

КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОКЛЮША У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ МАССОВОЙ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

И.В. Бабаченко¹, Ю.В. Нестерова¹, Ю.Ю. Чернышова², В.В. Карасев¹, Л.М. Починяева², Е.Л. Калисникова¹

¹Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

²Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия

Clinical-epidemiological aspects of whooping cough in children in conditions of mass vaccinoprophylactics

I.V. Babachenko¹, Yu.V. Nesterova¹, Yu.Yu. Chernyshova², V.V. Karasev¹, L.M. Pochinyaeva², E.L. Kalisnikova¹

¹Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

²Children's city clinical hospital № 5 named after N.F. Filatov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: представить клинико-эпидемиологические и лабораторные характеристики современного коклюша у госпитализированных детей, а также оценить частоту коклюшной инфекции как этиологического фактора длительного кашля у детей и подростков.

Материалы и методы: проанализированы медицинские карты 545 стационарных больных, госпитализированных в ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова (Санкт-Петербург) в период 2015–2017 гг. Детальный клинико-лабораторный анализ с последующим динамическим наблюдением реконвалесцентов проводили у 80 больных коклюшем в возрасте от 1 месяца до 18 лет. ДНК возбудителей коклюшной инфекции выделяли методом ПЦР с использованием коммерческого набора «АмплиСенс® Bordetella multi-FL» (Москва); параллельно определяли бактериальную нагрузку методом количественного ПЦР-РТ (real time) с помощью тест-системы производства ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ (Москва), позволяющей обнаруживать единичные геном-эквиваленты (ГЭ) *B. pertussis* в мазках из носоглотки. Реконвалесценты коклюша обследованы через 1, 3 и 6 месяцев после выписки.

Результаты: среди госпитализированных преобладали дети первых 2 лет жизни (70,8%), 78% составляли непривитые дети. Источниками инфекции для детей первых двух лет жизни были члены семьи в 77% случаев, для дошкольников – в 67%, для школьников – в 14%. Пациенты средней степени тяжести составили 81,1%, тяжелой – 10,3%; легкой – 7%. Из специфических осложнений отмечали нарушения ритма дыхания – в 11,6%, в том числе остановки дыхания – в 2,8%; пневмонии смешанной этиологии регистрировали в 6,2% случаев. Внедрение метода ПЦР позволяет повысить лабораторное подтверждение до 87,2%. У реконвалесцентов коклюша до 6 месяцев от выписки из стационара в 63,6% случаев методом ПЦР-РВ выявлялись геном-эквиваленты ДНК *B. pertussis*. У пациентов с длительным кашлем ДНК коклюшной палочки выявляли у дошкольников в 11,14% случаев, у пациентов 7–12 лет – в 25,93%, у подростков – в 20% случаев.

Abstract

The aim of the study was to present clinical, epidemiological and laboratory characteristics of modern pertussis in hospitalized children, as well as to assess the frequency of pertussis infection as an etiological factor of long – term cough in children and adolescents.

Materials and methods: medical records of 545 patients hospitalized in Children's city clinical hospital №5 named after N.F. Filatov (Saint-Petersburg) in the period 2015–2017 were analyzed. Detailed clinical and laboratory analysis with subsequent follow-up of patients was carried out in 80 patients with pertussis aged 1 month to 18 years. The DNA of the causative agents of pertussis infection was identified by PCR using a commercial kit "AmpliSens Bordetella multi-FL" (Moscow); parallel was determined the bacterial load by quantitative PCR-RT (real time) using test systems production, Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology (Moscow), allowing to detect a single genome-equivalents (GE) of *B. pertussis* in smears from the nasopharynx. Pertussis convalescents were examined 1, 3 and 6 months after discharge.

Results. Among hospitalized children dominated the first 2 years of life (70.8%), 78% were unvaccinated children. The sources of infection for children of the first two years of life were family members in 77% of cases, for preschoolers-in 67%, for schoolchildren-in 14%. Patients of moderate severity were 81.1%, severe – 10.3%; mild – 7%. Of the specific complications, respiratory rhythm disturbances were noted in 11.6%, including respiratory arrest-in 2.8%; pneumonia of mixed etiology was recorded in 6.2% of cases. Introduction of PCR method allows to increase laboratory confirmation up to 87.2%. In 63.6% of cases pertussis of pertussis were detected by PCR genome-equivalents of DNA in 6 months from hospital discharge. In patients with long – term cough, pertussis wand DNA was detected in preschool children in 11.14% of cases, in patients 7–12 years – in 25.93%, in adolescents-in 20% of cases.

Conclusion. Whooping cough is a common infection among schoolchildren and adolescents, despite the high coverage of young children with preventive vaccinations. Pertussis convalescents can release the DNA of the pathogen for

Заключение. Коклюш является распространенной инфекцией среди школьников и подростков, несмотря на высокий охват детей раннего возраста профилактическими прививками. Реконвалесценты коклюша могут длительно выделять ДНК возбудителя, что может иметь эпидемиологическое значение для непривитых и утративших поствакцинальный иммунитет детей и взрослых в очагах инфекции.

Ключевые слова: коклюш, дети, вакцинация.

a long time, which may have epidemiological significance for unvaccinated and those children and adults, who have lost postvaccinal immunity, in the foci of infection.

Keywords: whooping cough, children, vaccination.

Введение

Высокий уровень охвата детей вакцинопрофилактикой, регистрируемый в России в середине 2000-х гг. (96–98%), не позволил кардинально решить проблему ликвидации заболеваемости коклюшной инфекцией [1, 2]. В группе «управляемых капельных» инфекций коклюш сохраняет свое лидирующее положение. В материалах государственных докладов за 2016 г. и 2017 г. подчеркивается значимость коклюшной инфекции в структуре инфекционной заболеваемости и обусловленный ею экономический ущерб: 274 961,7 тыс. рублей в 2016 г. и 185 290,4 – в 2017 г. [3, 4]. Анализ экономического ущерба от коклюша, по данным И.В. Михеевой и др. (2018), вырос в 7 раз по сравнению с 2005 г. и занял 19-ю позицию среди 35 экономически обчисленных инфекционных заболеваний [2, 4].

Отмечавшийся в 2016 г. рост показателей заболеваемости коклюшем на 27,2% и дальнейшее их снижение на 34,4% в 2017 г. отражают сохранившиеся, несмотря на массовый охват вакцинопрофилактикой (96–98%) детей декретированного возраста, важные закономерности эпидемического процесса, цикличность и сезонность, не характерные для эффективно управляемых инфекций [2, 3, 4, 5]. В 2017 г. был официально зарегистрирован 1 случай летального исхода от коклюша у ребенка раннего возраста. В 2018 г. (январь – июнь) вновь отмечен рост заболеваемости в 2,2 раза, с общим числом зарегистрированных больных до 4788 человек, причем наблюдается тенденция к увеличению доли детей первых двух лет жизни, у которых наиболее часто отмечаются тяжелое и негладкое течение болезни и неблагоприятные исходы [2]. Как видно из рисунка 1, периодически отмечающееся снижение показателей заболеваемости, особенно заметное у детей в возрасте до 14 лет, не свидетельствует о существенных положительных изменениях в течение последних 17 лет.

Особенностью регистрации коклюша в Российской Федерации является доминирование в

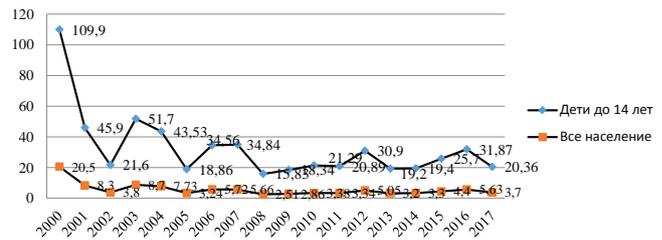


Рис. 1. Показатели заболеваемости коклюшем в России 2000–2017 гг. (на 100 000 чел.)

структуре зарегистрированных больных детей в возрасте до 14 лет, как в абсолютном количестве, так и по показателям заболеваемости (см. рис. 1). Это обусловлено не отсутствием заболеваемости коклюшем подростков и взрослых, но низкой настороженностью терапевтов, пульмонологов и других специалистов, работающих с подростками и взрослыми, считающими коклюш исключительно «детской инфекцией», вопреки современным тенденциям вовлечения в эпидемический процесс старших возрастных категорий [5–8]. Анализ возрастной структуры коклюша среди зарегистрированных случаев заболевания в странах Европы и США показал, что с 1998 по 2007 г. доля заболевших коклюшем подростков 15 лет и старше и взрослых неуклонно возрастала с 20–30% до 50% [9].

Гиподиагностике коклюша в России способствует также недостаточная обеспеченность лечебных учреждений современными лабораторными методами, позволяющими верифицировать коклюшную инфекцию, в том числе при позднем обращении за медицинской помощью и при атипичном течении заболевания у недавно привитых детей, а также подростков и взрослых.

Цель исследования – представить клинико-эпидемиологические и лабораторные характеристики современного коклюша у госпитализированных детей, а также оценить частоту коклюшной инфекции как этиологического фактора длительного кашля у детей и подростков.

Материалы и методы

Исследование проводили на базе Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова (ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова) г. Санкт-Петербурга и клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней (ДНКЦИБ) в период 2015–2017 гг. Проанализированы медицинские карты стационарных больных, госпитализированных в профильное инфекционное отделение ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова. Углубленное обследование и детальный клинико-лабораторный анализ с последующим динамическим наблюдением реконвалесцентов проводили у 80 больных коклюшем детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет. Наблюдение за больными в остром периоде заболевания осуществляли на базе ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова, за реконвалесцентами — на базе ДНКЦИБ.

Диагноз «коклюш» ставили на основании клинико-эпидемиологических данных, характерных гематологических изменений, подтверждали исследованием мазков из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием коммерческого набора «АмплиСенс ®Bordetella multi-FL» (Москва). Наряду с этим, в остром периоде заболевания, согласно стандартам и клиническим рекомендациям, всем детям проводили двукратное бактериологическое обследование с интервалом 24–48 ч, а также двукратное серологическое обследование в динамике с интервалом 7–10 дней с помощью реакции агглютинации (РА) на базе ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова, где пациенты получали лечение. Бактериальную нагрузку определяли методом количественного ПЦР-РТ (real time) на базе лаборатории молекулярной микробиологии и эпидемиологии ДНКЦИБ с помощью тест-систем производства ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ (Москва), позволяющей обнаруживать единичные геном-эквиваленты (ГЭ) *B. pertussis* в мазках из носоглотки [10]. Аналитическая чувствительность тест-системы составляет менее 0,1 ГЭ ДНК *B. pertussis* [10]. Реконвалесценты коклюша через 1, 3 и 6 мес. после выписки из стационара были обследованы на базе ДНКЦИБ клинически и методом ПЦР-РТ.

Выявление этиологической структуры длительного кашля у детей и подростков проводили у пациентов дневного стационара клиники ДНКЦИБ. Обследованы 60 пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет, кашлявших один месяц и более без эффекта от симптоматической терапии. У детей определяли наличие наиболее частых инфекционных патогенов, вызывающих длительный (один и более месяцев) кашель, а также исключали аллергическую и ЛОР-патологию. С этой целью проводили молекулярно-генетическое обследование мазков из верхних дыхательных путей на наличие дезокси-

рибонуклеиновых кислот (ДНК) возбудителей коклюшной инфекции (*Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*) с помощью качественной ПЦР с использованием коммерческого набора «АмплиСенс ®Bordetella multi-FL». Наряду с этим, в мазках длительно кашляющих пациентов определяли ДНК *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumonia* методом ПЦР и их антигенов методом иммуноцитохимии (ИЦХ), а также выявляли антитела классов IgM и IgG к *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydomphila pneumoniae* в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА). Для исключения аллергической природы кашля определяли уровень общего IgE. Всех пациентов осматривал оториноларинголог и по показаниям — невролог.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Microsoft Excel 2010 и методов статистического анализа, принятых в биологии и медицине. Оценка значимости различия средних значений и частоты проявления признаков в различных группах больных проводилась с помощью параметрического t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В период 2015–2017 гг на профильном отделении ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова было пролечено 545 детей, из которых 176 чел. (32,3%) — в 2015 г., 216 (39,6%) — в 2016 г. и 153 (28,1%) — в 2017 г., что отражало динамику заболеваемости коклюшем в этот период времени. В возрастной структуре преобладали (53,9%) дети первого года жизни (294/545). Пациенты в возрасте 1–2 лет составляли 18,3% (100/545), 3–6 лет — 17,3% (94/545), 7–14 лет — 10,5% (57/545). Таким образом, пациенты первых двух лет жизни в среднем составили 72,3% (394/545). Более редкая госпитализация школьников и подростков отражает меньшую тяжесть заболевания детей старшего возраста, а также меньшую настороженность в отношении коклюша у школьников и подростков. Среди госпитализированных детей 78% (425/545) были не привиты от коклюша либо имели неполный курс вакцинации (32/545; 5,9%). 15,2% (83/545) больных имели законченный курс вакцинации, однако заболели дети школьного возраста и подростки, утратившие постпрививочный иммунитет.

Возрастная структура группы из 80 больных коклюшем, наблюдавшихся в динамике, также преимущественно включала детей первых двух лет жизни (72,5%; 58/80), причем пациенты первого года составляли 61,4%. Школьники и подростки в группе динамического наблюдения составили 20,9%.

У всех больных при поступлении отмечали характерный приступообразный кашель. Среди па-

циентов в возрасте первых двух лет жизни ($n = 58$) 90% были не привиты от коклюша, среди детей старше 7 лет непривитыми были 66%, 34% пациентов были привиты в анамнезе.

Источниками инфекции, как показал анамнез, для детей первых двух лет жизни были члены семьи в 77% случаев, для дошкольников — в 67% случаев. У пациентов в возрасте 7 лет и старше в 52% случаев источник заражения установить не удалось, лишь в 14% случаев источник был в семье, в 34% — в школе.

68,7% детей были госпитализированы на 1–2-й неделях судорожного кашля. Среди поступивших в стационар на поздних сроках 15,7% были госпитализированы на 3-й неделе, 11,8% — на 4-й неделе и 3,8% — на 5-й неделе. В ранние сроки (на 1-й и 2-й неделях периода судорожного кашля — ПСК) госпитализировали преимущественно детей первых двух лет жизни: 49% и 42% против 20% и 27,5% детей старше 7 лет ($p < 0,05$). Дети школьного возраста были госпитализированы преимущественно на 2-й и 3-й неделях ПСК (27,5% и 28%), а также в более поздние сроки: на 4-й неделе (12,5%) и позднее 5-й недели — 12%. Госпитализация больных коклюшем детей старшего возраста была обусловлена развитием осложнений и присоединением сопутствующих респираторных инфекций. Анализ характера кашля показал, что у 95% пациентов отмечали характерный приступообразный кашель, причем у 61,25% приступы кашля сопровождались репризами, у 12,5% детей первых месяцев жизни — цианозом лица. У 5% пациентов кашель носил сухой навязчивый характер. У всех пациентов доминировала средняя степень тяжести коклюша. Однако в 9,9% случаев регистрировали тяжелую степень тяжести заболевания, преимущественно у детей первого года жизни, в 1,9% — легкую. У пациентов старше 7 лет 93,3% составили формы средней степени тяжести и 6,7% — легкие. У 16% (13/80 чел.) госпитализированных больных имели место осложнения коклюша: дыхательные расстройства — у 7,5%, кровоизлияния в склеры — у 2,5%; пневмония — у 6,2% (5/80). Дыхательные расстройства во всех случаях возникали у невакцинированных детей первого года жизни, причем среди них частота нарушений ритма дыхания составила 13% (6/46), в том числе апноэ — 6,5% (у 3 чел.). Сопутствующие респираторные инфекции осложняли течение коклюша у 35% пациентов.

Проведенный нами анализ тяжести коклюша, а также частоты и характера осложнений с учетом всех госпитализированных в профильное отделение ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова в течение 2015–2017 гг. больных ($n = 545$) подтвердил характер распределения госпитализированных пациентов по

степени тяжести, но позволил выявить большую частоту и спектр специфических и неспецифических осложнений коклюша.

Среди госпитализированных пациентов типичную форму коклюша регистрировали в 98,3% случаев (536/545), у 9 детей (1,7%) отмечали стертую форму заболевания с наличием сухого навязчивого кашля в течение 3–4 недель. В большинстве случаев причиной госпитализации являлось наложение острой респираторной инфекции (ОРИ) с появлением лихорадки и усилением кашля. Среди госпитализированных больных типичной формой коклюша преобладали пациенты со средней степенью тяжести заболевания (442/545; 81,1%; $p < 0,001$ по сравнению с больными тяжелой и легкой степенью тяжести). Больные с тяжелой степенью тяжести составили 10,3% (56/545); с легкой степенью тяжести — 7% (38/545).

Частота и характер осложнений коклюша у госпитализированных в ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова в течение 2015–2017 гг. больных представлены в таблице 1.

Осложнения, обуславливавшие негладкое течение коклюша, регистрировали в 63,1% случаев, однако у 1 пациента иногда отмечали несколько специфических и неспецифических осложнений, в результате чего негладкое течение заболевания имело место у половины госпитализированных больных. При этом специфические осложнения (нарушения ритма дыхания: его задержки и остановки — 11,6%; проявления геморрагического синдрома: кровоизлияния в склеры и носовые кровотечения — 2,4%), а также пневмония (8,1%) встречались с частотой, близкой к описанной ранее в группе динамического наблюдения. В таблице 1 обращает на себя внимание несколько большее число регистрации отитов и синуситов в 2017 г. по сравнению с предыдущими годами и существенное количество выделенных в качестве осложнений коклюша бронхитов. Признаки поражения бронхов в большинстве случаев имеют место и в периоде разгара коклюша, однако в качестве осложнений бронхит выделяют при появлении лихорадки, явлений бронхообструкции или нехарактерных для коклюша гематологических изменений. В большинстве случаев развитие бронхита обусловлено наложением вторичной вирусной инфекции. Бронхит в качестве осложнения регистрировали у 38,2% больных (см. табл. 1), что согласуется с данными о частоте сопутствующей респираторной вирусной инфекции в группе динамического наблюдения (35%).

Гематологические изменения у больных коклюшем в группе динамического наблюдения ($n = 80$) представлены на рисунке 2.

Таблица 1

Частота и характер осложнений коклюша у госпитализированных пациентов в период 2015–2017 гг.

Осложнения	годы							
	2015, n = 176		2016, n = 216		2017, n = 153		2015–2017, n = 545	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Апноэ	2	2,3	8	3,7	5	3,3	15	2,8
Задержки дыхания	16	9,1	14	6,5	18	11,8	48	8,8
Кровоизлияния	0	0	2	0,9	3	2,0	5	0,9
Носовые кровотечения	0	0	3	1,4	5	2,3	8	1,5
Пневмония	10	5,7	18	8,3	16	10,5	44	8,1
Ателектаз	0	0	0	0	3	2,0	3	0,6
Синусит	0	0	0	0	5	3,3	5	0,9
Отит	2	1,1	4	1,8	12	7,8	18	3,3
Бронхит	58	32,9	78	36,1	72	47,1	208	38,2

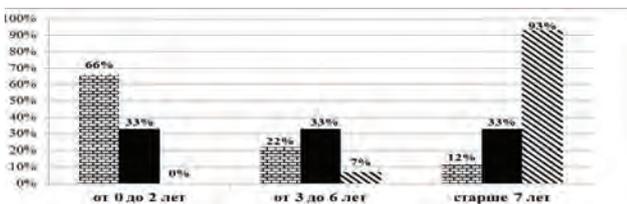


Рис. 2. Частота выявления и характер гематологических изменений у больных коклюшем в зависимости от возраста (n = 80)

Гематологические изменения, характерные для больных с типичным коклюшем (лейкоцитоз за счет лимфоцитоза), преимущественно регистрировали у детей первых двух лет жизни (66%). Изолированный лимфоцитоз одинаково часто выявляли во всех возрастных группах, что объясняется корреляцией гематологических изменений со степенью тяжести коклюша и более частым выявлением изолированного лимфоцитоза у привитых. Отсутствие типичных изменений в гемограмме отмечалось преимущественно у детей школьного возраста и подростков, которые госпитализировались на поздних сроках заболевания на фоне развития неспецифических осложнений или присоединения вторичных инфекций, что изменяло типичную гематологическую картину.

Частота этиологического подтверждения коклюша зависит от применяемого лабораторного метода, сроков проведенного обследования, возраста пациентов и их вакцинального статуса [6, 7, 11]. В Санкт-Петербурге в ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова в течение последних 14 лет применяется метод ПЦР для подтверждения диагноза «коклюш» [6]. В течение последних 4 лет для постановки ПЦР используют отечественную тест-систему, позволяющую верифицировать ДНК трех видов бордетелл (*B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*). Доли

различных методов в подтверждении диагноза у госпитализированных больных представлены на рисунке 3. Методом ПЦР диагностировали коклюш в 76,8% случаев. Важно отметить также комплексный диагностический подход, применяемый в стационаре. У непривитых детей, в том числе первого полугодия жизни, поступавших на 1–2-й неделях от начала заболевания, не получавших антибактериальной терапии на амбулаторном этапе, бактериологический метод, обладающий 100% специфичностью, позволял выделить культуру бордетелл. Единичные положительные результаты бактериологического метода отмечались и у детей школьного возраста, привитых в анамнезе и утративших специфический иммунитет. У недавно привитых от коклюша детей культуральный метод показал свою неэффективность. В целом, бактериологическим методом диагноз был подтвержден у 1,7% госпитализированных больных.



Рис. 3. Доли различных методов в подтверждении диагноза у больных коклюшем (%; n = 545)

Применяемый в ряде случаев серологический метод (реакция агглютинации с коклюшным и паракоклюшным антигенами) обладает невысокой эффективностью (диагноз подтвержден у 8,7% пациентов), не позволяет верифицировать диагноз

у детей первых месяцев жизни и в ранние сроки заболевания, что обосновывает переход учреждений практического здравоохранения на иммуноферментный анализ (ИФА), обладающий более высокой чувствительностью и специфичностью [7] и рекомендуемый к применению Санитарными правилами «Профилактика коклюша» (СП 3.1.2.3162-14). Согласно данным J.M. Kline et al. (2013), частота подтверждения диагноза «коклюш» культуральным методом составляет 5 – 10% (специфичность – 100%, чувствительность – 15%), молекулярно-генетическим (ПЦР) – 80 – 90% (специфичность – 85%, чувствительность – 45%), серологическим (ИФА) – 80% (специфичность – 89%, чувствительность – 65%) [8].

Комплексное применение методов этиологической диагностики позволило повысить частоту лабораторного подтверждения диагноза до 87,2%. При невозможности применения или отрицательных результатах лабораторных методов также допустимо поставить клинический диагноз на основании типичной клинической картины и гематологических изменений, а также при наличии тесных эпидемических контактов с больным с подтвержденным коклюшем, что применялось в ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова в 12,8% случаев.

Лабораторное подтверждение диагноза «коклюш» у пациентов группы динамического наблюдения также преимущественно обеспечивалось методом ПЦР, однако процент положительных результатов, полученных различными лабораторными методами, зависел от возраста и вакцинального статуса (рис. 4).



Рис. 4. Процент подтверждения диагноза «коклюш» разными методами этиологической диагностики у больных группы динамического наблюдения (n = 80) в зависимости от возраста

У детей первых двух лет жизни методом ПЦР подтверждено 92% случаев коклюша, у детей 3–6 лет – 67%, старше 7 лет – всего 34%, что во многом объясняется более поздней госпитализацией старших детей. Серологическое исследование методом РА в динамике преимущественно подтверждало диагноз у детей старше 7 лет (в 74% случаев). У детей раннего и дошкольного

возраста оно доказало свою неэффективность. Бактериологический метод позволил подтвердить диагноз лишь у 5% пациентов раннего возраста и 7% – старше 5 лет, что демонстрирует его крайне низкую диагностическую эффективность на современном этапе. Количественный метод ПЦР-РВ был эффективен во всех возрастных группах пациентов и не зависел от сроков госпитализации и вакцинального статуса.

Постановка количественной ПЦР-РТ позволила выявить ГЭ ДНК *B. pertussis* у всех наблюдавшихся в динамике пациентов, в отличие от качественной ПЦР. Бактериальная нагрузка определялась в динамике и представлена на рисунке 5. Обращает на себя внимание, что в единичных мазках, как при поступлении в стационар (5/80; 6,3%), так и при выписке (4/62; 6,5%), фрагментов ДНК выявлено не было, хотя в динамике у этих пациентов выявляли генетические маркеры *B. pertussis*, что позволяло свидетельствовать о 100% эффективности количественной ПЦР-РВ. Нельзя исключить, что в подобных случаях отрицательный результат был обусловлен дефектами отбора или транспортировки материала.

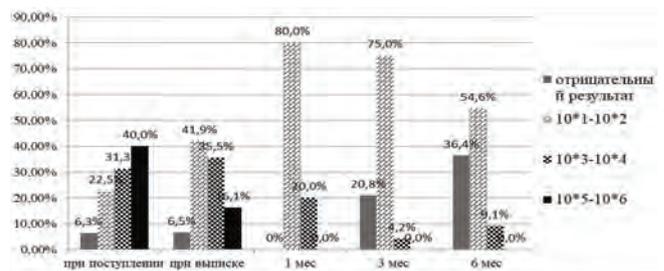


Рис. 5. Динамика бактериальной нагрузки (в ГЭ-ДНК, коп/мл) и доля (%) пациентов с различным количеством ГЭ-ДНК *B. pertussis* в остром периоде и периоде реконвалесценции

Анализ показал, что у 71,3% пациентов при поступлении в стационар ДНК определяли в значительном количестве: 10^5 и более копий/мл – у 40,0%, 10^{3-4} копий/мл – у 31,3% больных детей. У 22,5% больных коклюшем количество выделенного генетического материала составляло единичные копии (10^{1-2} копий/мл).

После проведения этиопатогенетической терапии при выписке из стационара через 7–14 дней кашель утратил приступообразный характер и стал сухим коротким лишь у 20% детей. У остальных детей типичный кашель сохранялся, хотя приступы стали более короткими и редкими.

Изучение динамики бактериальной нагрузки при выписке из стационара показало, что реконвалесценты продолжали выделять ГЭ ДНК *B. pertussis*, причем в количестве 10^5 и более копий/мл – 16,1%, 10^{3-4} копий/мл – 35,5% пациентов. У 41,9%

обследованных определяли единичные копии. Отрицательный результат ПЦР-РВ через 3 мес. после выписки из стационара выявляли у 20,8%, через 6 мес. — у 36,4% реконвалесцентов коклюша. В большинстве случаев у обследованных детей в динамике регистрировали низкие количества и единичные ГЭ (10^{1-2}) копий ДНК возбудителя коклюша: через 1 мес. — 80%, через 3 мес. — 75%, через 6 мес. — 54,6% соответственно (см. рис. 5). Длительное (в течение 3–6 мес.) обнаружение в мазках реконвалесцентов генетического материала патогенных бордетелл свидетельствует о возможности постинфекционного носительства возбудителя коклюша.

Полученные данные расширяют представления об эпидемиологии коклюшной инфекции, подтверждая возможность персистенции *B. pertussis*, что может создавать условия для длительного сохранения очагов коклюша. Длительное сохранение в мазках из носоглотки реконвалесцентов ГЭ ДНК *B. pertussis* свидетельствует также о недостаточной эффективности антибактериальной терапии, применявшейся с учетом клинических рекомендаций и зарубежных гайдлайнов.

Внедрение в практическое здравоохранение современных методов диагностики коклюша (ПЦР) и модифицированных тест-систем, позволяющих одновременно выявлять не только возбудитель коклюша, но и паракоклюша и бронхисептикоза, также способствует выявлению доли коклюшной инфекции в структуре заболеваний, сопровождающихся длительным кашлем.

На базе клиники ДНКЦИБ было обследовано 60 длительно кашляющих детей (длительность кашля — 3–6 недель). На основании комплексного клинико-лабораторного обследования были установлены причины длительного кашля у детей (рис. 6).



Рис. 6. Структура причин длительного кашля у детей и подростков (%)

Анализ показал, что коклюшная инфекция в моно- и микст-вариантах с помощью метода ПЦР была выявлена у 26,7% длительно кашляющих пациентов. Уточнение этиологической структуры длительно кашляющих детей с учетом возраста позволило установить достоверные различия ($p < 0,05$) по относительному количеству пациентов с впервые выявленным коклюшем между дошкольниками и школьниками (7–12 лет), а также подростками (13–17 лет) (табл. 2).

Установлено, что у дошкольников, большинство из которых имели прививку против коклюша в анамнезе, ДНК коклюшной палочки выявляли в 11,1% случаев, у пациентов 7–12 лет — в 25,9%, у подростков — в 20% случаев. Паракоклюш выявляли в 13,3% случаев у подростков 13–17 лет, у школьников 7–12 лет коклюш в сочетании с паракоклюшем и респираторным микоплазмозом выявляли в 3,7% случаев в каждой группе. Таким образом, распространенность коклюшной инфекции среди длительно кашляющих школьников и подростков составляет более 33%, несмотря на наличие в анамнезе прививок против коклюша у 72% обследованных пациентов. Полученные данные согласуются с ранее описанными данными о распространенности коклюша у длительно кашляющих детей 6–17 лет [12]. Достоверно более низкая частота выявления коклюша как этиологического фактора длительного кашля у детей дошкольного возраста свидетельствует о защитной роли специфической профилактики, что является дополнительным аргументом необходимости включения в Национальный календарь профилактических прививок бустерной ревакцинации детей в 6–7 лет.

Выводы

1. Среди госпитализированных в период 2015–2017 гг. больных коклюшем преобладали дети первых 2 лет жизни (70,8%); доля школьников и подростков в возрастной структуре была 10,5%. 78% составляли непривитые дети; законченный курс вакцинации отмечали у 15,2% пациентов, причем их возраст был старше 7 лет.

2. Источниками инфекции для детей первых двух лет жизни были члены семьи в 77% случаев; для дошкольников — в 67% случаев; для школьников — в 14% случаев. У пациентов в возрасте 7 лет и старше в 52% случаев источник заражения установить не удалось.

3. Достоверно преобладали пациенты со средней степенью тяжести заболевания (81,1%; $p < 0,001$). Больные с тяжелой степенью тяжести

Таблица 2

Причины длительного кашля у детей в зависимости от возраста (%)

Причины	Возраст						P
	1 – 6 лет (1)		7 – 12 лет (2)		13 – 17 лет (3)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Коклюш	2	11,1%	7	25,9%	3	20%	1 – 2 <0,05 1 – 3 <0,05
Паракоклюш	0	0%	0	0%	2	13,3%	1 – 3 <0,05 2 – 3 <0,05
Коклюш + респираторный микоплазмоз	0	0%	1	3,7%	0	0%	–
Коклюш + паракоклюш	0	0%	1	3,7%	0	0%	–
Респираторный микоплазмоз	6	33,3%	5	18,5%	2	13,3%	1 – 3 <0,05
Респираторный хламидиоз	1	5,6%	4	14,8%	1	6,7%	1 – 3 <0,05 2 – 3 <0,05
Респираторный аллергоз	5	27,8%	3	11,1%	1	6,7%	1 – 3 <0,05
Хронический аденоидит	3	16,7%	1	3,7%	0	0%	1 – 2 <0,05 1 – 3 <0,05
Невроз	0	0%	3	11,1%	1	6,7%	1 – 2 <0,05
Не установлена	1	5,6%	2	7,4%	5	33,3%	1 – 3 <0,05 2 – 3 <0,05
Итого	18	100%	27	100%	15	100%	–

составили 10,3%; легкой – 7%. Из специфических осложнений наиболее часто отмечали нарушения ритма дыхания – в 11,6%, в том числе остановки дыхания – в 2,8%; пневмонии смешанной этиологии регистрировали в 8,1% случаев. Среди неспецифических осложнений преобладали бронхиты (38,2%), что соответствовало частоте выявления сопутствующих респираторных инфекций.

4. Внедрение современных методов диагностики, в том числе ПЦР с перспективными отечественными тест-системами, позволяет повысить лабораторное подтверждение коклюша у больных до 87,2%, а также верифицировать коклюш у пациентов с затяжным и длительным кашлем. Установлено, что у дошкольников ДНК коклюшной палочки выявляли в 11,1% случаев, у пациентов 7 – 12 лет – в 25,9%, у подростков – в 20% случаев.

5. У реконвалесцентов коклюша в течение периода наблюдения (до 6 месяцев от выписки из стационара) в 63,6% случаев методом ПЦР-РВ выявляются фрагменты ДНК *B. pertussis*, что свидетельствует о возможности персистенции бактерий и их эпидемиологической роли у непривитых и утративших поствакцинальный иммунитет детей и взрослых в очагах инфекции.

Литература

1. Миндлина, А.Я. О необходимости совершенствования тактики иммунопрофилактики коклюша / А.Я. Миндлина, Р.В. Полибин // Пульмонология. – 2016. – Т. 26, № 5. – С. 560 – 569
2. Михеева, И.В. Целесообразность и перспективы вакцинопрофилактики коклюша без возрастных ограничений

/ И.В. Михеева, Т.С. Салтыкова, М.А. Михеева // Журнал инфектологии. – 2018. – Т.10, № 4. – С.14 – 23.

3. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году», 26 мая 2017 г. – <http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/0b3/gosudarstvennyy-doklad-2016.pdf>

4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году», 01 июня 2018 г. – http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/iblock/c51/gd_2017_seb.pdf

5. van den Brink G., Wishaupt J.O., Douma J., et al. *Bordetella pertussis*: an underreported pathogen in pediatric respiratory infections, a prospective cohort study. BMC Infectious Diseases 2014, 14:526 Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/526>.

6. Коклюш у детей / И.В. Бабаченко [и др.]. – М: Комментари, 2014. – 176 с.

7. Попова, О.П. Современные аспекты коклюша у детей / О.П. Попова, А.В. Горелов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 192 с.

8. Kline J.M., Lewis W.D., Smith E.A., et al. Pertussis: A Re-emerging Infection. American Family Physician. 2013; 88(8): 507-514. Available from: <http://www.aafp.org/afp/2013/1015/p507.pdf>

9. Zepp F., Heining U., Mertsola J., et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe (Review). Lancet 2011; 11: 557-570. Available from: <https://www.thelancet.com/infection/Vol.11.July.2011.pdf>

10. Патент № 2506316 Российская Федерация. Способ диагностики коклюша и определения авирулентных мутантов возбудителя и диагностический набор / Каратаев Г.И., Синяшина Л.Н., Медкова А.Ю.; опублик. 10.02.2014.

11. Гасилина, Е.С. Коклюш у детей – клинико-эпидемиологическая характеристика в Самарской области / Е.С. Гасилина [и др.] // Журнал инфектологии. – 2018. – Т.10, № 3. – С. 54 – 60.

12. Иозефович, О.В. Распространённость коклюша у длительно кашляющих детей 6-17 лет, привитых в раннем возрасте АКДС вакциной / О.В. Иозефович, С.М. Харит, С.П. Каплина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2012. — Т. 66, № 5. — С. 56–59.

References

1. Mindlina, A.YA. O neobkhodimosti sovershenstvovaniya taktiki immunoprofilaktiki koklyusha/ A.YA. Mindlina, R.V. Polibin // Pul'monologiya . — 2016. — № 5(26) — С. 560-569
2. Mikheyeva, I.V. Tselesoobraznost' i perspektivy vaksinooprofilaktiki koklyusha bez vozrastnykh ogranicheniy / I.V. Mikheyeva, T.S. Saltykova, M.A. Mikheyeva // Zhurnal infektologii. — 2018. — №4 (10). — С.14-23.
3. Gosudarstvennyy doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2016 godu», 26 maya 2017 g. Available from: <http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/0b3/gosudarstvennyy-doklad-2016.pdf>
4. Gosudarstvennyy doklad «O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2017 godu», 01 iyunya 2018 g. Available from: http://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/iblock/c51/gd_2017_seb.pdf
5. van den Brink G., Wishaupt J.O., Douma J., et al. Bordetella pertussis: an underreported pathogen in pediatric respiratory infections, a prospective cohort study. BMC Infectious Diseases 2014, 14:526. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/14/526>.
6. Koklyush u detey. [Whooping cough in children] / I.V. Babachenko [et al.]. — М: Kommentariy, 2014. — 176 s.

7. Popova, O.P. Sovremennyye aspekty koklyusha u detey [Modern aspects of pertussis in children] / O.P. Popova, A.V. Gorelov. — М.: GEOTAR-Media, 2017. — 192 s.

8. Kline J.M., Lewis W.D., Smith E.A., et al. Pertussis: A Re-emerging Infection. American Family Physician. 2013; 88(8): 507-514. Available from: <http://www.aafp.org/afp/2013/1015/p507.pdf>

9. Zepp F., Heininger U., Mertsola J., et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe (Review). Lancet 2011; 11: 557-570. Available from: <https://www.thelancet.com/infection/Vol.11.July.2011.pdf>

10. Patent № 2506316 Rossiyskaya Federatsiya. Sposob diagnostiki koklyusha i opredeleniya avirulentnykh mutantov vzbuditelya i diagnosticheskiiy nabor [Method for the diagnosis of pertussis and the determination of avirulent mutants of the pathogen and diagnostic kit]/ Karatayev G.I., Sinyashina L.N., Medkova A.YU.; opubl. 10.02.2014.

11. Gasilina, Ye.S. Koklyush u detey — kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika v Samarskoy oblasti [Whooping cough in children — clinical and epidemic characteristics in the Samara region]. Ye.S. Gasilina, S.M. Kitaychik, I.A. Gorelova [et al.]. // Zhurnal infektologii. — 2018. — 3 (10). — С.54-60.

12. Iozefovich, O.V. Rasprostranennost' koklyusha u dlitel'no kashlyayushchikh detey 6-17 let, privitykh v rannem vozraste AKDS vaksinooy [The prevalence of whooping cough in long-coughing children 6–17 years old, vaccinated at an early age with DTP vaccine]/ O.V. Iozefovich, S.M. Kharit, S.P. Kaplina // Epidemiologiya i vaksinooprofilaktika . — 2012. — 5 (66). — С.56-59.

Авторский коллектив:

Бабаченко Ирина Владимировна — ведущий научный сотрудник, руководитель отдела респираторных (капельных) инфекций Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: +7-921-579-96-51, e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Нестерова Юлия Васильевна — заведующая отделением специфической профилактики инфекционных болезней и иммунодефицитных состояний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)346-31-24, e-mail: neste.julia@mail.ru

Чернышова Юлия Юрьевна — заведующая инфекционным отделением Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; тел.: 8(812)400-04-11, e-mail: Ylia9213648@gmail.com

Карасев Вагим Викторович — заместитель главного врача по медицинской части Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: 8(812)234-24-23, e-mail: zummer01@mail.ru

Починяева Любовь Михайловна — заместитель главного врача по медицинской части Детской городской клинической больницы № 5 им. Н.Ф. Филатова; тел.: 8(812)400-04-11, e-mail: expert@db5.ru

Калисникова Екатерина Леонидовна — врач клинической лабораторной диагностики лаборатории медицинской микробиологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-07-40, e-mail: katrinsp2006@yandex.ru