

ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

СумГУ

Доцент Бында Т. П.

ХИБ-инфекция

- комплекс заболеваний, возбудителем которых является бактерия *Haemophilus influenzae* тип b (ХИБ, гемофильная палочка, палочка Афанасьева-Пфейффера).

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

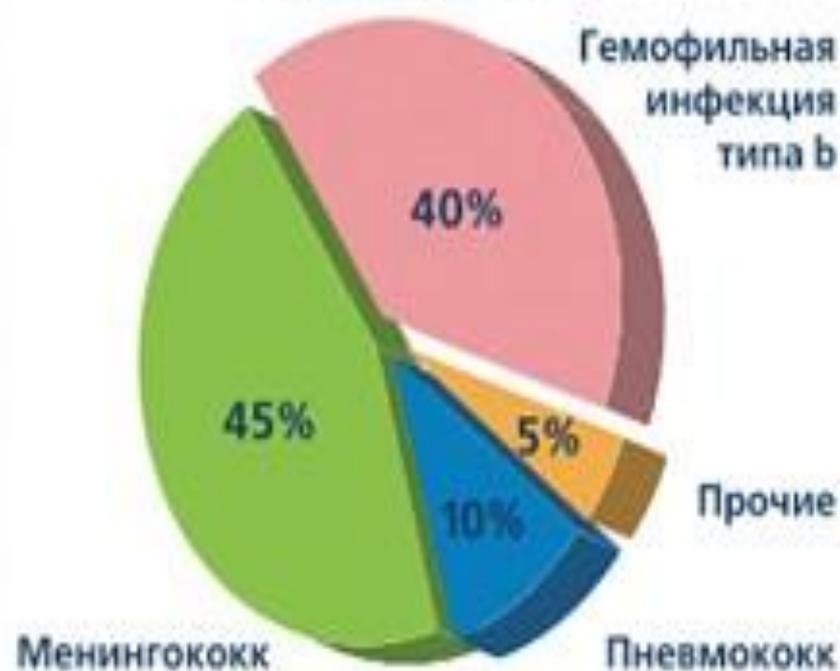
- Гемофильная инфекция остается серьезной угрозой для жизни и здоровья, вызывая, по оценкам специалистов, около **3 млн случаев** тяжелых заболеваний в мире и более **350 тыс. случаев летальных исходов в год**. Почти все жертвы – дети в возрасте до пяти лет, при этом наиболее уязвимы к инфекции дети в возрасте от 4 до 18 месяцев.
- При этом большинство штаммов остаются устойчивыми к применяемым антибиотикам, а осложнения происходят у **40% больных**.

ФАКТЫ

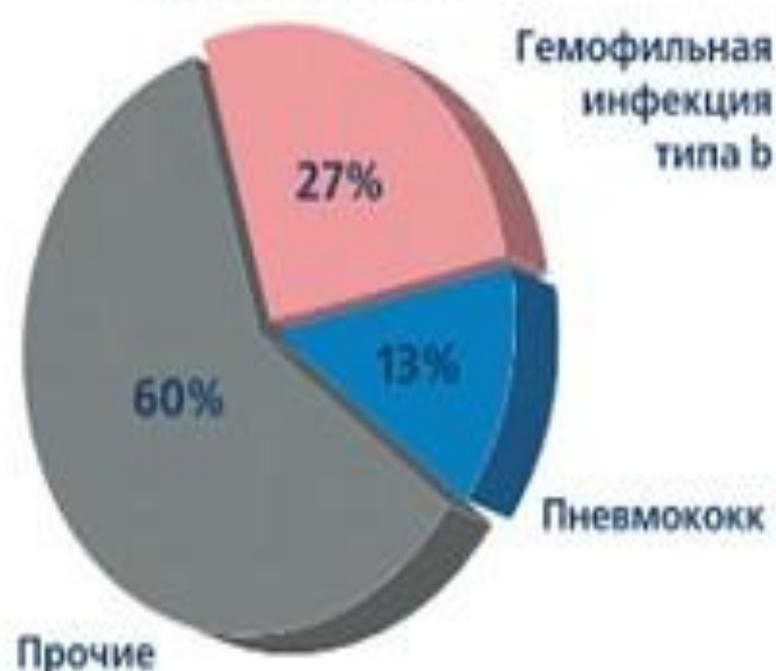
- На каждый случай ХИБ-менингита приходится 5 случаев тяжелого воспаления легких, вызванного ХИБ-инфекцией. В России ХИБ является причиной до четверти случаев пневмонии у детей в возрасте до 5 лет.
- К концу 2013 года вакцина против Ніб была включена в календари прививок в 189 странах.
- <http://www.privivka.ru/ru/illness>

Гемофильная инфекция – одна из ведущих причин развития пневмонии и менингита у детей до 5 лет

МЕНИНГИТЫ



ПНЕВМОНИИ



АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

- В Украине Хиб-инфекция регистрируется с 2007 г., но число сообщений о ней незначительно, прежде всего, в связи с особыми требованиями к микробиологической диагностике.
- Летальность при Хиб-менингите достигает 15-20%, у 35% развиваются стойкие дефекты ЦНС.
- Из осложненных пневмоний гемофильная инфекция вызывает 10-24%, среди эпиглоттитов - более 50%.
Гемофильная инфекция вызывает также целлюлиты, септический артрит, остеомиелит, эндокардит.

ЭТИОЛОГИЯ

- Существует **6 типов** капсулированных штаммов гемофильной палочки (a, b, c, d, e, f).
- Тип **b** наиболее вирулентен и является самой частой причиной инвазивных заболеваний у детей младше 5–6 лет.

ЭТИОЛОГИЯ

- Гемофильная палочка покрыта защитной капсулой из особого полисахарида, делающая бактерию "невидимой" для лимфоцитов, что в несколько раз снижает способность организма вырабатывать иммунитет к ХИБ, лишает организм способности формировать длительный иммунитет, а у детей до 5 включительно лет делает невозможной выработку достаточного для защиты количества антител.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Инфекции подвержены **только люди**.

Источником инфекции являются:

- больной клинически выраженной формой заболевания (от ОРЗ до воспаления легких, менингитов и сепсиса);
- здоровые носители гемофильной палочки.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ: носители гемофильной палочки

- Первоначально возбудитель локализуется в носоглотке.
- Здоровый человек может быть носителем Хиб в полости носоглотки.
- Здоровыми носителями в детских учреждениях являются от 3% до 25% детей.
- В очаге гемофильной инфекции частота носительства может достигать 70% у детей и 30-40% взрослых.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- Гемофильная инфекция легко передаётся **воздушно-капельным путём** и **при прямом контакте** особенно среди детей младшего возраста.
- Наибольшая вероятность инфицирования у лиц, находящихся в непосредственной близости с источником инфекции (3 метра и менее).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

- **Сезонность** при данной инфекции – зима-весна.
- **Восприимчивость** к данной инфекции высокая среди детей раннего возраста – с 6 мес. до 2-х, а иногда 4-х лет.
- До 6 мес. в силу «материнской защиты» дети заболевают редко.
- Старше 5-ти лет и взрослые болеют в единичных случаях.

Группы риска по восприимчивости к гемофильной инфекции:

- 1) Возрастная группа детей с 6 мес. до 2-х лет.
- 2) Лица преклонного возраста старше 65 лет.
- 3) Дети, находящиеся на искусственном вскармливании.
- 4) Иммунодефициты (онкологические заболевания, заболевания крови, ВИЧ-инфекция и др.).
- 5) Лица после удаления селезенки.
- 6) Социальный иммунодефицит (хронический алкоголизм, наркомания).
- 7) Дети из закрытых учреждений (дома ребенка, детские дома).

ПАТОГЕНЕЗ

- Входные ворота инфекции – слизистая оболочка носоглотки, где возбудитель может находиться длительное время.
- Дальнейшее развитие процесса во многом зависит от местной сопротивляемости слизистой (снижение сопротивляемости могут вызвать частые простудные инфекции, переохлаждение, стрессы). При слабой сопротивляемости происходит размножение палочки, ее накопление и проникновение в кровь (бактериемия).

ПАТОГЕНЕЗ

- При попадании инфекции в кровь происходит диссеминация с проникновением возбудителя в различные органы и системы организма, в том числе через гемато-энцефалический барьер - в мозговые оболочки.
- Спектр инфекционных поражений, вызываемых гемофильной палочкой, чрезвычайно широк. К ним относятся: менингит, пневмония, септицемия, эпиглоттит.

КЛИНИКА

- **Инкубационный период** определить практически невозможно, ведь гемофильная палочка может длительно находиться на слизистой носоглотки, не вызывая никаких изменений (бессимптомное течение) и только при снижении защитных сил начинает размножаться.

КЛИНИКА

- **Начальный период инфекции** может быть схожим с острым респираторным заболеванием (ОРЗ), затем наступает генерализация процесса (палочка проникает в кровь и разносится по организму) и возникает одна из клинических форм.

ФОРМЫ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

- Гнойный менингит.
- Острая пневмония.
- Сепсис, септицемия.
- Целлюлит или панникулит.
- Эпиглоттит.
- Острый артрит.
- Более редкие формы (отиты, синуситы, конъюнктивиты, мастоидит, перикардиты, поражения дыхательных путей и прочие).

ФОРМЫ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ

- Заболевание протекает тяжело и нередко заканчивается летально (около 10%).

Гнойный менингит

- Протекает тяжело и даёт большую (до 15–20%) летальность.
- У 15–35% заболевших развиваются необратимые неврологические осложнения: гипертензионно-гидроцефальный синдром, судороги, атаксия, задержка психомоторного развития, квадриплегия, церебрастения, отёк мозга, глухота, атрофия зрительного нерва, декортикация.
- Ежегодно в России регистрируются 220 тыс. случаев Хиб-менингитов, из которых 20% (44 тыс.) заканчиваются летальным исходом, у 30% (66 тыс.) развиваются тяжелейшие осложнения, чаще - со стороны слуха.

Гемофильная пневмония

- может проявляться как в виде очаговой, так и в виде долевой (крупозной), очень часто (до 70%) сопровождается гнойным плевритом (у детей), может осложняться гнойным перикардитом, воспалением среднего уха. Может принимать затяжное течение. У взрослых, особенно у пожилых лиц, ГИ может наслаиваться на другие заболевания легких.

Флегмона

- Самая частая локализация флегмон, вызванных *H. influenzae* типа b, - голова и шея.
- Большинство случаев приходится на первые 2 года жизни. Также встречается флегмона век и щек (почти исключительно у детей грудного возраста).
- Флегмона сопровождается бактериемией, поэтому всем больным нужно проводить люмбальную пункцию для исключения менингита

[Инфекционные болезни у детей / Под ред. Д. Марри. - Москва: «Практика», 2006. — С. 111, 137, 169, 224–236].

Гемофильный сепсис

- Чаще развивается у детей 6-12 мес., предрасположенных к этому заболеванию.
- Протекает бурно, нередко как молниеносный, с септическим шоком и быстрой гибелью больного.
- Летальность составляет 40%.
- Вторичных очагов при этой форме не наблюдается.

Воспаление подкожной клетчатки (целлюлит)

- также развивается у детей до 12 мес., чаще локализуется на лице. Начинается нередко с картины ОРЗ (ринофарингит), затем появляется припухлость в области щеки или вокруг глазницы, кожа над припухлостью гиперемирована с цианотичным оттенком, иногда заболевание сопровождается воспалением среднего уха. Температура тела субфебрильная, симптомы общей интоксикации выражены слабо. У более старших детей воспаление подкожной клетчатки может локализоваться на конечностях.

Гемофильный целлюлит



- <http://www.medicalj.ru/diseases/infectious/1012-gemofilnaya-infekciya>

Воспаление надгортанника (эпиглоттит)

- Встречается в основном у детей с 2-х до 4-5 лет и является очень тяжелой формой гемофильной инфекции, в большинстве случаев (около 90%) сопровождается бактериемией.
- Начинается остро, характеризуется быстрым подъемом температуры тела, выраженной общей интоксикацией и картиной быстро прогрессирующего крупа, который может привести к гибели ребенка от асфиксии (полная непроходимость дыхательных путей или остановка дыхания).

ЭПИГЛОТТИТ

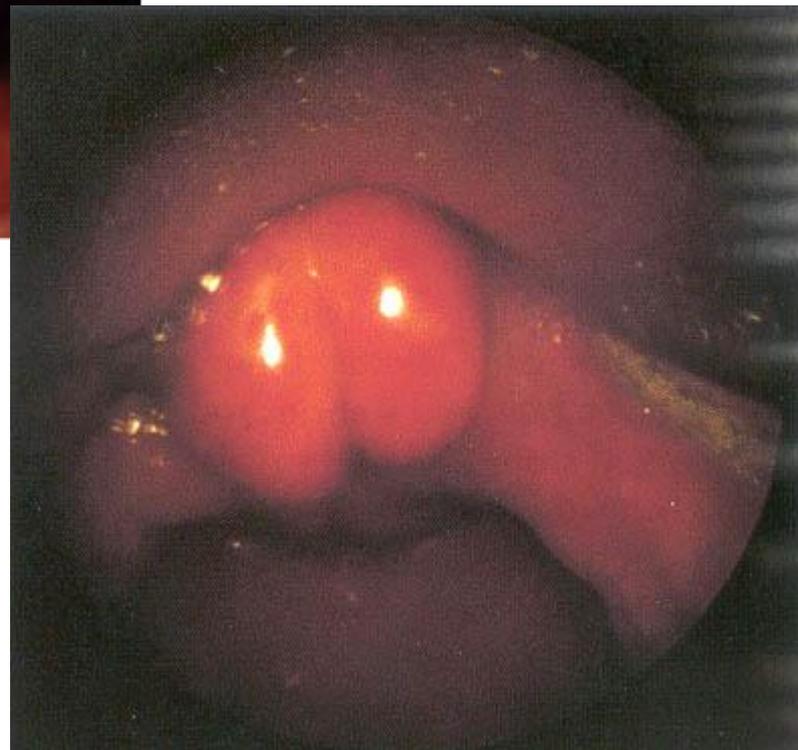
- На фоне высокой температуры появляются сильнейшие боли в области горла, проблемы с глотанием, нарушения дыхания по причине сужения гортани в области воспаленного надгортанника. У пациента нарушение речи (дисфония), бледность кожных покровов, избыточное слюноотечение, запрокидывание головы. При осмотре горла и надавливании шпателем на корень языка можно увидеть ярко-красный надгортанник.



<https://yandex.ua/images>

Эпиглоттит

- При ларингоскопии – воспаление надгортанника, отек в подсвязочном пространстве. Если вовремя не оказать помощь, возможна полная закупорка гортани в области воспаления вплоть до потери сознания и летального исхода. Пациенту срочно необходима интубация или трахеостомия.



<https://yandex.ua/images>

Гнойные артриты

- являются следствием гематогенного заноса гемофильной палочки, нередко сопровождаются остеомиелитом. Другие проявления гемофильной инфекции встречаются редко.

Осложнения гемофильной инфекции

- Отек головного мозга с синдромом вклинения миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие и летальным исходом.
- Острая дыхательная недостаточность.
- Асфиксия.
- Септический шок.
- После перенесенной инфекции формируется стойкий продолжительный иммунитет.
- Повторные заболевания возможны только у иммуносупрессированных лиц.

Диагностика гемофильной инфекции

- Предварительный диагноз ставится на основании возраста пациента (с 6 мес. до 4х лет преимущественно), характерной симптоматики (появление на фоне ОРЗ наиболее часто встречаемых форм – менингита, пневмонии, сепсиса и др). Схожесть клинических симптомов практически со всеми бактериальными инфекциями сводит диагностику к скорейшему лабораторному подтверждению. В общем анализе крови – снижение эритроцитов (анемия), увеличение лейкоцитов, нейтрофилов, СОЭ.

Диагностика гемофильной инфекции

- Окончательный диагноз – после лабораторного исследования.
- **Материалы** для исследования – слизь носоглотки, мокрота, спинномозговая жидкость, кровь, гнойное содержимое очагов поражения.
- **Методы:**
 - бактериологический (посев материала на кровяной агар, шоколадный агар);
 - бактериоскопический (микроскопия окрашенных по Грамму препаратов);
 - обнаружение капсульного антигена с помощью реакции встречного иммуноэлектрофореза;
 - серологические исследования (реакция латекс-агглютинации, микропреципитации).

ЛЕЧЕНИЕ

- Несмотря на современные возможности терапевтического воздействия (антибиотикотерапия), все нозологические формы Хиб-инфекции имеют серьёзный прогноз и требуют *госпитализации*.
- Немаловажную роль в недостаточной эффективности терапии в ряде случаев заболевания играет то, что многие штаммы Хиб резистентны к антибиотикам; до 80% возбудителей гемофильной инфекции, выделенных в России, резистентны к применяемым антибиотикам.

ПРОФИЛАКТИКА

- Учитывая тяжёлое клиническое течение у детей моложе 5 лет и развитие угрожающих жизни состояний и тяжёлых осложнений, высокую смертность (даже при лечении), высокую антибиотикорезистентность возбудителя Хиб-инфекции - особое значение приобретает **вакцинопрофилактика** гемофильной инфекции.

ВАКЦИНАЦИЯ

- Вакцина против гемофильной инфекции это первая конъюгированная вакцина и была создана в 1988 году.

ДОСТИЖЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ

- **Вакцинация гемофильной инфекции проводится в 189 странах, значительно сократив количество менингитов и случаев бактериемии, вызванных гемофильной инфекцией.**
- **Современные ХИБ-вакцины очень эффективны. Заболеваемость всеми формами инфекции в развитых странах, где проводится плановая иммунизация, снизилась на 85-98%. Проводились многочисленные испытания полисахаридных вакцин в Европе и Северной Америке. В частности, клиническое испытание в Великобритании (1991-1993 гг.) показало снижение на 87% заболеваемости менингитом гемофильной этиологии. В Голландии при проведении аналогичного исследования было зафиксировано полное отсутствие случаев менингита гемофильной этиологии в течение 2-х лет после начала иммунизации.**

Эффективность вакцинации

**Эффективность вакцинации оценивается
высоко:**

- в Чили массовая вакцинация позволила снизить заболеваемость тяжёлой бактериальной пневмонией на 20% (с 5,0 до 3,9 на 1000); во Франции охват прививками к 1996 г. достиг 80%, ни одного случая Хиб-менингита среди вакцинированных детей зарегистрировано не было.

Эффективность вакцинации

- Современные ХИБ-вакцины обладают практически 100% эффективностью и могут безопасно применяться начиная с возраста 2 месяцев.
- Прививки против ХИБ-инфекции проводятся детям до 5-летнего возраста.
- Дети старше 5 лет не нуждаются в вакцинации, поскольку уровень развития иммунной системы позволяет им самостоятельно бороться с гемофильной палочкой.

Эффективность вакцинации

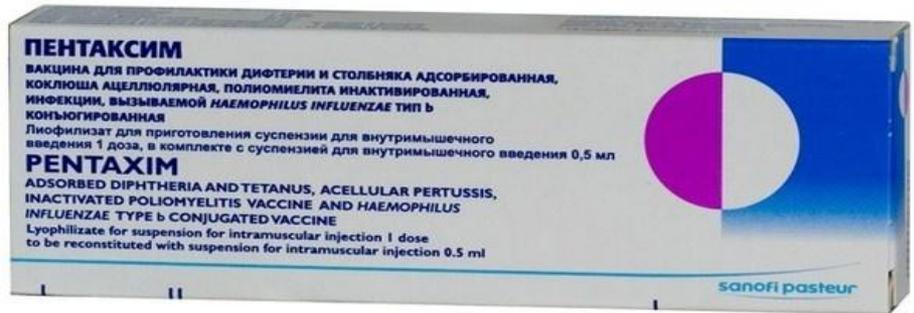
- Несмотря на сравнительно высокую стоимость вакцины, ее экономическая эффективность является весьма высокой и составляет 50 долларов США за 1 сохраненный год здоровой жизни (DALY).

ВАКЦИНЫ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ В УКРАИНЕ

- 1) **Акт-ХИБ/Акт-НІВ (PRP-T) in bulk** Вакцина для профилактики инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae* типа b, конъюгированная, сухая in bulk (Бельгия) (№748/08-300200000);
- 2) **ХИБЕРИКС™/НІВЕРІХ™** Вакцина для профилактики заболеваний возбудителем которых является *Haemophilus influenzae* типа b (Бельгия) (№115/10-300200000);
- 3) **ХИБЕРИКС™/НІВЕРІХ™** Вакцина для профилактики заболеваний возбудителем которых является *Haemophilus influenzae* типу b (фасовка в Украине) (№795/10-300200000);
- 4) **ХИБЕРИКС™/НІВЕРІХ™** Вакцина для профилактики заболеваний возбудителем которых является *Haemophilus influenzae* типу b, in bulk (Бельгия) (№794/10-300200000) см. также АКДС и Пневмококк.

ВАКЦИНЫ

- Хиб-компонент содержится также в вакцине Пентаксим, Инфанрикс Гекса.



NDC 49281-545-05

Hib
(IPV-D)

5 VIALS
1 Dose
each

**Haemophilus b
Conjugate Vaccine**
(Tetanus Toxoid Conjugate)

ActHIB®

Rx only

sanofi pasteur



1 dose/vial (0.5 mL)
by Inj., IM

Hiberix™

Haemophilus influenzae type b vaccine (Hib)
Vaccin Haemophilus influenzae type b (Hib)
Vacuna Haemophilus influenzae type b (Hib)

JakoSmithKline

- 1 vial with syringe and needle + 1 prefilled syringe with diluent + 2 needles
- 1 vial with syringe and needle + 1 syringe and needle with diluent + 2 needles
- 1 vial with syringe and needle + 1 syringe and needle with diluent + 2 needles



Вакцины Акт-Хиб (Санофи Пастер, Франция) и Хиберикс (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия)

- представляют собой капсульный полисахарид, являющийся основой капсулы Hib (полирибозил - рибитол фосфат- PRP), специфичный для этого микроорганизма. PRP конъюгирован с белком столбнячного анатоксина (PRP-T).
- В 1 дозе (0,5 мл) содержится 10 мкг капсульного полисахарида Hib.
- Вакцина лиофилизирована, консерванта и антибиотиков не содержит.
- Форма выпуска: 1 доза и шприц с 0,5 мл растворителя (хлорид натрия). Вакцину можно сочетать с АКДСвакциной в одном шприце или отдельно.



Отличия в составе между вакцинами

- Отличия в составе между вакцинами минимальны.
- Все они содержат:**
- полисахариды клеточной стенки гемофильной палочки типа b,
 - столбнячный анатоксин, адсорбированный на гидроксиде алюминия,
 - в качестве стабилизатора, вакцина Акт-ХИБ содержит сахарозу, а ХИБерикс - лактозу,
 - Акт-ХИБ содержит ещё Трометамол для регуляции ионного состава.
 - Столбнячный анатоксин нужен для того, чтобы основной антиген вырабатывал иммунитет у детей в возрасте до 18 мес.

ВАКЦИНЫ

- Все вышеперечисленные вакцины защищают только от заболеваний, вызванных гемофильной палочкой тип b, но не других типов, и взаимозаменяемы, поэтому вакцины разных изготовителей могут быть использованы на разных этапах в процессе трехкратной вакцинации детей.
- **Однако растворители не взаимозаменяемы и должны использоваться только с той вакциной, к которой они приложены.** Вакцины выпускаются в одно-двух и 10-дозовых флаконах или однодозовых шприцах.

- Global Programme for Vaccines and Immunization. WHO Position Paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. Weekly Epidemiol. Rec., 1998, 6 March, v.73, p.64.
- Introduction of Haemophilus influenzae type b vaccine into immunization programmes, WHO, 2000.

СХЕМА ВАКЦИНАЦИИ

- Вакцинация детей может проводиться моновакцинами и комбинированными вакцинами, которые содержат Hib-компонент.
- Прививки для профилактики Hib-инфекции следует проводить по схеме 2-4-12 месяцев. Вакцинация проводится детям до 4 лет 11 месяцев 29 дней.

СХЕМА ВАКЦИНАЦИИ



- **Минимальный интервал между 1-й и 2-й дозой - 2 месяца.**
- 2-а доза не вводится, если 1-ю дозу введено в возрасте от 12 месяцев до 4 лет 11 месяцев 29 дней.
- **Минимальный интервал между 2-й и 3-й дозой - 6 месяцев.**
- 3-я доза не вводится, если 2-ю дозу введено в возрасте от 12 месяцев до 4 лет 11 месяцев 29 дней.

Куда вводится вакцина?

- У детей до 2х лет - в передне-наружную поверхность бедра.
- У детей старше 2х лет - в дельтовидную мышцу плеча.



СХЕМА ВАКЦИНАЦИИ

В старшем возрасте вакцинация против Hib-инфекции проводится только лицам с групп риска:

- Первичный иммунодефицит - дефицит системы комплемента (ранних белков - C1, C2, C3, C4), селективный дефицит IgA.
- Хронические заболевания легких (врожденные аномалии, приобретенные болезни, муковисцидоз), и бронхоэктатическая болезнь.
- Лимфома, множественная миелома, лейкемия.
- Хвороба Ходжкина.
- Функциональная и анатомическая аспления.
- Трансплантация костного мозга.
- Трансплантация органов

ВАКЦИНАЦИЯ

- Столбнячный анатоксин, входящий в качестве белкового конъюгата в Хиб-вакцинах, иммунитета к столбняку не создает.
- Профилактическая эффективность 95-100%.
- Защитный титр антител сохраняется не менее 4 лет.

Вакцина

Вакцина гемофильная типа b
конъюгированная сухая - Россия,
Ростов-Дон

Состав

В 1 дозе (0,5 мл) 10 мкг капсульного
полисахарида *H. influenzae* b, 20 мкг
столбнячного анатоксина.
Стабилизатор - сахароза 50 мг.

Акт-Хиб - санофи пастер, Франция

В 1 дозе (0,5 мл) 10 мкг капсульного
полисахарида *H. influenzae* b,
конъюгированного со столбнячным
анатоксином. Консерванта и
антибиотиков не содержит

ХИБЕРИКС - Глаксо СмитКляйн,
Англия

В 1 дозе (0,5 мл) 10 мкг полисахарида
H. influenzae типа b,
конъюгированного со столбнячным
анатоксином (30 мкг). Консерванта и
антибиотиков не содержит

Кимн-Хиб - Эбер Биотек, Куба
(находится на регистрации)

В 1 дозе (0,5 мл) 10 мкг
синтетических олигосахаридов,
конъюгированные со столбнячным
анатоксином (26 мкг) - фрагментов
полисахарида капсулы *H. influenzae* b.
Содержит 0,025 мг мертиолята,
фосфатный буфер

Вакцина Акт-ХИБ (Санофи Пастер, Франция)

- не содержит живых микроорганизмов, а значит заболеть в результате прививки невозможно.
- Акт-ХИБ производится по оригинальной технологии конъюгирования (PRP-T), разработанной исследователями французской компании Санофи Пастер. Вакцина состоит из капсульного полисахаридного антигена гемофильной палочки, ковалентно связанного со столбнячным анатоксином
- выпускается в виде **одноразовых, готовых к применению индивидуальных шприц-дозах**, игла которых обработана специальным составом для уменьшения болезненности укола.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ВАКЦИН

- Широко применяются комбинированные четырех-пяти- и шестикомпонентные препараты (соответственно "Тетраксим", "Пентаксим" и Инфанрикс Гекса (пр-ва компании Санофи Пастер), включающие вакцину против гемофильной инфекции и вакцину против гепатита В.
- Акт-ХИБ можно вводить одновременно (в разных шприцах) с любыми другими вакцинами календаря детских прививок (кроме БЦЖ) и некалендарными вакцинами.

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ИММУНИТЕТА

- **Защитный титр антител сохраняется не менее 4 лет.**
- Длительность иммунитета после прививки является достаточной для того, чтобы защитить ребенка до возраста 6 лет, то есть до момента, когда ребенок будет способен самостоятельно вырабатывать иммунитет к гемофильной палочке.

Противопоказания к вакцинации

- Аллергическая реакция на столбнячный анатоксин.

Кроме того, стоит соблюдать общие правила подготовки к вакцинации. Прививку **нельзя** делать в случае:

- Острого заболевания;
- Обострения хронической болезни;
- Повышенной температуре;
- Вакцина ранее вызывала побочные эффекты.

ВИЧ-инфекция не является противопоказанием к введению Хиб-вакцины

Реакции на прививку

- Как и все полисахаридные вакцины, Акт-ХИБ-хорошо переносится.
- **Местные реакции** на инъекцию, такие как покраснение или лёгкий зуд наблюдаются лишь у **5-7 %**.
- **Температурные реакции** встречаются редко, у **1%** привитых детей.
- Аллергические реакции маловероятны из-за отсутствия в вакцине примесей белковых компонентов.
- **Такие реакции не опасны и не требуют лечения.**