

- [Children`s enterovirus (nepolio) infection (epidemiology, etiology, diagnosis, clinic, treatment, prevention, organization of medical care in the event of an outbreak of diseases): Metodicheskie rekomendatsii, Sankt-Peterburg, 2013. (In Russ)]
16. Хаманова Ю.Б., Сабитов А.У., Фомин В.В. Иммуотропная терапия энтеровирусных менингитов у детей. Детские инфекции. 2013. 1:57–62.  
[Hamanova Yu.B., Sabitov A.U., Fomin V.V. Immunotropic therapy of children enterovirus meningitis. *Detskie Infektsii* = *Children`s Infections*. 2013. 1:57–62. (In Russ)]
17. Хаманова Ю.Б. Лечение энтеровирусных менингитов у детей: текущее состояние и клинические перспективы. Уральский медицинский журнал. 2012. 7(99):7–12.  
[Hamanova Yu.B. Treatment of enteroviral meningitis in children: current status and clinical prospects. *Uralskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012. 7(99):7–12. (In Russ)]
18. Кимирилова О.Г., Харченко Г.А., Кимирилов А.А. Иммуноглобулинотерапия энтеровирусных менингитов у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2016. 2: 79–83.  
[Kimirilova O.G., Harchenko G.A., Kimirilov A.A. Immunoglobulin therapy of children enteroviral meningitis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2016. 2: 79–83. (In Russ)]
19. Сорокина М.Н., Скрипченко Н.В. Вирусные энцефалиты и менингиты у детей: Руководство для врачей. М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004: 416.  
[Sorokina M.N., Skripchenko N.V. Viral children encephalitis and meningitis: A guide for doctors. М.: ОАО «Izdatelstvo «Meditsina», 2004: 416. (In Russ)]

Информация о соавторах:

**Страшникова Наталья Сергеевна (Natalia Strashnikova)**, ординатор кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ; Natali\_Parilova@mail.ru

**Кутищева Ирина Александровна (Irina Kutishcheva)**, к.м.н., доцент кафедры детских инфекционных болезней с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ; iria24@mail.ru

**Белкина Анжелика Борисовна ( Angelica Belkina)**, заместитель главного врача по медицинской части Краевой межрайонной детской больницы №1, Красноярск, Россия

**Карасев Александр Валерьевич (Alexander Karasev)**, заведующий стационаром Краевой межрайонной детской больницы №1, Красноярск, Россия

**Конфликт интересов:** Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.  
**Conflict of interest:** The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.

# Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и хламидийной инфекции у детей

О. П. Попова<sup>1</sup>, И. М. Федорова<sup>1</sup>, С. И. Котелева<sup>1</sup>, Т. А. Скирда<sup>1</sup>, М. С. Бляхер<sup>1</sup>, С. В. Бунин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия  
<sup>2</sup> ГБУЗ ИКБ №1 ДЗМ, Москва, Россия

Представлен анализ клинико-иммунологических особенностей сочетанного течения коклюша и респираторного хламидиоза у детей. Изучение симптомокомплекса продромального периода и спазматического кашля показало, что сопутствующая хламидийная инфекция не оказывает существенного влияния на тяжесть течения основного заболевания: у 63,2% больных наблюдались лёгкие, у 36,8% — среднетяжёлые формы болезни. Вместе с тем имело место затягивание выздоровления. Развитие бронхитов было характерно преимущественно для детей в возрасте до 1 года, с развитием обструктивного синдрома в некоторых случаях.

При исследовании субпопуляционного состава лимфоцитов установлено, что у 10,5% детей было снижено содержание НК-клеток, содержание Т-хелперов — у 21,1%, соотношение CD4+/CD8+ — у 26,3%. Для функционирования цитокиновой сети была характерна активная продукция таких провоспалительных цитокинов, как ИФНγ и ФНОα. Наряду с этим выявлены низкие показатели продукции ИЛ-8, ИЛ-6 и ИЛ-4, что позволяет расценивать их как неблагоприятные иммунологические предикторы затяжного течения заболевания у больных коклюшем при сочетании с респираторным хламидиозом.

**Ключевые слова:** коклюш, респираторный хламидиоз, кашель, субпопуляции лимфоцитов, цитокины

**Clinical and Immunological Features of the Combined Course of Pertussis and Chlamydial Infection in Children**

O. P. Popova<sup>1</sup>, I. M. Fedorova<sup>1</sup>, S. I. Koteleva<sup>1</sup>, T. A. Skirda<sup>1</sup>, M. S. Blyakher<sup>1</sup>, S. V. Bunin<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Moscow, Russia  
<sup>2</sup> Infectious Clinical Hospital No 1, Moscow, Russia

The article presents the analysis of clinical and immunological features of the combined course of pertussis and respiratory chlamydia in children. The study of the prodromal period and spasmodic cough symptoms showed that concomitant chlamydial infection did not significantly affect the severity of pertussis: 63.2% of patients had mild degree and 36.8% — moderate severity of the disease. However, in this case, the disease was delayed. Bronchitis and in some cases obstructive bronchitis was observed mainly in children under 1 year.

The study of the lymphocytes subpopulation found that the content of NK cells decreased only in 10.5% of children, T helpers — in 21.1%, the ratio of CD4+ /CD8+ — in 26.3%. The function of cytokine network was characterized by more active production of such proinflammatory cytokines as IFNγ and TNFα than their production during pertussis monoinfection. The levels of production of IL-8 and IL-6 were similar in all the studied groups. The production of IL-4 by lymphocytes in children with whooping cough in combination with chlamydial infection was weaker then in patients with pertussis monoinfection or in healthy children. These features are considered as immunological predictors of long convalescence in patients with association of pertussis and respiratory chlamydia.

**Keywords:** pertussis, respiratory chlamydia, cough, lymphocytes subpopulations, cytokines

**Для цитирования:** О. П. Попова, И. М. Федорова, С. И. Котелева, Т. А. Скирда, М. С. Бляхер, С. В. Бунин. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и хламидийной инфекции у детей. Детские инфекции. 2018; 17(3):16-21. doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-16-21

**For citation:** O.P. Popova, I.M. Fedorova, S.I. Koteleva, T.A. Skirda, M.S. Blyakher, S.V. Bunin. Clinical and immunological features of the combined course of pertussis and chlamydial infection in children. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2018; 17 (3):16-21. doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-3-16-21

**Контактная информация:** Попова Ольга Петровна, д.м.н., ведущий научный сотрудник клинического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия; doctorpopova@yandex.ru orcid.org/0000-0002-1772-5978

**Olga P. Popova**, MD, leading research assistant of clinical department of Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Проблема микстинфекций является одной из наиболее важных в современной инфектологии. Коклюш относится именно к той группе инфекционных заболеваний, при которых часто наблюдаются ассоциации с другими инфекциями. Как показали многолетние наблюдения, это является одной из главных причин, обуславливающих как гиподиагностику коклюша, так и негладкое, осложнённое течение заболевания [1–4]. По-прежнему, наиболее часто, согласно данным наблюдений ряда авторов, коклюшу сопутствуют острые респираторные вирусные инфекции. Следующим по значимости вариантом микстинфекции является ассоциация коклюша с респираторным микоплазмозом, что определяется как ростом заболеваемости, так и улучшением возможностей диагностировать эту инфекцию [4, 5]. В литературе имеются единичные описания особенностей клинического течения коклюша в сочетании с респираторным хламидиозом [1]. Иммунологические нарушения, как показали исследования последних лет, занимают значительное место в патогенезе коклюшной инфекции, определяют характер течения в зависимости от различных факторов, в частности, от вариантов микстинфекции [6, 7].

В связи с этим нами было предпринято исследование, **целью** которого явилось изучение клинико-иммунологических особенностей сочетанного течения коклюша и респираторного хламидиоза у детей.

### Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 27 детей, госпитализированных в ГБУЗ ИКБ №1 ДЗМ г. Москвы в течение 2007–2016 гг. Возрастная структура была представлена следующим образом: детей до 1 года было 4 (14,8%), 1–3 лет — 3 (11,1%), 4–6 лет — 5 (18,5%), 7–14 лет — 15 (55,6%). Проведение клинико-иммунологического анализа представляло некоторые трудности, так как у ряда детей помимо хламидийной инфекции коклюшу сопутствовали ещё и острые респираторные инфекции различной этиологии. Так, у 2-х отмечалась ассоциация с парагриппом, у 3-х — сочетание парагриппа с РС-вирусной инфекцией, у 1 — с аденовирусной инфекцией, у 1 — аденовирусной в сочетании с РС-вирусной, а в 1 случае — с микоплазменной инфекцией. Клинико-иммунологические исследования, представленные в статье, касаются только больных, которые переносили коклюш в ассоциации с респираторным хламидиозом.

Лабораторные показатели данной группы детей сравнивались с показателями 41 больного, переносившего коклюш как моноинфекцию, которые были сопоставимы по возрастной структуре.

Для верификации коклюша были применены бактериологический метод и ПЦР, которые проводились в лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора (руководитель лаборатории О.Ю. Борисова). Бактериологические исследования проводили согласно методическим рекомендациям МР 3.1.2.0072-13 «Диагностика коклюша и паракклюша». Выделение ДНК из клинического материала, взятого для ПЦР-диагностики из ротоглотки пациентов, проводили с помощью коммерческого набора реагента «АмплиПрайм® ДНК-сорб-АМ» (ООО «НекстБио», Москва). Выявление и дифференциацию специфических фрагментов геномов возбудителей коклюша, паракклюша и бронхисептикоза, осуществляли методом ПЦР-PV с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации с использованием набора реагентов «АмплиСенс® Bordetella multi-FL» / «ПЦР-комплект» вариант FRT-100 F (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва). Амплификацию осуществляли с помощью прибора Rotor-Gene Q 5 plex HRM (QIAGEN GmbH, Германия).

Также всем пациентам была проведена серологическая диагностика коклюша методом ИФА с использованием тест-системы «Ridascreen/Bordetella pertussis («R-biofarm AMG», Германия).

Для подтверждения хламидийной инфекции использована тест-система ИФА с определением антител классов IgM, IgG, IgA фирмы «Medac» (Гамбург, Германия). Этиологическая расшифровка вирусных инфекций проведена в лаборатории иммунофлуоресценции ФГБУ «НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ РФ» путём выявления методом РИФ антигенов вирусов в слизи из носоглотки обследованных детей.

Иммунологические исследования включали изучение субпопуляционного состава лимфоцитов, цитокинового профиля их активности, интерферонового статуса, концентрации IgE, IgM, IgG, IgA.

Оценка функционирования цитокиновой сети проводилась на основе способности клеток крови больных продуцировать цитокины ИФНγ, ФНОα, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 при индукции митогенами. Культивирование клеток и их стимуляция описаны ранее [8]. Концентрация цитокинов в супернатантах, собранных с культур клеток, определялась иммуноферментным методом с использованием тест-систем фирм «Цитокин» (Россия) и «Вектор-Бест» (Россия). Параметры функционирования цитокиновой сети сравнивались с показателями 16 здоровых детей.

Для определения статистической достоверности полученных результатов был использован *t*-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Манна-Уитни.

### Результаты и их обсуждение

Течение продромального периода характеризовалось закономерностями, свойственными для коклюшной инфекции. Заболевание начиналось с редкого кашля, без нарушения самочувствия. Катаральный синдром отмечался у 8 детей (42,1%) в виде ринита, гиперемии зева. У 52,6% (10 детей) заболевание развивалось на фоне нормальной температуры. У 31% (6 детей) отмечалось повышение температуры до субфебрильных цифр, а у 15,8% (3 детей) — до 38,0—38,5°C. Сочетание катарального синдрома с повышением температуры, как правило, служило поводом для постановки первичного диагноза: ОРВИ. Необходимо отметить, что у 2/3 больных коклюшем в ассоциации с хламидийной инфекцией катаральные явления затягивались, сохраняясь в следующем периоде — спазматического кашля. Как показали наши наблюдения, характер клинических проявлений в этот период соответствовал тяжести основного заболевания. Частота приступов кашля у большинства больных не превышала 10—15 раз в сутки. У всех детей во время кашля наблюдались гиперемия лица, репризы — у 37,8%. У 1/3 пациентов, преимущественно старшего возраста, не удавалось проследить чёткую тенденцию к концентрации приступов кашля в ночное время. Такой патогномоничный для хламидийной инфекции симптом, как лимфаденопатия, отмечался в наших наблюдениях у 1/3 детей.

Анализ соотношения клинических форм показал, что у 36,8% заболевание протекало в среднетяжёлой форме, у 63,2% — в лёгкой. Это, безусловно, свидетельствовало о том, что сопутствующая хламидийная инфекция не оказывала существенного влияния на тяжесть течения коклюшной инфекции. Вместе с тем, характерным для течения этой микстинфекции явилось затягивание выздоровления. Так, при анализе сроков заболевания установлено, что 57,9% детей поступили в стационар на 5-й неделе болезни, 42,1% — на 3—4-й неделе. В последней группе преобладали дети в возрасте до 3 лет.

Как было показано ранее, сопутствующие инфекции являются основной причиной развития бронхолегочных осложнений у больных коклюшем [1, 2, 9]. Наше исследование выявило, что при сочетании с хламидийной инфекцией эти изменения развивались реже. Так, бронхиты развивались у 5 детей в возрасте до 1 года (у 2 6,3%), пневмония — у 1 ребёнка 5 лет. Необходимо отметить, что в 3-х случаях бронхиты протекали с обструктивным синдромом 1—2 степени. Наши наблюдения также показали, что бронхиты характеризовались затягиванием, волнообразным течением в ряде случаев (у 3 детей), что служило поводом для коррекции антибактериальной терапии, назначения ее повторных курсов.

Гематологические показатели, как и клинический симптомокомплекс, соответствовали тяжести основного заболевания. Лейкоцитоз отмечался лишь у 5 детей,

среди которых 3 были в возрасте до 1 года. Лимфоцитоз наблюдался значительно чаще, у 73,7% больных.

Клинический пример, представленный в этой статье, на наш взгляд, заслуживает особого интереса, так как характеризует случай семейного очага коклюша и хламидийной инфекции. Получено информированное согласие родителей.

**Клиническое наблюдение.** Брат с сестрой, 5 и 10 лет, были госпитализированы 24.01.07 в ИКБ №1 г. Москвы. Анамнестические данные свидетельствовали, что сестра заболела 20.12.06, когда появился кашель на фоне повышения температуры до 38,0—38,4°C в течение 3 дней. Получала цефиксим, противокашлевые препараты, но кашель сохранялся, через 2 недели стал приступообразным, со рвотой. 15.01.07 назначен ампициллин, бронхолитин, но кашель усиливался. 22—24.01.07 отмечалось повторное повышение температуры до 38,7°C, в связи с чем 24.01.07 обследована рентгенологически, воспалительных явлений со стороны бронхолегочной системы не выявлено. Несмотря на это родители настояли на госпитализации. Скорая помощь доставила ребенка в больницу № 12 г. Москвы, где был диагностирован коклюш, и пациентку перевели в профильную больницу, в ИКБ №1.

С момента поступления отмечался приступообразный кашель до 17 раз в сутки, с выраженной гиперемией лица, репризами, что сопровождалось нарушением самочувствия, повышенной утомляемостью. Наряду с этим обращали на себя внимание умеренные катаральные явления в виде скудных выделений из носа, гиперемии в зева. При серологическом исследовании были выявлены IgM, IgG, IgA антитела к антигенам *B. pertussis* и *S. pneumoniae* в диагностических титрах, что свидетельствовало о сочетанном течении коклюша и хламидийной инфекции. В анализе крови от 25.01.07 лейкоц. —  $8,7 \times 10^9/\text{л}$ , п/я — 3%, с — 59%, л — 31%, м — 6%, Нв — 123 г/л, СОЭ — 23 мм/ч, в анализе от 01.02.07 лейкоц. —  $5,4 \times 10^9/\text{л}$ , п/я — 4%, с — 40%, л — 47%, м — 9%, Нв — 113 г/л, СОЭ — 10 мм/ч. Девочка получала лечение: азитромицин в течение 5 дней, симптоматическую терапию, на фоне чего приступы кашля стали реже, легче. С клиническим улучшением, на 10 сутки выписана домой.

Мальчик заболел 16.01.07, когда появился насморк, кашель, повысилась температура до 38,0—38,5°C. Получал симптоматическую терапию, но кашель усиливался, сопровождался рвотой, выраженной гиперемией лица. Госпитализирован в ИКБ №1, как было указано выше, вместе с сестрой в связи с отсутствием эффекта от проводимой амбулаторно терапии. При рентгенологическом обследовании в день госпитализации была выявлена левосторонняя сегментарная пневмония, в связи с чем, учитывая эпидситуацию в семье, назначены азитромицин и цефазолин в/м в сочетании с симптоматической терапией. При поступлении кашель не носил убедительного приступообразного характера, но с 26.01.07 появились приступы с репризами, несчастные, до 8 раз в сутки. На 7 сутки пребывания мальчик

**Таблица 1.** Уровень продукции цитокинов клетками крови у больных коклюшем в различные сроки болезни в зависимости от вариантов течения  
**Table 1.** The level of cytokine production by blood cells in patients with pertussis in various stages of the disease, depending on the current options

Cytokines	Form of pertussis	Cytokine production (pg/ml) at different times from the onset of the disease			
		2nd week	3—4 weeks	5—6 weeks	Healthy children
ИФН $\gamma$	pertussis	521 $\pm$ 366*	733 $\pm$ 205*	994 $\pm$ 807	2312 $\pm$ 609
	+ chlamydiosis	668 $\pm$ 330*	3738 $\pm$ 346* #	667 $\pm$ 295*	
ФНО $\alpha$	pertussis	541 $\pm$ 105*	579 $\pm$ 115*	404 $\pm$ 99*	1799 $\pm$ 284
	+ chlamydiosis	687 $\pm$ 307*	1302 $\pm$ 246 #	423 $\pm$ 98*	
ИЛ-8	pertussis	1480 $\pm$ 784*	2130 $\pm$ 683	2157 $\pm$ 999	3328 $\pm$ 712
	+ chlamydiosis	1819 $\pm$ 467*	2200 $\pm$ 467	5110 $\pm$ 2003	
ИЛ-6	pertussis	2950 $\pm$ 1327*	6269 $\pm$ 910	3287 $\pm$ 730	6412 $\pm$ 530
	+ chlamydiosis	3780 $\pm$ 216*	5703 $\pm$ 1301	6343 $\pm$ 2680	
ИЛ-4	pertussis	150 $\pm$ 18*	76 $\pm$ 21*	—	89 $\pm$ 14
	+ chlamydiosis	37 $\pm$ 21* #	57 $\pm$ 19*	17 $\pm$ 6*	

\* — ( $p < 0.05$ ) from healthy children  
# — significant difference ( $p < 0.05$ ) from the index of patients with pertussis monoinfection

был обследован серологически, в результате чего выявлены IgM, IgG, IgA к антигенам *B. pertussis* и IgM, IgG, IgA к *S. pneumoniae* в диагностических титрах. В анализе крови от 25.01.07 лейкоц. —  $7,6 \times 10^9/\text{л}$ , п/я — 4%, с — 37%, л — 51%, м — 4%, Нв — 112 г/л, СОЭ — 16 мм/ч, в анализе от 01.02.07 лейкоц. —  $6,2 \times 10^9/\text{л}$ , п/я — 7%, с — 37%, л — 351%, м — 8%, Нв — 115 г/л, СОЭ — 2 мм/ч. На рентгенограмме от 02.02.18 отмечалась положительная динамика. Выписан из стационара на 10 суток с клиническим улучшением.

Таким образом, представленные истории демонстрируют ассоциацию коклюша с волнообразным течением хламидийной инфекции в первом случае и с развитием пневмонии — во втором.

В группе детей, у которых ассоциация коклюша с хламидийной инфекцией сочеталась с ОРВИ различной этиологии, заболевание протекало в среднетяжелой форме, а у 1 ребёнка в возрасте 5 месяцев — в тяжелой. В данном случае имело место осложнённое течение, развитие бронхиолита с обструктивным синдромом. В целом, в этой группе больных бронхиты развивались у половины детей.

Анализ субпопуляционного состава лимфоцитов показал, что характерное для больных коклюшем снижение NK-клеток выявлялось лишь у 10,5%, Т-хелперов — у 21,1% против 72% и 52% при коклюше, протекающем как моноинфекция. Низкие показатели соотношения CD4+ /CD8+ отмечались у 26,3%, тогда как у больных с моноинфекцией оно было снижено более чем у половины (52,0%).

Помимо количественного соотношения между основными субпопуляциями лимфоцитов мы провели оценку функции этих клеток, а именно их способности проду-

цировать провоспалительные цитокины ИФН $\gamma$ , ФНО $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8 и противовоспалительные ИЛ-4, ИЛ-10, играющие значительную роль в формировании противoinфекционного иммунного ответа [10]. Ранее нами было показано, что при этой инфекции на коклюшный токсин, определяющий основной клинический симптомокомплекс, развивается преимущественно гуморальный иммунный ответ, регуляция которого обеспечивается преобладанием активности Т-хелперов 2 типа (Th2) [5, 9]. В группе больных с коклюшной и хламидийной микстинфекцией в большей степени происходит активация клеточного Th1-иммунного ответа. Переход к этому типу регуляции в цитокиновой сети происходит именно благодаря *Chlamydia pneumoniae*, которая относится к внутриклеточным возбудителям и стимулирует более активную продукцию провоспалительных цитокинов, чем при коклюше-моноинфекции.

Способность лимфоцитов больных продуцировать ИФН $\gamma$  при коклюше, протекающем как моноинфекция, на протяжении всего заболевания ниже, чем у здоровых детей (табл. 1). При сочетании коклюша с хламидийной инфекцией продукция ИФН $\gamma$  усиливается.

Сравнение с нашими предыдущими результатами показывает, что в период разгара болезни, спазматического кашля (т.е. на 3—4 неделях болезни) продукция ИФН $\gamma$  была наибольшей не только по сравнению с моноинфекцией, но и с другими вариантами микстинфекции [8]. Обращает на себя внимание отличие в характере динамики уровня продукции ИФН $\gamma$  в различные сроки обследования при различных вариантах течения. При ассоциации коклюша с респираторным хламидиозом, в отличие от других вариантов, уровень



продукции в поздние сроки (на 5–6 неделе болезни) уменьшается.

Продукция ФНО $\alpha$  также была выше при сочетании коклюша с хламидийной инфекцией. Как представлено в таблице 1, на 3–4-й неделях болезни уровень индуцированной продукции ФНО $\alpha$  составил  $1302 \pm 246$  пг/мл против  $579 \pm 115$  при коклюше-моноинфекции ( $p < 0,05$ ).

Известно, что коклюшный токсин способен подавлять продукцию ИЛ-8 [11, 12], хемокина, обеспечивающего миграцию клеток в очаг воспаления. Сопутствующая коклюшу ОРВИ и микоплазменная инфекция стимулируют продукцию этого цитокина, как показано нами ранее (6, 8), а при ассоциации коклюша с респираторным хламидиозом стимуляции не происходит (табл. 1). Следствием этого может являться ограничение миграции лейкоцитов в бронхолёгочную систему в случае развития воспаления, чем, видимо, можно объяснить затягивание выздоровления при развитии бронхолёгочных осложнений.

При коклюше, протекающем, как моноинфекция, происходит значительное увеличение индуцированной продукции ИЛ-6 к 3–4-й неделе болезни, составляя  $6269 \pm 910$  пг/мл против  $2950 \pm 1327$  пг/мл на 2-й неделе болезни. Дополнительно можно отметить одно-временное возрастание спонтанной продукции ИЛ-6: с  $5,5 \pm 9,7$  пг/мл на 2-й неделе болезни до  $48,8 \pm 16,3$  пг/мл на 3–4 неделе. Это объясняется, видимо, ролью ИЛ-6 в дифференцировке В-лимфоцитов, их созревании в плазматические клетки, секретирующие иммуноглобулины.

Аналогичное скачкообразное увеличение способности клеток крови продуцировать ИЛ-6 отмечено нами и при сочетании коклюша с микоплазменной инфекцией, а также с ОРВИ [6]. При сочетании коклюша с хламидийной инфекцией, как представлено в таблице 1, показатели продукции ИЛ-6 клетками крови в период со 2 по 4 неделю у больных монотонные. Лишь на поздних сроках болезни происходит увеличение показателей индуцированной продукции ИЛ-6. Этот факт можно расценивать как один из механизмов затягивания формирования специфического гуморального ответа, следовательно, и выздоровления.

Однако, наибольшая роль в регуляции гуморального иммунного ответа по Th-2-типу, принадлежит ИЛ-4. Наши данные показывают, что при сочетании коклюша с хламидийной инфекцией уровень продукции этого цитокина в культуре клеток крови больных низкий. Так, на 2 и 3–4 неделях болезни он составлял  $37,1 \pm 21,1$ – $57,8 \pm 19,5$  пг/мл против  $150,0 \pm 18,9$  ( $p < 0,05$ ) и  $76,4 \pm 21,5$  ( $p > 0,05$ ) пг/мл при коклюше-моноинфекции (табл.1). Следовательно, низкие уровни продукции ИЛ-4 также можно отнести к факторам, определяющим затягивание формирования специфического гуморального ответа у больных коклюшем в сочетании с респираторным хламидиозом.

В течение многих лет обсуждается вопрос о повышении в сыворотке крови больных коклюшем концентрации IgE. Исследования, проведённые ранее нами [8], показали, что чаще всего это изменение наблюдается у больных при сочетании коклюша с респираторным микоплазмозом ( $y 50,0 \pm 6,8\%$ ) против  $20,0 \pm 6,2\%$  больных с коклюшем-моноинфекцией,  $31,0 \pm 6,2\%$  — с ОРВИ. В настоящей работе при обследовании больных, переносящих коклюш в сочетании с респираторным хламидиозом, повышение IgE выявлялось значительно реже:  $y 15,8 \pm 4,8\%$ .

Таким образом, респираторный хламидиоз не оказывает существенного влияния на тяжесть течения коклюша, но способствует затягиванию заболевания. При сочетании коклюша с респираторным хламидиозом бронхиты у детей в возрасте до 1 года осложняются развитием обструктивного синдрома. Для ассоциации коклюша с респираторным хламидиозом характерно преобладание регуляции иммунного ответа, по Th1-типу, что сопровождается активной продукцией провоспалительных цитокинов. Иммунологическими предикторами затяжного течения коклюша при сочетании с респираторным хламидиозом являются низкая продукция ИЛ-8, ИЛ-6 и ИЛ-4.

#### Литература/References:

1. Бабаченко И.В. Коклюш у детей. Санкт-Петербург, 2014, 175 с. [Babachenko I. V. Pertussis in children. St. Petersburg, 2014, 175 p. (in Russ.)]
2. Васюнина А.В., Краснова Е.И., Панасенко Л.М. Коклюш у детей. Лечащий врач. 2011; 10: 55–60. [Vasyunina A.V., Krasnova E.I., Panasenکو L.M. Whooping cough in children. *Leitchashchiy Vrach = Attending Physician*. 2011; 10: 55–60. (in Russian)]
3. Попова О.П. Современные аспекты коклюша у детей. Москва, «ГЕОТАР-Медиа», 2017: 184. [Popova O.P. Modern aspects of pertussis in children. Moscow. GEOTAR- Media, 2017: 184 (in Russian)]
4. Кокорева С.П., Коноплина Л.М., Макарова А.В., Корпусова Т.А. Эволюция коклюшной инфекции за последние двадцатилетие. Материалы V Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням (Москва, 25–27 марта 2013). 2013: 174. [Kokoreva S.P., Konoplina L.M., Makarova A.V., Korpusova T.A. Evolution of pertussis infection over the last twenty years. Proceedings of the V Annual All-Russian Congress on infectious diseases (Moscow, 25–27 March 2013). 2013: 174. (in Russian)]
5. Попова О.П., Петрова М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Абрамова Е.Н. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и респираторного микоплазмоза у детей. Инфекционные болезни. 2012; 10(2): 43–48. [Popova O.P., Petrova M.S., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Abramova E.N. Clinical and immunological features of the combined course of pertussis and respiratory mycoplasmosis in children. *Infektsionniye Bolezni = Infectious Disease*. 2012; 10(2): 43–48. (in Russian)]
6. Бабаченко И.В., Ярв Н.Э., Калинина Н.М., Давыдова Н.И. Особенности клеточного звена и цитокинового профиля иммунного ответа у детей, больных коклюшем. Цитокины и воспаление. 2006; 5 (4): 3–9. [Babachenko I.V., Yarov N.E., Kalinina N.I., Davydova N.I. Peculiar properties of cellular link and cytokine profile of the immune response in the children patients with the whooping cough. *Cytokiny i*

Vospaleniye = Cytokines and Inflammation. 2006; 5 (4): 3—9 (in Russian).]

7. Епифанцева Н.В., Витковский Ю.А. Особенности иммунного ответа при коклюшной инфекции у детей Забайкалья. Журнал инфектологии. 2010; 2(3): 80. [Epifantseva N.V., Vitkovskiy Yu.A. Peculiarities of immune response in pertussis infection in children of this region. Zhurnal Infektologii = Journal of Infectology. 2010; 2 (3): 80. (in Russian)]

8. Попова О.П., Федорова И.М., Котелева С.И. Особенности цитокинового профиля у детей, больных коклюшем. Эпидемиологии и инф. болезни. 2013; (5): 33—37. [Popova O.P., Fedorova I.M., Koteleva S.I. Features of the cytokine profile in children suffering from pertussis. Epidemiolohiya i Infektsionnye Bolesni = Epidemiology and Inf. Diseases. (in Russ.)]

9. Попова О.П. Особенности сочетанного течения коклюша и острых респираторных вирусных инфекций у детей. Детские инфекции. 2011; (3): 18—20. [Popova O.P. Features of the combined course of pertussis and acute respiratory viral infections in children. Detskiye Infektsii = Children's Infections. 2011; (3): 18—20 (in Russian)]

10. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. Санкт-Петербург: Издательство «Фолиант»; 2008, 549 с. [Ketlinskiy S.A. Simbirtsev A.S. Cytokines. Sankt-Peterburg: Foliant Publ.; 2008, 549 p. (in Russian).]

11. Andreasen C., Carbonetti N.H. Pertussis toxin inhibits early chemokine production to delay neutrophil recruitment in response to Bordetella pertussis respiratory tract infection in mice. Infect. Immun. 2008; 76(11): 5139-5148. DOI: 10.1128/IAI.00895-08.

12. Paccani S.R., Dal Molin F., Benagiano M. Suppression of T-Lymphocyte Activation and Chemotaxis by the Adenylate Cyclase Toxin of Bordetella pertussis. Infection and Immunity. 2008; 76(7): 2822-2832. DOI: 10.1128/iai.00200-08

Информация о соавторах:

**Федорова Ирина Михайловна (Irina Fedorova)**, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10, vestnik-07@mail.ru orcid.org/0000-0002-0335-2752

**Котелева Светлана Игоревна (Svetlana Koteleva)**, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10, felileo@yandex.ru orcid.org/0000-0003-1878-2234

**Скирда Татьяна Александровна (Tatiana Skirda)**, к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии коклюша и коклюшеподобных инфекций ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10, t.skirda@mail.ru orcid.org/0000-0003-4140-1014

**Бляхер Мария Сергеевна (Mariya Blyakher)**, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д.10, msb2222@list.ru orcid.org/0000-0003-3480-6873

**Бунин Сергей Валерьевич (Sergey Bunin)**, заведующий 3 педиатрическим отделением ГБУЗ ИКБ №1 ДЗМ, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 63, bunin\_sergey72@mail.ru

**Конфликт интересов:** Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:** The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.

# Особенности формирования кишечной микробиоты на этапе внутриутробного развития плода

А. А. Литяева<sup>1</sup>, О. В. Ковалёва<sup>1</sup>, О. Г. Жиленкова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Оренбургский государственный медицинский университет Минздрава России, Оренбург, Россия,  
<sup>2</sup> ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

**Цель:** изучить особенности пристеночной кишечной микробиоты беременных женщин группы риска по внутриутробному инфицированию (ВУИ) и их влияние на систему мать-плацента-плод и формирование здоровья младенцев.

**Материалы и методы.** Проведено клинико-лабораторное наблюдение 20 пар «мать-дитя» группы риска по внутриутробному инфицированию с оценкой у матерей: течения предыдущих беременностей, наличия инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза, а также мониторинг течения настоящей беременности, родов, послеродового периода и течения неонатального периода у их младенцев: наличие перинатальных инфекций-цитомегаловирусной инфекции и неонатального герпеса, перенесенные ОРВИ, характер вскармливания. Всем женщинам на 34—37 недели беременности и их младенцам в 15—30 дней жизни для оценки видового и количественного состава пристеночной кишечной микробиоты был использован метод газовой хроматографии-масс-спектрометрии с определением концентрации микробных маркеров (жирные кислоты клеточной стенки микроорганизмов) по капле крови, концентрация которых идентична таковой состава пристеночной микробиоты кишечника.

**Результаты:** У всех женщин выявлено избыточное количество микробных маркеров преимущественно типа *Firmicutes*: анаэробов, аэробных актиномицетов, кокков, бацилл и некоторых видов микроскопических грибов при дефиците приоритетных родов (*Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Eubacterium spp.*, *Propionibacterium*), обусловивших снижение уровня плазмалогена до 12—39 мкмоль/л (норма 50) и превышение эндотоксина до 1,5 нанолей/мл (норма 0,5), а также превышение референсных значений маркеров вирусов семейства герпес в 3 и более раз и их ассоциации.

**Заключение:** Установлены нарушения пристеночной кишечной микробиоты беременных женщин и их негативное влияние на систему «мать-плацента-плод» и формирование здоровья младенцев.