

# Коклюш у детей первого года жизни

В. В. КРАСНОВ<sup>1</sup>, К. Ф. ИЛьяНЕНКОВ<sup>2</sup>, Л. Р. ПАВЛОВИЧ<sup>2</sup>, М. В. КУЗМИЧЕВА<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия,

<sup>2</sup> ГБУЗ НО «Детская инфекционная больница №8», Нижний Новгород, Россия

Под наблюдением находилось 209 детей первого года жизни, поступивших на стационарное лечение с диагнозом коклюш. По показаниям у 41 пациента в комплексном лечении применялась ИВЛ. Представлен ряд параметров ИВЛ и последовательность их использования при коклюше в случае развития продолжительных апноэ. Обоснована необходимость вакцинопрофилактики коклюша.

**Ключевые слова:** дети первого года жизни, коклюш, апноэ, параметры ИВЛ, вакцинопрофилактика

## Pertussis in Infants

V. V. Krasnov<sup>1</sup>, K. F. Ilyanenko<sup>2</sup>, L. R. Pavlovich<sup>2</sup>, M. V. Kuzmicheva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Nizhny Novgorod State Medical Academy,

<sup>2</sup> Children's Hospital of Infectious number 8 of Nizhny Novgorod, Russia

We observed 209 children the first year of life, admitted to inpatient treatment with a diagnosis of whooping cough (pertussis). In 41 patients there was the need for mechanical ventilation in treatment. Presents a number of ventilator parameters and sequence of their use in whooping cough in the event of prolonged apnea. The need for vaccinoprophyllaxis of pertussis is grounded.

**Keywords:** pertussis, whooping cough, apnea, ventilator settings, vaccinoprophyllaxis, infants

**Для цитирования:** В.В. Краснов, К.Ф. Ильяненок, Л.Р. Павлович, М.В. Кузмичева. Коклюш у детей первого года жизни. Детские инфекции. 2018; 17(1): 12-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-12-17>

**For citation:** V.V. Krasnov, K.F. Ilyanenko, L.R. Pavlovich, M.V. Kuzmicheva. Pertussis in infants. Detskie Infektsii=Children's infections. 2018. 17 (1): 12-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-12-17>

**Контактная информация:** Краснов Виктор Валентинович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских инфекций ФГБОУ ВО Нижегородская Государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород, пл. Минина д. 10/1, тел. +7 (831) 248-80-09, dr.krasnov@mail.ru

**Viktor Krasnov**, MD, professor, head of the department. Department of Children's Infections Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia, tel. +7 (831) 248-80-09, dr.krasnov@mail.ru

Как известно, коклюш — острое инфекционное заболевание с аэрогенным механизмом передачи, протекающее с приступами спазматического кашля и характеризующееся тенденцией к затяжному течению. Наиболее часто болеют дети в возрасте от 1 года до 5—7 лет жизни. Несмотря на высокий уровень иммунизации, заболеваемость коклюшем остается на достаточно высоком уровне. Коклюш относится к тем инфекциям, которыми ребенок может заболеть с периода новорожденности, поэтому регистрация заболевания на первом году жизни не является редкостью [1—3]. В 2016 г. в РФ зарегистрировано более 8 тыс. случаев коклюша (заболеваемость 5,62 на 100 тыс. населения). За последние 10 лет 93,6% заболеваемости коклюшем приходится на детей до 14 лет. Дети возрасте до 1 года наиболее уязвимы, у них отмечен максимальный уровень заболеваемости — 102,6 на 100 тыс. детей данного возраста в 2016 г., 54,2 — в 2014 г. [4]. Установлено, что из 100 заболевших коклюшем детей первого года жизни в 70% случаев требуется госпитализация в стационар [5], в 2% случаев отмечается летальный исход [6], что подтверждает необходимость своевременной вакцинации против этой инфекции.

Попав в дыхательные пути, происходит адгезия *Bordetella pertussis* с клетками цилиндрического реснитчатого эпителия гортани, трахеи, бронхов. Клинические проявления развиваются в результате действия коклюшного экзотоксина, который вызывает длительное раздражение нервных рецепторов блуждающего нерва. Непрерывный поток импульсов с рецепторов слизистых обо-

лочек дыхательных путей приводит к формированию доминантного очага возбуждения в области дыхательного центра в продолговатом мозге. Кроме того, возбуждение может иррадиировать на соседние центры, с возможным вовлечением рвотного центра (некоторые приступы коклюшного кашля заканчиваются рвотой), сосудистого центра с ответной реакцией в виде генерализованного сосудистого спазма, повышения АД, острого нарушения мозгового кровообращения, центра скелетной мускулатуры с возникновением судорог. Коклюш следует рассматривать как инфекцию, протекающую с преимущественным поражением ЦНС, что необходимо учитывать при проведении терапевтических мероприятий.

Иногда реализуется переход доминанты в состояние парабриоза, чем объясняется возникновение задержек и остановок дыхания в судорожный период коклюша, особенно у грудных детей. В результате токсинемии и приступов судорожного кашля развиваются гемодинамические расстройства, повышение проницаемости сосудистой стенки, что проявляется гипоксией, ацидозом, геморрагическими симптомами.

У детей первого года жизни первоначально имеет место затруднение носового дыхания, сопение носом, чихание, покашливание, общее состояние страдает мало. Катаральный период укорачивается до 6 суток, а спазматический удлиняется до 5—8 нед. Приступы кашля сопровождаются апноэ, представляющими опасность в связи с возможностью развития летального исхода [7, 8]. Особенно тяжело коклюш протекает у детей первого полугодия жизни: чем младше заболевший ребенок, тем

большую угрозу для него представляет заболевание [9]. В работе J.T. Berger et al. [10] проанализированы данные многоцентрового исследования: оценивалась динамика состояния 127 детей, больных коклюшем, 105 (83%) из которых — младенцы первых трех месяцев жизни. В приведенной группе 55 пациентам (43%) потребовалось проведение искусственной вентиляции легких (ИВЛ), а у 12 (9,4%) имел место летальный исход. По данным A. Borgi et al. [11], в странах с низким уровнем дохода населения и, вероятно, недостаточным уровнем здравоохранения, летальность среди детей первого полугодия жизни, нуждающихся в проведении ИВЛ при «критическом» коклюше, достигает 23%. Приводятся литературные данные и о более высоких показателях неблагоприятного исхода — до 31%. Характеристиками «критического» коклюша являлись серьезные респираторные нарушения, выраженный лейкоцитоз, легочная гипертензия, септический шок и энцефалопатия, также в качестве одного из предикторов летальности рассматривался юный возраст заболевших [11].

### Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 209 детей первого года жизни, поступавших на стационарное лечение в детскую инфекционную больницу за период с 2004 по 2016 гг. Возрастная структура заболевших детей была следующей: в возрасте до 3 мес. жизни — 71 чел., от 3-х до 6-ти мес. (включительно) — 83, дети второго полугодия жизни — 55 чел. Таким образом, большинство детей, нуждающихся в стационарном лечении коклюша, были первого полугодия жизни. Обращает на себя внимание факт, что почти половина — 99 детей — были доставлены в инфекционный стационар бригадой «Скорой помощи», как правило, после развившегося приступа апноэ. При этом, если до 2011 г. экстренно госпитализировано 59,4%, то за последние 5 лет — только 38,2%, что явилось результатом проводимых организационных мероприятий по своевременному направлению детей первого года жизни в стационар. Из соматических стационаров, в которые они поступили с подозрением на бронхит или пневмонию, переведено 73 ребенка. В то же время, по направлению участкового педиатра госпитализировано только 36 детей, что свидетельствует о недостаточной убежденности врачей поликлиник в обязательном стационарном лечении детей первого года жизни, заболевших коклюшем. В случае госпитализации в соматические стационары под другими диагнозами ошибка на первоначальном этапе

объяснима постепенностью нарастания клинической симптоматики, характерной для коклюша. Диагноз «коклюш» на основании клинических признаков заболевания в подавляющем большинстве случаев был установлен еще при направлении в инфекционный стационар, за исключением 15-ти детей, у которых первоначально имели место другие диагнозы: у 8-ми детей ОРВИ, у 6-ти — бронхит (в том числе обструктивный) и у 3-х — пневмония. Один ребенок поступил в приемный покой с диагнозом «острый ларингит». Следует заметить, что уже на уровне дежурного врача и в этих случаях, кроме 2-х детей с диагнозом «ОРВИ», был установлен коклюш на основании имевшейся клинической симптоматики и соответствующего опыта, что более присуще врачу инфекционисту.

Дети разделились на две неравнозначные группы в связи с тем, что у 41-го пациента развились повторные апноэ, потребовавшие перевода на ИВЛ (1-я группа). Другую группу (2-я группа) составили 168 пациентов, в лечении которых не было необходимости в переводе на ИВЛ (табл. 1). Показаниями к применению искусственной вентиляции являлись: количество приступов апноэ (5–6 эпизодов/сут) и их длительность (20–30 сек, за которые успевал развиваться тотальный цианоз). Следует отметить, что сроки госпитализации практически не отличались в обозначенных группах: в среднем, дети поступали в стационар на 13–17 сут. болезни.

### Результаты и их обсуждение

У 145 (69,4%) пациентов заболевание протекало в среднетяжелой форме, у остальных — в тяжелой, которая преимущественно имела место у детей первых трех месяцев жизни. В то же время, несмотря на возрастную характеристику наблюдаемой группы, осложнения регистрировались лишь в единичных случаях. Коклюш осложнился развитием пневмонии у 11 детей и бронхитом у 5-х. У небольшого количества детей (10 чел.) зарегистрирована сопутствующая патология: ОРВИ, ту-боотит и отит, кандидоз ротовой полости.

Как видно из таблицы 1, более выраженные апноэ, а значит — и необходимость использования ИВЛ, были преимущественно у детей первых трех месяцев жизни. В случае перевода ребенка на ИВЛ проходимость дыхательных путей обеспечивалась инвазивно — путем интубации трахеи эндотрахеальными трубками, соответствующими возрасту ребенка. Начало ИВЛ всегда проводилось с одного из основных режимов — CMV, при котором вентилятор осуществляет вдохи принудительно,

**Таблица 1.** Распределение госпитализированных с коклюшем детей по возрасту и группам наблюдения

Возраст	1-я группа, n = 41	2-я группа, n = 168
До 3 мес.	30 (73,1%)	41 (24,4%)
3–6 мес.	7 (17,1%)	76 (45,2%)
Старше 6 мес.	4 (9,8%)	51 (30,4%)

согласно выставленным параметрам. Данный режим требует большей седации пациента, чтобы уменьшить сопротивляемость искусственным вдохам, с этой целью применялся 20% раствор натрия оксибутирата (первое введение внутривенно болюсно, затем методом титрования с помощью инфузомата), иногда болюсно добавлялся раствор диазепама 0,5%.

Как показывает полученный опыт, при достижении стабильных показателей эффективности проводимого пособия необходимо определить приоритет из двух основных принципов ИВЛ, то есть определиться с параметрами вентиляции: работа с контролем по объему, или по давлению.

Вариант первый — вентиляция с контролем по объему — Volume Control Ventilation (CMV, VC-CMV, IPPV, VCV и т.д.). Врачом задаются: дыхательный объем (в мл), частота вентиляции/мин, соотношение вдоха и выдоха. Респиратор подает заданный дыхательный объем в легкие пациента и переключается на выдох при его достижении. Выдох происходит пассивно. Преимущества: гарантирован дыхательный объем и, соответственно, минутная вентиляция. Недостатки: опасность баротравмы, неравномерность вентиляции различных отделов легких, невозможность адекватной вентиляции при негерметичности дыхательных путей (эндотрахеальная трубка без манжеты).

Вариант второй — вентиляция с контролем по давлению — Pressure Control Ventilation (PCV, PC-CMV). Врачом задаются: инспираторное давление (давление на вдохе) в см водяного столба или в  $\text{cmH}_2\text{O}$ , частота вентиляции/мин, соотношение вдоха и выдоха. Респиратор подает поток в легкие пациента до достижения инспираторного давления и переключается на выдох. Выдох происходит пассивно. Преимущества: гораздо меньшая опасность баротравмы (при правильно установленных параметрах), более равномерная вентиляция легких, может использоваться при негерметичности дыхательных путей (вентиляция с безманжеточными трубками у детей). Недостатки: нет гарантированного дыхательного объема, необходим полный мониторинг вентиляции ( $\text{SpO}_2$ ,  $\text{ETCO}_2$ , МОД, КЩС).

В качестве возможных вариантов важно рассмотреть некоторые необходимые параметры ИВЛ, применяемые в случае необходимости при коклюше.

У детей без легочной патологии примерные начальные параметры ИВЛ:  $P_{\text{in}}$  (PIP) — пиковое давление газа на вдохе равно 15–20 мм. рт. ст. Обычно (как правило), чем старше ребенок, тем меньшее пиковое давление требуется. Если имеется возможность измерения дыхательного объема на вдохе и выдохе, то этим следует пользоваться. При прочих неизменных параметрах изменение (пассивное при ИВЛ с контролем по давлению) этих объемов свидетельствует об отклонении легочных характеристик, например, неадекватной санации ребенка или развитии интерстициального отека или прогрессировании пневмонии и т.д.

Для установления параметров ИВЛ используются следующие показатели:

$V_t$  (ДО — дыхательный объем) 8–10–12 мл/кг. В практике обычно применяется 10 мл/кг массы тела.

$f_r$  (f), частота дыханий, зависит от возраста. Для месячного возраста лучше всего подходит 26–30 вдохов в мин, в 3–4 мес. равна 23–25.

$\text{FiO}_2$  (процент кислорода во вдыхаемой смеси) при отсутствии патологии составляет 25–30%.

$T_i$  (длительность вдоха) для доношенного новорожденного составляет 0,5 с, для годовалого 0,75–0,80 с, для более старшего возраста (при необходимости) увеличивается до 1–1,5 с.

$I:E$  (соотношение длительности вдоха к длительности выдоха) определяется соотношением  $T_i$  и  $f_r$ . Показатель  $I:E$  в случае ИВЛ при коклюше особого значения не имеет. Достаточно выставить значение длительности вдоха, а время выдоха аппарат назначит сам.  $I:E$  очень важно при наличии ARDS — респираторном дисстресс-синдроме, когда требуется ИВЛ с инвертированным соотношением вдоха к выдоху.

Flow (L/min) — поток вдыхаемой смеси, подаваемый пациенту через дыхательный контур вентилятора, в среднем рассчитывается как 6 минутных объемов, однако при увеличении среднего давления в дыхательных путях, можно применить и большие значения.

PEEP (ПДКВ) — положительное давление в конце выдоха. Важный параметр при коклюше и пневмонии, не позволяет альвеолам «слипаться» и выключаться из дыхания, если в них имеется вязкое, клейкое отделяемое. Аппарат в конце выдоха оставляет некоторое давление в легких, поэтому альвеола остается немного раскрытой даже после выдоха. Обычно ПДКВ выставляется на значения 2–3 см водного столба.

Через 15–30 мин после установки параметров необходимо определить газы крови больного, желательно капиллярной,  $\text{pCO}_2$  в капилляре должно быть 35–45 мм рт. ст.,  $\text{pO}_2$  — более 80 мм рт. ст.

После 8–12 ч ИВЛ целесообразно изменить режим вентиляции на другой, вспомогательный. Пытаться сделать это следует тогда, когда у ребенка появятся самостоятельные дыхания. Иногда для их появления приходится снижать уровень седации, уменьшая дозировку психотропной медикации, или вообще ее отменяя, после чего осуществляется переход на один из следующих режимов.

Режим IMV — перемежающаяся управляемая вентиляция, позволяет сочетать аппаратные вдохи и спонтанные. В этом случае выставляется параметр необходимого количества вдохов/мин. Аппарат учитывает количество эффективных самостоятельных вдохов пациента и дополняет их машинными до заданной величины.

Возможно лучше дополнительный режим SIMV — синхронизированная перемежающаяся управляемая вентиляция, при котором аппарат выполняет вдох, когда это пытается сделать сам пациент. В этом случае отсут-

ствуется равномерность дыхания, вентилятор «ждет», когда больной сам захочет вдохнуть. При этом режиме полезна такая функция, как триггер. Инициация вдоха — от пациента, триггер по потоку улавливает начало вдоха путем замера изменения объема вдыхаемой смеси, и проводит механический вдох в полном заданном объеме. Чем выше цифра чувствительности триггера, тем вентилятор менее чувствителен к попыткам пациента вдохнуть. Обычно выставляются значения триггера по потоку на 0,5–1,0 л/мин, если самостоятельные дыхания больного стали более уверенными, следует «потренировать» его, увеличив цифры триггера до 2–3 л/мин.

По такому же принципу работает триггер по давлению, только учитывает он не поток, а снижение давления в дыхательном контуре при попытке самостоятельного вдоха пациента.

Уверившись в стабильности самостоятельного дыхания больного, можно перейти к следующему режиму CSV — продолженная спонтанная вентиляция, при котором пациент дышит самостоятельно. В этом режиме задается показатель только потока. Однако необходим контроль за газами крови, эффективностью дыхания, и на всякий случай, не надо упускать из вида еще одну дополнительную функцию вентилятора, режим апноэ. Если у пациента возникает апноэ при самостоятельном дыхании, аппарат начинает выполнять машинные вдохи в заданном заранее режиме. Выставляются значения объема смеси, частота дыхания, время отсутствия самостоятельного дыхания в секундах. Многие модели вентиляторов в этом случае увеличивают автоматически концентрацию кислорода во вдыхаемой смеси на некоторое время.

В дальнейшем прекращаем седацию пациента, периодически отсоединяем его от вентилятора на все более увеличивающееся время. Если после такой тренировки показатели оксигенации крови не падают, стабильно высокие, ребенка можно экстубировать.

Во время аппаратной ИВЛ, больной нуждается в тщательном уходе, смене положения тела на кровати, в том числе даже в позиции на животе. Необходима тщательная санация дыхательных путей, частое отсасывание вязкой мокроты из эндотрахеальной трубки, лаважи, санация носовой и ротовой полостей. Кормление осуществляется через назогастральный зонд.

Длительность пребывания на ИВЛ варьируется, индивидуальна. В большинстве случаев оказывалось достаточным 36–48 ч с момента начала вентиляции до экстубации трахеи.

Следует заметить, что если за период 2004–2010 гг. ИВЛ проводилась 38 детям, проходящим лечение в ОРИТ детского инфекционного стационара, то в 2011–2016 гг. данная методика была применена только трем пациентам. Данный факт можно объяснить организационными мероприятиями, направленными на более раннюю госпитализацию детей данной возрастной категории, заболевших коклюшем, однако следует заметить, что сроки поступления в стационар, в зависимости

от дня болезни, фактически не изменились. Напротив, за последний отрезок времени двое детей, получавшие в комплексной терапии ИВЛ, госпитализированы на относительно ранних сроках болезни — 7, 11 сут., и один — на 21 сут. Возможно, играет роль изменение характера течения болезни в данный период времени, а также нельзя исключить влияние проводимого лечения на догоспитальном этапе.

За весь период наблюдения не наблюдалось ни одного летального исхода среди детей первого года жизни, получавших стационарное лечение по поводу коклюша.

Таким образом, дети первого года жизни, заболевшие коклюшем, должны быть госпитализированы в обязательном порядке. Своевременно проводимая в рекомендуемых режимах ИВЛ при наличии продолжительных апноэ позволяет предупредить гипоксическое поражение головного мозга, а также значительно сократить период спазматического кашля и облегчить течение заболевания в целом.

Вне всякого сомнения, для снижения заболеваемости коклюшем среди детей, особенно на первом полугодии жизни, важным фактором является оптимизация вакцинопрофилактики. Согласно позиции ВОЗ [12], основной целью вакцинации против коклюша является снижение риска возникновения тяжелых случаев среди младенцев и детей младшего возраста. Каждая страна должна стремиться к ранней и своевременной вакцинации, и поддерживать высокий охват ( $\geq 90\%$ ) минимум 3-мя дозами вакцины против коклюша, что позволит обеспечить защиту высокого уровня среди детей в возрасте до 5 лет. При этом защита может быть получена после первичной серии вакцинации как цельноклеточными, так и бесклеточными вакцинами, которые имеют эквивалентные показатели первичной эффективности в предотвращении заболевания в течение первого года жизни. В ряде стран используется стратегия «кокона» — защита младенцев, которые слишком малы для вакцинирования, путем снижения риска инфицирования вакцинацией их близких контактов. Иммунизация беременных женщин в конце 2-го или 3-го триместра (каждую беременность) рекомендуется в США [1, 12]. Предполагается, что материнские антитела обеспечат защиту детей от коклюша в начале жизни, пока они не достигнут возраста вакцинации, а также уменьшат вероятность заражения матери в период, приближенный к родам, и передачи коклюша ребенку. В то же время, по литературным данным [13], среди идентифицированных источников коклюшной инфекции у детей 1-го года жизни наиболее часто представлены старшие братья и сестры — 35,5% (матери — только 20,6%). Также доказана роль специалистов здравоохранения в передаче инфекции: эпидемиологические исследования показывают, что коклюшем могут ежегодно заболевать от 1,3 до 3,6% врачей стационаров и сотрудников реанимационных отделений [14].

Известно, что пожизненный иммунитет не формируется ни после натуральной инфекции, ни после вакцинации против коклюша любым типом коклюшных вакцин [15], поэтому для прекращения циркуляции инфекции требуются ревакцинации старших детей и взрослых. В РФ ревакцинации против дифтерии и столбняка проводятся в рамках Национального календаря профилактических прививок детям и взрослым, а введение второй (и последующих) ревакцинаций против коклюша на данный момент пока не предусмотрено. Однако в рекомендациях ВОЗ указано на возможность реактивации иммунной защиты у более старших детей или взрослых против коклюша путем проведения периодических ревакцинаций с использованием менее реактогенных бесклеточных коклюшных вакцин [12]. С точки зрения сокращения затрат на дополнительное медицинское обслуживание оптимальным временем для проведения ревакцинации против коклюша являются сроки ревакцинации против дифтерии и столбняка, в связи с чем в мире были разработаны и широко применяются комбинированные вакцины для ревакцинации против дифтерии, столбняка и коклюша. Ревакцинации против дифтерии (вакциной со сниженным содержанием антигена), столбняка и коклюша (с бесклеточным компонентом) проводятся более чем в 40 странах мира, включая США, Канаду, Бразилию, большинство стран Европы и др. [16]. В ближайшем будущем такая возможность появится и в РФ в связи регистрацией в 2016 г. вакцины Адасель (Tdap). При применении у детей с 4 лет и взрослых вакцина доказала высокую иммуногенность каждого компонента, показала хороший профиль безопасности (переносится аналогично вакцине для ревакцинации против дифтерии и столбняка) и высокий профилактический эффект — до 75% [17]. Поскольку в РФ наблюдается существенный рост заболеваемости коклюшем у детей школьного возраста (по данным за 2014 г., 38% заболевших составляют школьники в возрасте 7—14 лет), которые могут быть источником опасной инфекции для еще непривитых детей первых месяцев жизни [18], перспективы применения вакцины Адасель (Tdap) представляются весьма актуальными.

## Заключение

Таким образом, оптимальной стратегией по снижению показателей заболеваемости, смертности, предотвращения экономических потерь от коклюша является вакцинация с достижением максимального охвата на 1—2 году жизни, а также внедрение в практическое здравоохранение ревакцинации для актуальных с точки зрения эпидемиологического благополучия, медицинских и социальных показателей групп детей старше 4 лет, подростков и взрослых.

## Литература/References:

- Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (whooping cough). <https://www.cdc.gov/pertussis>.
- Somerville R, Grant CC, Scragg RK, Thomas MG. Hospitalisations due to pertussis in New Zealand in the pre-immunisation and mass immunisation eras. *J Paediatr Child Health*. 2007; 43:147—53.
- Зайцев Е.М. Эпидемический процесс и вакцинопрофилактика коклюша. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2013; 3: 103—105. [Zaitsev E.M. Epidemic process and vaccine prophylaxis of whooping cough. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2013; 3: 103—105. (In Russ.)]
- Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году», 26 Мая 2017 г. [http://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=8345](http://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=8345) [State report «On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2016», May 26, 2017. (In Russ.) [http://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=8345](http://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=8345)]
- Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S., Tozzi AE. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatric Infect Dis J*. 2005; 24(9):761—765.
- Kowalczyk F, Barbosa AP, Fernandes VR, Carvalho PR, Avila-Aquero ML, Goh DY, Goh A, de Miquel JG, Moraga F, Roca J, Campins M, Huanq M, Quian J, Riley N, Beck D, Verstraeten T. Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J*. 2007; 26(3): 238—242.
- Тимченко В.Н. Воздушно-капельные инфекции в практике педиатра и семейного врача: руководство для врачей всех специальностей. СПб, 2007, 644 с. [Timchenko V.N. *Airborne infections in the practice of a pediatrician and family doctor: a guide for doctors of all specialties*. SPb, 2007, 644 p. (In Russ.)]
- Краснов В.В. Инфекционные болезни в практике педиатра: справочник для врачей. Изд. НГМА, Н. Новгород, 2008, 348 с. [Krasnov V.V. *Infectious diseases in pediatric practice: a reference book for doctors*. Ed. NGMA, N. Novgorod, 2008, 348 p. (In Russ.)]
- Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, Spicer L, Britto J, Mok Q, Heath P, Murdoch I, Zambon M, George R, Miller E. Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child*. 2003; 88: 802—6.
- Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, Wessel DL, Clark A, Holubkov R, Meert KL, Newth CJL, Berg RA, Heidemann S, Harrison R, Pollack M, Dalton H, Harvill E, Karanikas A, Liu T, Burr JS, Doctor A, Dean JM, Jenkins TL, Nicholson CE. Pertussis illness in children, a multi-center prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14(4): 356—65. doi:10.1097/PCC.0b013e31828a70fe.
- Borgi A, Menif K, Belhadj S, Ghali N, Salmen L, Hamdi A, Khaldi A, Bouaffsoun A, Kechaou S, Kechrid A, Bouziri A. and Benjaballah N. Predictors of mortality in mechanically ventilated critical pertussis in a low Income country. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014; 6 (1): e2014059. doi: 10.4084/MJHID.2014.059.
- WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper — August 2015. *Weekly Epidemiol Rec*. 2015; 90:433—460. <http://www.who.int/entity/wer/2015/wer9035.pdf>.
- Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, Liko J, Miller L, Kudish K, Baumbach J, Zansky S, Faulkner A, Martin SW. Sources of infant pertussis infection in the United States. *Pediatrics*. 2015; 136:635—641. doi: 10.1542/peds.2015—1120.
- Wright SW, Decker MD., Edwards KM. Incidence of pertussis infection in healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1999; 20(2):120—123.

15. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2005; 24 (5 Suppl): S58—S61.
16. European Center for Disease Prevention and Control. Vaccine schedule. <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>
17. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Адасель (ЛП-003707). [Instructions for the use of medicinal product for medical use Adasel (LP-003707) (In Russ.)]
18. Гос. доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году». М.: Гос. служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015:206. <http://www.rosпотребнадзор.ru/documents/> [The state report «On the state of the sanitary-epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2014». Mos-

cow: Gos. service on supervision in the sphere of consumer rights protection and human well-being, 2015:206. (In Russ.) <http://www.rosпотребнадзор.ru/documents/>]

#### Информация о соавторах:

**Павлович Лилия Ринатовна**, врач инфекционист, Детская инфекционная больница №8 г. Нижнего Новгорода, [lil96449700@yandex.ru](mailto:lil96449700@yandex.ru)

**Lilia Pavlovich**, Infectious Diseases Physician, Children's Infectious Diseases Hospital №8 in Nizhny Novgorod, [lil96449700@yandex.ru](mailto:lil96449700@yandex.ru)

**Кузмичева Марина Викторовна**, врач инфекционист, Детская инфекционная больница №8 г. Нижнего Новгорода, [marina-kuzmicheva@mail.ru](mailto:marina-kuzmicheva@mail.ru)

**Marina V. Kuzmicheva**, Infectious Diseases Physician, Children's Infectious Diseases Hospital №8 in Nizhny Novgorod, [marina-kuzmicheva@mail.ru](mailto:marina-kuzmicheva@mail.ru)

**Ильяненок Константин Федорович**, врач анестезиолог реаниматолог, Детская инфекционная больница №8 г. Нижнего Новгорода, [dib8.zdrav-nnov.ru](mailto:dib8.zdrav-nnov.ru)

**Konstantin Ilyanekov**, anesthesiologist, resuscitator, Children's Infectious Disease Hospital №8 in Nizhny Novgorod, [dib8.zdrav-nnov.ru](mailto:dib8.zdrav-nnov.ru)

## Цитокины ФНО-α, ИФН-γ, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей

С. Н. ЕШМОЛОВ, И. Г. СИТНИКОВ, И. М. МЕЛЬНИКОВА

ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Ярославль, РФ

В последние годы изучению уровня цитокинов при различной инфекционной патологии уделяется достаточно много внимания, так как данное научное направление по праву является перспективным и обоснованным. В статье приведены литературные данные о значимости цитокинового звена в иммунном ответе и результаты собственных наблюдений 108 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет с энтеровирусным менингитом. Помимо стандартного плана диагностики, всем больным было проведено иммунологическое исследование сыворотки крови в острую фазу заболевания с определением уровня цитокинов (ФНО-α, ИФН-γ, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8). Анализ полученных данных позволил установить корреляции различного уровня между значениями цитокинов и другими показателями.

**Ключевые слова:** цитокины, иммунный ответ, корреляция, энтеровирусный менингит, дети

### The Role of Cytokines TNF-α, IFN-γ, IL-1, IL-4, IL-8 in the Immune Response in Infectious Lesions of CNS in Children

S. N. Eshmolov, I. G. Sitnikov, I. M. Melnikova

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

In recent years, a lot of attention has been paid to studying the level of cytokines in various infectious pathologies, since this scientific direction is rightly promising and justified. The article presents literature data on the significance of the cytokine link in the immune response and the results of our own observations of 108 patients aged 3 to 17 years with enteroviral meningitis. In addition to the standard diagnostic plan, all patients underwent immunological examination of blood serum in the acute phase of the disease in order to assess the level of cytokines (TNF-α, IFN-γ, IL-1, IL-4, IL-8). The analysis of the obtained data made it possible to establish correlations of different levels between the values of cytokines and other parameters.

**Keywords:** cytokines, immune response, correlation, enterovirus meningitis, children

**Для цитирования:** С.Н. Ешмоллов, И.Г. Ситников, И.М. Мельникова. Цитокины ФНО-α, ИФН-γ, ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей. *Детские инфекции.* 2018; 17(1): 17-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-17-22>

**For citation:** S.N. Eshmolov, I.G. Sitnikov, I.M. Melnikova. The Role of Cytokines TNF-α, IFN-γ, IL-1, IL-4, IL-8 in the Immune Response in Infectious Lesions of CNS in Children. *Detskie Infektsii=Children's infections.* 2018. 17 (1): 17-22. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-17-22>

**Контактная информация:** Ешмоллов Сергей Николаевич, к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ЯГМУ МЗ РФ; 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5; +7(4852) 73-67-69; [doctorsn@mail.ru](mailto:doctorsn@mail.ru)

**Sergey Eshmolov**, PhD, Assistant of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Children's Infections, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Yaroslavl, Russian Federation; +7 (4852) 73-67-69; [doctorsn@mail.ru](mailto:doctorsn@mail.ru)

Цитокины — самая многочисленная, наиболее важная и универсальная в функциональном отношении группа гуморальных факторов системы иммунитета, а

также их можно определить как белковые или полипептидные элементы, лишенные специфичности в отношении антигенов, продуцируемые преимущественно акти-