

Эволюция гемофильной инфекции в вакцинальный период: обзор литературы

КРАСИВСКИЙ А. В.¹, КОВАЛЕВ О. Б.¹, БОРИСОВА О. Ю.^{1,2}, ШАМШЕВА О. В.¹,
КРАСИВСКАЯ А. В.³, МОЛОЧКОВА О. В.¹, ТУРИНА И. Е.³

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

²Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, г. Москва

³Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва

Массовая иммунизация *H. influenzae* типа b (Hib)-вакцинами привела к резкому снижению заболеваемости инвазивными и неинвазивными формами гемофильной инфекции. *H. influenzae* вызывает разнообразный спектр заболеваний от обычно бессимптомного носительства до отита, синусита, эпиглоттита, пневмонии, эндоперикардита, воспаления подкожной клетчатки, артрита и является одним из четырех главных возбудителей бактериального менингита. **Материалы и методы.** Проведен обзор отечественных и зарубежных публикаций за последние 20 лет в поисковых системах PubMed, Google Scholar, Cochrane Library и Elibrary с целью выявления значимости гемофильной инфекции в вакцинальный период на основе анализа о ее распространении, клинических формах, а также антибиотикорезистентности возбудителя. **Результаты.** После начала массовой иммунизации от данной инфекции, *H. influenzae* типа b больше не является доминирующим серотипом, вызывающим инвазивные формы инфекций в большинстве стран. Повсеместно в мире лидирующие позиции занимают случаи инфекции, вызванные нетипируемыми серотипами *H. influenzae*, среди капсульных форм преобладают *H. influenzae* типа a, f и b (Hia, Hif, Hib). Незащищенные аминопенициллины, цефалоспорины II поколения и сульфаниламиды являются ведущими классами антибактериальных препаратов, к которым выработалась резистентность у штаммов *H. influenzae*. Разнообразие клинических форм по-прежнему актуально для гемофильной инфекции. Бактериemia, менингит и пневмония являются основными клиническими проявлениями инвазивной гемофильной инфекции, вызываемой типизируемыми и нетипизируемыми серотипами возбудителя.

Ключевые слова: *H. influenzae* типа b, гемофильная палочка, серотип, вакцинопрофилактика, резистентность к антибиотикам, чувствительность к антибиотикам

Evolution of *Haemophilus influenzae* infection during the vaccination period: literature review

Krasivskiy A. V.¹, Kovalev O. B.¹, Borisova O. Yu.^{1,2}, Shamsheva O. V.¹, Krasivskaya A. V.³, Molochkova O. V.¹, Turina I. E.³

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²Gabrichovsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Mass immunization with *H. influenzae* type b (Hib) vaccines has led to a sharp decrease in the incidence of invasive and non-invasive forms of *Haemophilus influenzae* infection. *H. influenzae* causes a diverse spectrum of diseases from usually asymptomatic carriage to otitis, sinusitis, epiglottitis, pneumonia, endopericarditis, inflammation of the subcutaneous tissue, arthritis, and is one of the four main causative agents of bacterial meningitis. **Materials and methods.** In order to identify the significance of *Haemophilus influenzae* infection during the vaccination period, an analysis was carried out on the spread of *Haemophilus influenzae* infection, its clinical forms, as well as the antibiotic resistance of the pathogen. A review of domestic and foreign publications over the past 20 years was conducted in the search engines PubMed, Google Scholar, Cochrane Library and Elibrary. **Results.** Studies conducted in various countries show that after the start of mass immunization, *H. influenzae* type b is no longer the dominant serotype of the pathogen causing invasive infections in most countries. Everywhere in the world, the leading positions are occupied by cases of infection caused by non-typable serotypes of *H. influenzae* type a, f, b (Hia, Hif, Hib) predominate among the capsular forms. Unprotected aminopenicillins, second-generation cephalosporins, and sulfonamides are the leading classes of antibacterial drugs to which *H. influenzae* strains have developed resistance. A variety of clinical forms is still relevant for hemophilic infection. Bacteremia, meningitis, and pneumonia are the main clinical manifestations of invasive *Haemophilus influenzae* infection caused by typed and non-typed serotypes of the pathogen.

Keywords: *H. influenzae* type b, serotype, vaccine prevention, antibiotic resistance, antibiotic sensitivity

Для цитирования: Красивский А.В., Ковалев О.Б., Борисова О.Ю., Шамшева О.В., Красивская А.В., Молочкова О.В., Турина И.Е. Эволюция гемофильной инфекции в вакцинальный период: обзор литературы. *Детские инфекции.* 2023; 22(4):48-57. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-48-57

For citation: Krasivskiy A.V., Kovalev O.B., Borisova O.Yu., Shamsheva O.V., Krasivskaya A.V., Molochkova O.V., Turina I.E. Evolution of *Haemophilus influenzae* infection during the vaccination period: literature review. *Detskie Infektsii = Children's Infections.* 2023; 22(4):48-57. doi.org/10.22627/2072-8107-2023-22-4-48-57

Информация об авторах:

Красивский Александр Владимирович (Krasivskiy A.), аспирант кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; wow125125@bk.ru; <https://orcid.org/0009-0004-7743-9326>

Ковалев Олег Борисович (Kovalev O., MD, Professor), д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; doctor87@list.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0273-6700>

Борисова Ольга Юрьевна (Borisova O., MD, Professor), д.м.н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова; olgborisova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6316-5046>

Шамшева Ольга Васильевна (Shamsheva O., MD, Professor), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней у детей, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; ch-infection@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6033-6695>

Красивская Анна Владимировна (Krasivskaya A.), студентка 6 курса Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; 0832976@mail.ru;

<https://orcid.org/0000-0001-9971-8909>

Молочкова Оксана Вадимовна (Molochkova O., PhD, Associate professor), к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, РНИМУ имени Н.И. Пирогова; ci-journal@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2840-7382>

Турина Ирина Евгеньевна (Turina I., PhD, Associate professor), к.м.н., доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; turina11@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9030-6131>

Haemophilus influenzae — грамотрицательная коккобацилла, колонизирующая носоглотку и ротоглотку человека у 80% детей и 20–30% взрослых [1].

Несмотря на обычно бессимптомное носительство, *H. influenzae* вызывает разнообразные клинические проявления. К неинвазивным формам, более легким по своему течению, относят поражение верхних дыхательных путей, отиты, синуситы [2]. К инвазивным — эпиглоттит, гнойный менингит, пневмонию, эндо-перикардит, воспаление подкожной клетчатки, артрит [3]. В силу анатомо-физиологических особенностей дети имеют склонность к более тяжелому течению инвазивных инфекций [4]. По данным Всемирной организации здравоохранения, гемофильная инфекция является одним из четырех главных возбудителей бактериального менингита в мире [5, 6].

Штаммы *H. influenzae*, обладающие капсульным полисахаридом, подразделяются на шесть различных типов: a, b, c, d, e или f. Серотипы штаммов *H. influenzae* без полисахаридной капсулы называются нетипируемыми Hi (NTHi). Среди инкапсулированных форм более вирулентными являются штаммы *H. influenzae* типа b, являющиеся наиболее частой причиной тяжелой инвазивной Hib-инфекции до введения Hib-вакцин в национальную систему иммунизации по всему миру [7].

Биологическими материалом для выявления *H. influenzae* являются: кровь, цереброспинальная жидкость, мокрота из дыхательных путей [8, 9]. Идентификация возбудителя проводится бактериологическим, серологическим или молекулярно-генетическим (ПЦР-диагностика) методами. В качестве серологического метода используется реакция латекс-агглютинации. Бактериологический метод подразумевает выявление возбудителя на плотных питательных средах с последующей биохимической идентификацией [10].

Специфической профилактикой против заболеваний, вызванных гемофильной инфекцией типа b, является вакцинация [11]. Существуют конъюгированные моновалентные вакцины, такие как «Акт-Хиб» (Франция), «Хиберикс» (Бельгия), и комбинированные вакцины: «Пентаксим» (Франция), «Инфанрикс Гекса» (Бельгия) [12, 13].

Цель работы — выявление значимости гемофильной инфекции в период вакцинации на основе анализа актуальной информации о ее распространении, клинических формах, а также антибиотикорезистентности возбудителя.

Материалы и методы. Обзор включает в себя клинические исследования, направленные на изучение актуальной информации о гемофильной инфек-

ции. Нами был проведен поиск данных в поисковых системах PubMed, Google Scholar, Cochrane Library и Elibrary по следующим ключевым словам: *H. influenzae*, antibiotic susceptibility, serotype, antibiotic resistance, гемофильная палочка, резистентность, профилактика.

Результаты. Массовая иммунизация комбинированными Hib-вакцинами привела к резкому снижению заболеваемости инвазивными и неинвазивными формами гемофильной инфекции. Однако, несмотря на вакцинацию, инфекция остается актуальной и в настоящее время. После начала тотальной иммунизации детей Hib-вакцинами в зарубежных странах отмечается рост числа случаев инвазивных форм заболевания, ассоциированных с гемофильной палочкой типа a, f, а также с бескапсульными (нетипируемыми) серотипами. Несмотря на широкий охват вакцинацией, *H. influenzae* типа b остается актуальной причиной инвазивных форм инфекции в ряде стран.

Martha McElligott et al. в своей работе изучали распространение гемофильной инфекции в Ирландии с проведением секвенирования штаммов *H. influenzae* разных серотипов, а также оценкой их чувствительности к антибиотикам с 2010 по 2018 г. Образцы взяты у 367 пациентов с инвазивными формами гемофильной инфекции. Отмечается, что один пациент включен в статистику дважды в связи с тем, что он был инфицирован двумя штаммами одновременно [14]. Результаты показали, что среди 367 случаев инвазивных форм гемофильной инфекции, 304 (83%) случая были вызваны нетипируемыми штаммами *H. influenzae*, 37 (10%) случаев — штаммами *H. influenzae* типа f, 15 (4%) случаев — типа b, 8 (2,1%) случаев — типа e, 1 (0,3%) — типа a, 1 (0,3%), — типа d и 1 (0,3%) — типа b(-). При этом, 32% (119/367) инвазивных и 41% (17/41) неинвазивных изолятов были устойчивы хотя бы к одному из антибактериальных препаратов. Множественная лекарственная устойчивость была обнаружена у 1% (n = 4) изолятов: NTHi (n = 2); Hib (n = 1) и Hie (n = 1). Штаммы NTHi (нетипируемые) оказались устойчивы к ампициллину, хлорамфениколу, тетрациклину, меропенему; серотипа Hib — к ампициллину, триметоприм/сульфаметоксазолу и хлорамфениколу. Штаммы *H. influenzae* серотипа Hie проявляли устойчивость к ампициллину, тетрациклину и рифампицину. Резистентность по крайней мере к одному противомикробному препарату была значительно выше среди NTHi (37%, 127/343) по сравнению с инкапсулированным *H. influenzae* (14%, 9/65), $p = 0,0001$: Hib (20%, 3/15), Hie (25%, 2/8), Hif (8%, 3/39) и Hid (100%, 1/1). Исследование показало частоту устойчивости к следующим антибактериальным препаратам: ципрофлоксацин (n = 4), тетрацик-

лин ($n = 4$), меропенем ($n = 7$), рифампицин ($n = 1$) и хлорамфеникол ($n = 2$). Уровень резистентности *H. influenzae* к триметоприм/сульфаметоксазолу составил 19% (69/367) и 24% (10/41) среди инвазивных и неинвазивных изолятов соответственно. Резистентность к триметоприм/сульфаметоксазолу наблюдалась среди NTHi (93%, 74/79), Hib (2,5%, 2/79), Hif (2,5%, 2/79) и Hid (1,3%, 1/79). Продукция β -лактамазы была основным механизмом устойчивости к ампициллину у инвазивных и нетипируемых штаммов *H. influenzae*. Существенного увеличения или уменьшения Hif и Hie на протяжении всего периода исследования (2010—2018 г.) не отмечалось, однако штаммы *H. influenzae* этих серотипов не были распространены в Ирландии до широкого применения Hib-вакцины [14].

По данным исследования Tønnessen et al., похожая ситуация отмечается в Норвегии. Гемофильная палочка также остается актуальной проблемой в вопросах инвазивных инфекций, таких как менингит, сепсис, пневмония. В период с 2017 по 2021 г. было выявлено 245 инвазивных случаев гемофильной инфекции, из которых 176 (78,1%) случаев были вызваны нетипируемыми *H. influenzae*, 30 (43,5%) случаев — *H. influenzae* типа f, 18 (26,5%) случаев — типа b, 15 (21,7%) случаев — типа a, 6 (8,7%) случаев — типа ef. При этом у 46,1% (113/245) штаммов была обнаружена устойчивость хотя бы к одному виду антибактериальных препаратов, 4 ($n = 4$) штамма имели множественную лекарственную устойчивость. У 2 (10,5%) из 18 штаммов Hib имели устойчивость к ампициллину, тетрациклину, хлорамфениколу, ко-тримоксазолу, стрептомицину и канамицину. Аналогичная резистентность была выявлена у 2 (13,3%) из 15 штаммов Hia. Как утверждают авторы, процент изолятов, устойчивых хотя бы к одному виду антибактериальных препаратов, существенно вырос по сравнению с 2004 годом, когда на примере устойчивости к ампициллину процент вырос с 2,5% до 9%. В поствакцинальную эпоху сменился вектор серотипов *H. influenzae*, вызывающих инвазивные формы инфекции. Если раньше основным серотипом, вызывающим тяжелые заболевания, был тип b, то в данное время в Норвегии первенство заняли нетипируемые серотипы *H. influenzae*, а штаммы *H. influenzae* типа b были лишь на 3 месте после f. За период исследования (т.е. 2017—2021 г.) не отмечалось скачков заболеваемости, хотя важно отметить, что в период пандемии COVID-19 доля нетипируемых серотипов *H. influenzae* существенно снизилась, в то время как доля инкапсулированных форм *H. influenzae* возросла. После окончания пандемии целевые значения вернулись в доковидное время [15].

McNeil et al., 2021, провели исследование в Техасе. Были включены изоляты, идентифицированные из крови, спинномозговой жидкости, плевральной жидкости или синовиальной жидкости у пациентов млад-

ше 18 лет. Лабораторией клинической микробиологии было выявлено 38 жизнеспособных для дальнейшего изучения штаммов *H. influenzae*, из которых 18 оказались инкапсулированными (тип a: $n = 9$; тип e: $n = 2$; тип f: $n = 7$), 14 — нетипируемыми, 6 изолятов для типирования оказались недоступны. Случаев выявления *H. influenzae* типа b (Hib) выявлено не было. Средний возраст пациентов составил 29 месяцев. Диагнозы включали бактериемию ($n = 19$), менингит ($n = 8$), пневмонию ($n = 6$) и септический артрит ($n = 5$). Шесть штаммов *H. influenzae* обладали β -лактамазной активностью (15,7%) [16].

В работе Zulz et al., 2022, были выявлены 430 случаев (Аляска $n = 253$, Северная Канада $n = 177$) инвазивных форм гемофильной инфекции в течение 2006—2017 г. Всего 412 изолятов, выделенных при этих случаях (Аляска $n = 241$, Северная Канада $n = 171$), были доступны для секвенирования. Из них 151 изолят (37%) был нетипируемым (Аляска $n = 127$, Северная Канада $n = 24$). Оставшийся 261 изолят был идентифицирован как: 164 (63%) Hia (Аляска $n = 53$, Северная Канада $n = 111$); 43 (17%) Hib (Аляска $n = 23$, Северная Канада $n = 20$), 4 (2%) Hic (Аляска $n = 0$, Северная Канада $n = 4$), 4 (2%) Hid (Аляска $n = 1$, Северная Канада $n = 3$) 10 (4%), Hie (Аляска $n = 10$, Северная Канада $n = 0$) и 36 (14%) Hif (Аляска $n = 27$, Северная Канада $n = 9$).

Среди 53 инвазивных случая Hia на Аляске 44 (83%) были у детей младше 2 лет. У детей в возрасте до 5 лет клинические проявления инвазивной Hia-инфекции были: менингит (45% на Аляске, 27% в Северной Канаде), бактериемия (26% в Северной Канаде) и пневмония (25% Аляска). У лиц старше 5 лет наиболее распространенными оказались пневмония (25% Аляска, 46% Северная Канада) и бактериемия (50% Аляска, 28% Северная Канада). Тяжесть заболевания, вызванного инвазивной формой инфекции Hia, сравнима с таковой при инвазивной Hib-инфекции до введения Hib-вакцины. Менингит являлся наиболее частым заболеванием у детей до 5 лет с инфекцией Hia на Аляске и в Северной Канаде [17].

Масштабное исследование провели Efron et al., 2022, в Аргентине. Из 1405 обследуемых пациентов наиболее частые клинические проявления гемофильной инфекции включали: пневмонию 34,5% (485/1405), острый менингит 28,9% (406/1405), бактериемию 25,8% (362/1405), реже целлюлит 4,1% (58/1405), артрит 2,4% (34/1405) и др. 4,3% (60/1405). У детей в возрасте до 1 года чаще встречался менингит, за которым следовала пневмония, и бактериемия. Пневмония была наиболее распространена у лиц в возрасте от 12 до 23 месяцев, бактериемия преобладала у детей 5—14 лет и взрослых 15—64 лет. Целлюлит и артрит чаще встречались у детей младше 2 лет. Наиболее распространенными штаммами *H. influenzae* оказались нетипируемые 44,5% ($n = 625$),

далее следовали *H. influenzae* тип b — 41,1 % ($n = 577$), тип a — 10,0 % ($n = 140$), тип e — 2,3 % ($n = 32$), тип d 0,9% ($n = 13$), тип e 0,9% ($n = 13$) и тип c 0,4% ($n = 5$). Авторы отметили значительную связь между биологическими свойствами *H. influenzae*, в т.ч. наличием капсулы и серотипом, и возрастом пациента. Инкапсулированные штаммы *H. influenzae* наиболее часто были выделены от больных в возрасте от 1 месяца до 4 лет, в то время как нетипируемые штаммы — у детей в возрасте 0—1 месяца и в возрасте 5 лет и старше. Наиболее часто инкапсулированные штаммы, идентифицированные во всех возрастных группах, принадлежали к типам b и a. Штаммы серотипа b преобладали у детей до 5 лет.

Были обнаружены значимые ассоциации между выделением *H. influenzae* типа b и менингитом у больного ($p < 0,001$), целлюлитом ($p < 0,001$) и артритом ($p < 0,001$). Также достоверная связь между нетипируемыми (NTHi) штаммами и пневмонией ($p < 0,001$), бактериемией ($p < 0,001$) и неонатальным сепсисом ($p < 0,001$). Среди новорожденных наиболее частыми диагнозами оказались: сепсис 42,4% (28/66), бактериемия 31,8% (21/66), пневмония 15,2% (10/66), менингит 7,6% (5/66), артрит 1,5% (1) и перитонит 1,5% (1) [18].

В Португалии было получено 1524 изолята из носоглотки здоровых детей, средний возраст которых составил 3 года. Общая частота носительства *H. influenzae* составила 84,1% (1282). Генотипирование методом ПЦР показало, что большинство носителей (96,7%) были колонизированы нетипируемыми серотипами *H. influenzae* (NTHi) (1240/1282). Среди инкапсулированных штаммов выявлены серотипы f (23/1282; 1,8%), e (14/1282; 1,1%), a (4/1282; 0,3%) и b (1/1282; 0,1%).

Тест на продукцию β -лактамазы оценивали у 1282 изолятов *H. influenzae*. Результаты показали, что 7,5% из них были продуцентами β -лактамаз (96/1282). Это значение было выше среди инкапсулированных штаммов (11,9%; 5/42; три изолята серотипа e и два изолята серотипа f), чем среди нетипируемых (7,3%; 91/1240), хотя эта разница не была достоверно значимой ($p = 0,27$). Доля штаммов, продуцирующих β -лактамазы, значительно уменьшилась в 2019 г. (9,3% в 2015 г., 9,5% в 2016 г., 8,5% в 2018 г. и 4,0% в 2019 г.; $p = 0,001$). Чувствительность к противомикробным препаратам была определена для 133 образцов: всех, продуцирующих β -лактамазу ($n = 96$), и инкапсулированных ($n = 42$). Все штаммы, продуцирующие β -лактамазу, были устойчивы к ампициллину и имели МПК ≥ 4 мг/л. Один продуцент β -лактамаз также был устойчив к амоксициллин-клавулановой кислоте (МПК = 4 мг/мл). Следует отметить, что один нетипируемый образец был фенотипически устойчив к цiproфлоксацину (МИК = 0,12 мг/л). Три нетипируемых штамма были с мно-

жественной лекарственной устойчивостью (т. е. они были устойчивы к трем или более классам противомикробных препаратов). Все штаммы, продуцирующие β -лактамазу, были чувствительны к цефотаксиму, меропенему и рифампицину и нечувствительны к цефуросиму (90,6% показали промежуточную устойчивость) ($0,25 \leq \text{МИК} < 2$ мг/л) и 9,4% были устойчивы (МИК ≥ 2 мг/л). Кроме того, более трети (34,4%) штаммов были устойчивы к триметоприму-сульфаметоксазолу (МИК ≥ 2 мг/л). Среди инкапсулированных штаммов пять были устойчивы к ампициллину (МПК = 8 мг/л), они были описаны как продуценты бета-лактамаз. Все инкапсулированные штаммы были чувствительны к амоксициллин-клавулановой кислоте, цефотаксиму, цiproфлоксацину, хлорамфениколу, меропенему, тетрациклину и рифампицину, а также имели среднюю резистентность к цефуросиму [19].

В Японии ситуация отличается. Как показало исследование Nachisu et al., 2022, которое провели в период с 2014 по 2018 г., в Японии нетипируемые серотипы *H. influenzae* встречаются значительно чаще, чем в других странах. В исследовании было проанализировано 200 изолятов. Результаты показали, что нетипируемых *H. influenzae* было 190 (95%) штаммов, типа f — 4 (2%) штаммов, тип e — 4 (2%) штаммов, тип b — 2 (1%) штаммов. Доля нетипируемых серотипов *H. influenzae* в Японии 95% в то время, как в большинстве стран этот показатель колеблется в районе 75—85%. 71 изолят (35,5%) оказался резистентен к ампициллину, 19 изолятов (9,5%) показали резистентность к меропенему, 2 изолята (1%) оказались устойчивы к цефотаксиму. Среди 200 изолятов полирезистентных бактерий не оказалось. Также среди 200 проб не оказалось штаммов, показавших резистентность к цефтриаксону. В ходе исследования было замечено увеличение доли пожилых пациентов, по сравнению с более ранними исследованиями, и увеличение смертности с 21,2% до 26,1% у пациентов старше 65 лет [20].

Таким образом, видно, что нетипируемые штаммы *H. influenzae* занимают лидирующую позицию по случаям во всех странах. Капсульные формы *H. influenzae* имеют разное распределение, несмотря на то, что во всех представленных странах вакцинация была введена примерно в одно время. Наблюдаются различия в преобладания тех или иных серотипов *H. influenzae* по странам и территориям. Штаммы *H. influenzae* типа b имеют доминирующее положение среди штаммов капсульных серотипов в Аргентине, второе место в Ирландии и Норвегии, а также Канаде. На территории Северной Америки преобладающим серотипом является Hia [21, 22]. Серотип Hif оказался самым распространенным, занимая лидирующую позицию среди штаммов капсульных форм в Ирландии, Норвегии, Португалии и Японии. Можно сделать вывод, что большое значение имеет средний уровень жизни, ох-

ват вакцинации и особенности системы здравоохранения в конкретной стране. В то же время количество случаев в год не уменьшается со временем. Это подчеркивает необходимость разработки стратегий для оптимизации охвата вакцинацией [14–20].

Вопросы резистентности при лечении инфекционных заболеваний остаются актуальными и значимыми. Несмотря на то, что гемофильная инфекция является вакциноуправляемой, можно наблюдать продолжающееся распространение инфекции в мире [23]. Ряд авторов в своих исследованиях делают заключение о резистентности гемофильной палочки к противомикробным препаратам вплоть до множественной антибиотикорезистентности [14, 15, 19, 20]. Современная ситуация показывает, что незащищенные аминопенициллины, цефалоспорины II поколения и сульфаниламиды являются ведущими классами антибактериальных препаратов, к которым выработалась резистентность возбудителя [24]. Цефалоспорины третьего поколения, а также фторхинолоны могут быть предпочтительным вариантом лечения инфекций, вызванных устойчивыми к ампициллину *H. influenzae* [25, 26].

Масштабное исследование провели Mingming Zhou, Pan Fu, в котором изучению подверглись 13 810 образцов, 63,32% штаммов *H. influenzae* в результате продуцировали β-лактамазу. 8,22% изолятов были β-лактамазотрицательными и устойчивыми к ампициллину. Устойчивость к сульфаметоксазолу-триметоприму составила 70,98%, далее следовала невосприимчивость к ампициллину (69,37%), цефуроксиму (51,35%), ампициллин-сульбактаму (38,82%), азитромицину (38,21%), амоксициллин-клавуланату (35,28%). Более 90% изолятов *H. influenzae* были чувствительны к цефтриаксону, цефотаксиму, меропенему, левофлоксацину и хлорамфениколу [27].

В Польше из 1481 изолята, собранного в период с 2005 по 2019 г., 12,6%, 0,2%, 17,1% и 0,2% были устойчивы к ампициллину, амоксициллину/клавуланату, цефуроксиму и цефтриаксону соответственно. Среди них 74,4% (1102/1481) изолятов относились к категории BLNAS (β-лактамазо-отрицательные, ампициллин-чувствительные), 13,0% (192/1481) — к BLNAS с модифицированным PBP3 (мутации в гене *ftsI*), 2,6% (39/1481) как BLPAR (β-лактамазо-отрицательные, ампициллин-резистентные), а 0,2% имели модификации PBP3, типичные для high-BLNAR. Продукция β-лактамазы была у 9,7% изолятов (8,6% BLPAR-β-лактамаз-позитивных, ампициллин-резистентных и 1,1% BLPACR-β-лактамазо-положительные, резистентные к амоксициллин-клавуланату). Три изолята с типичными модификациями PBP3 для high-BLNAR оказались резистентны к цефтриаксону (МИК > 0,125 мг/л). Устойчивость к ципрофлоксацину, хлорамфениколу, тетрациклину и триметоприм-сульфаметоксазол наблюдали у 0,1%, 0,5%, 1,6% и 24,7% изолятов соот-

ветственно. Это первое сообщение о польских штаммах *H. influenzae*, устойчивых к цефалоспорином третьего поколения [28].

Разнообразие клинических форм по-прежнему актуально для гемофильной инфекции. Бактериемия, менингит и пневмония возглавляют список инвазивных инфекций, вызванных типизируемыми и нетипизируемыми штаммами. Менее частыми, но не менее тяжелыми формами являются артрит и целлюлит. Достаточно редкими и опасными проявлениями гемофильной инфекции выступают пери- и эндокардиты. Среди неинвазивных форм преобладают отиты и синуситы [29, 30, 31].

Стоит внимания представленный Kwok et al., 2022, случай эндокардита у 69-летнего мужчины, поступившего с лихорадкой и ознобом через неделю после выписки из больницы, где он предварительно получал лечение от бактериемии, вызванной гемофильной палочкой. Был завершен двухнедельный курс цефуроксима. После поступления пациент был направлен в отделение неотложной помощи с «ноющей», иррадирующей болью в груди. При осмотре: температура тела 38,3°C, частота сердечных сокращений 127 ударов в минуту, артериальное давление 67/39 мм рт.ст., насыщение кислородом 96%. Физикальное обследование при поступлении выявило систолический шум изгнания 3 степени, который лучше всего слышен у правого верхнего края грудины без иррадиации в сонные артерии. Во время предыдущей госпитализации мужчине провели трансторакальную эхокардиограмму (ТТЭ), для определения фракции выброса (ФВ). ТТЭ показала ФВ 55%, легкий аортальный стеноз и умеренную аортальную недостаточность, которые не были дополнительно исследованы, несмотря на положительный посев крови на *H. influenzae*. Во время текущей госпитализации анализ крови на стерильность вновь оказался положительным в отношении бета-лактамазо-негативного штамма *H. influenzae* серотипа f. Проведена чрезпищеводная эхокардиограмма, которая выявила тяжелую аортальную недостаточность и эндокардит с клапанной деструкцией [32].

Случай, представленный Россиной А.Л. и соавторами, является демонстрацией фульминантного течения гемофильной инфекции у ребенка 4 месяцев 18 дней с иммунодефицитом. В первые сутки отмечался подъем температуры до 38,8°C и 3-х-кратная рвота, беспокойство во время сна. На вторые сутки, на фоне нормальной температуры тела отмечались бледность кожи, стонущее дыхание, вялость и периоральный цианоз. Ребенка экстренно госпитализировали в отделение ОРИТ ДГКБ №9 им. Г.Н. Сперанского. При первичном осмотре состояние крайне тяжелое за счет синдрома системного воспалительного ответа, ДВС-синдрома и инфекционного токсикоза. Так же у ребенка было угнетенное сознание, гипотермия и расстройство мик-

роциркуляции. Обращали на себя внимания данные лабораторных исследований: лейкоциты — 1,4 тыс./мкл, нейтрофилы п/я — 0%, с/я — 18%, тромбоциты 63 тыс./мкл, гемоглобин 95 г/л, СРБ — 193 мг/л, прокальцитонин более 200 нг/мл. Учитывая данные клинической картины и данных лабораторных исследований, поставлен диагноз: сепсис, септический шок. Сделана люмбальная пункция, методом латекс-теста обнаружили антиген гемофильной палочки. Незамедлительно начата инфузионная терапия, кардиотоническая поддержка, искусственная вентиляция легких и антибактериальная терапия цефтриаксоном в комбинации с меропенемом в «менингеальных» дозах. УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства показало увеличение размеров надпочечников с увеличением экзогенности и отсутствием дифференцировки, увеличение почек со снижением дифференцировки паренхимы, диффузные изменения паренхимы селезенки и печени. Нейросонография показала наличие венрикулита. Методом ПЦР обнаружена ДНК *H. influenzae* в ликворе и крови, также получен рост *H. influenzae* на питательной среде с чувствительностью к цефтриаксону и меропенему. Несмотря на своевременную и проводимую в полном объеме терапию, состояние ребенка ухудшалось за счет гемодинамических нарушений, что привело к летальному исходу на 2 сутки [33].

Не менее интересный случай инсульта на фоне инвазивной формы гемофильной инфекции был представлен Вильниц А.А. с соавторами. Ребенок 2 лет поступил в клинику с жалобами на лихорадку до 39,1°C, выраженную сонливость. Родители связывали состояние с предшествующей вакцинацией, в течении двух дней ребенок был активен, появились слизисто-серозные выделения из носа и единичные подъемы температуры до 38,8°C. В качестве лечения ребенок получал нурофен. На 3 день отмечался подъем температуры до 39,1°C, сонливость, трижды рвота, однократно жидкий стул. Ребенка госпитализировали в ДНКЦИБ, в отделение ОРИТ. На момент осмотра уровень сознания — сопор, менингеальные симптомы резко положительные, отмечался приступ клонических судорог продолжительностью 5 минут. Данные лабораторных исследований: лейкопения с выраженным нейтрофильным сдвигом в лейкоцитарной формуле, тромбоцитопения, повышенный уровень СРБ и прокальцитонина. Поставлен диагноз: бактериальная инфекция, бактериальный менингит. В образцах крови, а затем и в спинномозговой жидкости обнаружена ДНК *Hib*. Назначена антибактериальная терапия — цефтриаксон (лендацин) в дозе 100 мг/кг/сут. При проведении КТ головного мозга определялась гиподенсная зона, треугольной формы, с неровными, достаточно четкими контурами, размерами до 24 x 29 x 20 мм, наличие жидкостного содержимого в зоне сканирования основных (тотально), обеих верхнечелюстных пазух (субтотально) носа и клетках решетчатого лабиринта. Данные нейровизуализации показали наличие ишемических изменений в правой лобной доле, зонах кровоснабжения ветвями передне- и отчасти среднечелюстных артерий. Поставлен диагноз: острый инсульт вследствие артериопатии мелких сосудов мозга. На фоне проведения антибактериальной терапии удалось добиться санации ЦСЖ [34].

Севик et al., 2019, в своей работе обращают внимание на потенциальную связь между инвазивной инфекцией, вызванной нетипируемым штаммом *H. influenzae* (NTHi), и невынашиванием беременности на ранних сроках. Результаты показали, что гемофильная инфекция являлась причиной ранней потери плода (сроком гестации до 24 недель) в 20% случаев (у 3 из 15 пациентов). Основными симптомами были тяжелые, схваткообразные боли в животе, вагинальные кровотечения, лихорадка и преждевременный разрыв плодных оболочек, у двух из трех пациенток были признаки сепсиса. Уточнение диагноза проводилось путем взятия образца из плаценты либо из крови или культуры тканей плода. Все 3 случая были вызваны нетипируемыми серотипами *H. influenzae*. Все 3 штамма показали устойчивость к пеницилину и чувствительны к ампициллину [35].

Создание вакцины от гемофильной инфекции типа b было значимым событием в мире, благодаря которому разительно снизилось количество летальных случаев инвазивной инфекции среди детей в возрасте до 5 лет, а также пожилых пациентов [36]. Стоит отметить, что ведутся работы по созданию вакцины и от штаммов нетипируемых серотипов, в особенности для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.

Обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) связаны с изменениями микробиома мокроты, в том числе с увеличением числа патогенных бактерий. Вакцинация против наиболее частых бактерий, выявляемых при ХОБЛ, может снизить частоту обострений. Авторы оценили эффективность, безопасность и иммуногенность вакцины-кандидата, содержащей поверхностные белки нетипируемого штамма *H. influenzae* (NTHi) и *Moraxella catarrhalis* (Mcat), у пациентов с ХОБЛ [37].

В многоцентровое, рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое, подтверждающее концепцию исследование фазы 2b были включены пациенты со стабильной ХОБЛ возрастом 40—80 лет. Вакцина NTHi-Mcat, введенная пациентам с ХОБЛ, не показала эффективности в снижении годовой частоты умеренных или тяжелых обострений. Никаких проблем с безопасностью при этом выявлено не было [38].

Мультилокусное секвенирование является наиболее распространенным методом генетического типирования для выделения различных штаммов и различий внутри штаммов одного серотипа [39]. Уже давно

существует ресурс «<https://pubmlst.org>», на котором размещается информация о серотипах различных возбудителей, которые были подвергнуты мультилокусному секвенированию. Обширная база данных позволяет изучать вектор развития тех или иных организмов, выработку новых защитных механизмов, появление новых штаммов, появление новых факторов вирулентности [40]. Pereira R.F. et. al., 2022, в своей работе проанализировали 13 серотипов *H. influenzae*, выделенных от пациентов Клинической больницы государственного университета Кампинаса, и сравнили их с изолятами, выделенными у больных из той же больницы ранее — в 1998 г. Анализ показал появление нескольких новых генов вирулентности у *H. influenzae* относительно более старых исследованных культур [41].

Заключение

В эпоху массовой иммунизации против *H. influenzae* типа b инвазивные формы инфекции ассоциированы, в основном, со штаммами нетипируемых серотипов (NTHi). *H. influenzae* серотипа f стали наиболее распространенными среди капсулирован-

ных штаммов, за ними по частоте следуют штаммы серотипа a.

Наблюдается тенденция к росту резистентности *H. influenzae* к незащищенным аминопеницилинам и цефалоспорином II поколения за счет продукции β-лактамаз, а также сульфониламидам. Устойчивость к другим классам, а также множественная устойчивость, имеют место быть, однако пока статистически не значимы.

Необходим непрерывный эпиднадзор за инвазивной гемофильной инфекцией, вызванной нетипируемыми и невакцинными серотипами, а также контроль роста устойчивости *H. influenzae* к бета-лактамам и другим классам антибиотиков, актуальны разработки агитационных стратегий для увеличения охвата населения вакцинацией, особенно среди сомневающихся людей и антиваксеров.

Статистических данных о доминирующих серотипах гемофильной инфекции после начала массовой иммунизации *H. influenzae* типа b в Российской Федерации недостаточно, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований в области эпидемиологии *H. influenzae* и вопросах антибиотикорезистентности.

Список литературы:

1. LaCross N.C., Marrs C.F. and Gilsdorf J.R. Population structure in nontypeable haemophilus influenzae. *Infection, Genetics and Evolution*. 2013; 14: 125–136. doi:10.1016/j.meegid.2012.11.023
2. Гайворонская А.Г. Гемофильная инфекция у детей. Педиатрическая фармакология. 2007; 4(6):22–27.
3. Tsang R.S.W., Ulanova M. The changing epidemiology of invasive haemophilus influenzae disease: Emergence and global presence of serotype a strains that may require a new vaccine for control. *Vaccine*. 2017; 35(33):4270–4275. doi:10.1016/j.vaccine.2017.06.001
4. Зенкова Т.В., Копытова О.А., Ткачук С.П., Бельтикова А.А., & Кожевникова Л.А. Особенности клинического течения менингитов у детей в возрасте от 0 до 3 лет. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2021; 66(4), 211–211.
5. World Health Organization. Meningitis 2023. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>
6. Королёва М.А., Грицай М.И., Королева И.С., Акимкин В.Г., Мельникова А.А. Гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации: Эпидемиология и вакцинопрофилактика. *Здоровье населения и среда обитания*. 2022; 30(12):73–80. doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-12-73-80
7. Nørskov-Lauritsen N. Classification, identification, and clinical significance of haemophilus and aggregatibacter species with host specificity for humans. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014. 27(2):214–240. doi:10.1128/cmr.00103-13
8. Ситкина Е.Л., Антонова Т.В., Иванова Р.А., Лиюзов Д.А. Клинико-лабораторная характеристика гемофильной инфекции типа b с поражением центральной нервной системы у детей младшего возраста. *Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова*. 2022; 29(3):118–124. DOI:10.24884/1607-4181-2022-29-3-118-124
9. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Гемофильная инфекция у детей при спорадической заболеваемости: клинические случаи с разным (благоприятным или летальным) исходом. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16(3):241–245. doi:10.15690/vsp.v16i3.1735
10. Салимова Е.Л., Конон А.Д., Трухин В.П., Красильников И.В. Мировые тенденции в изоляции, идентификации и характеристике Haemophilus

References:

1. LaCross N.C., Marrs C.F. and Gilsdorf J.R. Population structure in nontypeable haemophilus influenzae. *Infection, Genetics and Evolution*. 2013; 14: 125–136. doi:10.1016/j.meegid.2012.11.023
2. Gayvoronskaya A.G. Hemophilic infection among children. *Pediatric Pharmacology*. 2007; 4(6):22–27. (In Russ.)
3. Tsang R.S.W., Ulanova M. The changing epidemiology of invasive haemophilus influenzae disease: Emergence and global presence of serotype a strains that may require a new vaccine for control. *Vaccine*. 2017; 35(33): 4270–4275. doi:10.1016/j.vaccine.2017.06.001
4. Zenkova T.V., Kopytova O.A., Tkachuk S.P., Beltikova A.A., Kozhevnikova L.A. Features of the clinical course of meningitis in children aged 0 to 3 years. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii=Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2021; 66(4):2011–211. (In Russ.)
5. World Health Organization. Meningitis 2023. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>
6. Koroleva M.A., Gritsay M.I., Koroleva I.S., Akimkin V.G., Melnikova A.A. Purulent bacterial meningitis in the Russian Federation: Epidemiology and Immunization. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2022; 30(12):73–80. (In Russ.) doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-12-73-80
7. Nørskov-Lauritsen N. Classification, identification, and clinical significance of haemophilus and aggregatibacter species with host specificity for humans. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014. 27(2):214–240. doi:10.1128/cmr.00103-13
8. Sitkina E.L., Antonova T.V., Ivanova R.A., Lioznov D.A. Clinical and laboratory characteristics of Haemophilus influenzae type b Infection with central nervous system Involvement in young children. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2022; 29(3):118–124. (In Russ.). DOI:10.24884/1607-4181-2022-29-3-118-124
9. Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Haemophilus Influenzae Infection in Children During Sporadic Morbidity: Clinical Cases With Different (Favorable or Fatal) Outcomes. *Voprosy Sovremennoi Pediatrii*. 2017; 16(3):241–245. (In Russ.). doi:10.15690/vsp.v16i3.1735
10. Salimova E.L., Konon A.D., Truhin V.P., Krasilnikov I.V. World trends in isolation, identification and characteristics of haemophilus influenzae

- influenzae тип b—возбудителя гемофильной инфекции. Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация. 2019; 1:87–95.
11. Абрамцева М.В., Тарасов А.П., Немировская Т.И., Ковтун В.П., Волков В.А., Мовсесянц А.А. Гемофильная инфекция типа b. заболеваемость и вакцинопрофилактика. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017; 17(2):78–86.
 12. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И., Горелов А.В., Лобзин Ю.В., Ковтун О.П., Козлов Р.С., [и др.] Вакцинопрофилактика гемофильной инфекции типа b: Клинические рекомендации. Педиатр. 2020; 1:15–21.
 13. Meyler K., Meehan M., Bennett D., Mulhall R., Harrison O., Gavin P., Drew R.J., Cunney R. Spontaneous capsule loss in Haemophilus influenzae serotype b associated with Hib conjugate vaccine failure and invasive disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 25(3):390–391.
 14. McElligott M., Meyler K., Bennett D., Mulhall R., Drew R. J., Cunney R. Epidemiology of Haemophilus influenzae in the Republic of Ireland, 2010–2018. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2020; 39(12):2335–2344. doi.org/10.1007/s10096-020-03971-z
 15. Tønnessen R., García I., Debech N., Lindstrøm J.C., Wester A.L., Skaare D. Molecular epidemiology and antibiotic resistance profiles of invasive haemophilus influenzae from Norway 2017–2021. *Frontiers in Microbiology.* 2022; 13. doi.org/10.3389/fmicb.2022.973257
 16. McNeil J.C., Sommer L.M., Dunn J.J., Hulten K.G., Kaplan S.L., Vallejo J.G. Molecular epidemiology of contemporary invasive haemophilus influenzae isolates in Texas children. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2021; 40(9):852–855. doi.org/10.1097/inf.00000000000003188
 17. Zulz T., Huang G., Rudolph K., DeByle C., Tsang R., Desai S., Massey S., Bruce M.G. Epidemiology of invasive haemophilus influenzae serotype a disease in the North American arctic, 2006–2017. *International Journal of Circumpolar Health.* 2022; 81(1). doi.org/10.1080/22423982.2022.2150382
 18. Efron A., Nápoli D., Neyro S., Juárez M. del Moscoloni M., Eluchans N.S., Regueira M., Lavayén S., Faccone D., Santos M. Laboratory surveillance of invasive haemophilus influenzae disease in Argentina, 2011–2019. *Revista Argentina de Microbiología.* 2023; 55(2):133–142. doi.org/10.1016/j.ram.2022.08.002
 19. Bajanca-Lavado M.P., Cavaco L., Fernandes M., Touret T., Candeias C., Simões A.S., Sá-Leão R. Haemophilus influenzae carriage among healthy children in Portugal, 2015–2019. *Microorganisms.* 2022; 10(10):1964. doi.org/10.3390/microorganisms10101964
 20. Hachisu Y., Tamura K., Murakami K., Fujita J., Watanabe H., Tanabe Y., Kuronuma K., Kubota T., Oshima K., Maruyama T., Kasahara K., Nishi J., Abe S., Nakamura M., Kubota M., Hirai S., Ishioka T., Ikenoue C., Fukusumi M., Kanatani J. Invasive haemophilus influenzae disease among adults in Japan during 2014–2018. *Infection.* 2022; 51(2):355–364. doi.org/10.1007/s15010-022-01885-w
 21. Van Eldere J., Slack M.P., Ladhani S., Cripps A.W. Non-typeable Haemophilus influenzae, an under-recognised pathogen. *The Lancet Infectious Diseases.* 2014; 14(12):1281–1292. doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70734-0
 22. Adam H.J., Richardson S.E., Jamieson F.B., Rawte P., Low D.E., Fisman D.N. Changing epidemiology of invasive haemophilus influenzae in Ontario, Canada: Evidence for herd effects and strain replacement due to Hib Vaccination. *Vaccine.* 2010; 28(24):4073–4078. doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.03.075
 23. Park J.J., Narayanan S., Tiefenbach J., Lukšić I., Ale B.M., Adeloje D., Rudan I. Estimating the global and regional burden of meningitis in children caused by haemophilus influenzae type B: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health.* 2022; 12. doi.org/10.7189/jogh.12.04014
 24. Dabernat H., Delmas C., Seguy M., Pelissier R., Faucon G., Bennamani S., Pasquier C. Diversity of β -lactam resistance-conferring amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 of haemophilus influenzae. *Antimicrobial*
 - type b-the agent of haemophilic infection. *Bulletin of Voronezh State University. Series: Chemistry. Biology. Pharmacy.* 2019; 1:87–95. (In Russ.)
 11. Abramtseva M.V., Tarasov A.P., Nemirovskaya T.I., Kovtun V.P., Volkov V.A., Movsesyants A.A. Haemophilus influenzae type b. Incidence rate and preventive vaccination. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2017; 17(2):78–86. (In Russ.)
 12. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Briko N.I., Gorelov A.V., Lobzin Yu.V., Kovtun O.P., Kozlov R.S., [etc.] Vaccine prevention Haemophilus influenzae type b: Clinical guidelines. *Pediatr.* 2020; 1:15–21. (In Russ.)
 13. Meyler K., Meehan M., Bennett D., Mulhall R., Harrison O., Gavin P., Drew R.J., Cunney R. Spontaneous capsule loss in Haemophilus influenzae serotype b associated with Hib conjugate vaccine failure and invasive disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 25(3):390–391.
 14. McElligott M., Meyler K., Bennett D., Mulhall R., Drew R. J., Cunney R. Epidemiology of Haemophilus influenzae in the Republic of Ireland, 2010–2018. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* 2020; 39(12):2335–2344. doi.org/10.1007/s10096-020-03971-z
 15. Tønnessen R., García I., Debech N., Lindstrøm J.C., Wester A.L., Skaare D. Molecular epidemiology and antibiotic resistance profiles of invasive haemophilus influenzae from Norway 2017–2021. *Frontiers in Microbiology.* 2022; 13. doi.org/10.3389/fmicb.2022.973257
 16. McNeil J.C., Sommer L.M., Dunn J.J., Hulten K.G., Kaplan S.L., Vallejo J.G. Molecular epidemiology of contemporary invasive haemophilus influenzae isolates in Texas children. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2021; 40(9):852–855. doi.org/10.1097/inf.00000000000003188
 17. Zulz T., Huang G., Rudolph K., DeByle C., Tsang R., Desai S., Massey S., Bruce M.G. Epidemiology of invasive haemophilus influenzae serotype a disease in the North American arctic, 2006–2017. *International Journal of Circumpolar Health.* 2022; 81(1). doi.org/10.1080/22423982.2022.2150382
 18. Efron A., Nápoli D., Neyro S., Juárez M. del Moscoloni M., Eluchans N.S., Regueira M., Lavayén S., Faccone D., Santos M. Laboratory surveillance of invasive haemophilus influenzae disease in Argentina, 2011–2019. *Revista Argentina de Microbiología.* 2023; 55(2):133–142. doi.org/10.1016/j.ram.2022.08.002
 19. Bajanca-Lavado M.P., Cavaco L., Fernandes M., Touret T., Candeias C., Simões A.S., Sá-Leão R. Haemophilus influenzae carriage among healthy children in Portugal, 2015–2019. *Microorganisms.* 2022; 10(10):1964. doi.org/10.3390/microorganisms10101964
 20. Hachisu Y., Tamura K., Murakami K., Fujita J., Watanabe H., Tanabe Y., Kuronuma K., Kubota T., Oshima K., Maruyama T., Kasahara K., Nishi J., Abe S., Nakamura M., Kubota M., Hirai S., Ishioka T., Ikenoue C., Fukusumi M., Kanatani J. Invasive haemophilus influenzae disease among adults in Japan during 2014–2018. *Infection.* 2022; 51(2):355–364. doi.org/10.1007/s15010-022-01885-w
 21. Van Eldere J., Slack M.P., Ladhani S., Cripps A.W. Non-typeable Haemophilus influenzae, an under-recognised pathogen. *The Lancet Infectious Diseases.* 2014; 14(12):1281–1292. doi.org/10.1016/s1473-3099(14)70734-0
 22. Adam H.J., Richardson S.E., Jamieson F.B., Rawte P., Low D.E., Fisman D.N. Changing epidemiology of invasive haemophilus influenzae in Ontario, Canada: Evidence for herd effects and strain replacement due to Hib Vaccination. *Vaccine.* 2010; 28(24):4073–4078. doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.03.075
 23. Park J.J., Narayanan S., Tiefenbach J., Lukšić I., Ale B.M., Adeloje D., Rudan I. Estimating the global and regional burden of meningitis in children caused by haemophilus influenzae type B: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health.* 2022; 12. doi.org/10.7189/jogh.12.04014
 24. Dabernat H., Delmas C., Seguy M., Pelissier R., Faucon G., Bennamani S., Pasquier C. Diversity of β -lactam resistance-conferring amino acid substitutions in penicillin-binding protein 3 of haemophilus influenzae. *Antimicrobial*

- Agents and Chemotherapy*. 2002; 46(7):2208–2218. doi.org/10.1128/aac.46.7.2208-2218.2002
25. Puig C., Tirado-Vélez J.M., Calatayud L., Tubau F., Garmendia J., Ardanuy C., Martí S., de la Campa A.G., Liñares J. Molecular characterization of fluoroquinolone resistance in nontypeable haemophilus influenzae clinical isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015; 59(1):461–466. doi.org/10.1128/aac.04005-14
 26. Hirakata Y., Ohmori K., Mikuriya M., Saika T., Matsuzaki K., Hasegawa M., Hatta M., Yamamoto N., Kunishima H., Yano H., Kitagawa M., Arai K., Kawakami K., Kobayashi I., Jones R.N., Kohno S., Yamaguchi K., Kaku M. Antimicrobial activities of Piperacillin-tazobactam against haemophilus influenzae isolates, including β -lactamase-negative ampicillin-resistant and β -lactamase-positive amoxicillin-clavulanate-resistant isolates, and mutations in their quinolone resistance-determining regions. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009; 53(10):4225–4230. doi.org/10.1128/aac.00192-09
 27. Zhou M., Fu P., Fang C., Shang S., Hua C., Jing C., Xu H., Chen Y., Deng J., Zhang H., Zhang T., Wang S., Lin A., Huang W., Cao Q., Wang C., Yu H., Cao S., Deng H., Hao J. Antimicrobial resistance of haemophilus influenzae isolates from pediatric hospitals in Mainland China: Report from the ISPED program, 2017–2019. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2021; 39(4):434–438. doi.org/10.1016/j.ijmmb.2021.09.001
 28. Kiedrowska M., Forys W.J., Gołębiewska A., Waśko I., Ronkiewicz P., Kuch A., Wróbel-Pawelczyk I., Wroczyński M., Hryniewicz W., Skoczyńska A. Antimicrobial resistance among haemophilus influenzae isolates responsible for lower respiratory tract infections in Poland, 2005–2019. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2022; 41(6):961–969. doi.org/10.1007/s10096-022-04457-w
 29. Whittaker R., Economopoulou A., Dias J.G., Bancroft E., Ramliden M., Celentano L.P. Epidemiology of invasive haemophilus influenzae disease, Europe, 2007–2014. *Emerging Infectious Diseases*. 2017; 23(3):396–404. doi.org/10.3201/eid2303.161552
 30. Hu Y.-L., Lee P.-I., Hsueh P.-R., Lu C.-Y., Chang L.-Y., Huang L.-M., Chang T.-H., Chen J.-M. Predominant role of haemophilus influenzae in the association of conjunctivitis, acute otitis media and acute bacterial paranasal sinusitis in children. *Scientific Reports*. 2021; 11(1). doi.org/10.1038/s41598-020-79680-6
 31. Butler D.F., Myers A.L. Changing epidemiology of haemophilus influenzae in children. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2018; 32(1):119–128. doi.org/10.1016/j.idc.2017.10.005
 32. Kwok M., Sheikh W., Lima F.V., Russell R. A rare case of haemophilus influenzae serotype f endocarditis complicated by concurrent cardiogenic and septic shock: A case of challenging management. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022; 9(11):384. doi.org/10.3390/jcdd9110384
 33. Россина А.Л., С.Б. Чуелов, А.А. Корсунский, О.А. Кашченко, М.В. Попова, О.Ю. Брунова, Т.С. Трифонова, Е.С. Тарасова, М.К. Астамиров, С.А. Башарин, А.В. Ступина, И.В. Гируцкая, О.В. Шамшева. Сепсис, вызванный *Haemophilus influenzae*. Детские инфекции. 2018; 17(2):58–65. doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-58-65
 34. Вильниц А.А., Скрипченко Н.В., Вожик А.А., Кузьмин О.В., Иоффе М.Я., Конев А.И., Марченко Н.В., Каленчук А.А. Церебральный инсульт у ребенка с инвазивной формой гемофильной инфекции. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. 2019; 98(1):254–258.
 35. Cevik M., Moncayo-Nieto O.L., Evans M.J. Non-typeable Haemophilus influenzae-associated early pregnancy loss: An emerging neonatal and maternal pathogen. *Infection*. 2019; 48(2):285–288. doi:10.1007/s15010-019-01359-6
 36. Xiao J., Su L., Huang S., Liu L., Ali K., Chen Z. Epidemic trends and biofilm formation mechanisms of haemophilus influenzae: Insights into clinical implications and prevention strategies. *Infection and Drug Resistance*. 2023; 16:5359–5373. doi.org/10.2147/idr.s424468
 37. Wilkinson T.M.A., Schembri S., Brightling C., Bakerly N.D., Lewis K., MacNee W., Rombo L., Hedner J., Allen M., Walker P.P., De Ryck I., Tasciotti A., Casula D., Moris P., Testa M., Arora A.K. Non-typeable Haemophilus influenzae *Agents and Chemotherapy*. 2002; 46(7):2208–2218. doi.org/10.1128/aac.46.7.2208-2218.2002
 25. Puig C., Tirado-Vélez J.M., Calatayud L., Tubau F., Garmendia J., Ardanuy C., Martí S., de la Campa A.G., Liñares J. Molecular characterization of fluoroquinolone resistance in nontypeable haemophilus influenzae clinical isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015; 59(1):461–466. doi.org/10.1128/aac.04005-14
 26. Hirakata Y., Ohmori K., Mikuriya M., Saika T., Matsuzaki K., Hasegawa M., Hatta M., Yamamoto N., Kunishima H., Yano H., Kitagawa M., Arai K., Kawakami K., Kobayashi I., Jones R.N., Kohno S., Yamaguchi K., Kaku M. Antimicrobial activities of Piperacillin-tazobactam against haemophilus influenzae isolates, including β -lactamase-negative ampicillin-resistant and β -lactamase-positive amoxicillin-clavulanate-resistant isolates, and mutations in their quinolone resistance-determining regions. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009; 53(10):4225–4230. doi.org/10.1128/aac.00192-09
 27. Zhou M., Fu P., Fang C., Shang S., Hua C., Jing C., Xu H., Chen Y., Deng J., Zhang H., Zhang T., Wang S., Lin A., Huang W., Cao Q., Wang C., Yu H., Cao S., Deng H., Hao J. Antimicrobial resistance of haemophilus influenzae isolates from pediatric hospitals in Mainland China: Report from the ISPED program, 2017–2019. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2021; 39(4):434–438. doi.org/10.1016/j.ijmmb.2021.09.001
 28. Kiedrowska M., Forys W.J., Gołębiewska A., Waśko I., Ronkiewicz P., Kuch A., Wróbel-Pawelczyk I., Wroczyński M., Hryniewicz W., Skoczyńska A. Antimicrobial resistance among haemophilus influenzae isolates responsible for lower respiratory tract infections in Poland, 2005–2019. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2022; 41(6):961–969. doi.org/10.1007/s10096-022-04457-w
 29. Whittaker R., Economopoulou A., Dias J.G., Bancroft E., Ramliden M., Celentano L.P. Epidemiology of invasive haemophilus influenzae disease, Europe, 2007–2014. *Emerging Infectious Diseases*. 2017; 23(3):396–404. doi.org/10.3201/eid2303.161552
 30. Hu Y.-L., Lee P.-I., Hsueh P.-R., Lu C.-Y., Chang L.-Y., Huang L.-M., Chang T.-H., Chen J.-M. Predominant role of haemophilus influenzae in the association of conjunctivitis, acute otitis media and acute bacterial paranasal sinusitis in children. *Scientific Reports*. 2021; 11(1). doi.org/10.1038/s41598-020-79680-6
 31. Butler D.F., Myers A.L. Changing epidemiology of haemophilus influenzae in children. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2018; 32(1):119–128. doi.org/10.1016/j.idc.2017.10.005
 32. Kwok M., Sheikh W., Lima F.V., Russell R. A rare case of haemophilus influenzae serotype f endocarditis complicated by concurrent cardiogenic and septic shock: A case of challenging management. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022; 9(11):384. doi.org/10.3390/jcdd9110384
 33. Rossina A.L., Chuelov S.B., Korsunskiy A.A., Kaschenko O.A., Popova M.V., Brunova O.Y., Trifonova T.S., Tarasova E.S., Astamirov M.K., Basharin S.A., Stupina A.V., Girutskaya I.V., Shamsheva O.V. Sepsis caused by haemophilus influenzae. *Detskie Infektsii=Children's infections*. 2018; 17(2):58–65. (In Russ.) doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-2-58-65
 34. Vilnits A.A., Skripchenko N.V., Vozhik A.A., Kuzmin O.V., Ioffe M.Ya., Konev A.I., Marchenko N.V., Kalenchuk A.A. Cerebral stroke in a child with an invasive form of hemophilic infection. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2019; 98(1): 254–258. (In Russ.)
 35. Cevik M., Moncayo-Nieto O.L., Evans M.J. Non-typeable Haemophilus influenzae-associated early pregnancy loss: An emerging neonatal and maternal pathogen. *Infection*. 2019; 48(2):285–288. doi:10.1007/s15010-019-01359-6
 36. Xiao J., Su L., Huang S., Liu L., Ali K., Chen Z. Epidemic trends and biofilm formation mechanisms of haemophilus influenzae: Insights into clinical implications and prevention strategies. *Infection and Drug Resistance*. 2023; 16:5359–5373. doi.org/10.2147/idr.s424468
 37. Wilkinson T.M.A., Schembri S., Brightling C., Bakerly N.D., Lewis K., MacNee W., Rombo L., Hedner J., Allen M., Walker P.P., De Ryck I., Tasciotti A., Casula D., Moris P., Testa M., Arora A.K. Non-typeable Haemophilus influenzae

- protein vaccine in adults with COPD: A phase 2 clinical trial. *Vaccine*. 2019; 37(41):6102–6111. doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.07.100
38. Andreas S., Testa M., Boyer L., Brusselle G., Janssens W., Kerwin E., Papi A., Pek B., Puente-Maestu L., Saralaya D., Watz H., Wilkinson T.M., Casula D., Di Maro G., Lattanzi M., Moraschini L., Schoonbroodt S., Tasciotti A., Arora A.K. Non-typeable *Haemophilus influenzae*-*Moraxella catarrhalis* vaccine for the prevention of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: A multicentre, randomised, placebo-controlled, observer-blinded, proof-of-concept, phase 2B trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022; 10(5):435–446. doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00502-6
39. Ferrés I., Iraola G. MLSTar: Automatic multilocus sequence typing of bacterial genomes in R. *PeerJ*. 2018; 6. doi.org/10.7717/peerj.5098
40. Jolley K.A., Bray J.E., Maiden M.C. Open-access bacterial population genomics: Bigsdb software, the pubmlst.org website and their applications. *Wellcome Open Research*. 2018; 3:124. doi.org/10.12688/wellcomeopenres.14826.1
41. Pereira R.F., Guarneri J.P., da Silva C.F., Bernardes B.G., Lancellotti M. Whole-genome analysis of *haemophilus influenzae* invasive strains isolated from Campinas State University Hospital an epidemiological approach 2012–2019 and ancestor strains. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2022; 26(1):101667. doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101667
- protein vaccine in adults with COPD: A phase 2 clinical trial. *Vaccine*. 2019; 37(41):6102–6111. doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.07.100
38. Andreas S., Testa M., Boyer L., Brusselle G., Janssens W., Kerwin E., Papi A., Pek B., Puente-Maestu L., Saralaya D., Watz H., Wilkinson T.M., Casula D., Di Maro G., Lattanzi M., Moraschini L., Schoonbroodt S., Tasciotti A., Arora A.K. Non-typeable *Haemophilus influenzae*-*Moraxella catarrhalis* vaccine for the prevention of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: A multicentre, randomised, placebo-controlled, observer-blinded, proof-of-concept, phase 2B trial. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022; 10(5):435–446. doi.org/10.1016/s2213-2600(21)00502-6
39. Ferrés I., Iraola G. MLSTar: Automatic multilocus sequence typing of bacterial genomes in R. *PeerJ*. 2018; 6. doi.org/10.7717/peerj.5098
40. Jolley K.A., Bray J.E., Maiden M.C. Open-access bacterial population genomics: Bigsdb software, the pubmlst.org website and their applications. *Wellcome Open Research*. 2018; 3:124. doi.org/10.12688/wellcomeopenres.14826.1
41. Pereira R.F., Guarneri J.P., da Silva C.F., Bernardes B.G., Lancellotti M. Whole-genome analysis of *haemophilus influenzae* invasive strains isolated from Campinas State University Hospital an epidemiological approach 2012–2019 and ancestor strains. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2022; 26(1):101667. doi.org/10.1016/j.bjid.2021.101667

Статья поступила 10.09.23

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflicts of interest, financial support, which should be reported