

УДК 616.221.7-022-053.2-085

Романовская О.Ф., Астапов А.А.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Romanovskaya O., Astapov A.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Эффективность стартовой терапии эпиглоттитов гемофильной этиологии у детей

The efficiency of initial therapy of epiglottitis with *Haemophilus influenzae* etiology in children

Резюме

Изучены клиничко-лабораторные особенности, эффективность лечения эпиглоттитов, вызванных *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) у детей, наблюдаемых в г. Минске за период 2002–2010 гг. и чувствительность 22 штаммов возбудителя к антибиотикам. Большинство заболевших детей было в возрасте от 1 до 5 лет (86,4%), преобладали мальчики (59,1%). Эпиглоттит характеризовался тяжелым течением. Основными клиническими проявлениями были затрудненное дыхание и лихорадка. Введение глюкокортикоидных препаратов (63,6% заболевших) не дало никакого клинического эффекта. Всем детям проведена интубация трахеи. Летальных исходов не было. Наиболее эффективными антибиотиками для лечения гемофильного эпиглоттита типа b у детей были цефтриаксон, амикацин и нетилмицин.

Ключевые слова: *Haemophilus influenzae* типа b, Hib-эпиглоттит, клиника, диагностика, лечение, чувствительность к антибиотикам.

Abstract

The clinical and laboratory peculiarities, treatment efficiency of epiglottitis caused by *Haemophilus influenzae* type b (Hib) in children observed in Minsk for the period from 2002 to 2010 and the sensitivity of 22 strains of agents to antibiotics were studied. Most of the affected children were between the ages of 1 and 5 years old (86.4%), the boys dominated (59.1%). Epiglottitis was characterized by a severe course. Rough breathing and fever were as the main clinical manifestations of the disease. The introduction of glucocorticoid drugs (63.6% of the patients) did not produce any clinical effect. In all children the trachea intubation was performed. Mortal cases were avoided. The most effective antibiotics for the treatment of *Haemophilus influenzae* epiglottitis type b among children were ceftriaxone, amikacin and netilmicin.

Keywords: *Haemophilus influenzae* type b, Hib-epiglottitis, diagnostics, treatment, antibiotic sensitivity.

■ ВВЕДЕНИЕ

Острый эпиглоттит – тяжелое бактериальное воспаление надгортанника и окружающих тканей гортани, характеризующееся лихорадкой,

интоксикацией и стремительно нарастающей дыхательной недостаточностью. В случае поздней диагностики и неадекватной терапии эпиглоттит может явиться непосредственной причиной смерти [1].

Большинство эпиглоттитов (более 95%) у детей в возрасте до 5 лет в довакцинальный период было обусловлено *Haemophilus influenzae* типа b (обозначаемой Hib) [2–4]. Помимо эпиглоттитов, Hib является одним из основных возбудителей бактериальных менингитов и менингоэнцефалитов, пневмоний, целлюлита, сепсиса, отитов и др.

ВОЗ сообщает, что в 2000 г. до широкого внедрения Hib-вакцины в странах с ограниченными ресурсами Hib-инфекция была причиной 8,13 млн случаев возникновения серьезного заболевания у детей в возрасте 1–59 мес. (амплитуда колебаний 7,33–13,2 млн случаев) и 371 000 случаев смерти (амплитуда колебаний 247 000–527 000) [5]. К 2008 г., когда 136 государств – членом ВОЗ – внедрили вакцину, по оценкам, было 203 000 случаев смерти, обусловленных Hib-инфекцией, среди детей в возрасте младше 60 мес. (амплитуда колебаний 136 000–281 000) [6].

Анализ использования вакцинации в борьбе с гемофильной инфекцией в ряде европейских стран-членов ВОЗ показал, что снижение заболеваемости инвазивными формами этой болезни достигло впечатляющих цифр – 90–98% [7, 8]. После начала вакцинации против Hib стали преобладать случаи инвазивной гемофильной инфекции, вызванной другими серотипами. Так, в исследовании, проведенном в двенадцати канадских центрах, из 166 случаев инвазивной гемофильной инфекции у детей (1996–2001 г.) только 58 (35%) были вызваны Hib, а остальные 89 (54%) не b серотипами; 19 (11%) не были серотипированы. Среди выделенных штаммов не b серотипов выявлено 25 случаев *Haemophilus influenzae* типа a (28%), 11 *Haemophilus influenzae* типа f (12,3%), 4 типа d (4,5%), 2 типа e (2,2%) и остальные 47 (53%) были нетипируемыми гемофильными палочками. Тем не менее эпиглоттиты были вызваны в основном Hib [9].

Помимо *H. influenzae* при эпиглоттите выделяют следующих возбудителей: *Streptococcus pyogenes*, *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *Neisseria meningitidis*, *H. parainfluenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Замечено, что при обнаружении перечисленных выше возбудителей заболевание протекает, как правило, в более легкой форме, изменения надгортанника ограничиваются отеком и инфильтрацией, септические осложнения довольно редки [10–12].

В Республике Беларусь проследить истинную распространенность гемофильной инфекции сложно ввиду особенностей, необходимых для культивирования возбудителя. В г. Минске гемофильный эпиглоттит начали регистрировать с 2002 г. За период 2002–2010 гг. показатели заболеваемости Hib-эпиглоттитами в г. Минске составили от 5,11 до 6,53 на 100 тыс. детей до 5 лет [13].

Основными симптомами эпиглоттита являются лихорадка, боль в горле, болезненное глотание, дисфагия, слюнотечение, интоксикация, затрудненное дыхание с инспираторной одышкой.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить клинико-лабораторные особенности Hib-эпиглоттитов у детей и эффективность стартовой терапии.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 22 случаев Hіb-эпиглоттита у детей, наблюдавшихся нами в период с 2002 по 2010 гг. Все дети были госпитализированы в городскую детскую инфекционную клиническую больницу г. Минска. Появление заболевших детей с эпиглоттитом произошло на фоне подъема заболеваемости гемофильными нейроинфекциями. Несмотря на то, что дети со стенозирующими ларинготрахеитами госпитализировались в этот стационар с 1988 г., случаев эпиглоттита не было. Подъем заболеваемости послужил «сигналом» к внедрению вакцинации против Hіb в г. Минске. С 2011 г. до настоящего времени случаи эпиглоттита среди детей не регистрировались.

Критерием постановки диагноза эпиглоттита явились клинические данные и прямая ларингоскопия, при которой у пациентов был выявлен ярко гиперемизированный и отечный надгортанник и черпалонадгортанные складки. Этиология у всех пациентов была подтверждена методом выделения гемофильной палочки типа b из крови и/или культуры со слизистой ротоглотки или надгортанника.

Выборка клинических данных произведена из историй болезни пациентов (медицинских карт стационарного больного, ф. № 003/У-07).

В ходе исследования для анализа некоторых показателей рассчитывали моду, медиану и 95%-е доверительные интервалы (ДИ) [14].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Случаи Hіb-эпиглоттитов у детей максимально регистрировались в весенние месяцы (45,5%). Далее подъем наблюдался в осенний период (27,3%). Зимой и летом число заболеваний было минимальным, всего по 3 случая, что составило по 13,6%.

Подавляющее большинство заболевших эпиглоттитом были дети в возрасте от 1 до 5 лет – 19 человек (86,4%), средний возраст составил – 3 года (мода – 3,42 года, медиана – 2,75 лет, ДИ 2,81; 3,31). Среди детей до 1 года отмечался 1 случай эпиглоттита (4,6%), в возрасте от 1 до 2 лет – 2 (9,1%), от 2 до 5 лет – 17 (77,2%), старше 5 лет – также 2 случая (9,1%). Полученные результаты согласуются с литературными данными [15]. Преобладали мальчики (59,1%). Заболевание эпиглоттитом начиналось остро, о чем свидетельствовали сроки поступления в стационар. Дети поступали преимущественно в 1-е сут. болезни – 17 человек (77,3%), на 2-е сут. – трое (13,6%) и по 1 ребенку на 3-и и 4-е сут. (по 4,5%), что было обусловлено предшествующей респираторной инфекцией.

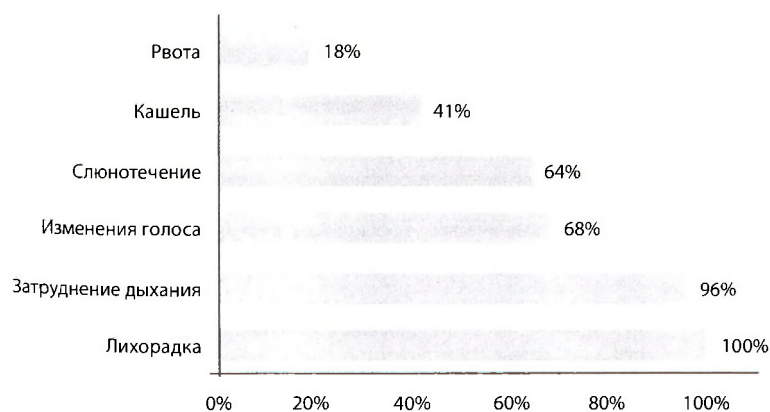
В большинстве случаев (90%) на догоспитальном этапе эпиглоттит не был заподозрен. Дети направлялись с диагнозом: ОРВИ, острый ларинготрахеит, стеноз гортани I–III степени. Отсутствие настороженности по поводу эпиглоттита приводило на догоспитальном этапе к применению спазмолитических и седативных препаратов в составе «литической смеси», что могло усугубить релаксацию увеличенного в объеме воспаленного надгортанника и тем самым усилить обструкцию дыхательных путей. Один ребенок транспортировался в горизонтальном положении, что чревато развитием асфиксии вследствие западения надгортанника. На догоспитальном этапе 24% детей не было оказано никакой помощи, что у 9,5% потребовало немедленной интубации трахеи при поступлении в стационар. Во время транспортировки бригадами скорой помощи

ингаляция увлажненным кислородом с помощью лицевой маски проводилась только одному ребенку из 16 доставленных. На догоспитальном этапе и в приемном отделении с целью уменьшения отека дыхательных путей и улучшения их проходимости 14 пациентам (63,6%) вводились глюкокортикоидные препараты разово внутримышечно: преднизалон в средней дозе из расчета 2,3 мг/кг (от 1 до 5,5 мг/кг) и дексаметазон в средней дозе 0,4 мг/кг (от 0,3 до 0,6 мг/кг). В 100% случаев не было отмечено никакого клинического эффекта.

Заболевшие дети поступали в стационар в тяжелом состоянии (95,5%), обусловленном интоксикацией и развитием дыхательной недостаточности. В клинике у пациентов отмечалось быстро прогрессирующее затруднение дыхания с инспираторной одышкой на фоне гипертермии и выраженных симптомов интоксикации (см. рисунок).

Изменение голоса на сдавленный, гнусавый наблюдалось у большинства пациентов (68,2%), нарушение глотания и слюнотечение – у 63,6%, кашель в виде редкого покашливания присутствовал у 41% заболевших, у половины пациентов были признаки ринита. У 4 детей (18,2%) отмечалась рвота. Со стороны ротоглотки выявлены умеренные или ярко выраженные катаральные явления, в одном случае с гнойными налетами на миндалинах. У двух детей при осмотре ротоглотки выявлен гиперемизированный и отечный надгортанник. Эта манипуляция может привести к остановке дыхания у пациента с эпиглоттитом, поэтому должна проводиться при полной готовности к интубации трахеи. В двух случаях было отмечено, что в горизонтальном положении ребенка на спине усиливается дыхательная недостаточность и появляется беспокойство. Этот признак описан как «дыхательная паника» и указывает на эпиглоттит [16, 17].

В анализе крови отмечался гиперлейкоцитоз более $20 \times 10^9/\text{л}$ у 16 детей (72,7%), лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$ с нейтрофилезом более $10 \times 10^9/\text{л}$ у 21 ребенка (95,5%), абсолютный нейтрофилез у 100%,



Основные симптомы у детей с H1b-эпиглоттитом при поступлении в стационар

палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево более 20% у 7 детей (32%), повышение СОЭ более 20 мм/ч у 10 детей (45,5%). СРБ был увеличен свыше 6 мг/л у 15 пациентов (68,2%). У 14 госпитализированных с эпиглоттитом (63,6%) проведено исследование протеинограммы в момент поступления. Выявлена диспротеинемия с увеличением фракции α_1 - и α_2 -глобулинов у 13 детей (92,9%) и гипогаммаглобулинемия у 9 человек (64,3%).

У всех пациентов бактериологически выделена *Haemophilus influenzae* типа b. В 100% случаев (9 культур из 9 исследований) Hib выделялась из крови при посеве на специальную среду для выделения Hib, в 91,7% случаев (11 культур из 12 посевов) – при исследовании крови на стерильность, в 82,4% – при посеве мазка из зева и надгортанника на специальную среду (14 культур из 17 посевов) и только в 33,3% – при посеве крови на гемокультуру (2 положительных результата из 6 исследований). Выделение Hib из крови у 20 пациентов (90,9%) подтверждает инвазивный характер эпиглоттитов. Только в 2 случаях диагноз эпиглоттита был установлен на основании типичной клинической картины болезни, гиперлейкоцитоза в анализе крови ($34,2 \times 10^9$ /л; $29,2 \times 10^9$ /л), увеличения СРБ (36 мг/л; 12 мг/л) и выделения гемофильной палочки типа b из зева и/или поверхности надгортанника.

Всем пациентам в связи с неэффективностью самостоятельного дыхания в отделении интенсивной терапии произведена интубация трахеи (в первые 7 ч от момента поступления). Пребывание детей на ИВЛ составило от 1 до 4 сут., средняя продолжительность 2,44 сут. (ДИ 2,4; 2,5). Стартовыми антибиотиками у большинства были цефалоспорины III поколения: у 12 пациентов (54,5%) цефтриаксон в суточной дозировке 100 мг/кг в качестве монотерапии и цефотаксим у 4 детей (18,2%) в дозировке 110–120 мг/кг/сут, из них у одного в комбинации с хлорамфениколом (100 мг/кг/сут). Также назначалась стартовая монотерапия амикацином двум пациентам (9,1%) в суточной дозировке 5–9 мг/кг, амоксициллином с клавулановой кислотой двум пациентам (9,1%) из расчета 90 мг/кг/сут, цефуроксимом (90 мг/кг/сут) и хлорамфениколом (100 мг/кг/сут) в комбинации с цефтазидимом (125 мг/кг/сут) по одному пациенту (4,5%). Все антибиотики вводились внутривенно.

Смена антибактериальной терапии проведена 8 пациентам (36%): 5 при лечении цефтриаксоном (один случай в связи с развитием аллергической реакции, два с отсутствием клинического эффекта, два по результатам полученной чувствительности), 2 при назначении амоксициллина с клавулановой кислотой и 1 при назначении цефуроксима из-за отсутствия клинического эффекта. Цефтриаксон заменялся по одному случаю на ампициллин (100 мг/кг/сут), меропенем (30 мг/кг/сут), нетилмицин (6,5 мг/кг/сут) с последующей заменой через 72 ч на меропенем (24 мг/кг/сут) в связи с отсутствием эффекта и присоединением пневмонии, комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой (100 мг/кг/сут) и амикацина (12 мг/кг/сут), тикарциллин с клавулановой кислотой (300 мг/кг/сут). Стартовая монотерапия амоксициллина с клавулановой кислотой заменена в одном случае на комбинацию меропенема (50 мг/кг/сут) и нетилмицина (10 мг/кг/сут), в другом на цефтриаксон (100 мг/кг/сут). Цефуроксим был заменен на комбинацию цефтазидима (90 мг/

кг/сут) и амикацина (12 мг/кг/сут). Средняя продолжительность антибактериальной терапии составила 10,4 сут. (ДИ 9,55; 11,17).

У всех пациентов эпиглоттит протекал тяжело. У большей половины заболевших (63,6%) в остром периоде развились осложнения: токсическое поражение миокарда, почек, ЦНС, отек легких, пневмония. Летальных исходов не было.

Пребывание пациентов с H1b-эпиглоттитом в отделении интенсивной терапии и реанимации было от 2 до 15 сут., в среднем длительность составила 5,7 сут. (мода – 4,79, медиана – 4,92, ДИ 4,7; 6,61), а продолжительность лечения в стационаре от 6 до 21 сут., в среднем – 11,4 сут. (мода – 10,88, медиана – 10,83, ДИ 10,56; 12,23). Причем двое детей выписаны с улучшением по настоянию родителей.

Результаты чувствительности выделенных штаммов H. influenzae типа b (таблица) к антибиотикам выявили высокую чувствительность возбудителя к следующим группам препаратов: цефалоспорины, карбапенемы, фторхинолоны, аминогликозиды и аминопенициллины, а также к хлорамфениколу.

Полученная чувствительность в пределах одной группы антибактериальных препаратов была различной. Так, среди цефалоспоринов II–III поколения наиболее частая чувствительность была к цефуросиму и цефтриаксону, среди аминогликозидов – к нетилмицину, фторхинолонов – к офлоксацину, карбапенемов – к имипенему.

Результаты чувствительности выделенных штаммов H. influenzae типа b к антибиотикам

Антибиотик	Число штаммов	Результаты тестирования					
		Чувствительные		Умеренно-резистентные		Резистентные	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Амикацин	11	9	81,8	0	–	2	18,2
Амоксициллин с клавулановой кислотой	9	6	66,7	0	–	3	33,3
Ампициллин	13	10	76,9	0	–	3	23,1
Ванкомицин	10	1	10	0	–	9	90
Имипенем	12	9	75	1	8,3	2	16,7
Канамицин	13	7	53,9	1	7,7	5	38,4
Ко-тримоксазол	8	3	37,5	0	–	5	62,5
Меропенем	11	7	63,6	0	–	4	36,4
Нетилмицин	12	11	91,7	1	8,3	0	–
Оксациллин	11	1	9,1	0	–	10	90,9
Офлоксацин	16	16	100	0	–	0	–
Пенициллин	8	3	37,5	1	12,5	4	50
Рифампицин	14	8	57,1	0	–	6	42,9
Хлорамфеникол	21	17	80,9	1	4,8	3	14,3
Цефотаксим	16	11	68,8	2	12,4	3	18,8
Цефтазидим	20	11	55	4	20	5	25
Цефтриаксон	18	14	77,8	2	11,1	2	11,1
Цефуросим	15	12	80	0	–	3	20
Ципрофлоксацин	17	15	88,2	0	–	2	11,8

Выделенные штаммы гемофильной палочки типа b оказались в большинстве случаев нечувствительными к рифампицину (удельный вес резистентных микроорганизмов составил 42,9%), к цефтазидиму (45%), канамицину (46,1%), пенициллину (50%), ко-тримоксазолу (62,5%), ванкомицину (90%), оксациллину (90,9%). Полученные нами данные согласуются с литературными [18, 19].

■ ВЫВОДЫ

1. Hib-эпиглоттит – редкое заболевание, обуславливает тяжелое течение и требует немедленной госпитализации в стационар.
2. Характерными симптомами являются остро развивающаяся дыхательная недостаточность на фоне гипертермии и выраженной интоксикации, нарушения глотания, слюнотечения и изменения голоса.
3. Введение глюкокортикоидных препаратов для лечения пациентов с клиникой стеноза вследствие эпиглоттита не сопровождается улучшением дыхания и требует немедленной интубации трахеи.
4. Наиболее эффективными антибиотиками для лечения эпиглоттита, вызванного *H. influenzae* типа b, являются цефтриаксон, нетилмицин и амикацин.
5. Несмотря на высокую чувствительность гемофильной палочки типа b к фторхинолонам и хлорамфениколу, эти препараты не могут быть широко рекомендованы в педиатрической практике из-за опасности развития побочных эффектов.
6. Увеличение количества случаев эпиглоттитов Hib-этиологии является индикатором подъема заболеваемости инвазивными формами гемофильной инфекции.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bobrov V., Malyh M. (1989) Klinika i lechenie ostryh e'piglottitov u vzroslyh [Clinic and treatment of acute epiglottitis in adults]. *Vestnik otorinolaringologii*, no 5, pp. 51–53.
2. Balyasinskaya G., Oksamitnaya L., Popov D. (1999) Ob ostrom e'piglotтите u detej [Acute epiglottitis in children]. *Vestnik otorinolaringologii*, no 1, pp. 55–56.
3. Takala A., Peltola H., Eskola J. (1994) Disappearance of epiglottitis during large-scale vaccination with *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine among children of Finland. *Laryngoscope*, vol. 104, no 6, pp. 731–735.
4. Schupbach J., Bachmann D., Hotz M. (2000) Epiglottitis – a pediatric disease? *Schweiz Med Wochenschr*, suppl. 125, pp. 35–37.
5. Watt J., Wolfson L., O'Brien K., Henkle E., Deloria-Knoll M., McCall N., Lee E., Orin S., Levine O., Hajjeh R., Mulholland K., Cherian T. (2009) Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates. *The Lancet*, vol. 374, no 9693, pp. 903–911.
6. WHO. (2013) *Dokument po pozicii VOZ v otnoshenii vakcinacii protiv gemofil'noj infekcii tipa b (Hib) – iyul' 2013 goda* [The position papers in relation to vaccination *Haemophilus influenzae* type b (Hib) – July 2013] (electronic resource). Available at: <http://www.who.int/immunization/Hib> (accessed 15 June 2015).

7. Morris S., Moss W., Halsey N. (2008) *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine use and effectiveness. *Lancet Infect Dis*, vol. 8, no 7, pp. 435–443.
8. Rossi I., Zuber P., Dumolard L., Walker D., Watt J. (2007) Introduction of Hib-vaccine into national immunization programmes: a descriptive analysis of global trends. *Vaccine*, vol. 25, no 41, pp. 7075–7080.
9. McConnell A., Tan B., Scheifele D., Halperin S., Vaudry W., Law B., Embree J. (2007) Invasive infections caused by *haemophilus influenzae* serotypes in twelve Canadian IMPACT centers, 1996–2001. *Pediatric Infect Dis J*, vol. 26, no 11, pp. 1025–1031.
10. Kebikova L., Dric L., Chepik L. (1992) Ocenka faktorov riska ostryh stenoziruyushhih laringotraheitov u detej [Assessment of risk factors of acute stenosing laryngotracheitis in children]. *Zdravoohr Belarusi*, no 5, pp. 35–39.
11. Kiselev V., Hohrunova E., Novozhilov P. (1988) Opyt lecheniya ostryh stenoziruyushhih laringotraheitov u detej [Experience in the treatment of acute stenosing laryngotracheitis in children]. *Pediatriya*, no 3, pp. 84–86.
12. Koryukina I. (1992) *Acute respiratory stenosis. The clinic, diagnosis, treatment* (DSc Thesis), Moscow.
13. Glinskaya I. (2011) Kliniko-epidemiologicheskaya harakteristika e'piglottitov, vyzvannyh *Haemophilus influenzae* tipa b v g. Minske za period 2002–2010 gg. [Clinical and epidemiological characteristics of epiglottitis caused by *Haemophilus influenzae* type b in Minsk in 2002–2010]. *Voennaya medicina*, no 3, pp. 78–80.
14. Petri A. (2009) *Naglyadnaya medicinskaya statistika* [Medical Statistics at a Glance]. Moscow: GEOTAR Media. (in Russian).
15. Peltola H. (2003) Zabolevaniya, vyzvannye *Haemophilus influenzae* tipa b, v nachale XXI stoletiya: global'nyj analiz aktual'nosti infekcii posle 10 let ispol'zovaniya kon'yugirovannyh vakcin [Diseases caused by *Haemophilus influenzae* type b, at the beginning of XXI century: global analysis of the relevance of infection after 10 years of use of conjugate vaccines]. *Vakcinaciya. Novosti vakcinoprofilaktiki*, no 2, pp. 3–4.
16. Berg S. (1996) Incidence, Aetiology and Prognosis of Acute Epiglottitis in Children and Adult in Sweden. *Scand J Infec Dis*, vol. 28, no 3, pp. 261–264.
17. Goeva S. (2006) *E'piglottit u detej: osobennosti klinicheskoy kartiny, diagnostiki, lecheniya* [Epiglottitis in children: clinical features, diagnosis and treatment] (electronic resource). Available at: http://www.airspb.ru/persp_15.shtml (accessed 15 June 2015).
18. Low Y., Leong J., Tan H. (2003) Pediatric acute epiglottitis revisited. *Singapore Med J*, vol. 44, no 10, pp. 539–541.
19. Sivaya O. (2014) Antibiotikorezistentnost' *Haemophilus influenzae* v Rossii: rezul'taty mnogocentrovogo prospektivnogo issledovaniya PeGAS [Antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae* Russia: results of a multicenter prospective study of Pegasus]. *Klin mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya*, no 1, pp. 57–69.

Поступила 24.08.2015
Контакты: RomanovskayaOF@gmail.com

Received 24.08.2015
Contacts: RomanovskayaOF@gmail.com