

## Нейроинфекции гемофильной этиологии у детей

*Астапов А. А.*

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г. Минск, Республика Беларусь*

**Реферат.** В статье представлена заболеваемость гемофильными инфекциями типа *b* (хиб) в конце XX — начале XXI в. в г. Минске с описанием клиники, данных различных методов лабораторной диагностики и стартового лечения. Нейроинфекции гемофильной этиологии встречаются у детей до 5 лет (90 %) и не имеют клинических отличий от гнойных менингитов другой этиологии. Установлено, что с 1969 г. по 2014 г. в г. Минске наблюдалось 89 пациентов с пиком заболеваемости в 2000–2009 гг.

Стартовое лечение гемофильных нейроинфекций пенициллином было не эффективным у 91,4 % пациентов, что потребовало замены антибактериальной терапии. По данным определения чувствительности гемофильных палочек к антибиотикам проводилась замена терапии на цефалоспорины 3-го поколения, когда смена лечения проводилась только у 54,5 % пациентов на другие антибиотики.

**Ключевые слова:** гемофильная инфекция, диагностика, эффективность стартового лечения, нейроинфекции, ЦФ-3 поколения.

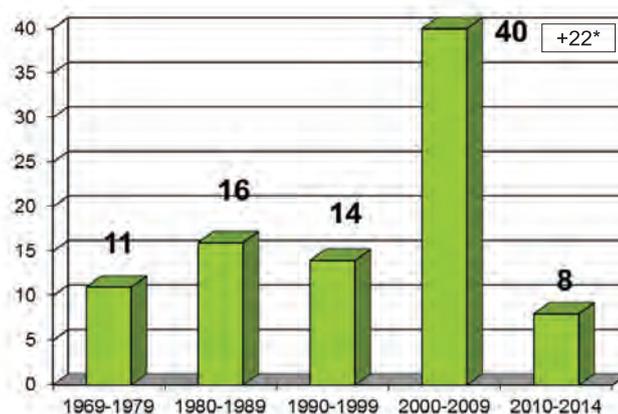
**Введение.** По клиническим проявлениям у людей гемофильная инфекция подразделяется на инвазивные и неинвазивные. Инвазивные формы потенциально смертельные и могут проявляться в виде нейроинфекции, эпиглоттита, сепсиса, остеомиелита, пневмонии, целлюлита [1, 2, 3]. К неинвазивным относятся синуситы, средний отит, обострение бронхолегочных заболеваний и здоровое носительство.

Подъем заболеваемости менингококковой инфекцией в конце XX — начале XXI в. привел к усовершенствованию методов диагностики, лечения и профилактики менингитов различной этиологии. В структуре гнойных менингитов до сих пор не уточнена роль гемофильной палочки. Изучению особенностей клиники, диагностики и лечения менингитов гемофильной этиологии посвящена данная публикация.

**Цель работы** — изучение клинического значения диагностики нейроинфекций гемофильной этиологии с анализом эффективности стартового лечения с использованием различных антибиотиков положены в основу данной публикации.

**Материалы и методы.** Заболеваемость нейроинфекциями гемофильной этиологии в г. Минске начала регистрироваться с 1969 г., когда начался подъем заболеваемости менингококковой инфекцией и стали больше внимания уделять разработке методов диагностики и лечения гнойных менингитов. Количество пациентов с гнойными менингитами гемофильной этиологии, лечившихся в Минской городской инфекционной больнице до 1986 г., а в последующем в Детской инфекционной клинической больнице г. Минска представлена на рисунке 1.





\* Эпиглоттиты гемофильной этиологии.

**Рисунок 1 — Динамика заболеваемости инвазивными формами гемофильной инфекции (абсолютное количество) каждые 10 лет в г. Минске**

Как можно отметить с 1969 по 2000 г., т. е. за 31 год XX в. заболеваемость наблюдалась у 41 пациента. Однако в первом десятилетии XXI в. произошел значительный подъем заболеваемости. При этом с 2002 г. начали регистрироваться и заболевания в виде эпиглоттита, которые не встречались в предыдущие годы. За эти годы зарегистрировано 40 пациентов с гемофильными нейроинфекциями и 22 пациента с эпиглоттитами. Все это было предвестником эпидемии гемофильной инфекции, как было в других странах в предыдущие годы. Такой подъем заболеваемости послужил основанием для внедрения вакцинации против гемофильной инфекции в г. Минске с конца 2008 г. и с 2010 г. начали встречаться единичные случаи заболевания. Нами за 45 лет наблюдалось 89 случаев нейроинфекции гемофильной этиологии, из них 53 (59,6 %) мальчиков и 36 (40,4 %) девочек.

**Таблица 1 — Возрастная структура заболевших гемофильными нейроинфекциями**

Возраст	XX в.		XXI в.		Всего	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
До года	9	21,9 ± 14,6	9	18,8	18	20,2 ± 9,7
1–2 года	17	41,5 ± 12,3	13	27,1 ± 12,8	30	33,7 ± 8,6
2,1–3 года	7	17,1	12	25,0 ± 13,1	19	21,4 ± 9,7
3,1–5 лет	2	4,9	11	22,9 ± 13,1	13	14,6 ± 10,2
>5 лет	6	14,6	3	6,2	9	10,1 ± 10,6
Итого	41	100	48	100	89	100

Как можно отметить из полученных данных практически у 90 % пациентов заболевания гемофильными нейроинфекциями наблюдались в возрасте до 5 лет, но чаще в возрасте от года до двух лет (33,7 ± 8,6 %).

Из 89 пациентов умерло 2 (2,2 %) ребенка. По литературным данным, летальность от гемофильных нейроинфекций составляет от 1 до 70 % [4, 5, 6].

**Результаты и их обсуждение.** При адекватной оценке анамнестических данных, клиники и правильной проверке менингеальных симптомов диагнозов гнойного менингита не представляет затруднений. Однако, как показывает анализ карт пациентов, диагностические ошибки совершаются не только на догоспитальном этапе, но и в условиях стационара.

**Таблица 2 — Сроки госпитализации пациентов с гемофильными нейроинфекциями**

Сутки госпитализации	Время госпитализации					
	XX в.		XXI в.		Всего	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
1	8	19,5 ± 14,0	24	50 ± 10,4	32	35,9 ± 8,5
2	12	29,2 ± 13,7	8	16,7 ± 14,1	20	22,5 ± 9,6

Сутки госпитализации	Время госпитализации					
	XX в.		XXI в.		Всего	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
3	4	9,8 ± 17,2	13	27,1 ± 12,8	17	19,1 ± 9,8
4	5	12,2 ± 16,3	3	6,2 ± 15,6	8	9,0 ± 10,8
>4	12	29,3 ± 13,7	—	—	12	13,5 ± 11,9
Итого	41	100	48	100	89	100

В XX в. практически каждый третий пациент поступал на 5-е сутки и позже проведя несколько дней не только дома, но и в других стационарах, где им проводились люмбальные пункции и только после этого с диагнозом гнойный менингит переводились в инфекционные стационары г. Минска. Такие показатели свидетельствовали об отсутствии настороженности педиатров по нейроинфекциям не только врачей участковой сети, но и педиатрических стационаров.

Клинические проявления гнойных менингитов, в том числе и гемофильной этиологии, имеют сходные проявления. Это прежде всего острое начало заболевания с высокой температурой, головной болью, вялостью, повторной рвотой без дисфункции кишечника, появлением менингеальных и очаговых симптомов при развитии клиники менингоэнцефалита (таблица 3).

Важным клиническим симптомом является наличие головной боли у пациентов. Выявить ее не удается у детей до 1,5–2 лет (48 пациентов) из-за возрастных особенностей, а таких пациентов была половина (46,1 %). Однако, не учитывается ряд клинических тонкостей, присущих не только гнойным менингитам, но и гемофильным в том числе. Прежде всего следует отметить наличие респираторного синдрома, который наблюдался у 23 из 89 пациентов (25,8 ± 9,3 %) и который предшествовал гипертермическому синдрому. У всех наблюдалась вялость и сонливость, но этот синдром клинически трудно описать, и он является субъективной оценкой состояния ребенка со стороны матери и врача. Следует обратить внимание на степень выраженности различных симптомов при инвазивных формах гемофильных нейроинфекций. Так, на догоспитальном этапе температура до 38 °С была у 18 из 89 (20,2 ± 9,7 %) пациентов, от 38 до 39 °С — у 41 (46,1 ± 7,8 %) и у 30 (33,7 ± 8,6 %) температура свыше 39 °С. Таким образом на догоспитальном этапе у каждого пятого пациента с гемофильной нейроинфекцией была субфебрильная температура, что затрудняло клиническую диагностику заболевания. Практически постоянным синдромом была рвота у 75 (84,3 ± 4,2 %) из 89 пациентов, которую оценивали как проявление интоксикации, а не кишечной инфекции, так как диагноз последней предполагался только у 5 (5,6 %) пациентов.

Таблица 3 — Клинические проявления нейроинфекций гемофильной этиологии

Клинические симптомы	Показатель	XX в.		XXI в.		Всего	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Температура в первый день болезни	<38	10	24,4	8	16,7	18	20,2 ± 9,7
	38–39	15	36,6	26	57,2	41	46,1 ± 7,8
	>39	16	39,0	14	29,1	30	33,7 ± 8,6
Рвота	Дома	36	87,8	39	81,2	75	84,3 ± 4,2
	В стационаре	23	56,1	28	58,3	51	57,3 ± 6,9
Вялость	—	22	53,7	46	95,8	68	76,4 ± 5,1
Сонливость	—	20	48,8	20	41,7	40	44,9 ± 7,9
Потеря сознания	—	19	46,3	7	14,6	26	29,2 ± 9,1
Очаговая симптоматика	—	13	31,7	35	72,9	48	53,9 ± 7,2
Судороги	—	7	17,1	5	10,4	12	13,5 ± 10,3
Менингеальные симптомы	Отрицательные	2	4,9	3	6,2	5	5,6
	Сомнительные ↑	7	17,1	17	35,4	24	26,9 ± 9,2
	Положительные ↑	23	56,0	25	52,1	48	53,9 ± 7,2
Выбухание родничка	48 пациентов	9	18,7	6	12,5	15	31,2 ± 8,6
Геморрагическая сыпь	—	6	14,6	5	10,4	11	12,4 ± 10,4



Окончание табл. 3

Клинические симптомы	Показатель	XX в.		XXI в.		Всего	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Дисфункция кишечника	—	1	2,4	4	8,3	5	5,6
Катаральные явления	—	9	21,9	14	29,2	23	25,8 ± 9,3

Довольно часто в клинической картине гемофильных нейроинфекций выявлялась очаговая симптоматика со стороны нервной системы (53,9 ± 7,2 %) с потерей сознания (29,2 ± 9,1 %) и судорогами у каждого десятого пациента как дома, так и в стационаре (13,5 ± 10,3 %).

Классические менингеальные симптомы не всегда отчетливо выявлялись даже во время госпитализации в стационар. Как видно из таблицы 3, положительные менингеальные симптомы выявлены у 48 (53,9 ± 7,2 %) пациентов, т. е. практически у половины пациентов, сомнительные у 24 (26,9 ± 9,2 %) и оценивались как отрицательные у 17 (19,2 ± 11,5 %).

С учетом клинической симптоматики диагноза гемофильных нейроинфекций у обследованных пациентов распределялись следующим образом: менингоэнцефалиты 51 (57,3 ± 6,9 %) и гнойные менингиты у 38 (42,7 ± 8,0 %) пациентов.

Проведенный анализ симптоматики указывает на трудности клинической диагностики гемофильной нейроинфекции.

#### *Программа лабораторного обследования пациентов с гемофильными нейроинфекциями*

Обследование пациентов проводилось при подозрении на нейроинфекцию по программе диагностики менингитов менингококковой этиологии:

- 1) общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, общий анализ мочи;
- 2) биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, билирубин, АлАт, АсАт, тимоловая проба, С-реактивный белок);
- 3) люмбальная пункция с определением цитоза, клеточного состава, белка в ликворе, глюкозы, хлоридов;
- 4) бактериоскопия ликвора и «толстой капли» крови на менингококк;
- 5) посев ликвора и крови на питательные среды для выделения менингококка;
- 6) посев крови на стерильность и среды для выделения гемофильной палочки;
- 7) латекс-агглютинация с ликвором для обнаружения антигенов менингококка, пневмококка, гемофильной палочки;
- 8) коагулограмма;
- 9) ЭКГ и/или энцефалограмма;
- 10) компьютерная томография головного мозга (по необходимости);
- 11) УЗИ головного мозга при открытом большом родничке.

Данные обследования пациентов сравнивали с минимальными и максимальными возрастными показателями эритроцитов, гемоглобина, лейкоцитов и лейкоцитарной формулы крови при поступлении в стационар в первые 3–4 дня болезни [7] (таблица 4).

Таблица 4 — Общий анализ крови при гемофильных нейроинфекциях

Показатель	Всего						Итого
	Снижено		Норма		Повышено		
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	19	22,6 ± 9,8	55	65,5 ± 6,4	10	11,9 ± 10,8	84
Гемоглобин, г/л	33	37,9 ± 8,4	53	60,9 ± 6,7	1	1,2	87
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	8	9,2 ± 10,9	21	24,1 ± 9,6	58	66,7 ± 6,2	87
Нейтрофилы, %	—	—	13	14,9 ± 10,0	74	85,1 ± 4,2	87
Лимфоциты, %	70	80,4 ± 4,7	14	16,1 ± 10,2	3	3,5	87
Тромбоциты, ×10 <sup>6</sup> /л	16	24,2 ± 11,0	49	74,2 ± 6,2	1	1,6	66
СОЭ, мм/ч	—	—	17	19,1 ± 9,8	72	80,9 ± 4,6	89

Как можно отметить из полученных данных, содержание эритроцитов у 2/3 пациентов с гемофильными нейроинфекциями было нормальным, но у каждого пятого было сниженным и у каждого



десятого было повышено. Содержание гемоглобина также было преимущественно в пределах нормы (60,9 % ± 6,7), но у 37,9 ± 8,4 % его уровень был снижен.

Содержание лейкоцитов в периферической крови у пациентов было повышенным у 77,5 ± 7,5 % в XX в. по сравнению с 52,2 ± 9,8 % в XXI в. ( $p < 0,002$ ), но у 8 (9,2 %) пациентов, т. е. у каждого десятого, регистрировалось низкое содержание лейкоцитов в крови при поступлении в стационар, вплоть до лейкопении. Выраженные изменения были со стороны нейтрофилов (85,1 ± 4,2 % пациентов) без различий в XX и XXI вв.

Содержание лимфоцитов было снижено у 80,4 ± 4,7 % пациентов. Изменений в содержании эозинофилов моноцитов в периферической крови у пациентов с нейроинфекциями гемофильной этиологии не было. Содержание тромбоцитов было в пределах нормальных показателей (74,2 ± 6,2 %) и лишь у каждого четвертого их содержание было снижено. СОЭ было увеличено у 80,9 ± 4,6 % пациентов.

Таким образом, у пациентов с нейроинфекциями гемофильной этиологии выявляются разнонаправленные изменения со стороны общего анализа крови. При этом клиницистам в каждом конкретном случае нужно обращать внимание на выраженность нейтрофиллеза (85 ± 4,2 %) с увеличением палочкоядерных клеток свыше 15 % (67,8 ± 6,1 %), повышением СОЭ у 80,9 ± 4,6 %, лимфопении у (80,4 ± 4,7 %) и лейкоцитоза у 66,7 ± 6,2 %.

Люмбальная пункция пациентам с менингитами гемофильной этиологии выполнялась преимущественно в первые 2 ч после поступления в стационар (таблица 5).

Таблица 5 — Сроки проведения люмбальной пункции

Срок	XX в.	XXI в.	Всего
В первые 2 ч	19 (46,3 ± 11,8 %)	34 (73,9 ± 7,5 %)	53 (60,9 ± 6,7 %)
До 12 ч	8 (19,5 %)	9 (19,6 %)	17 (19,6 ± 9,9 %)
До 24 ч	8 (19,5 %)	3 (6,5 %)	11 (12,6 ± 10,5 %)
После 24 ч	6 (14,7 %)	—	6 (6,9 %)
Итого	41 пациент	46	87

В соответствии с полученными данными, в XXI в. не было пациентов, которым проводили люмбальную пункцию после суток от момента госпитализации и лечения. Следовательно, в XXI в. диагностика менингитов в стационарах улучшилась, так как в течение первых двух часов от момента госпитализации пунктировано 73,9 ± 7,5 % пациентов по сравнению с 46,3 ± 11,8 % в XX в. ( $p < 0,05$ ).

Таблица 6 — Изменения со стороны ликвора при гемофильных нейроинфекциях

Изменения								
Цитоз (10 <sup>6</sup> /л)			Содержание белка (г/л)			Содержание глюкозы (ммоль/л)		
Интервал	n	%	Интервал	n	%	Интервал	n	%
10–1000	9	10,4	<0,46	9	10,8	<2,5	43	57,3 ± 7,5
1000–5000	44	51,2 ± 7,5	0,46–1,0	35	42,2 ± 8,3	2,5 ± 3,5	22	29,3 ± 9,9
>5 · 10 <sup>3</sup>	33	38,4 ± 8,5	>1,0	39	43,0 ± 8,0	>3,5	10	13,4 ± 11,3
Итого	86	100 %	Итого	83		Итого	75	

Как можно отметить из полученных данных, при нейроинфекциях гемофильной этиологии у 89,6 ± 9,5 % цитоз превышал 1000 клеток в 1 мкл и был представлен сегментоядерными нейтрофилами (таблица 6).

Уровень белка в ликворе был также повышен практически у всех пациентов (85,2 ± 3,6 %). Содержание глюкозы было снижено у половины обследованных (57,3 ± 7,5 %) и лишь у 29,3 ± 9,9 % было в пределах нормы.

Таким образом, изменения со стороны ликвора соответствовали данным при гнойных менингитах другой этиологии и не представлялось возможным предполагать этиологию гнойного менингита.



В связи с отсутствием опорных клинических и лабораторных данных за этиологию гнойного менингита и преобладанием менингококка в этиологической структуре гнойных менингитов в г. Минске использовалась программа диагностики гнойных менингитов менингококковой этиологии.

Комплексное обследование пациентов включало посевы ликвора и крови на питательную среду для выделения менингококка, а с 2007 г. и гемофильной палочки, бактериоскопическое исследование «толстой» капли крови и ликвора с окраской по Граму для обнаружения микрофлоры и посев слизи из носоглотки на менингококк, а также реакция латекс-агглютинации с ликвором для экспресс-диагностики менингококка, пневмококка и гемофильной палочки и метод ПЦР для выявления генов указанных выше возбудителей.

Таблица 7 — Результаты микробиологического обследования пациентов с гнойными менингитами гемофильной этиологии

Метод	Среда обследования					
	Ликвор			Кровь		
	Количество обследований	+	%	Количество обследований	+	%
Бактериологический	88	84	95,4 ± 2,2	60	42	70,0 ± 5,9
Бактериоскопический	78	67	85,9 ± 3,9	55	24	43,6 ± 6,7

Примечание. «+» — положительный результат.

Как можно отметить из полученных данных, самый высокий процент выделения *Haemophilus influenzae* наблюдался при посеве ликвора на среду для выделения менингококка. Внедрение метода ПЦР и латексагглютинации расширили возможности диагностики нейроинфекций гемофильной этиологии. У 70 % обследованных пациентов возбудитель выделялся и из крови, что было достоверно реже, чем при исследовании ликвора ( $p < 0,001$ ).

Бактериоскопическое исследование ликвора и крови позволило в первые часы заподозрить гемофильную этиологию нейроинфекции. Во всех случаях обнаружения возбудителя они описывались как полиморфные, грамотрицательные палочки.

Гемофильные палочки в крови бактериоскопически и бактериологически обнаруживались одновременно только у 16 (28,8 %) из 60 пациентов, у которых бактериологически была выделена гемофильная палочка.

При посеве ликвора на менингококк и/или стерильность удается подтвердить и этиологию гемофильной нейроинфекции. Необходимо использовать комплексную программу обследования пациентов при подозрении на нейроинфекцию. Перспективно внедрение современных методов, а именно: ПЦР, латекс-агглютинации и др. Однако до настоящего времени бактериологический метод является «золотым» стандартом для практической работы, так как позволяет определять чувствительность гемофильной палочки к антибиотикам для коррекции этиотропного лечения.

Выбор антибиотика для стартового этиотропного лечения гнойных нейроинфекций является сложной проблемой, из-за отсутствия клинических и лабораторных данных различий при менингитах различной этиологии;

При оценке эффективности лечения учитывали количество пациентов с заменой антибиотика и антибиотик окончания лечения (таблица 8).

Таблица 8 — Эффективность терапии антибиотиками нейроинфекций гемофильной этиологии в XX в.

Антибиотик	Стартовый антибиотик	Количество пациентов с заменой антибиотика	Процент	Антибиотик окончания лечения
Пенициллин	35	32	91,4	—
Левомецетин	2	1	—	19 (48,7 %)
Торцефаксин	1	1	—	—
Роцефин	1	1	—	4
Цефазолин	—	—	—	3



Окончание табл. 8

Антибиотик	Стартовый антибиотик	Количество пациентов с заменой антибиотика	Процент	Антибиотик окончания лечения
Цефотаксим	—	—	—	2
Нетромицин	—	—	—	2
Ампициллин	—	—	—	2
Медоцеф	—	—	—	1
Ампиокс	—	—	—	1
Амикацин	—	—	—	1
<i>n</i>	39	35		35

Можно отметить, что из полученных данных в XX в. стартовым антибиотиком был пенициллин у 35 (89,1 %) пациентов, у двух — левомецетин, по одному пациенту с назначением торцефаксима и роцефина и у двух пациентов было комбинированное лечение двумя антибиотиками.

В XX в. стартовое лечение пенициллином у 91,4 % пациентов не дало эффекта и приходилось использовать другие антибиотики у 35 из 39 пациентов. В 19 случаях из 39 (48,7 %) был левомецетин-сукцинат, который вводился парентерально и которым заканчивали лечение, 9 (23,1 %) пациентам лечение заканчивали цефалоспорины III поколения.

Так, 15 пациентам для долечивания назначали 3 антибиотика и 4 пациентам — свыше трех антибактериальных препаратов. Наиболее часто получали эффект от левомецетина-сукцината, который редко использовали для стартового лечения. Это связано с тем, что ведущей этиологической причиной гнойных менингитов в XX в. был менингококк. Так, за эти годы нейроинфекцией менингококковой этиологии в г. Минске переболело 1328 детей, а пациентов с менингитами гемофильной этиологии были всего 41. Естественно, что при поступлении пациентов с клиникой гнойного менингита, прежде всего предполагали о менингококковой этиологии заболевания, и по стандартам лечения в те годы использовали пенициллин. Однако монотерапия пенициллином дала эффект лишь у трех (8,6 %) пациентов. У многих пациентов при лечении пенициллином на 4–5-й день лечения наблюдался подъем температуры до фебрильных цифр, что косвенно указывало на отсутствие эффекта от лечения пенициллином и возникал вопрос о замене лечения, тем более, что состояние пациентов не улучшалось, а высокая температура сохранялась неделями. Так, лихорадка до 3 дней была у 10 (25 %) пациентов, до 7 суток у 6 (15 %), от 7 до 14 дней — у 11 (27,5 %) и свыше двух недель — у 13 (32,5 %).

В XXI в., в связи с ростом летальности от инвазивных форм пневмококковой инфекции до 20 % и снижением эффективности пенициллина при лечении менингококковой инфекции и данных определения чувствительности к антибиотикам, было решено перейти на стартовое лечение гнойных менингитов цефалоспорины III поколения. Как видно из полученных данных, в XXI в. не использовался пенициллин для лечения гнойных менингитов гемофильной этиологии.

В таблице 9 приведены стартовые антибиотики, которые назначались в XXI в. и их эффективность.

Таблица 9 — Стартовая терапия гемофильных нейроинфекций в XXI в.

Антибиотик	Стартовый антибиотик	Замена антибактериальной терапии ( <i>n</i> )	Процент замены	Препарат окончания лечения ( <i>n</i> )
Роцефин	28	15	53,6	3
Клафоран	14	8	53,8	—
Максипим	2	1	—	—
Всего	44	24	54,5	—
Левомецетин-сукцинат	—	—	—	5
Меронем	—	—	—	4
Тивомер	—	—	—	2
Ванкомицин	—	—	—	2
Амикацин	—	—	—	1



Окончание табл. 9

Антибиотик	Стартовый антибиотик	Замена антибактериальной терапии (n)	Процент замены	Препарат окончания лечения (п)
Тиенам	—	—	—	1
Цефалоспорины	—	—	—	2
Всего	—	—	—	20

*Примечание.* В разработку не брались трое пациентов, которым назначали два антибиотика с момента госпитализации и два пациента, которые были переведены в другой стационар во 2-й день болезни.

В XXI в. основными антибиотиками стартового лечения были цефалоспорины III поколения: цефтриаксон (роцефин — 18 пациентов и отечественный препарат цефтриаксон — 10 пациентов), клафоран (14 пациентов), максипим (2 пациента). Как можно отметить из полученных данных, практически у половины пациентов наблюдался эффект от монотерапии цефалоспорином III поколения. При анализе антибиотиков, которыми заканчивали лечение, установлено, что 5 пациентам назначали левомицетин-сукцинат, 4 — меронем, 3 — роцефин (цефтриаксон или амикацин, двум — ванкомицин или тивомер и одному — тиенам и фортум.

Нами дискодиффузионным методом проанализировано состояние чувствительности гемофильной палочки к антибиотикам, циркулировавшей среди пациентов с гемофильной нейроинфекцией в XXI в. (таблица 10).

В XXI в. использовался более широкий спектр антибиотиков, появившихся на белорусском рынке в это время, в частности цефалоспорины, но применялись и антибиотики, использовавшиеся в XX в.

Таблица 10 — Чувствительность к антибиотикам *Haemophilus influenzae* в XXI в., вызывавших нейроинфекции

Антибиотик	Всего культур	Чувствительных		Устойчивых	
		n	%	n	%
Ампициллин	33	26	78,8	7	21,2
Амикацин	31	23	74,2	8	25,8
Бензилпенициллин	26	16	61,5	10	38,5
Ванкомицин	25	11	44,0	14	56,0
Карбенициллин	28	24	85,7	4	14,3
Левомицетин	38	36	94,7	2	5,3
Меронем	19	18	94,7	1	5,3
Импипенем	27	24	88,8	3	11,2
Нетилмицин	26	26	100	—	—
Офлоксацин	32	32	100	—	—
Тобрамицин	24	23	95,8	1	4,2
Цефуросим	31	26	83,9	5	16,1
Цефепим	16	14	87,5	2	12,5
Цефотаксим	23	19	82,6	4	17,4
Цефтазидим	26	22	84,6	4	15,4
Цефтриаксон	25	21	84,0	4	16,0
Ципрофлоксацин	29	29	100	—	—

Таким образом, в XXI в. 100%-я чувствительность выявлена к нетромицину, офлоксацину и ципрофлоксацину. Последние два антибиотика могут использоваться только в исключительных случаях, когда предполагаемый эффект от их применения теоретически может превышать клинический эффект над побочным действием.

Выявлена высокая чувствительность к левомицетину и меронему, которые, возможно, необходимо будет внести в обновленные стандарты и протоколы в ближайшее время. Устойчивость к цефалоспорином колеблется от 12,5 до 17,4 %, т. е. появляются резистентные штаммы *Haemophilus influ-*



*enzae* и при использовании этих антибиотиков можно потерять драгоценное время в лечении пациентов.

Следовательно, стартовое назначение антибиотиков зависит от предполагаемой этиологии и чувствительности выделяемых возбудителей к антибиотикам.

**Заключение.** На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. В г. Минске заболеваемость гнойными менингитами гемофильной этиологии начала регистрироваться с 1969 г. с пиком заболеваемости в 2000–2009 гг.
2. Заболевания гемофильными нейроинфекциями встречается преимущественно у детей до 5 лет (90 %), но чаще всего в возрасте от года до 2 лет ( $33,7 \pm 8,6$  %).
3. По клиническим данным не представляется возможным предположить гемофильную этиологию нейроинфекции.
4. Изменения со стороны общего анализа крови и ликвора характеризуются изменениями, наблюдаемыми и при гнойных нейроинфекциях другой этиологии.
5. Для бактериологической диагностики гнойных менингитов необходимо производить не только исследование ликвора, но и крови, так как у 70 % пациентов из крови была выделена гемофильная палочка.
6. Антибиотиками для лечения пациентов с инвазивными формами гемофильной инфекции должны быть цефалоспорины III поколения.

### Литература

1. Горбунов, С. Г. Роль *Haemophilus influenzae* в инфекционной патологии у детей / С. Г. Горбунов, А. В. Горелов // Рос. педиатрический журнал. — 2002. — № 2. — С. 28–31.
2. Острая пневмония, вызванная *Haemophilus influenzae* и осложненная плевритом / А. А. Астапов [и др.] // Здоровоохранение. — 2003. — № 3. — С. 53–54.
3. Клиника, диагностика и лечение Hib-менингита у детей / Ю. Я. Венгеров [и др.] // Инф. болезни. — 2007. — № 4. — С. 32–36.
4. Hib-инфекция и ее актуальность для здравоохранения Российской Федерации // А. В. Спирихина [и др.] / Инф. болезни. — 2005. — Т. 1. — № 1. — С. 9–13.
5. Актуальные проблемы диагностики и лечения больных бактериальными гнойными менингитами / Ю. Я. Венгеров [и др.] // Лечащий врач. — 2007. — № 9. — С. 31–36.
6. Wenger, G. *Haemophilus influenzae* b (Hib) assesment of the disefse burden-stafies in progress / WHO/EURO document/ SMOS 01 01 02/9. — 20 October, 1998.
7. Климкович, М. И. Клинико-диагностическое значение показателей периферической крови у детей: учеб.-метод. пособие / М. И. Климкович, Т. И. Козарезова. — Минск, 2008. — 28 с.

## Neuroinfections caused by Invasive *Haemophilus influenzae* type b in children

*Astapov A. A.*

*Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus*

The article presents the incidence of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) infection in the late XX and early XXI centuries in Minsk with a description of the clinical features, effectiveness of differrent laboratory methods and initial treatment. CNS infections caused by Hib mostly occur in children under 5 years old (90 %) and have no clinical differences from other bacterial meningitis. It was found that from 1969 to 2014 there were 89 of such patients in Minsk with a peak incidence in 2000–2009.

Initial treatment of this infection with penicillin was effective only in 91.4 % of patients and required replacement of antibiotic. Antibiotic susceptibility of Hib was determined and therapy was replaced to 3rd generation cephalosporins, but in 54.5 % of patients to other antibiotics.

**Keywords:** *Haemophilus influenzae* type b infection, diagnostics, effectiveness of initial treatment, the 3<sup>rd</sup> generation cephalosporins for treatment of bacterial meningitis.

*Поступила 24.06.2021*

