

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

РЕКОМЕНДОВАНО

Главный внештатный

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 9

специалист по инфекционным
болезням у детей Департамента
здравоохранения города Москвы



проф. Л.Н. Мазанкова

« » _____ 2020 г.



« » _____ 2020 г.

Коклюш у детей: диагностика, лечение и профилактика

Учебно-методическое пособие № 77

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

Коклюш у детей: диагностика, лечение и профилактика

Учебно-методическое пособие

Москва, 2020

УДК

ББК

К

Организации-разработчики:

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н.Габричевского» Роспотребнадзора, ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы»

Авторский коллектив:

Попова О.П., Мазанкова Л.Н., Бляхер М.С., Скирда Т.А., Кардонова Е.В.

Рецензенты:

В.В. Лазарев д.м.н., профессор кафедры педиатрии с детскими инфекциями ФУВ ГБОУ ВПО 1-й Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России.

И.В. Михеева д.м.н., профессор, заведующая лабораторией иммунопрофилактики Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора

Э.Р. Самитова к.м.н., заместитель главного врача по детским инфекциям ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы»

Коклюш у детей: диагностика, лечение и профилактика – М., ГБОУ ДПО
РМАНПО, 2020. - 70 с.

ISBN

В учебно-методическом пособии приведены сведения об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, особенностях клинического течения коклюша у детей различного возраста. Представлены современные методы лабораторной диагностики, дифференциальная диагностика. Подробно рассматриваются вопросы терапии в зависимости от периодов и тяжести течения коклюша. Показаны современные возможности специфической профилактики этой инфекции.

Учебно-методическое пособие предназначено для врачей-инфекционистов, врачей-педиатров, а также может быть использовано для подготовки ординаторов и студентов медицинских Вузов.

*Данный документ является собственностью Департамента
здравоохранения города Москвы, не подлежит тиражированию и
распространению без соответствующего разрешения*

© Коллектив авторов. Авторы несут персональную ответственность за представленные данные в учебно-методическом пособии

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГК - глюкокортикоид
- ИЛ – интерлейкин
- ИФА – иммуноферментный анализ
- ИФН γ – интерферон γ
- МЕ – международная единица
- НК-клетки – натуральные киллеры
- ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
- ПЦР – полимеразная цепная реакция,
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- ЦНС – центральная нервная система
- Ig - иммуноглобулин
- prn – ген, кодирующий белок пертактин
- ptxP – промоторная область ptx, коклюшного токсина
- Th – Т-хелперы
- fim3 – ген, кодирующий Fim3-белок
- tcfA - ген, кодирующий фактор колонизации трахеи

Оглавление

Введение	6
1. Историческая справка	9
2. Этиология.	16
Контрольные вопросы.	
3. Эпидемиология	18
Контрольные вопросы.	
4. Патогенез	20
Контрольные вопросы.	
5. Клиническая картина	26
Контрольные вопросы	
6. Осложнения	37
Контрольные вопросы.	
7. Диагностика.	42
Контрольные вопросы.	
8. Дифференциальная диагностика.	46
Контрольные вопросы.	
9. Лечение.	49
Контрольные вопросы.	
10. Специфическая профилактика.	58
Контрольные вопросы	
Заключение	60
Глоссарий	62
Список литературы	65

Введение

Коклюш, по-прежнему, сохраняет свою высокую значимость в детской инфекционной патологии. Перед введением активной иммунизации в группе воздушно-капельных инфекций коклюш как массовое заболевание с тяжёлыми осложнениями занимал одно из первых мест среди причин высокой смертности детского населения, а по показателям смертности детей в возрасте до 1 года – первое место. Благодаря многолетней вакцинопрофилактике коклюш вышел из разряда наиболее распространённых инфекций, обуславливающих высокую заболеваемость, однако, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, остаётся одной из определяющих детскую смертность причин и проблемой здравоохранения даже для стран с высоким охватом населения прививками. Медико-социальная значимость коклюшной инфекции определяется не только повсеместным распространением и сохранением заболеваемости с периодическими подъёмами, но также длительным и негладким течением заболевания, развитием осложнений, в том числе, угрожающих жизни. До настоящего времени наблюдаются единичные летальные исходы у детей раннего возраста,

В современных условиях наметилась тенденция к росту заболеваемости коклюшем с вовлечением всех возрастных групп. При этом наблюдается значительная разница в показателях заболеваемости на разных территориях, что свидетельствует не только о различном уровне специфического иммунитета, но и состоянии диагностики. Обращает на себя внимание значительный удельный вес детей старшего возраста, что диктует необходимость совершенствования вакцинопрофилактики.

Молекулярно-генетический мониторинг возбудителя коклюша, проведённый в различных странах, а также в нашей стране, показал, что штаммы *B.pertussis* подвержены генетической variability. Произошли изменения в структуре ДНК возбудителя, а именно генов, кодирующих

основные факторы патогенности. Возникли предположения, что одной из причин поддержания эпидемического процесса при коклюше может являться изменчивость возбудителя, его способность к адаптации к меняющимся условиям циркуляции. Данный факт диктует необходимость осуществления постоянного мониторинга за возбудителем.

Исследования по изучению патогенеза коклюша показывают, что особый интерес представляют особенности иммунного реагирования на коклюшную инфекцию. Для понимания патогенетических различий между благоприятным и неблагоприятным течением коклюша в различные периоды заболевания большое значение имеет изучение различных параметров иммунного ответа. Особенное внимание в последние годы уделяется оценке характера цитокиновой регуляции при коклюше [Бабаченко И.В., 2007; Епифанцева Н.В., 2011, Бляхер М.С., Попова О.П., 2012].

Наиболее значимыми факторами, определяющими особенности течения коклюша, по-прежнему, остаются возраст детей, биологические свойства возбудителя, вакцинальный статус, сопутствующие инфекции. Изменение иммунной реактивности больных коклюшем детей способствует частому развитию у них микстинфекции, что, прежде всего, обуславливает осложнённое негладкое течение заболевания. С другой стороны, ассоциация коклюша с различными инфекциями является одним из факторов, способствующих гиподиагностике этой инфекции.

Диагностика коклюша в настоящее время далека от совершенства. Зачастую педиатры не учитывают возможность клинического распознавания коклюша и устанавливают диагноз только после выделения возбудителя, хотя частота подтверждения диагноза бактериологическим методом не превышает 30% [Петрова М.С., Борисова О.Ю., Попова О.П. и др., 2010]. Недостаточная эффективность ранее применяемых лабораторных методов диктует необходимость активного внедрения современных средств,

позволяющих верифицировать диагноз коклюша в более ранние сроки болезни, прежде всего, молекулярно-генетических. Высокую диагностическую ценность метода ИФА определяет возможность его применения и на поздних сроках заболевания, диагностики коклюша у привитых против коклюша детей.

Особую значимость сохраняет проблема оптимизации терапии больных коклюшем. Вовлечение в эпидемический процесс детей раннего возраста в последние годы и рост тяжести коклюша у данного контингента сопряжено с увеличением неблагоприятных исходов и требует разработки новых подходов к терапии, основанной на современном представлении о патогенезе инфекции.

Историческая справка

Первые упоминания о коклюше встречаются в XV веке, когда в 1578 г. Guilleaume de Baileu была описана эпидемия коклюша с большой смертностью в Париже. Название этой инфекции произошло от французского слова «соq», которое переводится как петух, так как шумный вдох после приступа кашля у больного коклюшем напоминает крик петуха.

Клиническая картина коклюша достаточно полно представлена позже, в XVIII-XIX веках, Sudenham в Англии и Trousseau во Франции, Н. Максимович-Амбодиком и С.Ф. Хотовицким в России. В книге «Лекции об острых инфекционных болезнях» 1903 года издания Н.Ф. Филатов писал: «Чем младше ребенок, тем опаснее для него коклюш. Так, в первые три месяца жизни умирают 50% детей, от шести до двенадцати месяцев – 30% детей, заболевших коклюшем». Арман Труссо, французский педиатр XIX века, утверждал, что если кашель при коклюше повторяется более 60 раз в сутки, то ребенок непременно умрет от коклюша или какого-либо осложнения. Подробная характеристика этой инфекции дана в монографиях Данилевич М.Г. (1936г.) и профессора Швалко А.Д. (1962 г., 1974г.).

До введения вакцинации против коклюша в 1959 году эта инфекция занимала одно из первых мест среди причин детской заболеваемости и смертности. Многолетний опыт проведения иммунопрофилактики коклюша показал значительные преимущества данного мероприятия. Уже в первые 5-6 лет применения вакцины было достигнуто десятикратное снижение заболеваемости, облегчилось клиническое течение (рис. 1).

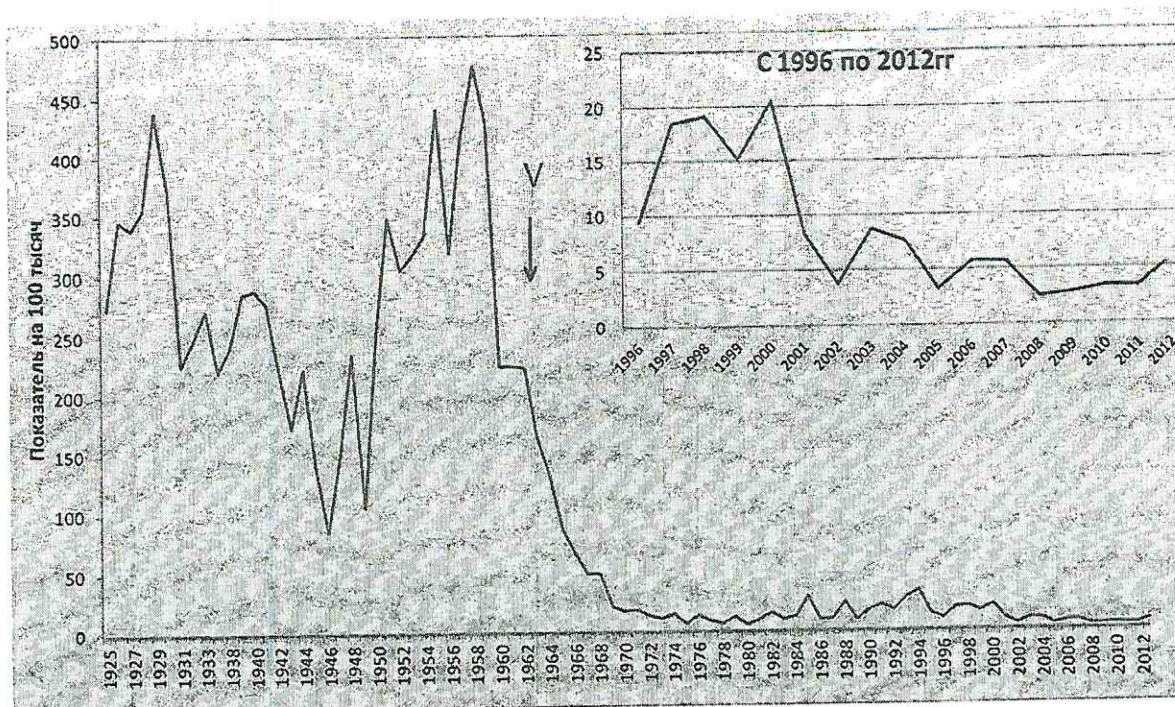


Рисунок 1. Заболеваемость коклюшем в Российской Федерации (1925- 2012 гг.)

Влияние специфической профилактики коклюша на динамику заболеваемости стало заметным и бесспорным в последующие годы, когда прослеживалось стабильное ежегодное уменьшение числа заболевших, а также снижение смертности от коклюша. Это послужило основанием для оптимистического прогноза: высказывалось мнение о возможности снижения заболеваемости до единичных случаев к 1970-71 гг. и переходу к следующему этапу ликвидации коклюша при условии достижения 90% охвата прививками детей до 5-летнего возраста. Во всех исследованиях, посвящённых анализу эпидемиологической обстановки в 60-е годы, справедливо отмечалось положительное влияние специфической профилактики на тяжесть течения болезни, снижение уровня заболеваемости, сдвиги в возрастной структуре заболевших. Показано также изменение цикличности коклюша: периодические подъёмы заболеваемости наблюдались реже и характеризовались более низким уровнем.

1970-е гг. характеризовались также отчётливыми положительными сдвигами в эпидемиологии и клинике коклюша. Уменьшение тяжести клинических проявлений коклюша к концу 70-х годов было обусловлено не только иммунизацией, но и изменением биологических свойств коклюшного микроба. Результаты микробиологического мониторинга свидетельствовали, что повсеместно произошла смена серологического варианта 1.2.3. на 1.0.3. (Кузнецова Л.С., 1979; Сигаева Л.А. и Петрова М.С., 1978г.). Процесс смены серовара 1.2.3 на 1.0.3. был зафиксирован в г. Москве, начиная с середины 60-х годов. Так, если среди штаммов, выделенных в 1967-68 гг., *B.pertussis* 1.2.3. и 1.0.3. определялись практически в равном соотношении (в 48,0 и 44,0%), то в 1970-77 гг. большинство штаммов (61,8%) принадлежало серовару 1.0.3., а в последующие годы (1977-78 гг.) на их долю приходилось уже 92,6 - 93,1%. Удельный вес больных, выделивших *B.pertussis* 1.2.3. в эти годы, не превышал 6,9-7,4%. Изучение биологических свойств циркулирующих штаммов выявило и определённые изменения вирулентных и токсических свойств, свидетельствовавшие об их уменьшении в конце 70-х годов по сравнению с 1967-68 гг. в 2 раза. В этих же исследованиях было показано, что штаммы серологического варианта 1.0.3. в большинстве своём менее вирулентны, чем штаммы 1.2.3.

Резкое снижение числа привитых детей до 30-40%, либо полный отказ от проведения вакцинации в некоторых зарубежных странах (Великобритания, Япония, ФРГ, Исландия, Норвегия) и в нашей стране в конце 70-х – начале 80-х годов привели к росту заболеваемости и развитию эпидемий коклюша, сопровождающихся увеличением числа смертных случаев. В нашей стране увеличение медицинских отводов от вакцинации в сочетании с развернувшейся полемикой о вреде вакцинации против коклюша существенно отразились на прививочной работе. Возросли отказы родителей от проведения профилактических прививок, что привело к значительному сокращению привитых против коклюша детей. Вышеперечисленное создало условия для роста заболеваемости в 80-90-е

годы с более высокими периодическими подъёмами заболеваемости, ростом очаговости в детских учреждениях и вовлечением в эпидемический процесс детей всех возрастных групп и взрослых. Наибольшие показатели заболеваемости начали регистрироваться среди детей первого года жизни, что приблизило возрастную структуру заболеваемости к допрививочному периоду. Снижение охвата детей прививками привело к накоплению неиммунного контингента, что в конечном итоге послужило причиной роста тяжести болезни, так как болели коклюшем преимущественно непривитые дети. На фоне высокого удельного веса непривитых детей произошёл также значительный рост очаговости: в 50% очагов зарегистрировано от 5 до 12 больных коклюшем.

В конце 1980 гг., как и в прежние годы, в циркуляции преобладал серотип 1.0.3. коклюшного микроба, который составлял среди выделенных штаммов 93,8%, а на долю сероварианта 1.2.3. приходилось 6,2%. Постоянное слежение за биологическими свойствами циркулирующих штаммов возбудителя коклюша, проводимое в лаборатории эпидемиологии коклюша МНИИЭМ им. Г.Н.Габричевского, выявило увеличение токсичности штаммов коклюшного микроба в 80 гг. по сравнению с 70 гг. Так, в отличие от 70 гг., когда высокотоксичные штаммы не выделялись от больных коклюшем, в 80-е гг. удельный вес таких штаммов составил 7,4-8,3%. Выявлена тенденция к росту числа среднетоксичных штаммов, которые в 1977-78 гг. выделялись в 55,6%, 1980-81 гг. - в 66,7%, в 1983-84 гг. - в 77,8% и в 1987-88 гг. - в 80% случаев. Удельный вес слаботоксичных штаммов уменьшился с 45,4% до 14,8%. Таким образом, многолетние исследования, проводимые в лаборатории, подтвердили возможность изменения токсических свойств возбудителя коклюша в зависимости от условий циркуляции.

Соответственно сложившейся в 80-е годы неблагоприятной эпидемиологической обстановке, когда сдерживающее влияние

специфической профилактики ослабело, произошли изменения тяжести инфекции, рост манифестных форм. Следовательно, подъем заболеваемости коклюшной инфекции в странах, отказавшихся от вакцинации, явился главным и решающим аргументом в разрешении многолетней дискуссии учёных многих стран: стало очевидно, что вред здоровью ребёнка, наносимый коклюшем, значительно превышает возможность риска поствакцинальных осложнений.

Начало 90-х годов характеризовалось кратковременным снижением заболеваемости коклюшем в России. Очередной подъем заболеваемости регистрировали на фоне существенного уменьшения иммунной прослойки. В 1995 году показатель охвата детей прививками против коклюша по РФ составил 57,9%. Резкий подъем заболеваемости коклюшем в начале 90-х годов, вновь сопровождалось изменением соотношения серотипов циркулирующих штаммов *B.pertussis*. В большинстве регионов страны отмечалось увеличение доли серотипа 1.2.3. коклюшного микроба (в Москве в 1995 г. – в 33% случаев, в 1996-97 годах – в 73% и 98%, соответственно). Это нашло отражение в росте числ аманифестных форм болезни, особенно тяжёлых, с развитием угрожающих жизни осложнений.

С середины 90-х годов в нашей стране активизировалась работа по вакцинопрофилактике, охват вакцинацией детей в возрасте 12 месяцев и ревакцинацией к 4 годам неуклонно увеличивался, составляя 95,6% и 97%, соответственно. Несмотря на успехи вакцинопрофилактики, как в России, так и в других странах мира, окончательно решить проблему снижения заболеваемости коклюшной инфекцией не удалось. В ряде стран Европы и Америки (Франции, Италии, Германии, Финляндии, Нидерландах, Норвегии, Швеции, США, Канаде, Австралии) подъем заболеваемости коклюшем отмечался несмотря на повсеместную вакцинацию с высоким охватом детей декретированного возраста (85-95%). Сохранялись основные

эпидемиологические закономерности коклюша: периодичность, сезонность, очаговость.

Научные исследования, посвящённые в 90-е годы мониторингу биологических свойств коклюшного микроба, были направлены на изучение генотипических свойств возбудителя. В работах авторов США, различных стран Европы (Нидерланды, Франция, Италия, Финляндия) указывалось на их изменение с середины 80-х годов, отличие типа ДНК циркулирующих штаммов от довакцинальных, а также от штаммов, используемых при производстве вакцины.

Эпидемическая ситуация в России в 2000-е годы характеризовалась тем, что продолжали наблюдаться очередные подъёмы заболеваемости, причём на фоне высокого охвата профилактическими прививками: вакцинации в 12 месяцев - 96,3%, ревакцинации в 24 месяца - 96,5% детей. Клинические наблюдения свидетельствовали о росте тяжести течения коклюша у детей в возрасте до 1 года. Наряду с этим важной особенностью коклюша в 200-е годы явилось активное вовлечение в эпидемический процесс детей старшего возраста, что убедительно подтверждало утрату поствакцинальной защиты в этой возрастной группе.

Принимая за основу положение, что в основе изменения биологических свойств коклюшного микроба лежат изменения генотипических свойств, в 2000-е годы были продолжены молекулярно-генетические исследования коклюшного микроба. Мониторинг штаммов *B.pertussis*, представленный в 2000-е годы различными авторами [Курова Н.Н., Борисова О.Ю.] выявил особенности распространения и различия в генетической структуре штаммов, циркулирующих в различные периоды эпидемического процесса коклюшной инфекции. Выявлены данные об особенностях структуры генов, свидетельствующие об увеличении функциональной значимости детерминант патогенности, кодируемых ими, в последние годы. Так,

значимые изменения, произошедшие в промоторной *ptxP* области, приводят к увеличенной продукции коклюшного токсина; а в генах детерминант адгезии и колонизации *ptn*, *fim3* и *tcfA* произошли не только множественные, но и функционально значимые мутационные изменения, оказывающие влияние на прикрепление возбудителя к поверхности чувствительного эпителия и запуск инфекционного процесса. Было показано, что современная популяция *B.pertussis*, характеризующаяся новыми, «невакцинными» аллелями основных генов патогенности, может способствовать развитию тяжёлых форм болезни. В результате клинкомикробиологических сопоставлений была подтверждена зависимость симптомокомплекса, тяжести течения коклюшной инфекции от генотипов *B.pertussis* (Попова О.П., 2012г.).

Таким образом, антигенные различия между вакцинными штаммами и клиническими изолятами, наблюдаемые первоначально в Нидерландах и Финляндии, согласовывались с концепцией об эволюции возбудителя коклюша под влиянием вакцинопрофилактики и были подтверждены исследователями различных стран. Наряду с этим была ещё раз доказана взаимосвязь биологических свойств коклюшного микроба и клинической картины коклюша, основанная уже на изучении генотипических свойств возбудителя. Анализ клинкомикробиологических и микробиологических аспектов эволюции коклюша у детей свидетельствует, что разные этапы массовой иммунопрофилактики характеризовались различным охватом детей прививками против коклюша и в соответствии с этим менялась эпидемиологическая обстановка и клиника коклюша.

2. Этиология

Возбудителем коклюша является *Bordetella pertussis*, открытая в 1906 году грамтрицательная гемолитическая палочка, неподвижная, не образующая капсул и спор. Коклюшный микроб неустойчив во внешней среде, быстро погибает под воздействием повышенной температуры, прямого солнечного света, высушивания и различных дезинфицирующих средств.

В эксперименте коклюшная палочка патогенна для обезьян, котят и белых мышей, однако они не воспроизводит у этих животных клиническую картину, типичную для человека.

Этиологические аспекты коклюша предусматривают современное представление об антигенной структуре коклюша, основных факторов патогенности, которые играют определённую роль на различных стадиях развития инфекции. Коклюшная палочка образует экзотоксин, коклюшный токсин (лимфоцитозстимулирующий или гистаминсенсibiliзирующий фактор), имеющий основное значение в патогенезе и обладающий системным воздействием (гематологическим и иммуносупрессивным). Коклюшный токсин обладает высокой иммуногенностью, в инактивированной форме включён в состав всех бесклеточных вакцин. Определение антител к коклюшному токсину методом иммуноферментного анализа (ИФА) применяется для диагностики коклюша и контроля эффективности вакцинации.

В антигенную структуру коклюшной палочки также входят: филаментозный гемагглютинин, пертактин и протективные агглютиногены (способствуют бактериальной адгезии и колонизации); аденилатциклаза-гемолизин (комплекс экзофермента аденилатциклазы, которая катализирует образование цАМФ, с токсином – гемолизином, наряду с коклюшным токсином обуславливает развитие характерного спазматического кашля);

трахеальный цитотоксин (повреждает эпителий клеток дыхательных путей, при этом нарушается мукоцилиарный индекс, первая линия защиты, что способствует колонизации возбудителя; с другой стороны, создаются условия для реактивации эндогенной бактериально флоры); дермонекротоксин (обладает вазоконстрикторной активностью); липополисахарид (обладает свойствами эндотоксина).

Возбудитель имеет 8 агглютиногенов, ведущими являются 1, 2, 3. Агглютиногены – полные антигены, на которые в процессе заболевания образуются антитела (агглютинины, комплементсвязывающие). В зависимости от наличия ведущих агглютиногенов выделяют четыре серотипа коклюшной палочки (1, 2, 0; 1, 0, 3; 1, 2, 3 и 1, 0, 0). Серотипы 1, 2, 0 и 1, 0, 3 чаще выделяют от привитых, больных с легкими и атипичными формами коклюша, серотип 1, 2, 3 – от непривитых больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами.

Контрольные вопросы:

1. Какой микроб является возбудителем коклюша?
2. Какой фактор патогенности коклюшного микроба играет ведущую роль в патогенезе коклюшной инфекции?

3. Эпидемиология

Источником инфекции являются больные (дети и взрослые) как с типичными, так и атипичными формами. Больные с атипичными формами коклюша представляют особую эпидемиологическую опасность, так как эти формы, как правило, не диагностируются. Механизм передачи – капельный, путь передачи возбудителя – воздушно-капельный. Коклюшный микроб распространяется от источника инфекции на 2-2,5 м. Передача возбудителя через предметы ухода практического значения не имеет. Заражение возможно при тесном и длительном контакте. Риск инфицирования для окружающих особенно велик в продромальном периоде заболевания и начале периода спазматического кашля, далее постепенно снижается. К 25 дню от начала заболевания больной, как правило, становится не заразен. Восприимчивость к коклюшу высокая, особенно у непривитых детей раннего возраста. Индекс контагиозности колеблется от 0,7 до 1,0.

Поддержание циркуляции бордетелл обеспечивает сохранение основных эпидемиологических закономерностей коклюша:

- периодичность (повышение заболеваемости коклюшем каждые 2-3 года);
- сезонность (осенне-зимняя);
- очаговость (преимущественно в школах).

Возрастная структура характеризуется сохранением высокой заболеваемости детей до 1 года и ростом удельного веса школьников. Нередки заболевания среди взрослых. По наблюдениям, проведенным в очагах, частота заболеваний взрослых составляет до 23,7%.

Особенностью коклюша в последние годы является сохранение основных эпидемиологических закономерностей на фоне высокого охвата детского населения прививками, который колеблется в пределах 95,0-97,0%.

После перенесенного коклюша формируется стойкий пожизненный иммунитет, повторные случаи заболевания возможны у лиц с иммунологическими нарушениями.

Летальность в настоящее время низкая, однако, риск ее сохраняется у новорожденных и недоношенных детей, а также больных с врожденными инфекциями.

Контрольные вопросы:

1. Какой путь передачи инфекции при коклюше?
2. Каковы эпидемиологические особенности коклюша в современных условиях?

4. Патогенез

Входными воротами является слизистая верхних дыхательных путей. Коклюшные микробы распространяются бронхогенным путем, достигая бронхиол и альвеол.

Бактериемия для больных коклюшем не характерна.

В развитии коклюшной инфекции выделяют три стадии, ведущую роль в которых играют разные факторы патогенности:

– адгезия, в которой участвуют пертактин, филаментозный гемагглютинин, агглютиногены;

- локальное повреждение, основными факторами, которого являются трахеальный цитотоксин, аденилатциклаза-гемолизин и коклюшный токсин;

- системные поражения под действием коклюшного токсина.

В структуре системных поражений при коклюше доминируют:

1. Расстройство центральной регуляции дыхания;
2. Нарушение функции внешнего дыхания с развитием спастического состояния дыхательных путей в сочетании с продуктивным воспалением в перибронхиальной, периваскулярной и интерстициальной ткани;
3. Нарушение капиллярного кровотока из-за поражения сосудистой стенки с острым расстройством крово- и лимфообращения (полнокровие, кровоизлияния, отек, лимфостаз) преимущественно в месте воспаления (органы дыхания);
4. Дисциркуляторные нарушения в головном мозге и нарушения внутриклеточного метаболизма мозговой ткани преимущественно за счет гипоксии с возможностью некробиотических изменений нервных клеток (их лизисом с последующей глиальной реакцией при тяжелых формах заболевания);

5. Угнетение сосудистых центров и блокада β -адренорецепторов под действием коклюшного токсина наряду с нарушением капиллярного кровотока и воздействием гипоксии являются причиной нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы.
6. Снижение неспецифической резистентности (фагоцитоза) и нарушение механизмов цитокиновой регуляции Т-клеточного звена иммунитета с развитием вторичного иммунодефицитного состояния.

Коклюшная палочка и продукты ее жизнедеятельности вызывают длительное раздражение рецепторов афферентных волокон блуждающего нерва, импульсы с которой направляются в ЦНС, в частности дыхательный центр, что, по данным отечественных авторов, приводит к формированию в нем застойного очага возбуждения, характеризующегося признаками доминанты по А.А. Ухтомскому.

Основными признаками доминантного очага при коклюше являются:

- повышенная возбудимость дыхательного центра и способность суммировать раздражения (иногда достаточно незначительного раздражителя для возникновения приступа судорожного кашля);
- способность специфического ответа на неспецифический раздражитель: любые раздражители (болевые, тактильные и др.) могут приводить к возникновению судорожного кашля;
- возможность иррадиации возбуждения на соседние центры:
 - а) рвотный (ответной реакцией является рвота, которой нередко заканчиваются приступы судорожного кашля);
 - б) сосудистый (ответной реакцией является повышение артериального давления, спазм сосудов с развитием расстройства мозгового кровообращения и отека головного мозга);
 - в) центр скелетной мускулатуры (с ответной реакцией в виде тонико-клонических судорог);
- стойкость (длительно сохраняется активность);

- инертность (сформировавшись, очаг периодически ослабевает и усиливается);
- возможность перехода доминантного очага в состояние парабриоза (состоянием парабриоза дыхательного центра объясняются задержки и остановки дыхания у больных коклюшем).

Формирование доминантного очага происходит уже в начале заболевания (в продромальном периоде), однако наиболее ярко его признаки проявляются в спазматическом периоде, особенно на 2–3-ей неделе. Ответной реакцией является кашель (по типу безусловного рефлекса), который на стадии локальных повреждений (продромальный период коклюша) имеет характер обычного трахеобронхиального, впоследствии (на стадии системных поражений в период спазматического кашля, разгара заболевания) приобретает приступообразный характер.

Иммуногенез коклюша

Коклюш относится к инфекционным заболеваниям, в патогенезе которых иммунологические процессы занимают важное место. Взаимодействие *B. pertussis* с иммунной системой при развитии клинической картины коклюша происходит не только в респираторной системе, но также в лимфоузлах, удаленных от входных ворот инфекции, и в тимусе, поскольку активность ее токсинов такова, что вызывает повреждение тканей и органов, находящиеся далеко от места нахождения бактерий.

Последовательная смена различных изменений в иммунной системе приводит к развитию характерной для этой инфекции «коклюшной анергии». Так обозначают временный, но весьма продолжительный иммунодефицит, развивающийся в результате воздействия возбудителя коклюша на иммунную систему больного и способствующей развитию бактериальных осложнений, наслоению вирусных инфекций.

В 80-90 гг. прошлого века считалось, что его механизмом является циркуляция в крови больных коклюшем так называемых «0-лимфоцитов», не несущих маркеров ни Т-, ни В-клеток. С развитием панели моноклональных антител против маркеров лимфоцитов это не подтвердилось. Были получены новые данные о субпопуляционном составе лимфоцитов больных коклюшем, которые показали наряду с этим и изменение его структуры в динамике заболевания, зависимость от различных факторов (Котелева С.И., Попова О.П., 2012г.).

В тимусе коклюшный токсин блокирует хемокиновые рецепторы, нарушая тем самым нормальное распределение предшественников тимфоцитов и вызывая их накопление в корковом слое (Suzukie et al., 1999). В результате тимус обогащается незрелыми тимоцитами, причем на периферии отмечается увеличение числа $CD4^+$ Т-клеток в большей степени, чем $CD8^+$ Т-клеток. (Person et al., 1992).

Далее в лимфоузлах респираторного тракта Т- и В- лимфоциты после контакта с коклюшными антигенами должны пройти отбор на антигенную специфичность и дать начало долгоживущим клеткам иммунной памяти, а также сыграть свою роль в ходе текущей инфекции. В-лимфоциты должны обеспечить адекватный гуморальный ответ с последовательным формированием IgM, IgG, IgA антител, а Т-лимфоциты регулируют различные фазы этого процесса.

В ходе распознавания *B. pertussis*, ее фагоцитоза макрофагами или дендритными клетками, переработки антигена внутри этих клеток и его презентации Т-лимфоцитам задействованы многие врожденные механизмы, в частности Toll-подобные рецепторы (TLR). Поскольку *B. pertussis* является грамотрицательной палочкой, то ее распознавание связано, главным образом, с активацией TLR4 липополисахаридом этого микроба (Wang et al., 2006).

TLR4-активация дендритных клеток вызывает продукцию провоспалительных цитокинов, ИЛ-23, ИЛ-12, ИЛ-1, которые, в свою очередь, индуцируют образование Т-хелперов 1 типа (Th1) и Th17. Цитокины, продуцируемые ими, усиливают способность макрофагов к бактериальному киллингу (Higgins et al., 2006). При этом Th1 продуцируют ИФН γ , Th17 –ИЛ-17, а Т-хелперы 2 типа (Th2) –ИЛ-4, ИЛ-5. Результаты исследований различных авторов свидетельствуют о низкой продукции ИФН γ при коклюше у детей, особенно в возрасте до 1 года, коррелирующей с тяжестью течения инфекции (Бабаченко И.В., 2006, Попова О.П. с соавт., 2013). Следовательно, цитокиновая регуляция иммунного ответа при коклюшной инфекции представляет собой сеть, обеспечивающую взаимосвязь различных звеньев иммунного ответа. Основными цитокинами, регулирующими дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и продукцию ими антител, являются ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10. ИЛ-4 продуцируется активированными Th1, Th2 базофилами, эозинофилами.

Роль ИЛ-10 в регуляции образования антител состоит в том, что он тормозит презентацию антигена Т-лимфоцитам, является ингибитором клеточного иммунитета, способен переводить Th1-ответ в Th2, отвечающий за гуморальный ответ, что важно при коклюше.. (Рабсон, Ройт, Делвз, 2006; Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., 2007, Бляхер М.С., Попова О.П., 2014). Наряду с этим ИЛ-10 стимулирует дифференцировку В-клеток, регулирует переключение продукции антител с IgM изотипа на IgG и IgA. Анализ динамики продукции ИЛ-10 показал, что индуцированная и спонтанная продукция этого цитокина была выше нормальных показателей, начиная уже со 2-й недели заболевания, достигая максимального уровня на 3-4-й неделе заболевания (Бляхер М.С., Попова. О.П., 2013). Сравнительный анализ возрастных особенностей продукции таких цитокинов, как ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10, показал их низкий уровень у детей в возрасте до 1 года,

что определяет несовершенство гуморального ответа у больных коклюшем в этой возрастной группе. Этот факт подтверждается результатами исследований важного звена иммуногенеза при коклюше, формирования специфического антительного ответа.. У детей старше 1 года показатели продукции иммуноглобулинов всех классов значительно выше, чем у детей в возрасте до 1 года. Для детей 1-3 месяцев характерна низкая продукция иммуноглобулинов класса М и А. Полученные результаты являются патогенетическим обоснованием целесообразности использования специфической иммунонаправленной терапии при коклюше у детей раннего возраста.

Таким образом, по мере развития теоретической иммунологии и разработки новых иммунологических методов и реагентов взгляды на нарушение иммунорегуляторных процессов значительно изменились особенно благодаря расширяющимся исследованиям цитокиновой системы. Иммунный ответ при коклюше реализуется целой сетью цитокинов, сбалансированное функционирование которой активирует одни функции иммунной системы и ингибирует другие, обеспечивая эффективную и адекватную защиту от инфекции.

Контрольные вопросы:

1. Какие стадии выделяют в развитии коклюшной инфекции?
2. В чём суть формирования доминантного очага по А.А.Ухтомскому у больных коклюшем?
3. Какие цитокины играют роль в формировании специфического гуморального ответа при коклюше?

5. Клиническая картина

Коклюш в типичных формах характеризуется последовательной сменой периодов болезни и наличием основного его симптома – приступообразного кашля.

Клиническая классификация коклюша (2019г.)

I. По типу формы заболевания:

1. Типичные
2. Атипичные:
 - стертая;
 - бессимптомная;

3. Бактерионосительство

II. По степени тяжести:

1. Легкая форма
2. Среднетяжелая форма
3. Тяжелая форма

III. По характеру течения:

1. Гладкое
 2. Негладкое:
 - с осложнениями, обусловленными действием возбудителя: энцефалопатия, геморрагический синдром, ателектаз;
 - связанными с перенапряжением мышц брюшной стенки и усилением моторики кишечника (редко): пупочная и паховая грыжа, выпадение прямой кишки
 - с наложением вторичной инфекции (бронхит, пневмония);
- с обострением хронических заболеваний

Инкубационный период длится от 5 до 20 суток.

Продромальный период характеризуется появлением кашля, который мало чем отличается от кашля при респираторных инфекциях вирусной этиологии. Температура тела остается нормальной или в течение

нескольких дней повышается до субфебрильных цифр. Значительное повышение температуры (до 38-39⁰С) наблюдается крайне редко. Самочувствие ребенка не нарушено и его поведение, как правило, не меняется. Кашель обычно сухой, постепенно усиливается, приобретая все более упорный, а в конце продромального периода приступообразный характер. Нередко в этом периоде может наблюдаться умеренно выраженный катаральный синдром. Длительность продромального периода варьирует от 3 до 14 суток, у детей первых месяцев жизни – укорачивается до 3- 5 дней.

В спазматическом периоде появляются приступы спазматического кашля. Они возникают внезапно или после коротких предвестников (ауры): чувства першения в горле, давления в груди, беспокойства. Приступ состоит из серии кашлевых толчков, быстро следующих друг за другом, сопровождающихся свистящим вдохом – репризом. Во время приступа кашля лицо становится напряженным, появляется гиперемия. Может появиться цианоз лица, слизистой оболочки полости рта, губ, языка. Приступы кашля заканчиваются отделением вязкой прозрачной мокроты или рвотой. Репризы, рассматривавшиеся в прежние годы как обязательный симптом типичного коклюша у детей, особенно старше года, могут наблюдаться не во всех случаях. Рвота возникает также при отдельных приступах кашля, являясь критерием тяжести течения коклюша у детей старше 1 года. Приступы кашля чаще возникают в ночное время и ослабевают на свежем воздухе. Они могут провоцироваться болевыми ощущениями, эмоциональным напряжением, физической нагрузкой, кормлением и т.д. Вне приступов кашля можно отметить одутловатость лица, отёчность век, бледность кожных покровов, легкий цианотичный оттенок носогубного треугольника при тяжёлых формах. Приступы кашля постепенно нарастают и достигают своего максимума на второй неделе спазматического периода, который обычно длится 4 – 6 недель. Частота

возникновения приступов кашля может варьировать от 5 до 30 и более в сутки в зависимости от тяжести течения инфекции.

У детей первых месяцев жизни, прежде всего, у недоношенных, с признаками морфофункциональной незрелости, перинатальным поражением центральной нервной системы приступы кашля при коклюше могут сопровождаться апноэ. Апноэ при коклюше наблюдается двух видов: спазматическое и синкопальное. Спазматическое апноэ возникает во время приступа кашля, продолжается от 30 секунд до 1 минуты. Синкопальное апноэ, иначе называемое паралитическим, не связано с приступом кашля. Ребенок становится вялым, гипотоничным. Появляется сначала бледность, а затем цианоз кожных покровов. Наступает прекращение дыхания при сохранении сердечной деятельности. Подобные апноэ длятся 1 – 2 минуты.

Патологические изменения со стороны бронхолегочной системы при типичном коклюше характеризуются как пневмококлюш или «коклюшное лёгкое». Физикальные данные при этом ограничиваются симптомами вздутия легочной ткани. Дыхание остается нормальным (пуэрильным) или становится жестким. Характерными рентгенологическими симптомами являются: эмфизема легких и усиление легочного рисунка в медиальных отделах легочных полей, а также появление инфильтратов в сердечно-печеночном углу или в нижнемедиальных отделах с обеих сторон, которые в ряде случаев трактуются рентгенологами как пневмония. Описанные изменения могут наблюдаться при любой форме коклюша. Появление их возможно уже в продромальном периоде, с нарастанием в спазматическом и сохранением длительное время, нередко в течение нескольких недель.

Изменения со стороны периферической крови при коклюше характеризуются повышением количества лейкоцитов за счет увеличения лимфоцитов. Следует отметить, что отсутствие лейко- и лимфоцитоза у детей старшего возраста, привитых детей не противоречит диагнозу

коклюша, так как характерные сдвиги в показателях периферической крови могут не выявляться..

В периоде разрешения, продолжающемся 2 – 3 недели, кашель теряет свой типичный характер, становится реже и легче. Появление приступов кашля, как правило, провоцируется физической нагрузкой или эмоциональным напряжением. Наряду с этим причинами рецидивов спазматического кашля являются наслоение острых респираторных вирусных инфекций и склонность к психопатическим реакциям.

Клинические формы коклюша.

Критерием тяжести коклюша является выраженность совокупности клинических симптомов и лабораторных данных. Адекватно оценить тяжесть коклюша можно лишь на 2-3-й неделях периода спазматического кашля из-за постепенного развития заболевания и возможности поздних осложнений.

При определении тяжести коклюша основное значение имеют клинические критерии, а выраженность гематологических изменений имеет вспомогательное значение, особенно в диагностике тяжелых форм коклюша,

Табл.1 Клинические критерии тяжести типичного коклюша

Критерий тяжести	Форма		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Длительность продромального периода / сутки	10 – 14	6 – 9	3 – 5
Частота приступов кашля / сутки	1 – 15	16 – 25	>25
Цианоз лица при кашле	-	+	+
Появление цианоза лица при кашле в ранние сроки болезни (1 неделя)	-	-	+
Апноэ	-	-	+
Сохранение признаков гипоксии вне приступов кашля	-	+	+
Нарушение функции сердечно-сосудистой системы	-	слабо выражены	выражены
Энцефалопатия	-	-	+

При легкой степени тяжести число приступов кашля за сутки составляет 8-15; они непродолжительные. Рвоты не бывает, признаки гипоксии отсутствуют. Состояние больных удовлетворительное, самочувствие, аппетит и сон не нарушены. Изменения в анализе крови отсутствуют или количество лейкоцитов не превышает $10-15,0 \times 10^9/\text{л}$, содержание лимфоцитов — до 70%. Осложнений, как правило, не бывает.

Среднетяжелая степень болезни характеризуется возникновением приступов спазматического кашля до 15-20 раз в сутки, при этом они продолжительные и выраженные. В конце приступа наблюдается отхождение вязкой густой слизи, мокроты и, нередко, рвоты. Общее состояние больных нарушается: Дети капризные или вялые, плаксивые, раздражительные, неохотно вступают в контакт. Аппетит снижается, у детей раннего возраста уплощается весовая кривая. Сон беспокойный, прерывистый. Во время приступа кашля появляется периоральный цианоз. Даже вне приступа кашля отмечаются одутловатость лица, отечность век. Изменения в гемограмме выраженные: лейкоцитоз до $20-25,0 \times 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз — до 80%. Нередко возникают осложнения как специфического, так и неспецифического характера.

При тяжелой степени число приступов спазматического кашля за сутки достигает 25-30 и более. Приступы тяжелые, продолжительные, как правило, заканчиваются рвотой. Отмечаются резко выраженные признаки гипоксии — постоянный периоральный цианоз, акроцианоз, цианоз лица, бледность кожи. Наблюдаются также одутловатость лица, пастозность век, нередко возникают геморрагии на коже в перорбитальной области лица, возможны кровоизлияния в склеры. Резко нарушаются сон и аппетит, у детей первого года жизни возможно снижение веса. Больные становятся вялыми, адинамичными. Изменения в гемограмме резко выражены: лейкоцитоз достигает $30-40,0 \times 10^9/\text{л}$ и более, лимфоцитоз — до 85% и более. На фоне

повторных задержки и остановки дыхания имеет место риск возникновения угрожающих жизни осложнений: судорог на фоне гипоксического отека мозга, внутримозговых кровоизлияний, энцефалопатии. Возможны неблагоприятные исходы болезни, летальные.

Особенности коклюша у детей до 1 года

В основе особенностей клинических проявлений коклюша у детей грудного возраста лежат анатомо-физиологические особенности. Функционально-структурная незрелость дыхательного аппарата, недоразвитие и несовершенство регуляторных механизмов центральной нервной системы способствуют возникновению более выраженных нарушений при коклюше. У детей раннего возраста отмечается значительно большая, чем в старшей возрастной группе, потребность в кислороде при меньших резервных возможностях и низкой эффективности дыхательного акта. Незрелость синхронизирующих структур супрабульбарного уровня обуславливает более частое развитие нарушений ритма дыхания.

Коклюш у детей первого года жизни характеризуется значительной тяжестью. Продромальный период укорочен до нескольких дней и мало заметен, тогда как спазматический период может удлиняться до 1,5 – 2 месяцев. Приступы кашля, как правило, бывают типичными, однако репризы у детей первых трёх месяцев наблюдаются не всегда. Наряду с этим в некоторых случаях, согласно наблюдениям отдельных клиницистов, вместо типичных приступов кашля могут отмечаться их эквиваленты (чихание, немотивированный плач, крик). Типичные приступы кашля состоят из коротких выдыхательных толчков. Вначале появляется гиперемия надбровных дуг и орбит глаз, затем гиперемия лица, которая сменяется разлитым цианозом лица и слизистой оболочки полости рта. Мокрота при кашле выделяется в незначительном количестве, так как дети

её заглатывают. В результате дискоординации различных отделов дыхательных путей, в том числе и мягкого неба, слизь часто выделяется из носа. Приступы кашля сопровождаются задержкой дыхания вплоть до возникновения апноэ. Апноэ наблюдается чаще у детей до трех месяцев (в 45,0% случаев), а у детей второго полугодия лишь в 4,3%. У детей раннего возраста в 6 – 8 раз чаще развиваются неврологические осложнения (энцефалопатии, нарушения мозгового кровообращения).

Характерными проявлениями геморрагического синдрома в этой возрастной группе являются кровоизлияния в склеры, примесь крови в мокроте, петехии геморрагического характера вокруг глаз, а кровоизлияния с поражением ЦНС в последние годы наблюдаются крайне редко.

У больных коклюшем детей в возрасте до года в 24% случаев отмечается диарейный синдром. С одной стороны, он обусловлен действием токсина коклюшного микроба на моторику кишечника, с другой, может быть обусловлен дисбиотическими нарушениями на фоне применения лекарственных средств, главным образом, антибактериальных препаратов.

Гематологические изменения характеризуются выраженным лейкоцитозом с лимфоцитозом, которые сохраняются достаточно длительное время.

Клинический пример №1

Ребёнок З., 2 месяцев, находился на стационарном лечении с диагнозом: коклюш, тяжёлая форма с 10.09.12 по 25.09.12

Заболел 30.08.12, когда появился кашель на фоне нормальной температуры. Осмотрен педиатром, заподозрена острая респираторная инфекция, назначены виферон, промывание носа. Кашель усиливался, приобретая приступообразный характер с 3.10.12., с цианозом с 5.10.12. Повторно осмотрен педиатром, к лечению добавлены амброксол, ингаляции с пульмикортом, но кашель учащался, приступы стали продолжительные, с повторным цианозом лица, с 9.09.12. – с эпизодами апноэ, в связи с чем вызвана скорая, доставлен в ИКБ №1.

Состояние при поступлении тяжёлое. Вялый, сонливый. Аппетит снижен. Кашель приступообразный, с гиперемией лица, цианозом губ, носогубного треугольника, с апноэ. Кожные покровы бледно-розовые. Катаральных явлений не выявлено. В лёгких пуэрильное дыхание. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезёнка не увеличены. Стул кашицеобразный. Мочится достаточно.

Общий анализ крови от 11.10.12: гемоглобин – 121 г/л, эритроциты – $4,3 \cdot 10^{12}$ г/л, лейкоциты – $37,6 \cdot 10^9$ г/л, п/я-3, с/я- 31, л-59, м-6, э-1, СОЭ-15мм/ч

Рентгенография грудной клетки от 11.10.12 без патологических изменений.

На основании данных эпиданамнеза (контакт с длительно кашляющей, преимущественно в ночное время, сестрой, 7 лет), анамнеза заболевания, характера кашля, объективного осмотра, лабораторных данных был установлен диагноз: коклюш, тяжёлая форма.

Результат исследования на коклюш методом ПЦР от 11.10.12 положительный.

Проведено лечение: гидрокортизон из расчета 7 мг/кг внутримышечно, азитромицин, бутамират (коделак-нео), кислородотерапия, бифидумбактерин.

На фоне проводимой терапии состояние улучшилось, кашель стал реже, приступы короче. Восстановился аппетит, прибавлял в весе. В удовлетворительном состоянии ребёнок выписан домой.

Особенности коклюша у детей старшего возраста

Влияние возраста на течение коклюша находит отражение в большей длительности продромального периода по сравнению с детьми до 1 года, составляющей 7-14 дней у большинства детей (70,1%).

Клиническая симптоматика продромального периода у детей старше 1 года характеризуется тем, что кашель, в отличие от детей раннего возраста, имеет динамику нарастания, в конце продромального периода концентрируется в вечерние и ночные часы.

У большинства больных частота приступов кашля не превышала 10-18 раз в сутки, Сила кашлевых приступов умеренная, во всех типичных случаях сопровождается гиперемией и (или) багровением лица

Репризы, рассматривающиеся как обязательный синдром типичного коклюша у детей старше 1 года, в настоящее время наблюдаются у 68,0-70,5% заболевших. Рвота также возникает не у всех больных (у 49,1%) и лишь при отдельных приступах кашля.

Для больных подросткового возраста характерна выраженная эмоциональная окраска приступов, которые сопровождаются беспокойством и чувством страха.

Проявлениями геморрагического синдрома в этой возрастной группе являются кровоизлияния в склеры и носовые кровотечения.

Гематологические изменения характеризуются умеренным лейкоцитозом ($10,0-16,0 \times 10^9/\text{л}$) у 96,4% больных, в сочетании с лимфоцитозом - у 32,4%..

Клинический пример №2

Ребенок Э. 14 лет, находился в ИКБ №1 с 27.01.19 по 04.02. 19. с диагнозом: Коклюш, среднетяжёлая форма. Поступил с жалобами на сухой кашель со рвотой. Из анамнеза известно, что заболел 15.01.18., когда появился редкий кашель на фоне нормальной температуры. Лечились народными симптоматическими средствами, но кашель усиливался, большие ночью, приобретая приступообразный характер с 21.01.18. Обратились к педиатру, назначены: азитромицин, амброксола гидрохлорид. Кашель сохранялся частый, приступообразный, с повторной рвотой с 26.01.18., в связи с чем 3-хкратно вызывалась скорая медицинская помощь. Заболевание расценивалось как течение трахеобронхита, рекомендовано амбулаторное лечение. Осмотрен педиатром в динамике, к лечению добавлены ингаляции с фенотерола гидробромидом, аскорил экспекторант, но без эффекта. Приступы кашля сохранялись частые, через каждые 1-2 часа, с репризами, нарастала слабость. 27.01.18, в день госпитализации скорая медицинская помощь вызывалась 4 раза, так как, со слов мамы, мальчик боялся «задохнуться» во время приступов. В результате последняя бригада СМП заподозрила течение коклюша, и пациент был доставлен в ИКБ №1. При поступлении состояние средней тяжести. Обращали на себя внимание

слабость, снижение аппетита одновременно со страхом перед приёмом пищи из-за повторных приступов со рвотой. Приступы кашля продолжительные, с выраженным беспокойством, чувством страха, гиперемией лица, с репризами, преимущественно в ночное время. Объективно: умеренно выраженные катаральные явления, в лёгких хрипов нет. В связи с выраженным чувством страха, «удушья» во время приступов, больше ночью, мальчик, несмотря на 14-летний возраст, был госпитализирован вместе с бабушкой.

В ан. крови от 27.07.18: гемоглобин -126 г/л, эритроциты-4,9 10^{12} г/л, лейкоциты -16,6 10^9 г/л, п/я-5,с/я- 36,л-48, м-6, э-5, СОЭ-11мм/ч

Результат исследования методом ПЦР от 28.01.18 отрицательный. При серологическом исследовании методом ИФА выявлены IgM- 11, IgG - 120, IgA -160 IEД/МЛ, что в совокупности с клиническими данными подтверждало диагноз: коклюш.

Проведено лечение: бутамирата цитрат 25 капель 4-2 раза, тиоридазина гидрохлорид (сонапакс) по 10 мг 2 раза, кислородотерапия, амброксола гидрохлорид 15 мг 2 раза, полоскание зева отваром ромашки. С клиническим улучшением на фоне проведённой терапии в удовлетворительном состоянии выписан домой.

Бактерионосительство

Бактерионосительство *B.pertussis* наблюдается у 1 – 2% детей .

Контрольные вопросы:

- 1.Какие периоды заболевания выделяют в клинике коклюша?
2. Чем характеризуется кашель при коклюше?
3. Какие основные критерии тяжести при коклюше?
4. Каковы особенности коклюша у детей раннего возраста?
- 5.Для какой возрастной группы характерно развитие энцефалопатий?
6. Что характерно для гемограммы при коклюше?

6. Осложнения коклюша

Бронхолегочные осложнения при коклюше имеют различный характер. Ателектаз относится к специфическим осложнениям, а бронхиты и пневмонии могут быть обусловлены как активацией эндогенной микробной флоры, так и наслоением различных инфекционных заболеваний.

Ателектаз развивается, как правило, у детей раннего возраста в связи с обтурацией просвета бронха вязкой слизью и нарушением моторной функции бронха. Клинические проявления ателектаза обычно связаны с его размерами. Лишь при массивных ателектазах отмечается тахипноэ, появление или усиление признаков дыхательной недостаточности, укорочение перкуторного звука, ослабление дыхания. Возникновение ателектаза сопровождается учащением или усилением приступов пароксизмального кашля. В настоящее время ателектазы наблюдаются у 5,1% госпитализированных больных коклюшем.

Клинический пример №3

Ребенок А., 4 месяцев, находилась на стационарном лечении с 16.12.19 по 27.12.19 с диагнозом: коклюш, тяжёлая форма. Субсегментарный ателектаз слева. Госпитализирована с жалобами на приступообразный кашель с гиперемией лица, вялость. Из анамнеза известно, что заболела 10.12.19, когда появился редкий кашель с тенденцией к учащению, приобретением приступообразного характера с 4-го дня болезни, с цианозом лица в последующем. Обращались к педиатру, назначены: амброксол, фенистил, затем азитромицин, но приступы кашля усиливались, самочувствие девочки ухудшалось, нарастала вялость. Вызвана скорая, с диагнозом: коклюш доставлена в ИКБ №1.

При поступлении обращали на себя внимание сонливость, плохой аппетит. Приступы кашля отмечались через 40-60 минут, с повторным цианозом лица. Объективно: дыхание в лёгких проводилось во

все отделы, хрипы не выслушивались. Сердечные тоны ясные. Катаральных явлений нет. Комплекс лечения с момента поступления включал гидрокортизон внутримышечно, противокашлевые препараты, кислородотерапию.

При рентгенологическом обследовании 16.12.19 выявлены обогащение бронхо-сосудистого рисунка, перибронхиальные изменения, субсегментарный ателектаз в проекции сегмента S3, в связи с чем к лечению добавлен цефтриаксон внутримышечно, пробиотики.

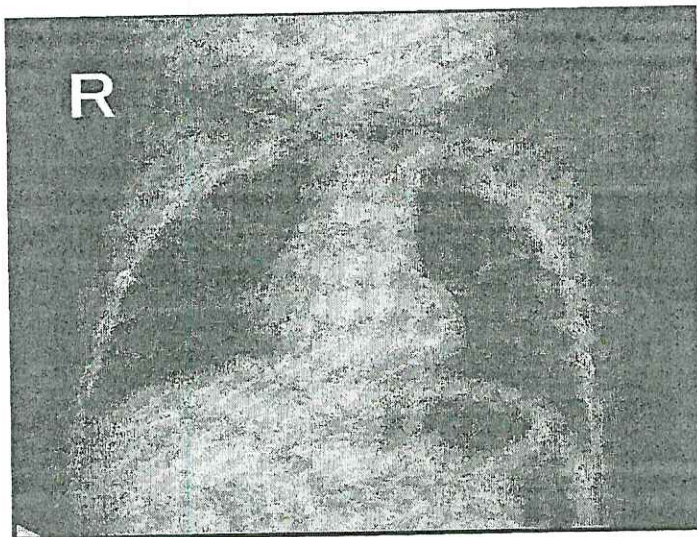


Рис.2 Рентгенограмма грудной клетки больного коклюшем ребёнка 4 месяцев. Субсегментарный ателектаз в проекции сегмента S3 левого лёгкого.

В ан. крови от 16.12.19 гемоглобин -131 г/л, эритроциты $-4,4 \cdot 10^{12}$ г/л, лейкоциты $-27,1 \cdot 10^9$ г/л, п/я-2%, с/я-28,4%, л-59%, м-6%, э-5%, СОЭ-14. Ан.мочи без патологии. Мазок на коклюш методом ПЦР от 16.12.19 положительный.

На фоне проводимой терапии состояние ребёнка улучшилось. Приступы кашля стали реже, легче, улучшилось самочувствие. При повторном рентгенологическом исследовании от 24.12.19 патологических

теней, фокусов и участков не выявлено. В удовлетворительном состоянии выписана домой.

Бронхиты являются наиболее частым осложнением коклюша во всех возрастных группах. О наличии бронхита можно судить по появлению большого количества влажных разнокалиберных хрипов в легких. Мокрота приобретает воспалительный характер, жёлто-зелёный оттенок. Наряду с этим отмечаются явления интоксикации и дыхательной недостаточности, обусловленные поражением бронхиального дерева. Свидетельством вовлечения в процесс мелких бронхов является бронхообструктивный синдром, который при коклюше-моноинфекции не наблюдается.

Пневмонии при коклюше наблюдаются также во всех возрастных группах. В последние годы при коклюше-моноинфекции течение болезни осложнялось развитием пневмонии лишь у 0,8% детей. Важнейшими причинами, определяющими частоту возникновения пневмоний, являются сопутствующие заболевания – грипп, ОРВИ и микоплазменная инфекция. Так, среди всех изученных пневмоний 67,0% возникли при сочетании с ОРВИ, причем чаще после повторных, наслаивающихся на коклюш с короткими интервалами, у 19,3% - на фоне микоплазменной инфекции, у 2,3% больных коклюшу сопутствовала пневмоцистная инфекция. Риск возникновения пневмонии особенно высок при гриппе и респираторно синтициальной инфекции.

Клинический пример №4

Реенок А. 8 лет, находилась на стационарном лечении с 26.02.19 по 05.03.19 с диагнозом: коклюш, среднетяжёлая форма. ОРВИ. Кровоизлияние в склеры обоих глаз. Внебольничная острая очагово-сливная пневмония в средней доле справа. Из анамнеза известно, что заболела 4.02.19, когда появился кашель на фоне нормальной температуры, который постепенно усиливался, через 7 дней стал приступообразным. Обращались к педиатру в поликлинику, получала амоксициллина тригидрат с клавуланатом калия, сухую микстуру

от кашля, ацетицистеин, аскорил экспекторант, но без эффекта. Кашель сохранялся больше ночью, с репризами, с повторной рвотой. С 15.02.19 появился насморк, что привело к учащению приступов. 20.02.19 на фоне длительного приступа кашля произошло кровоизлияние в склеры обоих глаз. 25.02.19 в связи с сохранением кашля обследована рентгенологически, выявлена очагово-сливная пневмония в средней доле правого лёгкого. Вызвана СМП, сотрудниками которой был установлен диагноз: коклюш, осложнённый кровоизлиянием в склеры обоих глаз и пневмонией. Девочка была доставлена в специализированное отделение ИКБ №1. Состояние при поступлении средней степени тяжести. Вяловата. Приступы кашля частые, сопровождаются репризами, рвотой. Выраженное кровоизлияние в склеры обоих глаз Умеренно выражены катаральные явления: слизистые выделения из носа, гиперемия в зеве. В лёгких жёсткое дыхание, выслушиваются влажные хрипы, больше справа. В ан.крови от 27.02.19 гемоглобин—130 г/л, эритроциты— $4,4 \cdot 10^{12}$ г/л, лейкоциты— $16,6 \cdot 10^9$ г/л, с/я 42,4%, лимфоциты—42,8%, моноциты—8,7%, эозинофилы—4,5%, базофилы—1,6%, СОЭ—14. При обследовании методом ИФА выявлены специфические антитела к коклюшным антигенам: IgM—15, IgG—200, IgA—85 ЕД/МЛ что подтверждало течение коклюшной инфекции. Проведено лечение: джозамицин 500 мг 3 раза, тиоридазина гидрохлорид 10 мг на ночь, амброксола гидрохлорид 15 мг 2 раза, линекс 1 капсула 2 раза, кислородотерапия, глазные капли. На фоне проведённой терапии самочувствие улучшилось, кашель реже приобретал приступообразный характер. При повторном рентгенологическом исследовании отмечалась положительная динамика. В удовлетворительном состоянии выписана домой.

Геморрагический синдром характерен для среднетяжёлых и тяжёлых форм коклюша, как правило, наблюдается в разгар болезни. Частота развития этого осложнения в последние годы снизилась до 3-4% .

Проявлениями данного синдрома, являются кровоизлияния в склеры, носовые кровотечения, петехиальные высыпания на лице, примесь крови в мокроте.

Энцефалопатия является следствием гипоксии и развивается после частых и длительных остановок дыхания преимущественно у детей раннего возраста. Первыми признаками и начинающихся неврологических расстройств являются общее беспокойство или, напротив, гиподинамия, повышенная сонливость днем и нарушение сна ночью, резкое снижение аппетита, тремор конечностей, повышение сухожильных рефлексов. При более тяжелом течении коклюшной энцефалопатии наблюдается судорожный синдром, в ряде случаев, с потерей сознания.

Контрольные вопросы:

1. Какое поражение бронхолёгочной системы является специфическим осложнением при коклюше?
2. Какими клиническими проявлениями характеризуется геморрагический синдром при коклюше?

7. Лабораторная диагностика

Гематологический метод Для коклюша характерен лейкоцитоз за счёт лимфоцитоза или изолированный лимфоцитоз при нормальной или замедленной СОЭ.

Бактериологический метод исследования. Материалом для исследования является слизь с задней стенки глотки, которую забирают натошак или через 2-3 часа после еды. Используют 2 способа: метод «кашлевых пластинок и «заднеглоточного тампона». Предварительный ответ может быть получен на 3-6 сутки, окончательный - на 5-7 сутки.

Молекулярно-генетический метод. Обнаружение ДНК *B.pertussis* проводят методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). После предварительной экстракции ДНК из слизи с задней стенки глотки проводят изолированное умножение (амплификацию) фрагмента гена микроорганизма с последующим определением амплификационного участка. Результат обследования можно получить в течение 1 дня.

Все работы по взятию, транспортированию и подготовке проб клинического и секционного материала осуществляют в строгом соответствии с требованиями санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2 – 14 «Профилактика коклюша».

Необходимо учитывать, что в ПЦР обнаруживается также ДНК погибших микробов, которая сохраняется в биологическом материале значительно дольше, чем жизнеспособные микроорганизмы (от 1 недели до 1 месяца). В связи с этим ДНК может быть обнаружена на фоне клинического выздоровления и после успешного лечения антибиотиками.

Серологические методы исследования при коклюшной инфекции основаны на определении уровня специфического иммунного ответа к определённым антигенам или группе антигенов. В связи с низким процентом бактериологического подтверждения серологический метод часто

применяется для верификации коклюша. В практическом здравоохранении России до настоящего времени реакция агглютинации (РА) являлся основным в серологической диагностике. Кроме того, в течение длительного времени этот метод использовался для оценки постинфекционного и поствакцинального иммунитета. Однако результаты исследований последних лет указывают на низкую чувствительность и нестандартность РА. Титры агглютининов находятся в сильной зависимости от бактериального штамма, использованного в качестве антигена (Blumberg et al., 1992). Вакцинация против коклюша или перенесенное заболевание не обязательно приводят к выработке агглютиногенов. Выявлена недостаточная адекватность высоты титров с проявлениями клиники, поскольку выявляемые антитела не обладают протективной активностью, а лишь являются свидетелями формирования иммунного ответа. Вышеизложенное свидетельствует о недостаточной информативности этого серологического метода и за рубежом признан устаревшим.

С началом применения иммуноферментного анализа в медицинской практике были предприняты попытки его использования в лабораторной диагностике коклюша. Широкое использование метода ИФА с применением высокоочищенных антигенов коклюшного микроба началось с середины 1980-х годов за рубежом и несколько позже в России. В настоящее время метод ИФА широко используется для верификации коклюша во многих странах, но отсутствие отечественных и высокая цена зарубежных тест-систем ограничивают его применение в России. Многочисленные исследования, проведённые различными авторами, показали, что для серологической диагностики коклюша методом ИФА из всех имеющихся в настоящее время очищенных антигенных препаратов коклюшной бактерии предпочтение должно отдаваться коклюшному токсину, а также филаментозному гемагглютнину.

Исследования по изучению частоты выявления отдельных классов иммуноглобулинов выявили различную диагностическую ценность метода ИФА в зависимости от сроков заболевания коклюшем, возраста больных и вакцинального статуса. Установлена недостаточная эффективность этого метода для верификации коклюша у детей в возрасте до 1 года, обусловленная особенностью антителогенеза у этих больных, прежде всего, низкой продукцией иммуноглобулинов класса М. Метод ИФА может быть широко использован для диагностики коклюша у детей других возрастных групп, при обследовании которых выявляются диагностические уровни антител Ig M, начиная со 2-й недели, с нарастанием на 3-4-й неделях болезни, наряду с выявлением антител других классов – IgA и IgG. Несомненным преимуществом метода является возможность его использования для диагностики коклюша у привитых больных. Анализ динамики появления диагностически значимых уровней антител различных классов у вакцинированных детей выявил значительный удельный вес больных с высокими показателями антител как IgG, так и IgA классов, причём и на поздних сроках болезни. Это позволяет утверждать, что выявление этих изотипов специфических антител может служить важным серологическим критерием диагностики коклюша у привитых детей различного возраста, особенно старших возрастных групп, у которых преобладают лёгкие формы болезни. В случае обнаружения как IgG, так и IgA выше порогового (диагностического) уровня повторные обследования не целесообразны. Их назначение обоснованно при выявлении у больных лишь невысоких показателей IgG..

Контрольные вопросы:

1. Какие методы лабораторной диагностики является наиболее эффективным при коклюше?

2. Какими факторами определяется диагностическая эффективность исследования методом ИФА?

3. Какой лабораторный метод исследования представляет наибольшую диагностическую ценность для детей в возрасте до 1 года?

8. Дифференциальная диагностика

В продромальном периоде дифференциальная диагностика проводится с ОРВИ, бронхитом, пневмонией, корью.

Острые респираторные инфекции характеризуются, прежде всего, острым началом, катаральным синдромом (выраженными явлениями ринита, ларингита, фарингита) и явлениями интоксикации (повышением температуры до фебрильных цифр, нарушением самочувствия, снижением аппетита), быстрой положительной динамикой на фоне противовирусной, симптоматической терапии

Корь в катаральном периоде отличают явления ларингита, обуславливающего грубый лающий кашель, в сочетании с выраженными симптомами интоксикации, синдромом поражения слизистых оболочек полости рта (энантемой и пятнами Бельского-Филатова-Коплика). В гемограмме имеют место лейкопения, лимфоцитоз, неизменённая СОЭ.

Бронхит, пневмония характеризуются, как правило, острым началом с интоксикацией, лихорадкой в сочетании с соответствующему характеру воспалительного процесса перкуторными и аускультативными изменениями со стороны бронхолёгочной системы, рентгенологическими данными, лейкоцитозом со сдвигом формулы влево, увеличенным СОЭ.

В периоде спазматического кашля дифференциальную диагностику коклюша проводится с респираторным микоплазмозом, пневмоцистной инфекцией, респираторным аллергозом, инородным телом, вокальными тиками.

Респираторный микоплазмоз начинается остро, чаще с фебрильной лихорадки, сухого кашля навязчивого характера, интенсивность которого не зависит от времени суток. Катаральный синдром проявляется в виде фарингита, ринофарингита. Отмечают диссоциацию аускультативной и рентгенологической картины («немые» пневмонии). Рентгенологические признаки очаговых, долевых пневмоний наблюдаются, прежде всего, на фоне интерстициального поражения лёгких. В гемограмме -лейкоцитозом, нейтрофилёзом, сдвига формулы влево, повышенное СОЭ.

Пневмоцистная инфекция наблюдается чаще всего у часто болеющих детей и, нередко, на фоне течения оппортунистических инфекций. Характеризуется длительным кашлем различного характера, но чаще коклюшеподобного. В клинической картине обращает на себя внимание выраженная одышка, вначале экспираторного, затем смешанного характера, сопровождается нарушением состояния ребёнка, изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Аускультативно выслушиваются единичные мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы, с так называемой «летучей», постоянно меняющейся локализацией. Для рентгенологической картины характерны мелкоочаговые тени («завуализированные», «ватные лёгкие», «облаковидные», «пушистые инфильтраты», «хлопья снега»). Лабораторными диагностическими критериями являются значительное повышение ЛДГ, СОЭ.

Респираторный алергоз проявляется навязчивым сухим кашлем вне зависимости от времени суток. Объективные и гематологические данные исключают воспалительный генез кашля. Для диагностики наиболее важными, информативными являются анамнестические сведения, свидетельствующие об отягощённом алергофоне..

Инородное тело гортани, трахеи и бронхов характеризуется острым началом на фоне нормальной температуры тела, отсутствия признаков

синдрома интоксикации и катаральных явлений. В анамнезе, как правило, отмечается игра ребёнка с мелкими предметами или пощёлкивание и кашель во время еды или игры. Кашель сразу носит навязчивый или приступообразный характер. Аускультативные и перкуторные данные обследования лёгких, как правило, без особенностей. Рентгенологическая картина зависит от рентгеноконтрастности инородного тела и уровня поражения. Гемограмма без особенностей. Для подтверждения диагноза необходимо проведение бронхоскопии.

Вокальные тики характеризуются навязчивым кашлем чаще грубого оттенка, возникающим в дневное время суток, на фоне беспокойства или других провоцирующих факторов. Как правило, они возникают на фоне уже имеющих тиков другого характера (двигательных, глазных и т.д.) у детей с отягощённым неврологическим анамнезом. Аускультативная и рентгенологическая картина, гемограмма без патологических изменений.

Контрольные вопросы:

1. Какие характерные особенности кашля отличают кашель при коклюше от кашля при других заболеваниях?
2. С какими заболеваниями чаще всего необходимо проводить дифференциальную диагностику коклюша в современных условиях?

9. Лечение

Лечение больных коклюшем проводится как в стационаре, так и в амбулаторных условиях.

Показания к госпитализации:

1. Клинические: больные со среднетяжёлыми и тяжёлыми формами болезни, с наличием осложнений и тяжёлых сопутствующих заболеваний.

2. Больные в возрасте до 1 года.

3. Эпидемиологические: дети из закрытых детских учреждений (стационары, санатории, дома ребёнка, санатории и т.д.), общежитий и квартир, где имеются новорожденные и непривитые против коклюша дети первого года жизни.

4. Жилищно-бытовые: дети из социально неблагополучных и социально незащищённых семей, а также при невозможности организовать соответствующий уход и лечение в домашних условиях.

В лечении больных коклюшем по-прежнему используется комплексный подход, включающий этиотропные, патогенетические и симптоматические, а также иммунонаправленные средства. Объём и характер терапии определяются периодом заболевания, тяжестью течения коклюша, а также наличия осложнений и сопутствующих заболеваний,

Режим щадящий, исключая внешние раздражители и включающий достаточное пребывание на свежем воздухе при t не ниже -10°C . Необходима достаточная аэрация помещения в месте пребывания больного коклюшем. Диета по возрасту, обогащённая витаминами.

В продромальном периоде комплекс терапии включает антибактериальные и симптоматические средства. Целесообразно назначение антибактериальных препаратов уже при подозрении на коклюш, в ранние сроки болезни. Антибактериальная терапия целесообразна при любых формах заболевания с целью эрадикации возбудителя пациентам в возрасте первого года жизни, обратившихся за медицинской помощью в течение 3 недель от начала заболевания, пациентам

других возрастных категорий - в течение 7-10 дней. Антибактериальная терапия уменьшает колонизацию *B.pertussis* и контагиозность коклюша, что особенно актуально в ранние сроки заболевания. Выбор антибиотика должен ограничиваться лишь теми препаратами, к которым микроб проявляет наибольшую чувствительность. В современных условиях антибиотиками выбора остаются макролиды, но могут применяться ампициллин и другие препараты, в состав которых входит ампициллин (амоксициллин, аугментин, амоксиклав).

Указанные препараты используются в возрастных дозировках в соответствии с инструкцией:

эритромицин – 30 мг/кг в сутки в 4 приема 7 дней;

азитромицин – 10 мг/кг однократно в сутки в 1-й день приема, 5 мг/кг со 2-го по 5 день приема;

klarитромицин – 50 мг/кг в сутки в 2 приёма

ампициллин тригидрат – 100 мг/кг в сутки в 3 приема 7 дней;

амоксициллин – 30 – 50 мг/кг в сутки в 3 приема 7 дней;

Применение антибиотиков в спазматическом периоде не оказывает выраженного влияния на течение болезни. Бронхиты нуждаются в антибиотикотерапии в том случае, если они сопровождаются отделением гнойной мокроты, субфебрилитетом, нейтрофильным сдвигом в периферической крови, повышением СОЭ, т.е. признаками присоединения вторичной бактериальной микрофлоры. При пневмониях, осложняющих коклюш, необходимо назначение антибиотиков во всех случаях. При этом рационально применение антибиотиков широкого спектра действия с учётом воздействия на разнообразную флору. Многолетний опыт наблюдения за больными коклюшем обосновывает целесообразность назначения антибактериальных средств широкого спектра действия и при развитии ателектазов в связи с риском развития пневмоний в области повреждённого участка. Как правило, ателектазы при коклюше не требуют

специального вмешательства. Вибрационного массажа с постуральным дренажом на фоне применения муколитических лекарственных средств обычно бывает достаточно. При массивном ателектазе, сохраняющемся в течение 2-х и более недель, показана бронхоскопия.

Симптоматическая терапия в продромальном периоде предполагает применение противокашлевых средств: бутамиратов (синекода, коделакнео, омнитуса).

В периоде спазматического кашля важное значение имеет патогенетическая терапия наряду с симптоматической. Патогенетические средства должны быть направлены, прежде всего, на ликвидацию гипоксии. Значительную роль играют проведение кислородной терапии, восстановление проходимости дыхательных путей, применение средств, повышающих устойчивость ЦНС к гипоксии, стимулирующих аэробное дыхание. Практика показала, что рациональная оксигенотерапия оказывает выраженное положительное влияние на течение коклюшной инфекции, проявляющееся в улучшении функции внешнего дыхания, уменьшении частоты и тяжести приступов спазматического кашля. При тяжёлых и осложнённых формах коклюша, особенно у детей первых месяцев жизни, оксигенотерапия проводится в кислородной палатке, при этом чистый кислород во вдыхаемой смеси не должен превышать 40%. При лёгких и среднетяжёлых формах коклюша можно ограничиться длительным пребыванием на свежем воздухе.

В случае остановки дыхания следует как можно быстрее добиться восстановления нормальных дыхательных движений путем ритмичного надавливания руками на грудную клетку и применения искусственного дыхания с использованием ручных респираторов. При частых и длительных остановках дыхания дети должны переводиться в отделение реанимации. Многолетний опыт наблюдения за больными коклюшем показал, что для

купирования апноэ не следует переводить больных коклюшем на прологированную ИВЛ.

В целях стимуляции аэробного дыхания рекомендуется кокарбоксилаза (ККБ), аскорбиновая кислота, альфа-токоферола ацетат. Указанные средства необходимы для связывания свободных радикалов, накапливающихся в результате повреждения липидов клеточных мембран на фоне гипоксии.

В качестве средств, уменьшающих потребность головного мозга в кислороде и улучшающих их метаболизм, применяется фенobarбитал, дибазол, ноотропные препараты (пирацетам, церебро).

Эуфиллин также является одним из патогенетических средств при лечении коклюша, способствуя улучшению вентиляционной способности легких путем устранения бронхоспазма и понижения внутрилегочного венозного давления. Свойства эуфиллина снижать порок реакции соответствующих центральных структур на углекислоту используются в качестве профилактики апноэ у детей раннего возраста.

Патогенетически обоснованное широкое применение при лечении тяжёлых форм коклюша у детей первых месяцев жизни, сопровождающихся повторными остановками дыхания, а также развитием энцефалопатии, получили глюкокортикоидные гормоны (гидрокортизон 5-7мг/кг, преднизолон 2-3мг/кг, дексаметазон 0,5-1,0мг/кг) (Петрова М.С., 1993, 2009; Попова О.П., 2007; 2012; Надроп А.Б., 2009). Введение глюкокортикоидов предполагает их общебиологическое действие, нормализующее обмен, реакцию тканей на биологические активны вещества и на медиаторы нервных импульсов. Большое значение при коклюше имеет мембранозащитное влияние глюкокортикоидных гормонов, стимуляция, регенерация альвеолярных макрофагов, уменьшение метаболических нарушений, связанных с гипоксией. В противовес коклюшному токсину, они вызывают активацию адренорецепторов. Кроме того, применение

глюкокортикоидов при тяжёлых формах коклюша требуется для защиты организма от функционального истощения надпочечников. Использование гормональной терапии способствует прекращению апноэ, уменьшает частоту и длительность приступов кашля, предотвращает развитие энцефалических расстройств [Петрова М.С., 1993; Бабаченко И.В., 1994; Попова О.П., 2011]. Рекомендуемая суточная доза препаратов используется до получения терапевтического эффекта, как правило, на протяжении 2 – 3 дней. Снижение дозы ГК должно быть постепенным, так как при быстрой отмене препарата возможно возобновление на короткое время тяжелых приступов кашля.

Показаниями для назначения ГК гормонов являются: 1) наличие приступов кашля с апноэ; 2) наличие разлитого цианоза лица при приступах кашля у детей первых месяцев жизни; 3) наличие энцефалопатии.

При среднетяжёлых формах коклюша в последние годы достаточно успешное применение находят ингаляции с будесонидом по 0,25-0,5 мг до 2 раз в сутки.

С целью купирования мучительного сухого кашля и в периоде спазматического кашля применяют противокашлевые средства. Используют лекарственные препараты центрального действия, которые угнетают кашлевой центр в продолговатом мозге и подавляют кашлевой рефлекс. Предпочтение следует отдавать ненаркотическим противокашлевым средствам центрального действия, к которым относятся бутамираты.

Наркотические противокашлевые средства центрального действия применяются у детей старшего возраста в виде комбинированных препаратов, в состав которых входят малые дозы кодеина (коделак, терпинкод, кодипронт).

Появление более продуктивного кашля на фоне уменьшения частоты приступов является показанием для назначения муколитических

средств. С этой целью можно использовать амброксол или аскорилэксекторант в возрастных дозах. Амброксол (амбробене, амброгексал, лазолван, медовент) обладает муколитическим и отхаркивающим эффектами, оказывает стимулирующее влияние на образование трахеобронхиального секрета, увеличивает мукоцилиарный клиренс.

Продолжительность применения муколитиков зависит от тяжести коклюша, в среднем она составляет 2 недели.

Больным тяжелой формой коклюша, со снижением нутритивного статуса, особенно при наличии диарейного синдрома следует назначать пробиотические препараты (бифидо- и лактобактериисодержащие). Исчезновение облигатных представителей кишечной микрофлоры приводит к снижению колонизационной резистентности и размножению условно-патогенных энтеробактерий, кокков и грибов, которые могут являться этиологическим фактором пневмоний у детей 1-х месяцев жизни.

Иммунный дисбаланс, занимающий значительное место в патогенезе коклюша и требующий дальнейшего изучения с целью выявления ключевых нарушений, обосновывает необходимость разработки новых подходов к терапии. Наиболее перспективным направлением по-прежнему остаётся разработка антитоксических методов воздействия на инфекционный процесс. В связи с отсутствием специфических иммуноглобулиновых препаратов больным с тяжёлой, осложнённой формой коклюша целесообразно назначение внутривенных иммуноглобулиновых препаратов. Выбор другого препарата иммунонаправленного действия, безусловно, должен определяться возрастом детей, тяжестью болезни, вариантом течения (как моноинфекции и микстинфекции).

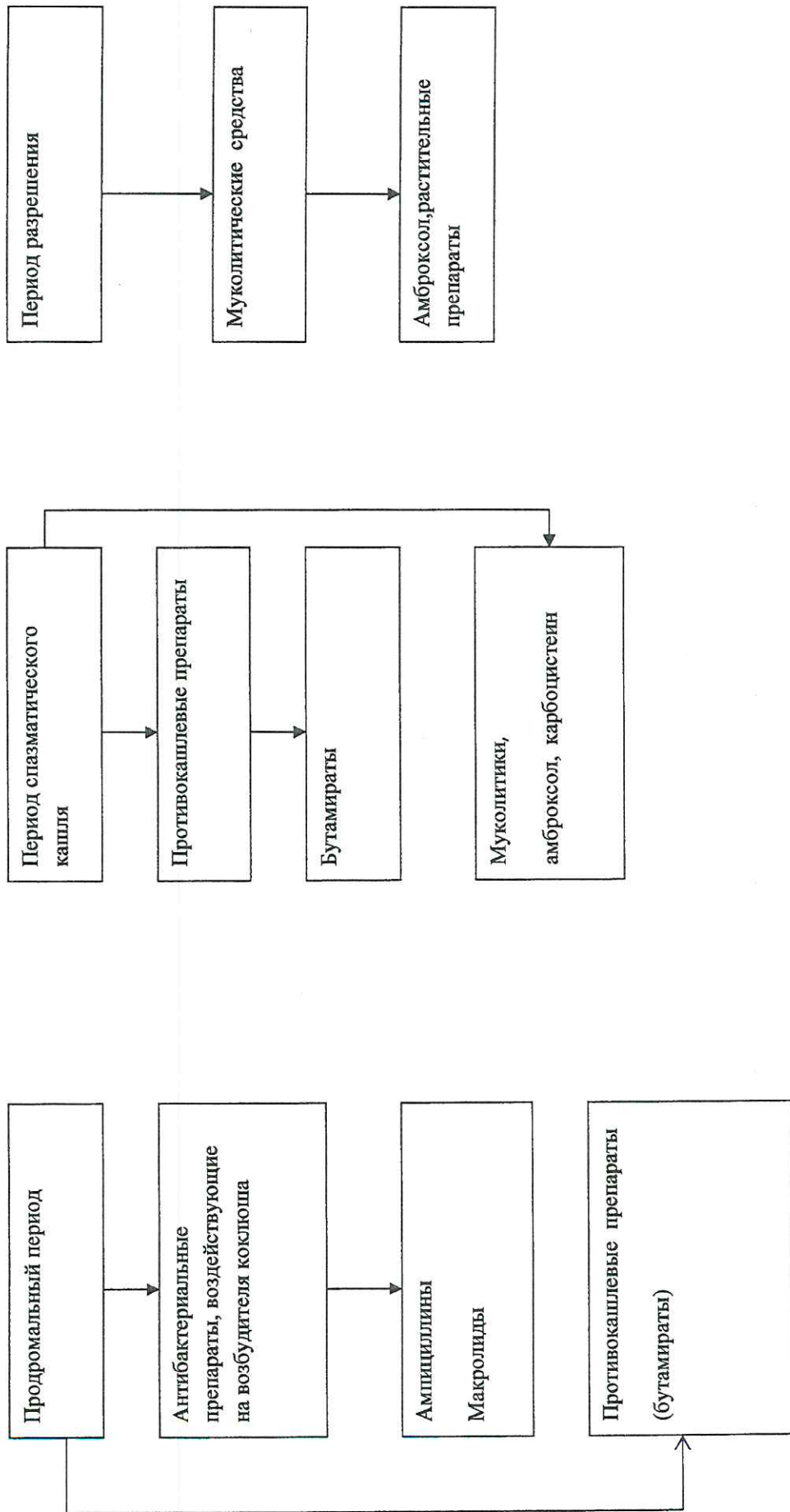
Контрольные вопросы:

1.Какие антибиотики и в каком периоде течения заболевания эффективны при коклюше?

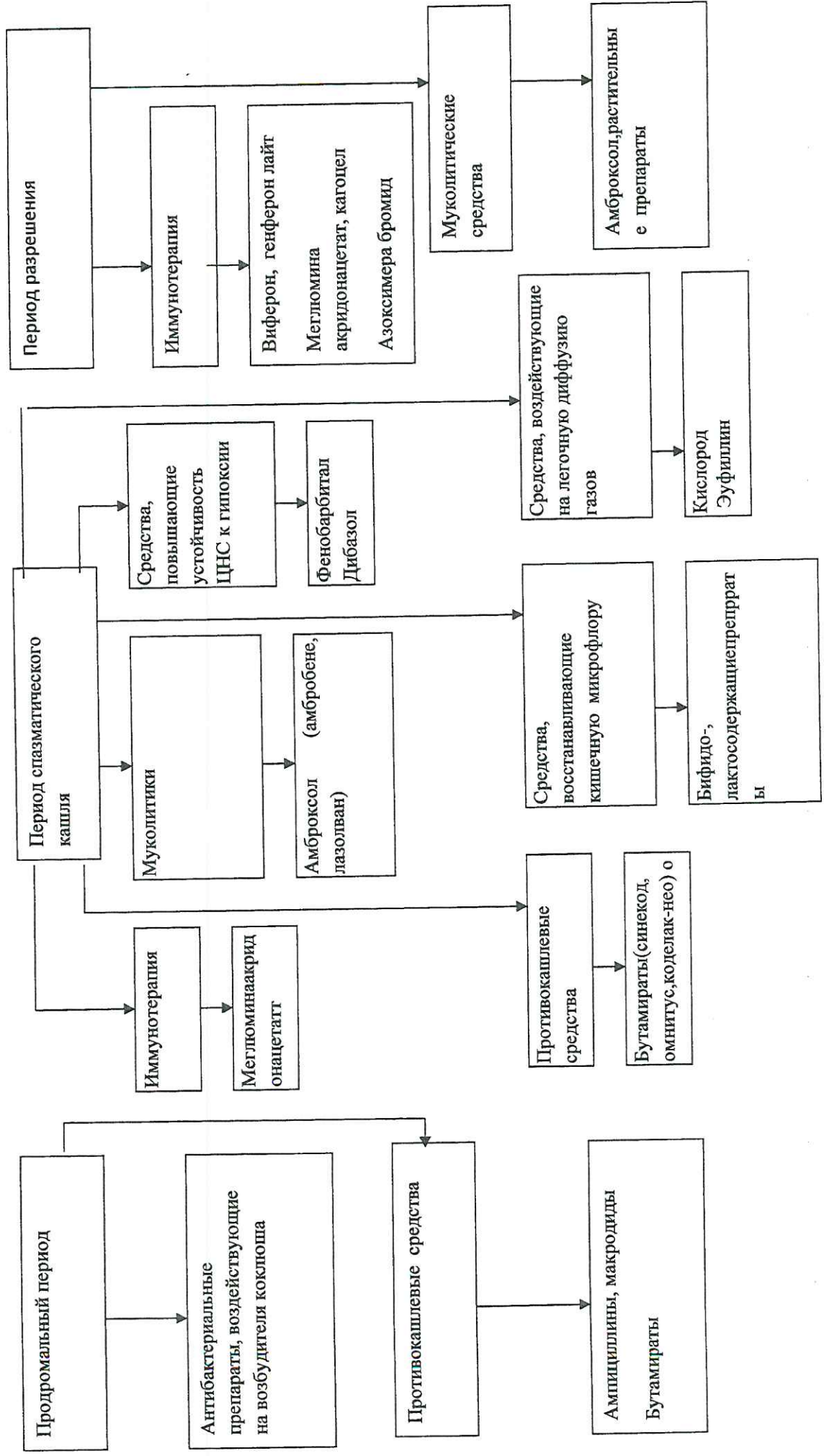
2.Какие показания для назначения гормональной терапии при коклюше?

3.Какие противокашлевые препараты применяют у дбльных коклюшем?

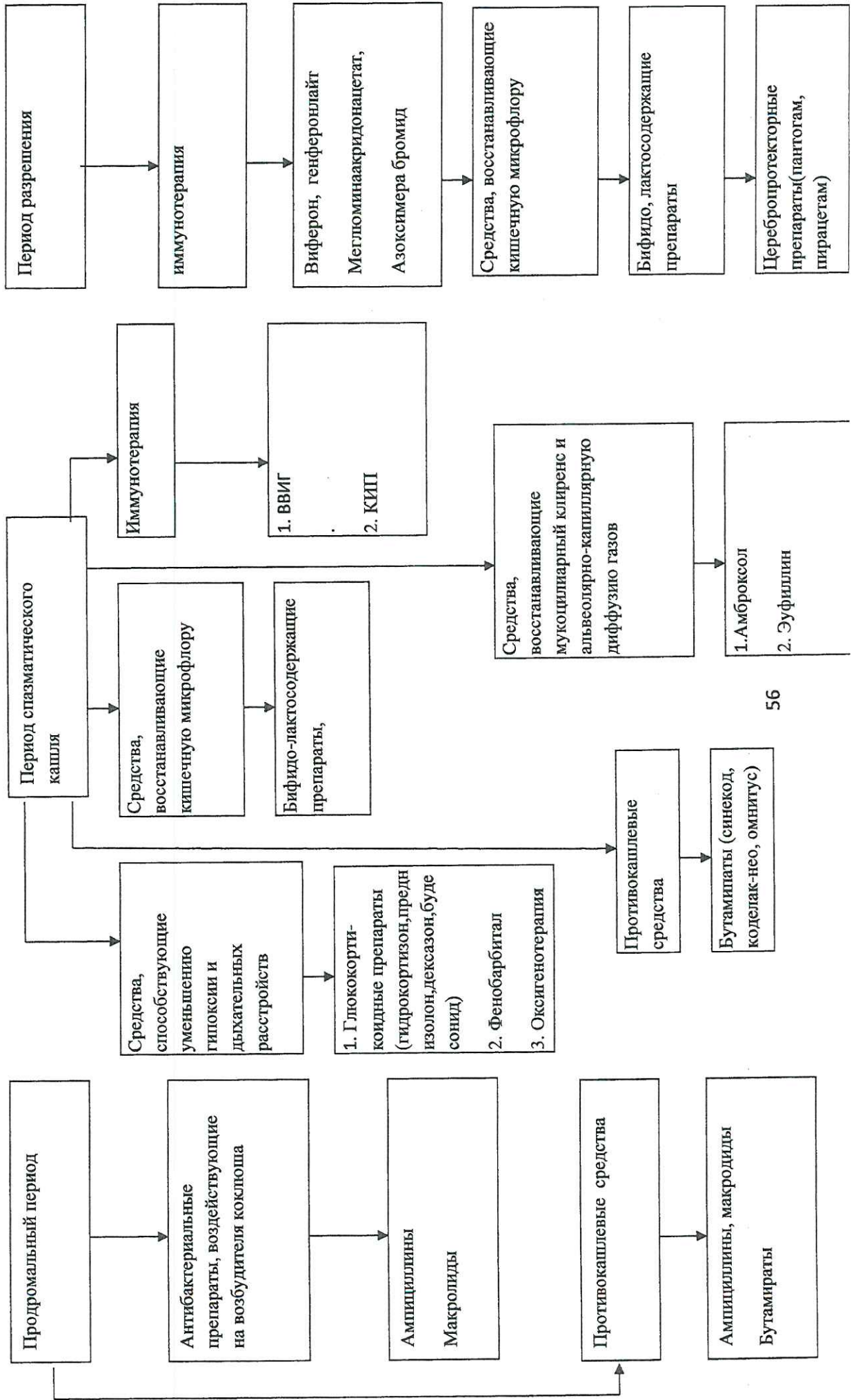
Алгоритм терапии легкой формы коклюша.



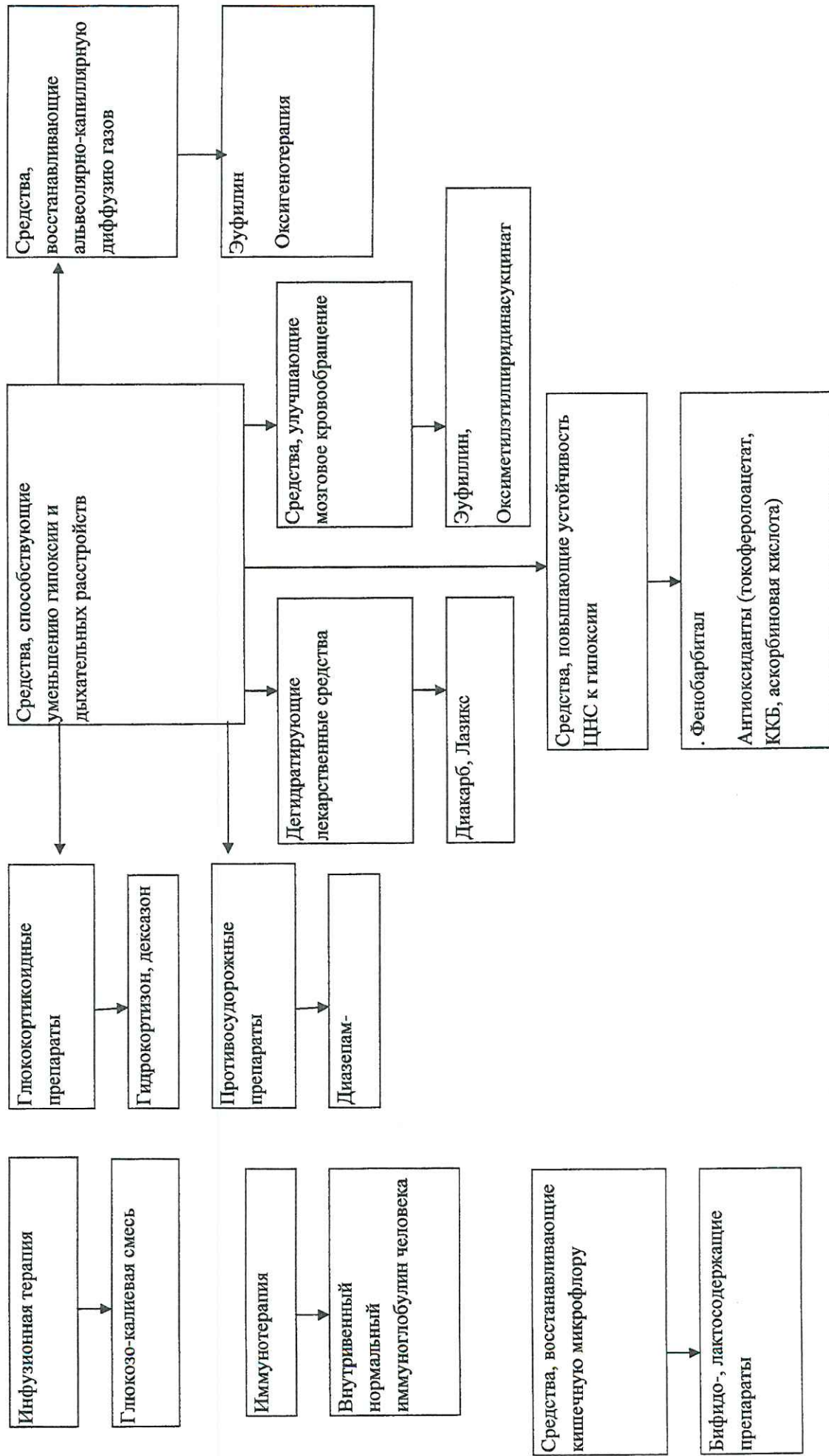
Алгоритм терапии среднетяжелой формы коклюша.



Алгоритм терапии тяжелой формы коклюша.



Алгоритм терапии конклюшной энцефалопатии.



10. Специфическая профилактика

Методом специфической профилактики и защиты населения от коклюша является вакцинопрофилактика, которая проводится в рамках Национального календаря профилактических прививок и регионального календаря профилактических прививок (г. Москва). Для иммунизации применяются медицинские иммунобиологические препараты, зарегистрированные и разрешённые к применению на территории Российской Федерации в установленном законодательством порядке согласно инструкции по их применению.

В России в рамках национального календаря прививок применяют вакцину АКДС, содержащую взвесь убитых коклюшных микробов, дифтерийный и столбнячный анатоксины (ослабленные токсины), способствующие выработке антибактериального иммунитета к коклюшу, антитоксического иммунитета к дифтерии и к столбняку. Вакцинация включает 3 прививки с интервалом в 1,5 месяца (3-4, 5-6 месяцев), ревакцинация проводится однократно в 18 месяцев. Напряжённость поствакцинального противокклюшного иммунитета начинает снижаться через 1,5 -2 года после окончания полного курса вакцинации. Практически половина ранее привитых к 5-6 годам не защищены, а к 9-14 годам иммунитет утрачивают 80-90% детей. Возрастные ревакцинации детей дошкольного возраста, подростков и взрослых в нашей стране в рамках Национального календаря профилактических прививок не проводятся, так как для иммунизации в этом возрасте необходимы менее реактогенные вакцины.

В настоящее время в России зарегистрированы несколько ацеллюлярных вакцин: Инфанрикс, Инфантикс-гекса, Пентаксим, которые применяются альтернативно цельноклеточным вакцинам. Одна разовая доза «Инфанрикса» содержит 30 МЕ дифтерийного, 40МЕ столбнячного

анатоксина, по 25 мг коклюшного анатоксина и филаментозного гемагглютиниона, 8 мг пертактина, а также ряд вспомогательных веществ. Инфанрикс-гекса также содержит инактивированную полиомиелитную вакцину, гемофильную (тип В) и вакцину против гепатита В.

Пентаксим – адсорбированная вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (содержит коклюшный анатоксин и филаментозный гемагглютинин по 25 мкг), полиомиелита и конъюгированная вакцина для профилактики инфекции, вызванной *Haemophilus influenzae*.

Для ревакцинации детей дошкольного возраста, подростков и взрослых (до 64 лет) применяют ацеллюлярную вакцину «Адасель», в состав которой входят наряду со столбнячным и дифтерийным анатоксинами коклюшный анатоксин 2,5 мкг, филаментозный гемагглютинин 5 мкг, пертактин 3 мкг, агглютиногены фимбрий типа 2 и 3 5 мкг и другие ингредиенты. Согласно Приказу Департамента Здравоохранения г. Москвы от 18.11.2019 г. №975 « Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемиологическим показаниям» в г. Москве проводится ревакцинация детей дошкольного возраста этой вакциной.

Контрольные вопросы:

1. Какие вакцины применяются для специфической профилактики коклюша в Российской Федерации?
2. Какая вакцина может быть использована для ревакцинации против коклюша в 6 лет?

Заключение

Коклюш сохраняет свою актуальность в детской инфекционной патологии. Многолетние наблюдения за этой инфекцией показали, что разные этапы массовой иммунопрофилактики характеризовались различным охватом детей прививками против коклюша и в соответствии с этим менялась эпидемиологическая обстановка и клиника коклюша. Для современного коклюша характерно сохранение заболеваемости с периодическими подъемами на фоне высокого охвата прививками детей декретированных групп. Большое внимание исследователями уделяется изучению характера изменчивости коклюшного микроба, как важного фактора, поддерживающего неблагоприятную эпидемиологическую ситуацию при коклюше.

Большой опыт клинического наблюдения за больными свидетельствует, что коклюш в настоящее время сохраняет свойственные ему черты, характеризуясь периодичностью течения. Выраженность симптомокомплекса в различные периоды заболевания, по-прежнему, определяются возрастом больных.

Коклюш относится к заболеваниям, в патогенезе которого иммунопатологические нарушения имеют большое значение. По мере развития теоретической иммунологии и разработки новых иммунологических методов и реагентов взгляды на нарушение иммунорегуляторных процессов значительно изменились благодаря расширяющимся исследованиям цитокиновой системы.

Актуальной проблемой является лабораторная диагностика коклюша. Для повышения верификации инфекции необходимо активное внедрение в практику современных лабораторных тестов.

Требуют дальнейшего решения вопросы оптимизации терапии, основанные на современном представлении о патогенезе коклюша,

особенно в условиях роста тяжёлых форм болезни у детей раннего возраста и манифестных форм у больных старшей возрастной группы.

Основным средством профилактики коклюша является специфическая вакцинопрофилактика, которая будет достаточно эффективной только при условии проведения иммунизации в полном объёме в соответствии с требованиями ВОЗ.

Глоссарий

Антитела – белки, относящиеся к тому или иному классу иммуноглобулинов, синтез которых стимулируется после парентерального поступления антигена; антитела обладают способностью специфически взаимодействовать с данным антигеном.

Апноэ – длительная задержка дыхания.

Ателектаз – безвоздушное состояние альвеол, возникающее в результате закрытия воздухоносных путей. Нарушение поступления воздуха в лёгочную паренхиму приводит к спадению всего лёгкого (ателектаз лёгкого) или его частей (сегментарный ателектаз, долевой ателектаз).

Заболевание – состояние, возникающее в связи с воздействием патогенных факторов, нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма.

Кашель – сложный защитный рефлекс, направленный на выведение из дыхательных путей инородных путей инородных веществ, поступающих с вдыхаемым воздухом и слизи, образующейся в респираторном тракте. В физиологических условиях является вспомогательным механизмом очищения дыхательных путей.

Коклюш – острое инфекционное заболевание, вызываемое *Bordetella pertussis*, с воздушно-капельным путём передачи, характеризующееся циклическим течением, основным симптомом которого является приступообразный спазматический кашель.

Лабораторная диагностика – совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специального оборудования.

Манифестная инфекция – форма проявления инфекции, характеризующаяся ярко выраженными клиническими признаками.

Мокрота - патологически изменённый трахеобронхиальный секрет.

Мукоцилиарный клиренс - основной физиологический механизм очищения трахеобронхиального дерева. Благодаря скоординированному и содружественному взаимодействию ресничек мерцательного эпителия способствует выведению из дыхательных путей инородных частиц и слизи.

Муколитические препараты – лекарственные средства, разжижающие мокроту.

Отхаркивающие средства – лекарственные препараты, усиливающие активность мерцательного эпителия и перистальтики бронхов за счёт стимуляции гастропульмонального рефлекса, что способствует продвижению мокроты из нижних отделов дыхательных путей и её выведению.

Противокашлевые средства – лекарственные препараты, подавляющие кашлевой рефлекс за счёт блокады рецепторов слизистой оболочки трахеобронхиального дерева или путём угнетения кашлевого центра продолговатого мозга.

Рвота – сложный рефлекторный акт, координируемый рвотным центром, расположенным в продолговатом мозге.

Реконвалесценция – период выздоровления человека, характеризующийся постепенным исчезновением признаков болезни и восстановлением нормальной жизнедеятельности организма.

Реприза – свистящий вдох во время кашля у больных коклюшем.

Серотип - группа микроорганизмов одного вида, объединённых общей антигенной структурой,

Цианоз – синеватый оттенок кожи и слизистых оболочек, обусловленный повышенным содержанием восстановленного гемоглобина в капиллярной крови.

Цитокины – группа полипептидных медиаторов межклеточного взаимодействия, участвующих, главным образом, в формировании и регуляции защитных реакций организма при внедрении патогенов и нарушении целостности тканей, а также в регуляции ряда нормальных физиологических функций.

Штамм – чистая культура вирусов, бактерий, других микроорганизмов или культуры клеток, изолированная в определённое время и в определённом месте.

Список литературы

- 1.. Бабаченко ИВ, Нестерова ЮВ, Чернышова ЮЮ, Карасев ВВ, Починяева ЛМ, Калисникова ЕЛ. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинопрофилактики. Журнал Инфектологии. 2019; 11 (2): 88-96.
2. Бабаченко И.В. Коклюш у детей. Санкт-Петербург, 2004, 175с.
3. Басов А.А. Эпидемический процесс коклюша на современном этапе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2016. 20 с.
- 4.. БляхерМ.С.,Капустин И.В., Попова О.П., Фёдорова И.М., Котелева С.И. и др. Влияние иммуностропной терапии на продукцию интерферонов у больных коклюшем..БляхерМ.С., Капустин И.В., Попова О.П., Фёдорова И.М., Котелева С.И. и др. Журнал инфектологии,2018,. Приложение 1,т.10,№4.,стр.56-57
- 5.Зайцев Е.М. Особенности постинфекционного и поствакцинального иммунитета к коклюшу. Автореф. дисс....доктора .мед. наук . М; 2013
- 6.Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург: Издательство «Фолиант»; 2008,552 с.
7. Кригер ЕА, Самодова ОВ, Пастбина ИМ. Вакцинопрофилактика инфекций у детей: отказы родителей и их причины. Вопросы практической педиатрии. 2018; 13 (1): 21-6.
8. Михеева И.В., Салтыкова Т.С., Михеева М.А. Целесообразность и перспективы вакцинопрофилактики коклюша без возрастных ограничений. Журнал инфектологии. Спб 2018;.10:4:14-23
9. Николаева И.В., Шайхиева Г.С. Коклюш на современном этапе // Вестник современной клинической дисциплины. 2016. Т. 9. Вып. 2. С. 25–28.

10. Попова ОП. Коклюш у детей: клинико-иммунологические аспекты, диагностика и лечение: автореф. дисс... докт. мед. наук. Москва; 2014.
11. Попова О.П. Современные аспекты коклюша у детей./ Москва, «ГЕОТАР - Медиа», 2017.- 184 стр
- 12.. Попова О.П., Фёдорова И.М., Котелева С.И., Скирда Т.А., Бляхер М.С., Бунин С.В.. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и хламидийной инфекции у детей» Ж.Детские инфекции, 2018,,т.17,№3 стр. 16-21.
- 13.. Попова О.П., Зверева Н.Н., Сайфуллин М.А., Бунин С.В., Борисова О.Ю., Скирда Т.А., Котелева С.И., Фёдорова И.М.Сочетанное течение коклюша и эпидемического паротита на примере семейного очага. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2019, т.98,№1,с.246-249.
14. Попова О.П., Петрова М.С., Бунин С.В., Периянцева Е.А. Клинические аспекты эволюции коклюша у детей в современных условиях Ж. Инфекционные болезни. 2017. № 15 (3). С. 33–40.
15. Попова О.П. , Скирда Т.А., Федорова И.М. и др. Диагностическая ценность метода ИФА при коклюше у детей . Ж. Детские инфекции. 2016. Т. 15. № 2.С. 36–40.
16. Попова О.П., Мазанкова Л.Н., Скирда Т.А., Бунин С.В., Власов Е.В. Клинико-диагностические особенности коклюша у детей старшего возраста. Ж. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019, т.54. 4..70-75.
17. Приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 18.11.2019 №975 «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемиологическим показаниям».
18. СП 3.1.2.3162-14 «Профилактика коклюша».
19. Харит СМ, Воронина ОЛ, Лакоткина ЕА, Черняева ТВ. Специфическая профилактика коклюша: проблемы и перспективы. Вопросы современной педиатрии. 2017; 6 (2): 71-77.

20. Хохлова Е.Н., Проняева Т.В., Гришакова Т.В. Современное течение коклюша у детей . Ж. Детские инфекции. - 2018. - Том 17, спецвыпуск. – С.100-101.