила рекомендаций – 1; достоверность доказательств – С). Рентгенография органов грудной клетки при отсутствии респираторных симптомов и маркеров бактериальной инфекции малоинформативна. Однако, это исследование обязательно для фебрильно лихорадящих детей младше 3 месяцев при наличии одного или более из ниже перечисленных признаков:

- одышка > 50 в минуту;
- наличие хрипов (дистанционных и/или при аускультации легких);
- втяжение уступчивых мест грудной клетки при дыхании;
- «кряхтящее», «стонущее» дыхание;
- стридор;
- кашель;
- расширение крыльев носа во время дыхания

Пункция спинного мозга (ЛП - люмбальная пункция).

ЛП также следует рассматривать у детей с бактериемией и стойкой лихорадкой, даже если менингеальные признаки отсутствуют, поскольку бактериемия может прогрессировать до менингита.

Противопоказания к проведению ЛП – наличие симптомов ВЧД, комы, гемодинамическая нестабильность (признаки шока). Дополнительные противопоказания к ЛП включают сердечно-легочную недостаточность и кожную инфекцию в месте проведения ЛП.

Нейровизуализация - у некоторых детей целесообразно отложить ЛП на время выполнения нейровизуализации (обычно с помощью КТ), чтобы исключить внутричерепной процесс, при котором ЛП противопоказана.

Показания к нейровизуализации до ЛП у детей с подозрением на бактериальный менингит включают:

- ✓ Кома
- ✓ Отек зрительного нерва
- ✓ Очаговая неврологическая недостаточность (за исключением пареза VI или VII пары черепно-мозговых нервов [отводящий нерв] [лицевой нерв])
- ✓ Шунт СМЖ на месте
- ✓ Гидроцефалия в анамнезе.
- ✓ Недавно перенесенная травма ЦНС или нейрохирургическая операция.

Жизненно важно, чтобы противомикробная терапия не откладывалась, если есть противопоказания или невозможность выполнения ЛП или если ЛП откладывается из-за необходимости нейровизуализации. В любой из этих ситуаций следует как можно скорее провести посев крови и назначить эмпирические антибиотики до проведения нейровизуализации

Интерпретация СМЖ при бактериальном менингите:

- ✓ Плеоцитоз спинномозговой жидкости с преобладанием нейтрофилов
- ✓ Повышенный уровень белка в спинномозговой жидкости
- ✓ Снижение уровня глюкозы в спинномозговой жидкости.
- ✓ Положительное окрашивание по Граму (отсутствие микроорганизмов при окраске по Граму не исключает диагноз БМ).

Количество лейкоцитов в СМЖ при остром бактериальном менингите обычно > 1000 лейкоцитов / мкл, с преобладанием нейтрофилов.

Глюкоза и белок - уровень глюкозы в спинномозговой жидкости при бактериальном менингите низкий, обычно < 60 % от уровня глюкозы в крови - более чем в половине случаев глюкоза в спинномозговой жидкости составляет < 40 мг/дл. Белок в спинномозговой жидкости при остром бактериальном менингите обычно составляет от 100 до 500 мг/дл.

• Жидкость в среднем ухе. У пациентов с сопутствующим средним отитом или мастоидитом можно провести тимпаноцентез для получения жидкости из среднего уха для окрашивания по Граму и посева, что может быть полезно, особенно если посев СМЖ отрицательный.

3. Лечение [20-23]

3.1. Консервативное лечение

Общее руководство по клиническому ведению

Дети с подозрением на бактериальный менингит должны быть госпитализированы в стационар для получения лечения.

Показания для госпитализации в ОРИТ:

- гемодинамическая нестабильность (септический шок),
- респираторный дистресс,
- длительные или повторяющиеся судороги,
- нарушение сознания,
- быстрое ухудшение клинического статуса,
- другие потенциально опасные для жизни осложнения.

План ведения

- неотложная медицинская помощь с учетом незамедлительного начала антибактериальной терапии;
- сбор анамнеза и физикальное обследование;
- лабораторная диагностика (общие принципы см. выше)

Поддерживающие меры включают:

- Соответствующая респираторная поддержка для пациентов с гипоксией или затрудненным дыханием (см. КР «Респираторный дистресс и ДН у детей»);
- Установление венозного доступа;
- Гемодинамическая поддержка при признаках шока (см. КР «Шоки у детей»)
- Лечение метаболических нарушений (гипогликемия, электролитные нарушения и ацидоз при их наличии);
- Лечение судорог;
- Мониторинг - следует регулярно контролировать ЧСС, АД, ЧД, сатурацию и тщательное наблюдение на предмет наличия осложнений (например, судорог, признаков повышенного ВЧД, развития инфицированных субдуральных выпотов)

Перед введением антибиотиков по возможности следует сделать посев крови и как можно скорее провести ЛП при отсутствии противопоказаний.

Этиотропное лечение

Большинство инфекций, вызванных *H. influenzae*, лечат эмпирическим путем. Как правило, эмпирические схемы лечения включают антибиотик, применяемый для лечения *H. influenzae*. Антибиотики, обладающие активностью против *H. influenzae*, включают бета-лактамы (например, амоксициллин, амоксициллин-клавуланат или цефалоспорины второго и третьего поколения), фторхинолоны, макролиды и тетрациклины.

Амоксициллин-клавуланат является широко используемым вариантом эмпирического лечения локализованных и не угрожающих жизни инфекций, таких как средний отит, синусит и острые обострения хронической обструктивной болезни легких. У пациентов с системными инфекциями, такими как бактериемия или менингит, препаратом выбора является цефтриаксон.

Для пациентов с микробиологически диагностированной инфекцией *H. influenzae* выбор антибиотиков зависит от места и степени тяжести инфекции и, при их наличии, результатов лабораторных тестов на чувствительность:

- Пациентам с легкими и умеренными инфекциями, которые лечатся в амбулаторных условиях (например, при обострениях хронической обструктивной болезни легких, пневмонии), обычно используют пероральный бета-лактам (например, амоксициллин-клавуланат) или цефалоспорин второго или третьего поколения перорально (например, цефуроксим, **цефдинир**, цефиксим или **цефподоксим**).

- Для пациентов с тяжелыми инфекциями (например, менингитом, эпиглоттитом, бактериемией или другими инфекциями дыхательных путей, требующими госпитализации) обычно используют внутривенный цефалоспорин третьего поколения, такой как цефтриаксон или цефотаксим. Из-за серьезности таких инфекций мы избегаем лечения ампициллином, если только не было доказано, что возбудитель инфекции является отрицательным по бета-лактамазе.

- Для детей с известным или подозреваемым менингитом, вызванным *H. influenzae*, добавление дексаметазона во время начала приема антибиотиков (или непосредственно перед этим), по-видимому, улучшает результаты. **Ссылка?**

Поскольку варианты чувствительности к противомикробным препаратам различаются в зависимости от региона, а тестирование на чувствительность обычно не проводится, могут потребоваться модификации этого подхода, особенно в регионах с высокой устойчивостью к ампициллину.

Альтернативой цефалоспорином являются фторхинолоны, тетрациклины и карбапенемы.

Устойчивость к ампициллину. Выработка бета-лактамазы, которая придает устойчивость к ампициллину, амоксициллину и **пенициллину**, является основным механизмом устойчивости к противомикробным препаратам среди типизируемых и нетипизируемых штаммов *H. influenzae*. Штаммы, продуцирующие бета-лактамазу, обычно остаются чувствительными к комбинированным ингибиторам бета-лактамаз (например, амоксициллин-клавуланат, ампициллин-сульбактам), цефалоспорины второго и третьего поколения и карбапенемы.

Антибиотикотерапия менингита

- Эмпирический режим - должен включать препараты с наличием в спектре действия менингококка и пенициллин-резистентного пневмококка, двух наиболее распространенных возбудителей бактериального менингита у младенцев и детей.

Для большинства пациентов предлагается ванкомицин плюс высокие дозы цефалоспоринов третьего поколения:

- Ванкомицин 60 мг / кг / день внутривенно (максимальная доза 4 г / день) в четыре приема плюс
- Цефтриаксон 100 мг / кг / день внутривенно (максимальная доза 4 г / день) в два приема или цефотаксим (при наличии) 300мг/кг / день внутривенно (максимальная доза 12 г / день) в три или четыре приема.

Менингит, вызванный *H. influenzae*:

- цефтриаксон (100 мг/кг/ день внутривенно в два приема [максимальная доза 4 г / день]) или

- цефотаксим 200мг/кг/день внутривенно в три или четыре приема [максимальная доза 12 г / день]).

Продолжительность лечения от 7 до 10 дней.

Ампициллин подходит только в том случае, если было доказано, что возбудитель инфекции является отрицательным по бета-лактамазе.

- Для детей с известным или подозреваемым менингитом, вызванным *H. influenzae*, добавление дексаметазона во время начала приема антибиотиков (или непосредственно перед этим), по-видимому, улучшает результаты. [Ссылка?](#)

3.2. Хирургическое лечение

Не требуется

4. Реабилитация

Не требуется

5. Профилактика [25-29]

Haemophilus influenzae типа b (*Hib*) - частая причина серьезных заболеваний у детей во всем мире. По оценкам ВОЗ, *Hib* вызывает около 3 миллионов случаев серьезных заболеваний и 386 000 детских смертей каждый год. Исследовательская группа по выживанию детей в Белладжио предположила, что вакцина против *Hib* может предотвращать 403 000 детских смертей ежегодно.

Высокоэффективные и безопасные вакцины *Hib* доступны уже почти 20 лет. Они почти полностью ликвидировали *Hib*-инфекцию как в развитых, так и в развивающихся странах, в которых они обычно используются. Эти вакцины также сокращают бессимптомное носоглоточное носительство и существенно защищают невакцинированных людей даже при умеренном охвате вакцинацией (40-50%).

Вакцинация против гемофильной инфекции (ХИБ)

Конъюгированные Hib-вакцины

Активная иммунизация является наиболее важной стратегией профилактики Hib-инфекции. Лицензированные вакцины против нетипизируемых штаммов b и нетипируемых штаммов *H. influenzae* отсутствуют.

Гемофильная бактерия типа B: PRP-антиген конъюгируют (связывают) с безопасным белком носителем, что бы полисахарид приобрел необходимую поверхностную структуру и антигенность. Для получения вакцины штаммы бактерий культивируют на искусственных питательных средах, в условиях повышенной стерильности.

Иммунитет против гемофильной инфекции также является антителозависимым. При введении конъюгированного PRP-антигена, белок-носитель индуцирует Т-клеточно-зависимый В-клеточный иммунный ответ.

В-клетки начинают продуцировать антитела к полисахариду ХИБ. Формирование адекватного иммунитета против ХИБ - инфекции наблюдается при введении 3 доз вакцин с PRP-антигеном, часто, параллельно с иммунизацией против дифтерии, столбняка и коклюша. Самая ранняя доза вводится в возрасте 6 недель и старше, а последующие дозы с интервалом 4-8 недель. Для детей старше года, которые ранее не получили прививку против ХИБ, достаточно введение одной дозы. ХИБ - вакцину не используют для детей старше 2 лет, т.к. в этом возрасте эта инфекция уже не представляет угрозу для жизни.

ХИБ -вакцина входит в Пентавакцину, введенную в КР с 2009 года.

Рекомендуемый календарь в КР [30] предусматривает введение трех первичных доз без бустерной дозы (3п+0). В странах с высокими показателями охвата вакцинацией против Hib в соответствии с любым из перечисленных календарей наблюдалось снижение числа случаев инвазивной формы Hib на > 90%.

Эффективность/результативность

С внедрением плановой иммунизации детей младшего возраста инвазивная Hib болезнь была практически ликвидирована в Соединенных Штатах и других странах, которые регулярно иммунизируют младенцев против Hib.

Дополнительное преимущество, как нам кажется, связано с уменьшением носительства и передачи инфекции в сообществе, что усиливает защиту неиммунизированных (то есть "популяционный иммунитет").

Плановая Hib иммунизация не повлияла на бремя заболеваний, вызванных другими серотипами и нетипируемыми *H. influenzae* (NTHi). NTHi являются основной причиной острого среднего отита, острого синусита, бронхита и внебольничной пневмонии, а также все более частой причиной инвазивных заболеваний. Разработка вакцин NTHi является активной областью исследований.

Побочные эффекты – Системная реакция (напр., лихорадка, раздражительность) после Hib иммунизации [23] наблюдается редко. Местные реакции (например, боль, покраснение и/или отек в месте инъекции) возникают примерно у 25% реципиентов. Местные реакции обычно умеренные и рассасываются в течение 24 часов. Частота побочных реакций при использовании Hib-содержащих комбинированных вакцин аналогична частоте при отдельном введении компонентных вакцин [28].

Иммунизация в особых случаях

Высокий риск развития инвазивных Hib заболеваний — Риск Hib инвазивных заболеваний повышается в указанных ниже случаях [28]:

- Анатомическая или функциональная аспления (включая серповидно-клеточную болезнь)
- ВИЧ инфекция
- Дефицит иммуноглобулинов, включая дефицит иммуноглобулина подкласса G2 (IgG2)
- Дефицит раннего компонента комплемента
- Реципиенты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток
- Получатели химиотерапии или лучевой терапии злокачественных новообразований

Рекомендации по конъюгированной Hib иммунизации детей, подростков и взрослых с повышенным риском инвазивного Hib заболевания варьируются в зависимости от возраста, количества и сроков получения предыдущих доз, а также состояния нарушенного иммунитета [29].

История инвазивных болезней, вызванных Hib — Необходимость Hib иммунизации у детей, имеющих в анамнезе инвазивное Hib заболевание зависит от возраста на момент инвазивной инфекции:

- **До 24 месяцев** - Дети с инвазивным Hib заболеванием до 24 месяцев могут оставаться в группе риска второго эпизода инвазивного Hib заболевания; природная инфекция в этом возрасте достоверно не приводит к повышению уровня защитных антител. Такие дети должны быть иммунизированы в соответствии с возрастным графиком для неиммунизированных детей (то есть так, как если бы они никогда не получали Hib вакцину). Иммунизацию следует начинать через месяц после начала инвазивного заболевания или как можно ранее после него.

- **Через 24 месяца** - У детей старше 24 месяцев, имеющих инвазивное Нib заболевание, практически всегда развивается защитный иммунный ответ и иммунизация не требуется.

Дети, у которых развивается инвазивное Нib заболевание, несмотря на две-три дозы конъюгированной Нib вакцины, и дети, у которых есть рецидивирующее инвазивное Нib заболевание, должны пройти иммунологическое обследование, особенно на дефицит подкласса IgG2.

Недоношенные дети – Соматически стабильные недоношенные дети должны быть вакцинированы от Нib в соответствии с плановым графиком, основанным на их хронологическом возрасте.

Противопоказания и меры предосторожности — Нib-содержащие вакцины противопоказаны детям младше шести недель и лицам с тяжелой формой аллергии на любой компонент вакцины (например, латекс)

Введение конъюгированной Нib вакцины детям младше шестинедельного возраста может индуцировать иммунологическую толерантность и ослабить реакцию на последующие дозы [28].

Умеренное или тяжелое острое заболевание (т. е. заболевание более тяжелое, чем инфекция верхних дыхательных путей, средний отит, гастроэнтерит) с лихорадкой или без нее является мерой предосторожности при введении конъюгированной Нib вакцины [28].

Введение – Объем каждой дозы конъюгированной Нib вакцины составляет 0,5 мл. Конъюгированную Нib вакцину вводят внутримышечно, обычно в переднелатеральную область бедра (для детей <3 лет) или дельтовидную мышцу для детей ≥ 3 лет).

ИНФЕКЦИОННЫЙ КОНТРОЛЬ

Поскольку *H. influenzae* передается воздушно-капельным путем и при прямом контакте с выделениями, гигиена дыхательных путей и рук является ключом к предотвращению распространения.

CDC рекомендуют как стандартные, так и капельные меры предосторожности для госпитализированных пациентов с инвазивными инфекциями *H. influenzae* (н, пневмонией у детей, менингитом, эпиглоттитом) [24, 25]. Эти меры предосторожности обычно можно отменить через 24 часа после проведения эффективной терапии.

ПОСТКОНТАКТНАЯ ХИМИОПРОФИЛАКТИКА

Показания предоставлены Центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и Американской академией педиатрии (AAP) [24].

Бытовой\близкий контакт – Бытовой или близкий контакт определяется как лицо, проживающее с нулевым пациентом или прошедшее с нулевым пациентом >4 часов в течение не менее пяти из семи дней до дня госпитализации нулевого пациента [24].

Химиопрофилактика рекомендуется для всех бытовых контактов (включая нулевой случай) при следующих обстоятельствах [24]:

- Домохозяйство, по крайней мере, с одним контактом в возрасте <4 лет, который не получил соответствующее возрасту количество доз конъюгированной Hib вакцины. В дополнение к химиопрофилактике восприимчивый ребенок (дети) должен получить дозу конъюгированной Hib вакцины и включен в план для завершения Hib иммунизации, если необходимы дополнительные дозы
 - Домохозяйство с ребенком в возрасте до 12 месяцев, который не прошел курс первичной Hib вакцинации
 - Домохозяйство с контактом <18 лет, у которого ослаблен иммунитет, независимо от статуса Hib иммунизации этого ребенка
- Для бытовых/тесных контактов химиопрофилактику следует начинать как можно ранее.

Предоставляя химиопрофилактику бытовым/близким контактам вскоре после того, как был диагностирован нулевой случай с инвазивным Hib заболеванием, можно искоренить носоглоточное Hib носительство, тем самым снизив риск развития инвазивного заболевания и прерывая передачу [28].

Контакты в детских или дошкольных учреждениях – проведение химиопрофилактики для контактов из детских или школьных учреждений после одного случая инвазивного Hib заболевания - вопрос спорный. Существующие эпидемиологические исследования пришли к различным выводам относительно риска среди контактов в детских учреждениях по сравнению с бытовыми контактами. Риск среди контактов в детских учреждениях оказался выше, по сравнению с общей популяцией, но ниже, чем среди бытовых/близких контактов [24].

Консультативный комитет AAP и CDC по практике иммунизации рекомендует химиопрофилактику для контактов из детских или дошкольных учреждений (независимо от возраста или вакцинного статуса), когда неиммунизированные или не полностью иммунизированные дети посещают подобные учреждения и когда в этих учреждениях в течение 60 дней произошло два или более случая инвазивного Hib заболевания среди детей, посещающих это учреждение [24, 25].

Нулевой пациент - химиопрофилактика показана для искоренения носоглоточного носительства Hib у нулевого пациента, если он или она не получали, по крайней мере, одну дозу цефтриаксона или цефотаксима, а также если этот ребенок [[24, 25]]:

- < 2 лет, или
- живет в семье с ребенком в возрасте до 4 лет, который не получил соответствующее возрасту количество доз конъюгированной Hib вакцины или имеет ослабленный иммунитет.

Профилактика должна быть начата в течение двух недель после начала заболевания и может быть начата в сочетании с лечением, если только пациент не лечится хлорамфениколом (одновременное введение рифампицина может снизить концентрацию хлорамфеникола в сыворотке крови) [[24, 25]].

Другие препараты, кроме цефтриаксона и цефотаксима, которые могут быть использованы для лечения Нib-инфекций (напр., ампициллин, цефаклор), достоверно не выводят Нib из носоглотки [[24, 25]].

Режим - рифампицин 20 мг/кг перорально (максимальная доза 600 мг) один раз в сутки в течение четырех дней является режимом выбора для химиопрофилактики Нib у лиц ≥ 1 месяца [24]. Доза рифампицина для детей < 1 месяца не установлена; мы предлагаем 10 мг/кг один раз в день в течение четырех дней.

Тем, кому рифампицин противопоказан, рекомендуется консультация специалиста по инфекционным заболеваниям.

Другие препараты, кроме цефтриаксона и цефотаксима, которые можно использовать для лечения Нib-инфекций, такие как ампициллин, Цефаклор и **ТМП-СМХ** - неэффективны для химиопрофилактики, поскольку они ненадежно выводят Нib из носоглотки. Не рекомендуется использовать эти средства для антимикробной профилактики инвазивных Нib заболеваний.

Мониторинг контактов заболевших — В дополнение к получению антимикробной профилактики контактные неиммунизированные или не полностью иммунизированные дети, которые являются бытовыми контактами или контактами в детских/дошкольных учреждениях пациентов с инвазивным Нib заболеванием должны наблюдаться на предмет наличия признаков заболевания [24]. Контактные дети, у которых развивается лихорадочное заболевание, должны получить оперативную медицинскую помощь.

Ребенок должен быть осмотрен на предмет очага инфекции; люмбальная пункция может быть оправдана на основании клинической картины и факторов риска (напр., возраст, состояние системы иммунитета).

Инфекции следует лечить по показаниям после получения соответствующих культур. При подозрении на скрытую бактериемию следует назначать парентеральные антибиотики до получения результатов посева крови.

6. Организация медицинской помощи [6, 9, 14-17]

Медицинская помощь детям больным гемофильной инфекцией оказывается в виде:

– первичной медико-санитарной помощи;

- скорой, в том числе скорой специализированной, медицинской помощи;
- специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи.

Медицинская помощь детям больным ротавирусным гастроэнтеритом может оказываться в следующих условиях:

- амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение);
- стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Первичная медико-санитарная помощь детям предусматривает:

- 1) первичную доврачебную медико-санитарную помощь;
- 2) первичную врачебную медико-санитарную помощь;
- 3) первичную специализированную медико-санитарную помощь.

Первичная медико-санитарная помощь детям оказывается в амбулаторных условиях.

Первичная доврачебная медико-санитарная помощь детям в амбулаторных условиях осуществляется в фельдшерско-акушерских пунктах, родильных домах, перинатальных центрах, медицинских кабинетах дошкольных и общеобразовательных учреждениях средним медицинским персоналом.

Первичная врачебная медико-санитарная помощь детям осуществляется семейным врачом в амбулаторных условиях.

При подозрении или выявлении у ребенка инфекционного заболевания, не требующего стационарного лечения по состоянию здоровья ребенка, семейные врачи, средние медицинские работники медицинских организаций или образовательного учреждения при наличии медицинских показаний направляет ребенка на консультацию в детский кабинет инфекционных заболеваний медицинской организации для оказания ему первичной специализированной медико-санитарной помощи.

Первичная специализированная медико-санитарная помощь детям осуществляется врачом-инфекционистом.

Специализированная, в том числе высокотехнологичная, медицинская помощь детям оказывается врачами-инфекционистами и включает в себя профилактику, диагностику, лечение заболеваний и состояний, требующих использования специальных методов и сложных медицинских технологий, а также медицинскую реабилитацию.

Лечение детей осуществляется в условиях стационара по направлению семейного врача, врача-инфекциониста, медицинских работников, выявивших инфекционное заболевание.

Список литературы:

1. Крамарь Л. В., Хлынина Ю. О. Гемофильная инфекция у детей: проблемы и перспективы. //Лекарственный Вестник, №3 (43), 2011. Том 6. С.42-47.
2. Rao VK, Krasan GP, Hendrixson DR, et al. Molecular determinants of the pathogenesis of disease due to non-typable *Haemophilus influenzae*. *FEMS Microbiol Rev* 1999; 23:99.
3. Krasan GP, Cutter D, Block SL, St Geme JW 3rd. Adhesin expression in matched nasopharyngeal and middle ear isolates of nontypable *Haemophilus influenzae* from children with acute otitis media. *Infect Immun* 1999; 67:449.
4. Kubiet M, Ramphal R, Weber A, Smith A. Pilus-mediated adherence of *Haemophilus influenzae* to human respiratory mucins. *Infect Immun* 2000; 68:3362.
5. St Geme JW 3rd. Insights into the mechanism of respiratory tract colonization by nontypable *Haemophilus influenzae*. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:931.
6. Langereis JD, de Jonge MI. Unraveling *Haemophilus influenzae* virulence mechanisms enable discovery of new targets for antimicrobials and vaccines. *Curr Opin Infect Dis* 2020; 33:231.
7. American Academy of Pediatrics. *Haemophilus influenzae* infections. In: Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), American Academy of Pediatrics, Itasca, IL 2018. p.367.
8. Bruce MG, Deeks SL, Zulz T et al. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* serotype a, North American Arctic, 2000-2005. *Emerg Infect Dis* 2008; 14:48.
9. Adderson EE, Byington CL, Spencer L, et al. Invasive serotype a *Haemophilus influenzae* infections with a virulence genotype resembling *Haemophilus influenzae* type b: emerging pathogen in the vaccine era? *Pediatrics* 2001; 108:E18.
10. Arnold CJ, Garrigues G, St Geme JW 3rd, Sexton DJ. Necrotizing fasciitis caused by *Haemophilus influenzae* serotype f. *J Clin Microbiol* 2014; 52:3471.
11. Ali RA, Kaplan SL, Rosenfeld SB. Polyarticular Septic Arthritis Caused by *Haemophilus influenzae* Serotype f in an 8-Month-Old Immunocompetent Infant: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Orthop* 2015; 2015:163812.
12. Hoshino T, Hachisu Y, Kikuchi T, et al. Analysis of *Haemophilus influenzae* serotype f isolated from three Japanese children with invasive *H. influenzae* infection. *J Med Microbiol* 2015; 64:355.
13. Farley MM, Stephens DS, Brachman PS Jr, et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults. A prospective, population-based surveillance. CDC Meningitis Surveillance Group. *Ann Intern Med* 1992; 116:806.
14. Langereis JD, de Jonge MI. Invasive Disease Caused by Nontypable

- Haemophilus influenzae. Emerg Infect Dis 2015; 21:1711.
15. Wallace RJ Jr, Baker CJ, Quinones FJ, et al. Nontypable Haemophilus influenzae (biotype 4) as a neonatal, maternal, and genital pathogen. Rev Infect Dis 1983; 5:123.
 16. Briere EC, Rubin L, Moro PL, et al. Prevention and control of haemophilus influenzae type b disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2014; 63:1.
 17. Perinatal pathogen disproportionately isolated from Indigenous women and their neonates. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2016; 56:75.
 18. Hershckowitz S, Elisha MB, Fleisher-Sheffer V. et al. A cluster of early neonatal sepsis and pneumonia caused by nontypable Haemophilus influenzae. Pediatr Infect Dis J 2004; 23:1061.
 19. Лихорадка без очага инфекции у детей. Клинические рекомендации. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России, 2017, 22 с.
 20. Sylvia Yeh, MD. Epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, and treatment of Haemophilus influenzae. 2020 UpToDate, 28 p.
 21. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным с клинической ситуацией. Вакцинопрофилактика часто и длительно болеющих детей. ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ, Общественная организация «Евроазиатское общество по инфекционным болезням», Общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (АВИСПО), 2015, 32 с.
 22. Sheldon L Kaplan, MD. Bacterial meningitis in children older than one month: Clinical features and diagnosis. 2020 UpToDate. 36 p.
 23. Sheldon L Kaplan, MD. Bacterial meningitis in children older than one month: Treatment and prognosis. 2020 UpToDate. 31 p.
 24. Centers for Disease Control and Prevention. Best practices for use of polymerase chain reaction (PCR) for diagnosing Haemophilus influenzae and Neisseria meningitidis disease and public health importance of identifying serotype/serogroup. Available at: <https://www.cdc.gov/meningococcal/laboratory/pcr-guidance-mening-hflu.html> (Accessed on May 14, 2019).
 25. Sylvia Yeh, MD. Prevention of Haemophilus influenzae type b infection. 2020 UpToDate, 25 p.
 26. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. Pediatr Infect Dis J 1993; 12:389.
 27. James P Watt, Lara J Wolfson, Katherine L O'Brien, Emily Henkle, Maria Deloria-Knoll, Natalie McCall, Ellen Lee, Orin S Levine, Rana Hajjeh, Kim Mulholland, Thomas Cherian. Burden of disease caused by Haemophilus influenzae type b in children younger than 5 years: global estimates. www.thelancet.com Vol 374 September 12, 2009

28. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике гемофильной инфекции типа b у детей. Министерство Здравоохранения Российской Федерации, Союз педиатров России, 2016, 22 с.
29. Стандарты эпиднадзора за управляемыми инфекциями. Гемофильная инфекция. ВОЗ, 2018, 18 с.
30. Приказ МЗ КР «О введении иммунизации детей ротавирусной вакциной в Кыргызской Республике» от 06.08.2019 года №817.

Состав рабочей группы

- Шукурова В.К. - к.м.н., заведующая кафедрой детских болезней КГМИПиПК им. С.Б. Даниярова, руководитель группы;
- Ишенанысова Г.С.- директор РЦИ МЗ КР;
- Джолбунова З.К. – д.м.н, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней КГМА им. И.К. Ахунбаева;
- Кадырова Р.М. - д.м.н., профессор, кафедра детских инфекционных болезней КГМА им.И.К. Ахунбаева;
- Чечетова С.В. – к.м.н, доцент кафедры детских инфекционных болезней КГМА им. И.К. Ахунбаева;
- Ырысова М.Б. - к.м.н., доцент кафедры общей и клинической эпидемиологии КГМА им. И.К. Ахунбаева;
- Искакова Д.Т. - заместитель директора по ОЗМиД ОЦСМ Первомайского района г. Бишкек;
- Жумагулова Г.Ж. - заместитель директора РЦИ МЗ КР;
- Малышева М.А. - врач эпидемиолог РЦИ МЗ КР.

Адреса для переписки с рабочей группой:

720040, Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Фрунзе, 535
Республиканский центр иммунопрофилактики
тел: (996-312) 32 30 11

Конфликт интересов

Перед началом работы по созданию данного клинического протокола все члены рабочей группы дали согласие сообщить в письменной форме о наличии финансовых взаимоотношений с фармацевтическими компаниями. Никто из членов авторского коллектива не имел коммерческой заинтересованности или другого конфликта интересов с фармацевтическими компаниями или другими организациями.

Данное клиническое руководство рассмотрено и рекомендовано:
на заседании.

Рецензенты:

1. ФИО
2. ФИО

Все поправки, к представленным рекомендациям, будут опубликованы в соответствующих журналах. Любые комментарии и пожелания по содержанию руководства приветствуются.

Мониторинг внедрения клинического руководства (анализ использования, сбор информации по недостаткам и замечаниям), внесение дополнений и изменений осуществляет ЦРЗиМТ. Обновление версии руководства осуществляется по мере необходимости, по мере появления новых ключевых доказательств по диагностике и лечению столбняка, но не реже 1 раза в 5 лет.

Методология разработки клинических рекомендаций

Цель разработки данного клинического руководства

Представить обновленные и объективно обоснованные рекомендации по профилактике, диагностике и лечению паротитной инфекции. При этом в документ включены рекомендации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) стандарты эпиднадзора за вакциноуправляемыми инфекциями (2017).

Целевые группы: врачи скорой неотложной помощи, врачи общей практики, терапевты, инфекционисты, невропатологи, анестезиологи, реаниматологи, хирурги, травматологи, организаторы здравоохранения.

Методологическая экспертная поддержка

- Джакубекова А.У. – главный специалист УОМПиЛП МЗ КР, к.м.н., доцент;
- Матоморова А.А. – зав.отделом доказательной медицины и медицинских технологий ЦРЗиМТ при МЗ КР

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

**Шкала уровней доказательности и градации рекомендаций SIGN
(Scottish Intercollegiate Guidelines Network)**

1++	Высококачественные мета-анализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском ошибки
1+	Хорошо выполненные мета-анализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с очень низким риском ошибки
1	Мета-анализы, систематические обзоры РКИ или РКИ с высоким риском ошибки
2++	Высококачественные систематические обзоры исследований типа случай-контроль или когортных исследований, либо высококачественные исследования типа случай-контроль, либо когортные исследования с очень низким риском ошибки, предвзятости и с высокой вероятностью выявления связи с причиной
2+	Правильно проведенные исследования типа случай-контроль или когортные исследования с низким риском ошибки, предвзятости и с умеренной вероятностью выявления связи с причиной
2	Исследования типа случай-контроль или когортные исследования с высоким риском ошибки, предвзятости и со значительным риском отсутствия связи с причиной
3	Неаналитические исследования, например, сообщение о случае, серии случаев
4	Мнения экспертов

Критерии оценки диагностических, лечебных, профилактических, реабилитационных медицинских технологий

При включении в клиническое руководство медицинских технологий разработчики в соответствующих разделах протокола должны учитывать показатели, характеризующие:

для методов диагностики:

чувствительность метода — частоту положительных результатов диагностики при наличии заболевания;

- специфичность метода — частоту отрицательных результатов диагностики при отсутствии заболевания;

- прогностическую ценность метода — вероятность наличия заболевания при положительном результате и вероятность отсутствия при отрицательном результате диагностики;

- отношение правдоподобия

- отношение вероятности события при наличии некоего условия к вероятности события без этого условия (например, отношение частоты симптома при наличии болезни к частоте симптома в отсутствие болезни):

для методов профилактики, лечения и реабилитации:

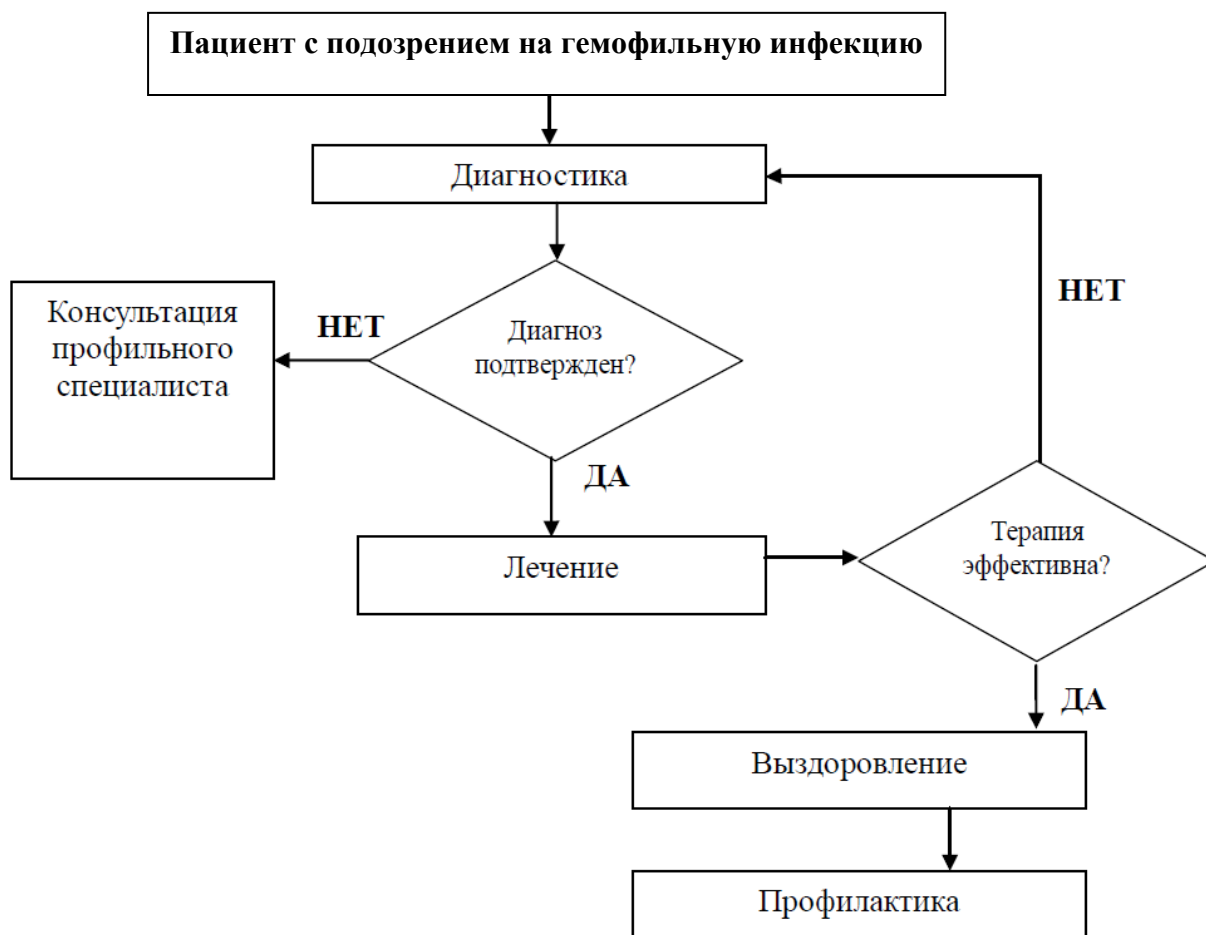
- действенность метода — частоту доказанных положительных результатов профилактики, лечения и реабилитации в искусственно созданных экспериментальных условиях;
- эффективность метода — частоту доказанных положительных результатов профилактики, лечения и реабилитации в условиях клинической практики.

Методы, использованные для формулирования рекомендаций:
консенсус экспертов.

Рейтинговая схема для оценки силы рекомендаций

Сила	Описание
А	По меньшей мере, один мета-анализ, систематический обзор, или РКИ, оцененные, как 1 ⁺⁺ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие устойчивость результатов или группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 1 ⁺ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов
В	группа доказательств, включающая результаты исследований, оцененные, как 2 ⁺⁺ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 1 ⁺⁺ или 1 ⁺
С	группа доказательств, включающая результаты исследований оцененные, как 2 ⁺ , напрямую применимые к целевой популяции и демонстрирующие общую устойчивость результатов; или экстраполированные доказательства из исследований, оцененных, как 2 ⁺⁺
Д	Доказательства уровня 3 или 4; или экстраполированные доказательства, из исследований, оцененных, как 2 ⁺

АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ



Информация для пациента

Гемофильная инфекция

Гемофильная палочка типа b вызывает в основном заболевания ЛОР-органов у детей до 5 лет.

Пути заражения

Заражение происходит воздушно-капельным путем, при кашле, чихании не только от заболевших, но и бессимптомных носителей. Часто это случается при посещении детских учреждений (детский сад, поликлиника) и общественных мест (магазин, аптека, вокзал и т.д.).

Клиническая картина

Гемофильная инфекция типа b, прежде всего, поражает слизистую ЛОР-органов с развитием бессимптомного носительства, назофарингита (насморка, боли в горле), отита (воспаление уха), синусита (пазух носа).

Однако при проникновении возбудителя в кровотоки гемофильная палочка может стать причиной развития гнойных очагов в различных органах и тканях – в надгортаннике (эпиглоттит), легких (пневмония), суставах (артрит), подкожно-жировой клетчатке (целлюлит), мозге (менингоэнцефалит) и крови (сепсис) и, как следствие, летальных исходов.

Пневмония, вызванная гемофильной палочкой типа b, в 60% случаев имеет различные осложнения со стороны сердца и легких.

Гемофильная палочка - *третья по частоте причина* в структуре бактериальных менингитов (после менингококка и пневмококка), отличается наиболее тяжелым течением и плохо поддается лечению. Смертность при тяжелых формах заболевания может достигать 16–20%. У трети больных развиваются судороги, задержка нервно-психического развития, глухота, слепота и др.

Артрит гемофильной этиологии нередко сопровождается остеомиелитом (гнойным расплавлением кости).

Гемофильный сепсис чаще развивается у детей первого года жизни, протекает молниеносно, с токсическим шоком и быстрой гибелью больного.

Группы риска

- Дети до 5 лет, в особенности малыши первого года жизни;
- Часто болеющие дети, с ЛОР-патологией;
- Дети, имеющие сопутствующую патологию нервной, дыхательной или сердечно-сосудистой системы;
- Иммунокомпromетированные (ослабленные) дети, с кохлеарными имплантатами, планирующие трансплантацию, на гемодиализе;

Лечение

К сожалению, даже вовремя начатая антибактериальная терапия при тяжелых формах гемофильной инфекции оказывается малоэффективной и может заканчиваться смертельным исходом вследствие устойчивости возбудителя к антибиотикам.

Эффективные меры защиты

Благодаря вакцинации против гемофильной инфекции типа b показатель заболеваемости всеми формами инфекции в развитых странах, где проводится плановая иммунизация, снизилась на 85-98%. Вакцины инактивированные «убитые», т.е. не содержащие живые микроорганизмы, направлены на формирование защитного ответа. Введение внутримышечно.

Для формирования защиты от инфекции используются такие комбинированные вакцины:

- против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции типа b.
- против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гепатита В, гемофильной инфекции типа b.

Традиционная вакцинация

Вакцинация проводится с 3 месяцев.

Выбор вакцины, количество доз, интервалы определяется врачом согласно инструкции к препаратам.

Первичная вакцинация	Ревакцинация
Начало вакцины до 6 мес: три прививки на первом году жизни	Одна прививка через 1 год после проведения первичной вакцинации
Начало вакцины с 7-12 мес: три прививки на первом году жизни	Одна прививка через 1 год после проведения первичной вакцинации
Дети старше 1 года прививаются однократно	Не требуется
После 5 лет иммунизация, как правило, не проводится	Не требуется

Экстренная вакцинация

Не проводится