



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕЧЕНИЯ НЕИНВАЗИВНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ПАЛОЧКОЙ ТИПА В И НЕТИПИРУЕМЫМИ ШТАММАМИ, У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

Е.А. Ситкина¹, Т.В. Антонова¹, О.В. Горчакова¹, Н.В. Сабадаш¹, С.Л. Николаенко¹, Д.А. Лиознов^{1,2}

¹ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

² Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

Comparative characteristics of the clinical course of non-invasive haemophilus influenzae infection caused by type B and non-typeable strains in hospitalized children

E.L. Sitkina¹, T.V. Antonova¹, O.V. Gorchakova¹, N.V. Sabadash¹, S.L. Nikolaenko¹, D.A. Lioznov^{1,2}

¹ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

² Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: клиническая характеристика неинвазивных вариантов гемофильной инфекции, вызванных палочкой типа b (Hib) и нетипируемыми штаммами *H. influenzae* (NTHi) у детей.

Материалы и методы: проведён анализ историй болезни детей, госпитализированных в Детскую городскую клиническую больницу № 5 им. Н.Ф. Филатова (Санкт-Петербург) с 2002 по 2023 г. В исследование включены 62 пациента (от 1 месяца до 16 лет) с неинвазивными вариантами верифицированной гемофильной инфекции: 25 больных Hib-инфекцией и 37 детей с NTHi-инфекцией. Верификация осуществлялась бактериологическим методом (посев мазка из носоглотки, мокроты, отделяемого из ЛОР-очагов).

Результаты: у части пациентов процесс ограничивался острым респираторным заболеванием (Hib-инфекция – 8 %, NTHi-инфекция – 21 %). Внебольничная пневмония (Hib-инфекция – 32 %, NTHi-инфекция – 30 %) развивалась преимущественно у детей до 24 месяцев (79 %) вне зависимости от этиологии; острую дыхательную недостаточность I–III степени регистрировали у 84 % пациентов с пневмонией. Среди поражений ЛОР-органов (Hib-инфекция – 60 %, NTHi-инфекция – 49 %) преобладал пансинусит (42 %); мастоидит и отит выявлены в 2 случаях Hib-инфекции. Большинство пациентов (76 %) с поражением ЛОР-органов госпитализированы на 7–21-й день болезни. Значимых различий в возрасте больных между группами Hib и NTHi не установлено. На догоспитальном этапе этиотропную терапию получали 10 из 62 детей; назначение пенициллинов было неэффективным у большинства пациентов. Клинический эффект достигался при назначении цефалоспоринов II–III поколения.

Заключение: варианты гемофильной инфекции, вызванные Hib и NTHi, характеризуются сходными проявлениями, торпидным течением с умеренной интоксикацией, преимущественно у детей раннего возраста. Поздние лабораторная верификация и госпитализация,

Abstract

Aim: To clinically characterize non-invasive forms of *Haemophilus influenzae* infection caused by type b (Hib) and non-typeable strains (NTHi) strains in children.

Materials and methods: We analyzed medical records of children hospitalized at Children's City Clinical Hospital No. 5 named after N.F. Filatov (Saint Petersburg) from 2002 to 2023. The study included 62 patients (aged 1 month to 16 years) with verified non-invasive forms of *H. influenzae* infection: 25 children with Hib infection and 37 with NTHi infection. Verification was performed using bacteriological methods (cultures of nasopharyngeal mucus, sputum, and discharge from ENT foci).

Results: In some patients, the process was limited to acute respiratory infection (Hib: 8 %; NTHi: 21 %). Pneumonia subsequently developed (Hib: 32 %; NTHi: 30 %) or purulent ENT foci (Hib: 60 %; NTHi: 49 %). Pneumonia predominantly affected children under 24 months (79 %), regardless of etiology; acute respiratory failure of grades I–III was recorded in 84 % of patients with pneumonia. Among ENT focal infections, pansinusitis predominated (42 %); mastoiditis and otitis were identified in 2 cases of Hib infection. Most patients (76 %) with ENT involvement were hospitalized between days 7 and 21 of illness. No significant age differences were found between the Hib and NTHi groups. Prehospital targeted therapy was administered to 10 of 62 children; penicillins were ineffective in most cases, whereas II-III generation cephalosporins were effective.

Conclusion: Forms of *H. influenzae* infection caused by Hib and NTHi are characterized by similar manifestations, an indolent course with moderate systemic toxicity, and involvement of young children. Late presentation and diagnosis, along with inadequate prehospital antibiotic therapy, lead to severe disease progression and risk of progression to invasive disease.

неадекватная антибиотикотерапия на госпитальном этапе обуславливают тяжёлое течение заболевания и риск трансформации в инвазивные формы.

Ключевые слова: *Haemophilus influenzae*, нетипируемые штаммы, Hib, гемофильная инфекция, неинвазивные варианты, дети, пневмония, синусит, отит.

Введение

Инвазивные (генерализованные) варианты гемофильной инфекции, вызванные *Haemophilus influenzae* типа b (Hib), остаются важной медицинской проблемой, угрожающей жизни детей младшего возраста [1]. В настоящее время существенно меняются ведущие варианты возбудителя и география распространения инвазивных форм инфекции, что обусловлено эффектом вакцинопрофилактики Hib-инфекции. В странах с высоким охватом вакцинацией заболеваемость инвазивными вариантами Hib-инфекции снизилась более чем на 95%, особенно демонстративно уменьшилось число случаев гемофильного менингита у детей раннего возраста [2, 3]. В то же время спорадические случаи и вспышки Hib-инфекции регистрируют не только в регионах с низким охватом вакцинацией, но и в государствах, активно внедряющих специфическую вакцинопрофилактику.

Следует отметить, что за последние 30 лет во многих регионах мира наблюдается ежегодный рост числа инвазивных форм инфекций, вызванных гемофильной палочкой не типа b и нетипируемыми (бескапсульными) штаммами (NTHi). Установлено, что серотипы *H. influenzae* типа a, e и f также могут вызывать инвазивные инфекции и их распространение имеет географические различия [4–7].

Большинство нетипируемых штаммов возбудителя гемофильной инфекции относятся к представителям нормальной микрофлоры верхних отделов респираторного тракта человека [8, 9]. Достаточно часто (более 40–50%) они выделяются из носоглотки у здоровых детей [10–12]; при этом носительство гемофильных палочек может быть как кратковременным, так и длительным. Следует отметить, что носительство NTHi характерно и для взрослых здоровых людей, но отличается более низкой распространенностью и плотностью колонизации слизистой оболочки верхних дыхательных путей [13].

Хотя нетипируемые штаммы не имеют полисахаридной капсулы, которая является основным фактором вирулентности *H. influenzae*, они сохраняют значительный патогенный потенциал. Действительно NTHi могут вызывать широкий спектр клинических проявлений, от синусита или среднего отита до тяжелых инвазивных форм [2, 14]. При анализе случаев гемофильной инфекции, вызванной не Hib, возбудители обнаруживаются не толь-

Key words: *Haemophilus influenzae* infection, non-typeable strains, Hib, non-invasive forms, children, pneumonia, sinusitis, otitis.

ко на слизистых оболочках носоглотки, но и в крови, что подтверждает его бактериемическое распространение и возможность развития инвазивных вариантов инфекции [15]. За последние два десятилетия, в период масштабной вакцинации против Hib во всем мире наблюдается рост числа инвазивных вариантов, вызванных именно NTHi, таких как сепсис, менингит или бактериемическая пневмония [3, 4, 5, 16, 17, 18].

С 2021 г. в Российской Федерации иммунизация против гемофильной инфекции рекомендуется всем детям, а не только определенным группам риска. Благодаря этому, в 2024 г. охват детей в возрасте до 12 месяцев своевременной вакцинацией против Hib в целом по стране составил 96,6%, но не был достигнут в 9 субъектах [19]. В то же время отмечается тенденция к росту заболеваемости гемофильной инфекцией, что связано с повышением качества эпиднадзора и улучшением этиологической расшифровки случаев заболевания. Так, в 2024 г. заболеваемость Hib-инфекцией превысила среднемноголетний показатель в 13 раз, составив 2,41 на 100 тыс. населения (3526 случаев). В настоящее время данные о распространенности в России гемофильной инфекции, вызванной NTHi, ограничены, так же, как и анализ обусловленных ими клинических проявлений.

Цель исследования – клиническая характеристика неинвазивных вариантов гемофильной инфекции, вызванных нетипируемыми штаммами *H. influenzae* и палочкой типа b, у детей.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ неинвазивных вариантов гемофильной инфекции у детей, госпитализированных в многопрофильную Детскую городскую клиническую больницу № 5 им. Н.Ф. Филатова (Санкт-Петербург) в 2002–2023 гг.

Для верификации гемофильной инфекции применяли бактериологический метод – выделение культуры возбудителя в биоматериале: мазке из носоглотки, мокроте, гное из очагов инфекции в ЛОР-органах и височной кости. Определение конкретного биовара Hib не проводили. Чувствительность выделенных штаммов Hib и NTHi к антибиотикам определяли методом диффузных дисков.

Для уточнения локализации воспалительных очагов в органах грудной клетки, в околоносовых пазухах и структурах височной кости использовали лучевые методы диагностики.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И. П. Павлова. Пациенты и/или их законные представители подписали информированное согласие, необходимое для обследования.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ SPSS 22. Рассчитывали средние значения M , стандартное отклонение. Достоверность различий между показателями в сравниваемых группах оценивалась с помощью U -критерия Манна – Уитни, для независимых выборок, уровень значимости равен 0,05.

Результаты исследования

За указанный период под наблюдением находились 100 детей с верифицированным диагнозом Ниб-инфекции и 38 пациентов с выявленными нетипируемыми штаммами *H. influenzae*; неинвазивные варианты заболевания установлены у 25 пациентов и 37 пациентов, что составило 25% и 97% соответственно. Возраст детей был от 1 месяца до 16 лет, медиана – 4 года [1,8; 13 лет]. Ни один из госпитализированных больных не был вакцинирован против Ниб-инфекции, что объясняется набором пациентов в исследование до включения иммунопрофилактики гемофильной инфекции типа b для плановой массовой вакцинации в Национальный календарь прививок.

Все случаи гемофильной инфекции, вызванные Ниб и NTHi, в дебюте имели клинические признаки острого респираторного заболевания (ОРЗ). Однако, как видно из данных таблицы 1, лишь у 8 больных (21%) ОРЗ, вызванное нетипируемыми штаммами, протекало циклически без формирования других очагов инфекции. В то же время у 11 больных (32%) на фоне ОРЗ выявлена внебольничная пневмония и у 18 пациентов (49%) развились гнойные очаги в ЛОР-органах (синуситы,

отиты). Клинические проявления Ниб-инфекции были представлены аналогичными локализациями воспалительных очагов. Циклическое течение ОРЗ регистрировали почти в 3 раза реже (8% и 21% соответственно), при этом статистически значимых различий между группами Ниб и NTHi не было установлено.

9 из 10 детей с проявлениями ОРЗ были в возрасте до 2 лет, большинство пациентов госпитализированы на 3-й день заболевания. Поводом для стационарного лечения послужили ранний возраст больных и фебрильная лихорадка (до 39,0°C). У 3 детей на амбулаторном этапе заболевание приобрело затяжной характер, что привело к поздней госпитализации на 7 – 10-й день от начала болезни. При поступлении в стационар больным назначили цефалоспорины I поколения, дети выписаны с улучшением состояния, в среднем после 6 дней стационарного лечения.

Развитию внебольничной пневмонии у детей с гемофильной инфекцией предшествовало длительное течение ОРЗ с периодическим повышением температуры тела до фебрильных значений, непродуктивным кашлем и одышкой на фоне умеренной интоксикации. Большинство детей (79%) были в возрасте до 24 месяцев (табл. 2). Подробное сравнение групп по возрасту невозможно в силу малочисленности групп.

Дети с неинвазивной пневмонией, независимо от штамма, были госпитализированы преимущественно на поздних сроках, через 5 – 7 дней от начала заболевания (9 человек) и позже 8-го дня (6 пациентов). Ни у кого из пациентов не были выявлены возбудители ОРВИ или другие респираторные патогены.

Двустороннее поражение легких регистрировали у 4 больных с пневмонией, вызванной нетипируемыми штаммами, и у всех пациентов с Ниб-инфекцией. Течение пневмонии у большинства детей (16 из 19 больных) сопровождалось острой дыхательной недостаточностью I – III степени и наличием бронхообструктивного синдрома у 6 пациентов, по 3 пациента в каждой группе.

Таблица 1

Неинвазивные варианты гемофильной инфекции, вызванные палочкой типа b и нетипируемыми штаммами *H. influenzae*

Клиническая форма неинвазивной гемофильной инфекции	<i>H. influenzae</i>				p
	Hib		NTHi		
Изолированное ОРЗ	2	8%	8	21%	0,102
Пневмония	8	32%	11	30%	0,850
Синусит, мастоидит, отоантрит, отит	15	60%	18	49%	0,383
Всего	25	100%	37	100%	

p – U -критерий Манна – Уитни, для независимых выборок, уровень значимости равен 0,05.

Таблица 2

Возраст детей с неинвазивной гемофильной пневмонией, вызванной Hib и нетипируемыми штаммами

Возраст	<i>H. influenzae</i>		Всего n = 19
	Hib n = 8	NTHi n = 11	
До 24 мес.	6 (75%)	9 (82%)	15 (79%)
5 – 7 лет	2 (25%)	2 (18%)	4 (21%)
Медиана [25; 75] мес.	24 [21,5; 43,5]	18 [11; 24]	

При поступлении в стационар 12 детей получили препараты из группы аминопенициллинов в качестве стартовой терапии, положительный эффект наблюдался лишь у 4. Остальным пациентам назначали цефалоспорины III поколения, также они были антибиотиками второй линии в случаях неэффективности пенициллинов. Значимых различий в эффективности цефалоспоринов III поколения между группами больных, инфицированными Hib и NTHi, не установлено.

Все дети выписаны из стационара с улучшением в среднем на 14-й день стационарного лечения.

Наиболее частыми неинвазивным вариантами инфекций, вызванных Hib и NTHi, были гнойные

очаги в ЛОР-органах и височной кости (15 и 18 пациентов соответственно). Острый средний отит в 3 из 4 случаев регистрировали у детей до 1 года, тогда как очаги инфекции в придаточных пазухах носа выявляли у больных преимущественно старшего возраста (средний возраст – 12,3 лет). Статистически значимых различий в возрасте больных в зависимости от типа возбудителя не установлено.

Большинство пациентов (76%) госпитализированы на поздних сроках заболевания – 7–21-й день (табл. 3).

Как видно из данных таблицы 4, локализация очагов инфекции в ЛОР-органах практически не различается в зависимости от штамма *H. influenzae*.

Таблица 3

Сроки госпитализации детей с очагами гемофильной инфекции в ЛОР-органах и височной кости

Дни от начала болезни	<i>H. influenzae</i>		Всего
	Hib	NTHi	
1 – 5-й день	4	4	8 (24%)
7 – 10-й день	5	8	13 (39%)
12 – 21-й день	6	6	12 (37%)
Всего	15	18	33 (100%)

Таблица 4

Варианты гемофильной инфекции с поражением ЛОР-органов и височной кости, вызванной Hib и нетипируемыми штаммами *H. influenzae*

Клиническая форма неинвазивной гемофильной инфекции	<i>H. influenzae</i>		Всего n/%
	Hib	NTHi	
Острый средний отит (изолированный)	3	1	4/12%
Синуситы	7	8	15/46%
Гаймориты и решетчатые пазухи	5	6	
Гаймориты + отит	2	2	
Пансинусит	5	9	14/42%
Пансинусит: гаймориты, клиновидные, решетчатые и лобные пазухи	3	7	
Пансинусит + отит	—	2	
Пансинусит + отит + отит + мастоидит	2	—	
Всего	15	18	33/100%

Острый средний отит как единственная локализация воспалительного процесса установлен у 4 пациентов, в остальных случаях (88%) у детей обнаруживали 3 и более воспалительных очага.

Гнойные очаги в костной основе сосцевидного отростка височной кости (мастоидит и отоантрит) выявлены в 2 случаях *Hib*-инфекции, что потребовало проведения антростомастотомии (вскрытие антрума и ячеек сосцевидного отростка с санацией воздушных полостей височной кости от гноя).

В дебюте заболевания у всех больных отмечались типичные признаки ОРЗ. Затем присоединялись жалобы на боли в ухе и/или проекции придаточных пазух носа, затруднение носового дыхания, в течение нескольких дней до поступления в стационар появлялось скудное слизисто-гнойное отделяемое из носовых ходов. Клиническая картина характеризовалась торпидным волнообразным течением и умеренной интоксикацией. При поступлении в стационар температура тела выше 38,5°C зарегистрирована лишь у 4 больных с очагами инфекции в ЛОР-органах, у остальных отмечали субфебрильную или нормальную температуру тела. Все пациенты на догоспитальном этапе получали симптоматическую терапию. Лишь в 2 случаях детям, которых амбулаторно наблюдал врач-оториноларинголог, была назначена антибактериальная терапия (препараты из группы макролидов и полусинтетических пенициллинов) без клинического эффекта.

При поступлении в стационар 15 больным назначили антибактериальные препараты из группы цефалоспоринов III поколения с положительным результатом. Антибиотики пенициллиновой группы назначили 18 пациентам, при этом положительная динамика на фоне терапии отмечалась только у 7 детей с инфекцией, вызванной нетипируемыми штаммами. Остальным больным потребовалась смена антибиотиков на группу цефалоспоринов I, II или III поколений. Пациентам проводили повторные промывания околоносовых пазух.

Все дети выписаны с улучшением в среднем на 10-й день стационарного лечения. Наибольшая продолжительность нахождения в стационаре отмечалась у пациентов с диагнозом «Пансинусит» и гнойным воспалением височной кости (19–21-й день).

Также проведено определение чувствительности выделенных возбудителей гемофильной инфекции к антибактериальным препаратам. Так, штаммы *Hib in vitro* во всех случаях показали чувствительность к цефалоспорином III поколения (цефтриаксон и цефатаксим) и только в 44% чувствительность к аминопенициллинам. В свою очередь, 54% выделенных NTNi (20 из 37 изолятов) были чувствительны к цефалоспорином III поколения и 59% к аминопенициллинам. Однако на

практике оказалось, что назначенные пациентам препараты из группы аминопенициллинов (амоксиклав, ампиокс) потребовали замены вследствие отсутствия клинического эффекта.

Обсуждение

Гемофильная инфекция остается актуальной проблемой инфекционной патологии. Группами высокого риска развития инвазивных вариантов гемофильной инфекции считаются дети до 1 года, взрослые в возрасте 65 лет и старше, а также лица с сопутствующими заболеваниями [5, 20, 21, 22, 23]. В 2024 г. в РФ зарегистрировано 34 летальных исхода гемофильной инфекции: 2 – среди детей и 32 случая среди взрослых [19].

Накапливается все больше данных, свидетельствующих о смене типа возбудителей, вызывающих как неинвазивные, так и инвазивные варианты гемофильной инфекции. В разных регионах мира на фоне массовой вакцинации против *Hib*-инфекции NTNi-штаммы начинают занимать лидирующие позиции, в том числе как причина инвазивных вариантов [20, 21, 24].

Увеличение среди детей числа случаев гемофильной инфекции, вызванной NTNi, определяет интерес как к распространенности этой патологии, так и к клиническим проявлениям, в том числе в сопоставлении с *Hib*-инфекцией.

Нами показано, что неинвазивные варианты гемофильной инфекции, вызванной *Hib*- и NTNi-штаммами, начинаются с дебюта в виде ОРЗ, которое не имеет специфических проявлений, в том числе в зависимости от типа гемофильной палочки. Лабораторная расшифровка диагноза, как правило, происходит в стационаре, поэтому истинная заболеваемость ОРЗ гемофильной этиологии неизвестна.

Одним из вариантов дальнейшего развития инфекционного процесса может быть распространение возбудителя из места первичного внедрения на легочную ткань. Внебольничная пневмония — одна из самых частых патологий и причин смерти детей в возрасте до 5 лет во всем мире. При этом *Hib* и другие типизируемые и нетипизируемые штаммы являются распространёнными возбудителями внебольничной пневмонии [25]. В нашем исследовании пневмония наблюдалась у детей в возрасте первых 2 лет жизни, что соответствует данным других авторов [26, 27].

При воспалении слизистой оболочки носоглотки гемофильная инфекция склонна распространяться на среднее ухо с развитием отита, на придаточные пазухи носа, вызывая синуситы, и костную основу сосцевидного отростка височной кости с формированием мастоидита и отоантрита. В нашем исследовании эти варианты гемофильной инфекции, вызванной как *Hib*, так и NTNi, были

наиболее частыми и составили 53% (33 пациента из 62). Характерной особенностью гемофильного поражения ЛОР-органов являлось образование у детей множественных гнойных очагов.

Нами было отмечено, что пациенты с гемофильными пневмониями и очагами инфекции в ЛОР-органах поступали в стационары после длительного, в течение 7 дней и более, амбулаторного наблюдения. Поздняя госпитализация больных была обусловлена торпидным волнообразным течением ОРЗ, отсутствием лихорадки и умеренной интоксикацией, что, вероятно, не вызывало своевременного беспокойства у родителей и настороженности у педиатров, наблюдавших детей амбулаторно.

Значимых различий в течении неинвазивных форм заболевания и возрастных характеристиках детей, инфицированных Hib и NTHi, не установлено.

В результате эпидемических тенденций изменяются и характеристики устойчивости *H. influenzae* к антибиотикам [28]. Так, в крупном обзоре литературы «Эволюция гемофильной инфекции в вакцинальный период» описана тенденция к росту резистентности различных штаммов *H. influenzae* к незащищенным аминопеницилинам и цефалоспорином II поколения [29].

В нашей когорте госпитализированных детей с гемофильной инфекцией 10 из 62 больных на догоспитальном этапе получали этиотропную терапию (5 случаев пневмонии и 5 — гнойные очаги в ЛОР-органах), которая была неэффективна. В основном применяли полусинтетические пенициллины в комбинации с клавулановой кислотой и в 1 случае пероральные цефалоспорины I поколения. В свою очередь, эффективным оказался курс препаратов цефалоспоринов II или III поколения, назначенный как стартовая схема или в качестве замены предыдущей терапии. Данные клинического наблюдения соответствуют результатам исследования устойчивости выделенных возбудителей гемофильной инфекции к антибактериальным препаратам *in vitro*. Показана их преимущественная чувствительность к цефалоспорином III поколения.

Следует отметить, что локализованные варианты гемофильной инфекции могут трансформироваться в инвазивные формы. Среди наблюдаемых нами 100 больных Hib-инфекцией у 75 детей установлены различные варианты генерализованной формы. Ранее нами опубликовано описание Hib-менингита у 27 детей младшего возраста [30]. У всех пациентов в дебюте заболевания регистрировали ОРЗ и более половины госпитализированы в поздние сроки (5-й день от начала заболевания и позже). У 20 детей, наряду с менингитом, были выявлены множественные очаги инфекции в ЛОР-органах и височной кости, у ряда больных

предшествующие поражению ЦНС. Эти наблюдения подтверждают «этапность» прогрессирования инфекционного процесса. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют, что локализованные варианты, вызванные нетипируемыми штаммами, также могут трансформироваться в инвазивные (генерализованные) формы заболевания. Нами наблюдался такой больной с пневмонией, осложненной эмпиемой плевры.

Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют, что настороженность врачей, ранняя этиологическая диагностика и выбор эффективных антибактериальных препаратов влияют на своевременное выявление больных гемофильной инфекцией и предупреждение генерализованных и осложненных форм заболевания, вызванных различными штаммами возбудителя.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Гемофильная инфекция // Инфекционные болезни : национальное руководство / под ред. Н. Д. Ющука, Ю. Я. Венгерова. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2021. — С. 501–506. — (Серия «Национальные руководства»).
2. Watt, J.P. Burden of disease caused by Haemophilus influenzae type b in children younger than 5 years: global estimates / J.P. Watt, L.J. Wolfson, K.L. O'Brien, et al. // Lancet. — 2009. — Vol. 374, №9693. — P. 903-911. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61203-4.
3. Park, J.J. Estimating the global and regional burden of meningitis in children caused by Haemophilus influenzae type b: A systematic review and meta-analysis / J.J. Park, S. Narayanan, J. Tiefenbach, et al. // J Glob Health. — 2022. — Vol. 12. — P. 04014. doi: 10.7189/jogh.12.04014.
4. Bruce, M.G. Haemophilus influenzae serotype a invasive disease, Alaska, USA, 1983-2011 / M.G. Bruce, T. Zulz, C. DeByle, et al. // Emerg Infect Dis. — 2013. — Vol. 19, № 6. — P. 932-937. doi: 10.3201/eid1906.121805.
5. Slack, M.P.E. Invasive Haemophilus influenzae Infections after 3 Decades of Hib Protein Conjugate Vaccine Use / M.P.E. Slack, A.W. Cripps, K. Grimwood, et al. // Clin Microbiol Rev. — 2021. — Vol. 34, № 3. — P. e0002821. doi: 10.1128/CMR.00028-21.
6. Reilly, A.S. Haemophilus influenzae type f in the post-Haemophilus influenzae type b vaccination era: a systematic review / A.S. Reilly, M. McElligott, C. Mac Dermott Casement, R.J. Drew // J Med Microbiol. — 2022. — Vol. 71, №10. doi: 10.1099/jmm.0.001606.
7. Bertran, M. Trends in invasive Haemophilus influenzae serotype a disease in England from 2008-09 to 2021-22: a prospective national surveillance study / M. Bertran, J.C. Death, E. Hani, et al. // Lancet Infect Dis. — 2023. — Vol. 23, №10. — P. 1197-1206. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00188-3.
8. Murphy, T.F. Haemophilus species (including *H. influenzae* and *Chancroid*). In Mandell Gerald L., Bennett J.E., Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed.; Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R., Eds. — Churchill Livingstone Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2010. — P. 2911–2919.

9. Van Eldere, J. Non-typeable *Haemophilus influenzae*, an under-recognised pathogen / J. Van Eldere, M.P. Slack, S. Ladhani, A.W. Cripps // *The Lancet Infectious Diseases*. — 2014. — Vol.14, №12. — P. 1281-1292. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70734-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70734-0).
10. Ulanova, M. Carriage of *Haemophilus influenzae* serotype A in children: Canadian Immunization Research Network (CIRN) study / M. Ulanova, R.S.W. Tsang, E.B. Nix, et al. // *J. Assoc. Med. Microbiol. Infect. Dis.* — 2024. — Vol. 9, №1. — P. 20–31. doi: 10.3138/jammi-2023-0020.
11. Puig, C. Oropharyngeal colonization by nontypeable *Haemophilus influenzae* among healthy children attending day care centers / C. Puig, S. Marti, A. Fleites, et al. // *Microb Drug Resist.* — 2014. — Vol.20, №5. — P. 450-455. doi: 10.1089/mdr.2013.0186.
12. Dong, Q. Widespread of non-typeable *Haemophilus influenzae* with high genetic diversity after two decades use of Hib vaccine in China / Q. Dong, W. Shi, X. Cheng, et al. // *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. — 2020. — Vol. 34, № 4. — Art. e23145. — DOI: 10.1002/jcla.23145.
13. Atto, B. Oropharyngeal Carriage of hpl-Containing *Haemophilus haemolyticus* Predicts Lower Prevalence and Density of NTHi Colonisation in Healthy Adults / B. Atto, D. Kunde, D.A. Gell, S. Tristram // *Pathogens*. — 2021. — Vol. 10, №5. — P. 577. doi: 10.3390/pathogens10050577.
14. Левина, А. С. Персистирующие инфекции у детей с хроническими заболеваниями ЛОР-органов: возможности этиотропной терапии / А. С. Левина, И. В. Бабаченко, А. А. Вожик, А. С. Кветная // *Вестник оториноларингологии*. — 2015. — Т. 80, № 5. — С. 46–50.
15. Langereis, J.D. Unraveling *Haemophilus influenzae* virulence mechanisms enable discovery of new targets for antimicrobials and vaccines / J.D. Langereis, M.I. de Jonge // *Curr Opin Infect Dis.* — 2020. — Vol. 33, №3. — P. 231-237. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000645.
16. Heliodoro, C.I.M. Molecular epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* disease in Portugal: an update of the post-vaccine period, 2011-2018. / C.I.M. Heliodoro, C.R. Bettencourt, M.P. Bajanca-Lavado, et al. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* — 2020. — Vol. 39, №8. — P. 1471-1480. doi: 10.1007/s10096-020-03865-0.
17. Soeters, H.M. Epidemiology of Invasive *Haemophilus influenzae* Serotype a Disease—United States, 2008-2017/ H.M. Soeters, S.E. Oliver, I.D. Plumb, et al. // *Clin Infect Dis.* — 2021. — Vol. 73, №2. — P. e371-e379. DOI: 10.1093/cid/ciaa875.
18. Vlach, J. Monitoring changes in invasive disease caused by *Haemophilus influenzae* in the Czech Republic between 1999 and 2020 / J. Vlach, V. Lebedov, M. Muslek, J. Kozkov // *Epidemiol Mikrobiol Immunol.* — 2022. — Vol. 71, №2. — P. 67-77. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35940860/>
19. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: государственный доклад. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025. — 424 с. — URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/b8a/u6lsxjabw032jkd837nlaezxu3ue09m/GD_SEB.pdf (дата обращения: 01.06.2025).
20. McTaggart, L.R. Increased Incidence of Invasive *Haemophilus influenzae* Disease Driven by Non-Type B Isolates in Ontario, Canada, 2014 to 2018 / L.R. McTaggart, K. Cronin, C.Y. Seo, et al. // *Microbiol Spectr.* — 2021. — Vol.9, №2. — P. e0080321. doi: 10.1128/Spectrum.00803-21.
21. McElligott, M. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* in the Republic of Ireland, 2010-2018 / M. McElligott, K. Meyler, D.Bennett, et al. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* — 2020. — Vol.39, №12. — P. 2335-2344. doi: 10.1007/s10096-020-03971-z.
22. Lee, Y.M. A Case of Lumbar Spinal Epidural Abscess and Facet Joint Septic Arthritis Caused by *Haemophilus influenzae* in an Immunocompetent Host / Y.M. Lee // *J Clin Med.* — 2025. — Vol. 14, №22. — P. 8006. doi: 10.3390/jcm14228006.
23. Коршунов, В.А. Этиология внебольничной пневмонии у пациентов инфекционного стационара: ретроспективное эпидемиологическое исследование / В.А. Коршунов, Л.С. Глазовская, В.К. Криницкая // *Журнал инфектологии*. — 2026. — Т. 18, № 1. — С. 151-163. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2026-18-1-151-163>
24. Hani, E. Trends in invasive *Haemophilus influenzae* serotype b (Hib) disease in England: 2012/13 to 2022/23 / E. Hani, F. Abdullahi, M. Bertran, et al. // *J Infect.* — 2024. — Vol. 89, №4. — P.106247. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106247.
25. Aguilar-Luis, M.A. Molecular detection of *Haemophilus influenzae* type b and non-typeable strains by PCR in infants under one year hospitalized with community-acquired pneumonia in Peru, 2010-2012 / M.A Aguilar-Luis, W. Silva-Caso, A. Cornejo-Tapia, et al. // *New Microbes New Infect.* — 2025. — Vol. 68. — P. 101655. doi: 10.1016/j.nmni.2025.101655.
26. Efron, A. Laboratory surveillance of invasive *haemophilus influenzae* disease in Argentina, 2011–2019 / A. Efron, D. N poli D, S. Neyro S., et al // *Revista Argentina de Microbiologia*. — 2023. — Vol. 55, №2. — P. 133–142. doi: 10.1016/j.ram.2022.08.002
27. Lv, G. Epidemiological characteristics of common respiratory pathogens in children / G. Lv, L. Shi, Y. Liu, et al. // *Sci Rep.* — 2024. — Vol.14, №1. — P. 16299. doi: 10.1038/s41598-024-65006-3.
28. Xiao, J. Epidemic Trends and Biofilm Formation Mechanisms of *Haemophilus influenzae*: Insights into Clinical Implications and Prevention Strategies // J. Xiao, L. Su, S. Huang, et al. // *Infect Drug Resist.* — 2023. — Vol. 16. — P. 5359–5373. DOI: 10.2147/IDR.S424468.
29. Красивский, А.В. Эволюция гемофильной инфекции в вакцинальный период: обзор литературы / А.В. Красивский, О.Б. Ковалев, О.Ю. Борисова и др. // *Детские инфекции*. — 2023. — Т. 22, №4. — С. 48-57. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-48-57>.
30. Ситкина, Е. А. Клинико-лабораторная характеристика гемофильной инфекции типа b с поражением центральной нервной системы у детей младшего возраста / Е. А. Ситкина, Т. В. Антонова, Р. А. Иванова, Д. А. Лиознов // *Ученые записки СПбГМУ им. И. П. Павлова*. — 2022. — Т. 29, № 3. — С. 118–124.

References

- Gemofil'naya infekciya // *Infekcionnye bolezni : nacional'noe rukovodstvo / pod red. N. D. Yushchuka, YU. YA. Vengerova*. — 3-e izd., pererab. i dop. — М.: GEOTAR-Media, 2021. — С. 501–506. (In Russian.) (Seriya «Nacional'nye rukovodstva»).
- Watt, J.P. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates / J.P. Watt, L.J. Wolfson, K.L. O'Brien, et al. // *Lancet*. — 2009. — Vol.374, №9693. — P. 903-911. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61203-4.
- Park, J.J. Estimating the global and regional burden of meningitis in children caused by *Haemophilus influenzae* type b: A systematic review and meta-analysis / J.J. Park, S. Narayanan, J. Tiefenbach, et al. // *J Glob Health*. — 2022. — Vol.12. — P. 04014. doi: 10.7189/jogh.12.04014.
- Bruce, M.G. *Haemophilus influenzae* serotype a invasive disease, Alaska, USA, 1983-2011 / M.G. Bruce, T. Zulz, C. DeByle, et al. // *Emerg Infect Dis*. — 2013. — Vol. 19, № 6. — P. 932-937. doi: 10.3201/eid1906.121805.

5. Slack, M.P.E. Invasive Haemophilus influenzae Infections after 3 Decades of Hib Protein Conjugate Vaccine Use / M.P.E. Slack, A.W. Cripps, K. Grimwood, et al. // *Clin Microbiol Rev.* — 2021. — Vol. 34, № 3. — P. e0002821. doi: 10.1128/CMR.00028-21.
6. Reilly, A.S. Haemophilus influenzae type f in the post-Haemophilus influenzae type b vaccination era: a systematic review / A.S. Reilly, M. McElligott, C. Mac Dermott Casement, R.J. Drew // *J Med Microbiol.* — 2022. — Vol. 71, №10. doi: 10.1099/jmm.0.001606.
7. Bertran, M. Trends in invasive Haemophilus influenzae serotype a disease in England from 2008-09 to 2021-22: a prospective national surveillance study / M. Bertran, J.C. Death, E. Hani, et al. // *Lancet Infect Dis.* — 2023. — Vol. 23, №10. P. 1197-1206. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00188-3.
8. Murphy, T.F. Haemophilus species (including H. influenzae and Chancroid). In Mandell Gerald L., Bennett J.E., Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed.; Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R., Eds. — Churchill Livingstone Elsevier: Philadelphia, PA, USA, 2010. — P. 2911–2919.
9. Van Eldere, J. Non-typeable Haemophilus influenzae, an under-recognised pathogen / J. Van Eldere, M.P. Slack, S. Ladhani, A.W. Cripps // *The Lancet Infectious Diseases.* — 2014. — Vol.14, №12. — P. 1281-1292. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70734-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70734-0).
10. Ulanova, M. Carriage of Haemophilus influenzae serotype A in children: Canadian Immunization Research Network (CIRN) study / M. Ulanova, R.S.W. Tsang, E.B. Nix, et al. // *J. Assoc. Med. Microbiol. Infect. Dis.* — 2024. — Vol. 9, №1. — P. 20–31. doi: 10.3138/jammi-2023-0020.
11. Puig, C. Oropharyngeal colonization by nontypeable Haemophilus influenzae among healthy children attending day care centers / C. Puig, S. Marti, A. Fleites, et al. // *Microb Drug Resist.* — 2014. — Vol.20, №5. — P. 450-455. doi: 10.1089/mdr.2013.0186.
12. Dong, Q. Widespread of non-typeable Haemophilus influenzae with high genetic diversity after two decades use of Hib vaccine in China / Q. Dong, W. Shi, X. Cheng, et al. // *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* — 2020. — Vol. 34, № 4. — Art. e23145. — DOI: 10.1002/jcla.23145.
13. Atto, B. Oropharyngeal Carriage of hpl-Containing Haemophilus haemolyticus Predicts Lower Prevalence and Density of NTHi Colonisation in Healthy Adults / B. Atto, D. Kunde, D.A. Gell, S. Tristram // *Pathogens.* — 2021. — Vol. 10, №5. — P. 577. doi: 10.3390/pathogens10050577.
14. Levina, A. S. Persistiruyushchie infekcii u detej s hronicheskimi zabollevaniami LOR-organov: vozmozhnosti etiotropnoj terapii / A. S. Levina, I. V. Babachenko, A. A. Vozhik, A. S. Kvetnaya // *Vestnik otorinolaringologii.* — 2015. — T. 80, № 5. — S. 46–50. (In Russian.)
15. Langereis, J.D. Unraveling Haemophilus influenzae virulence mechanisms enable discovery of new targets for antimicrobials and vaccines / J.D. Langereis, M.I. de Jonge // *Curr Opin Infect Dis.* — 2020. — Vol. 33, №3. — P. 231-237. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000645.
16. Heliodoro, C.I.M. Molecular epidemiology of invasive Haemophilus influenzae disease in Portugal: an update of the post-vaccine period, 2011-2018. / C.I.M. Heliodoro, C.R. Betencourt, M.P. Bajanca-Lavado, et al. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* — 2020. — Vol. 39, №8. — P. 1471-1480. doi: 10.1007/s10096-020-03865-0.
17. Soeters, H.M. Epidemiology of Invasive Haemophilus influenzae Serotype a Disease-United States, 2008-2017/ H.M. Soeters, S.E. Oliver, I.D. Plumb, et al. // *Clin Infect Dis.* — 2021. — Vol. 73, №2. — P. e371-e379. DOI: 10.1093/cid/ciaa875.
18. Vlach, J. Monitoring changes in invasive disease caused by Haemophilus influenzae in the Czech Republic between 1999 and 2020 / J. Vlach, V. Lebedov, M. Muslek, J. Kozkov // *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* — 2022. — Vol. 71, №2. — P. 67-77. DOI: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35940860/>
19. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2024 godu : gosudarstvennyj doklad. — M. : Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka, 2025. — 424 s. (In Russian.) URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/b8a/u6lsxjabw032jkd837nlaezxu3ue09m/GD_SEB.pdf (data obrashcheniya: 01.06.2025).
20. McTaggart, L.R. Increased Incidence of Invasive Haemophilus influenzae Disease Driven by Non-Type B Isolates in Ontario, Canada, 2014 to 2018 / L.R. McTaggart., K. Cronin, C.Y. Seo, et al. // *Microbiol Spectr.* — 2021. — Vol.9, №2. — P. e0080321. doi: 10.1128/Spectrum.00803-21.
21. McElligott, M. Epidemiology of Haemophilus influenzae in the Republic of Ireland, 2010-2018 / M. McElligott, K. Meyler, D. Bennett, et al. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* — 2020. — Vol.39, №12. — P. 2335-2344. doi: 10.1007/s10096-020-03971-z.
22. Lee, Y.M. A Case of Lumbar Spinal Epidural Abscess and Facet Joint Septic Arthritis Caused by Haemophilus influenzae in an Immunocompetent Host / Y.M. Lee // *J Clin Med.* — 2025. — Vol. 14, №22. — P. 8006. doi: 10.3390/jcm14228006.
23. Korshunov, V.A. Etiologiya vnebol'nichnoj pnevmonii u pacientov infekcionnogo stacionara: retrospektivnoe epidemiologicheskoe issledovanie / V.A. Korshunov, L.S. Glazovskaya, V.K. Krinickaya // *Zhurnal infektologii.* — 2026. — T. 18, № 1. — S. 151-163. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2026-18-1-151-163> (In Russian.)
24. Hani, E. Trends in invasive Haemophilus influenzae serotype b (Hib) disease in England: 2012/13 to 2022/23 / E. Hani, F. Abdullah, M. Bertran, et al. // *J Infect.* — 2024. — Vol. 89, №4. — P. 106247. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106247.
25. Aguilar-Luis, M.A. Molecular detection of Haemophilus influenzae type b and non-typeable strains by PCR in infants under one year hospitalized with community-acquired pneumonia in Peru, 2010-2012 / M.A. Aguilar-Luis, W. Silva-Caso, A. Cornejo-Tapia, et al. // *New Microbes New Infect.* — 2025. — Vol. 68. — P. 101655. doi: 10.1016/j.nmni.2025.101655.
26. Efron, A. Laboratory surveillance of invasive haemophilus influenzae disease in Argentina, 2011–2019 / A. Efron, D. N. poli D, S. Neyro S., et al // *Revista Argentina de Microbiologia.* — 2023. — Vol. 55, №2. — P. 133–142. doi: [org/10.1016/j.ram.2022.08.002](https://doi.org/10.1016/j.ram.2022.08.002).
27. Lv, G. Epidemiological characteristics of common respiratory pathogens in children / G. Lv, L. Shi, Y. Liu, et al. // *Sci Rep.* — 2024. — Vol.14, №1. — P. 16299. doi: 10.1038/s41598-024-65006-3.
28. Xiao, J. Epidemic Trends and Biofilm Formation Mechanisms of Haemophilus influenzae: Insights into Clinical Implications and Prevention Strategies // J. Xiao, L. Su, S. Huang, et al. // *Infect Drug Resist.* — 2023. — Vol. 16. — P. 5359–5373. DOI: 10.2147/IDR.S424468.
29. Krasivskij, A.V. Evolyuciya gemofil'noj infekcii v vakcinal'nyj period: obzor literatury / A.V. Krasivskij, O.B. Kovalev, O.Yu. Borisova i dr. // *Detskie infekcii.* 2023;22(4):48-57. (In Russian.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-48-57>.
30. Sitkina, E. L. Kliniko-laboratornaya harakteristika gemofil'noj infekcii tipa b s porazheniem central'noj nervnoj sistemy u detej mladshego vozrasta / E. L. Sitkina, T. V. Antonova, R. A. Ivanova, D. A. Lioznov // *Uchenye zapiski SPbGMU im. I. P. Pavlova.* — 2022. — T. 29, № 3. — S. 118–124. (In Russian.)

Авторский коллектив:

Ситкина Екатерина Львовна – ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail k_sitkina@mail.ru

Антонова Тамара Васильевна – профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: +7(812)338-70-58, e-mail antonovtv28@yandex.ru

Горчакова Ольга Владимировна – научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: gorchakova-spmu@yandex.ru

Сабдаш Надежда Васильевна – доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail nsabadash@mail.ru

Николаенко Светлана Леонидовна – старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail nikolaenkos@yandex.ru

Люзнов Дмитрий Анатольевич – заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; директор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)338-60-40, 8(812)499-15-00, e-mail dlioznov@yandex.ru