

Коклюш и коклюшеподобный синдром у детей первого года жизни

(К 30-ЛЕТНЕМУ ЮБИЛЕЮ КАФЕДРЫ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ ФП И ДПО СПбГПМУ МИНЗДРАВА РОССИИ)

И. В. БАБАЧЕНКО^{1,2}, Н. С. ТЯН², Ю. В. НЕСТЕРОВА²

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

²Детский научно-клинический центр инфекционных болезней

Федерального медико-биологического агентства России, Санкт-Петербург, Россия

Наиболее распространенными инфекционными заболеваниями с риском тяжелого, негладкого течения и неблагоприятного исхода у детей раннего возраста, в том числе первого года жизни, являются коклюш и респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РС-инфекция), нередко протекающая с коклюшеподобным синдромом.

Цель: установить клиничко-лабораторные дифференциально-диагностические критерии коклюша и РСВ-инфекции у детей первого года жизни.

Материалы и методы: Проведено ретроспективное сравнительное исследование, в которое были включены пациенты первого года жизни (с 1 месяца до 11 месяцев 29 дней) независимо от сроков госпитализации и длительности заболевания: 48 больных коклюшем и 26 с острой РСВ-инфекцией.

Результаты: Сравнимые группы пациентов были сопоставимы по возрасту, количеству тяжелых форм ($4,6 \pm 0,5$ мес, 17% при коклюше и $4,0 \pm 0,2$ мес, 16% при РС-инфекции). Заболевание в обоих случаях начиналось подостро, однако при РС-инфекции 92% детей были госпитализированы в первые 5 суток от начала заболевания, при коклюше — на 1-й неделе периода судорожного кашля — 47,9%, на 2-й неделе — 41,7%, на 3-й неделе — 10,4%. У 52% больных РС-инфекцией отсутствовала лихорадка или (у 32%) не превышала 1—3 суток. У 41,3% пациентов она была субфебрильной ($37-38^\circ\text{C}$), у 21,1% — фебрильной ($38-39^\circ\text{C}$). У больных коклюшем дебют заболевания проходил на фоне нормальной температуры тела. У пациентов с РС-инфекцией бронхолит регистрировали в 24% случаев, обструктивный бронхит — в 60%. У больных коклюшем, 89,6% которых были не привиты и 10,4% не завершили первичный курс вакцинации, отмечался типичный приступообразный кашель с репризами. Осложнения в виде нарушений ритма дыхания регистрировали в 14,6% случаев, пневмонию — в 6,3%. Сопоставление гематологических показателей выявили высоко достоверные различия в уровнях лейкоцитоза и относительного лимфоцитоза ($p < 0,001$), а также тромбоцитоза ($p < 0,01$), с преобладанием всех показателей у больных коклюшем.

Заключение. Дифференциально-диагностическими критериями при схожести клинической картины могут являться установленные гематологические различия: выраженный лейкоцитоз за счет лимфоцитоза, нарастающего в динамике, и тромбоцитоз при коклюше и нормоцитоз с умеренным лимфоцитозом, возможной тенденцией к тромбоцитозу при тяжелой РС-инфекции.

Ключевые слова: коклюш, РС-инфекция, дети первого года жизни, лейкоцитоз с лимфоцитозом, тромбоцитоз

Pertussis and pertussis-like syndrome in young children

I. V. Babachenko^{1,2}, N. S. Tian, Yu. V. Nesterova¹

¹Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

²Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

The most common infectious diseases with a risk of severe, non-smooth course and unfavorable outcome in young children, including the first year of life, are pertussis and respiratory syncytial viral infection (RSV infection), often occurring with pertussis-like syndrome.

Objective: to establish clinical and laboratory differential diagnostic criteria for pertussis and RSV infection in children of the first year of life.

Materials and methods: A retrospective comparative study was conducted, which included patients of the first year of life (from 1 month to 11 months and 29 days), regardless of the duration of hospitalization and duration of the disease: 48 patients with pertussis and 26 with acute RSV infection.

Results: The compared groups of patients were comparable in age, the number of severe forms (4.6 ± 0.5 months, 17% for pertussis and 4.0 ± 0.2 months, 16% for RSV infection). The disease in both cases began subacute, however, with RSV infection 92% of children were hospitalized in the first 5 days from the onset of the disease, with pertussis — in the first week of the period of convulsive cough — 47.9%, in the second week — 41.7%, in the third week — 10.4%. 52% of patients with RSV infection had no fever or (in 32%) did not exceed 1—3 days. In 41.3% of patients it was subfebrile ($37-38^\circ\text{C}$), in 21.1% it was febrile ($38-39^\circ\text{C}$). In patients with pertussis the onset of the disease took place against the background of normal body temperature. In patients with RSV infection, bronchiolitis was recorded in 24% of cases, obstructive bronchitis — in 60%. Patients with pertussis, 89.6% of whom were not vaccinated and 10.4% did not complete the initial course of vaccination, had a typical paroxysmal cough with reprints. Complications in the form of respiratory rhythm disturbances were recorded in 14.6% of cases, pneumonia — in 6.3%. Comparison of hematological parameters revealed highly significant differences in the levels of leukocytosis and relative lymphocytosis ($p < 0.001$), as well as thrombocytosis ($p < 0.01$), with the predominance of all indicators in patients with pertussis.

Conclusion. Differential diagnostic criteria for the similarity of the clinical picture may be established hematological differences: pronounced leukocytosis due to lymphocytosis, increasing in dynamics, and thrombocytosis in pertussis and normocytosis with moderate lymphocytosis, a possible tendency to thrombocytosis in severe RSV infection.

Keywords: pertussis, respiratory syncytial viral infection, RSV infection, children of the first year of life, leukocytosis with lymphocytosis, thrombocytosis

Для цитирования: Бабаченко И.В., Н.С. Тянь, Ю.В. Нестерова. Коклюш и коклюшеподобный синдром у детей первого года жизни. Детские инфекции. 2021; 20(4):53-59. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-53-59

For citation: Babachenko I.V., N.S. Tian, Yu.V. Nesterova. Pertussis and pertussis-like syndrome in young children. Detskie Infektsii=Children's Infections. 2021; 20(4):53-59. doi.org/10.22627/2072-8107-2021-20-4-53-59

Информация об авторах:

Бабаченко Ирина Владимировна (I. Babachenko), д.м.н., профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского педиатрического медицинского университета, заведующий научно-исследовательским отделом каплевых инфекций ДНКЦИБ, Санкт-Петербург; babachenko-doc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1159-0515>

Тянь Наталья Сергеевна (N. Tian), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела каплевых инфекций ДНКЦИБ, Санкт-Петербург; tiannatalia94@yandex.ru; <http://orcid.org/0000-0002-9799-5280>

Нестерова Юлия Васильевна (Yu. Nesterova), младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела капельных инфекций ДНКЦИБ, Санкт-Петербург; neste.julia@mail.ru; <http://orcid.org/0000-0002-4327-0997>

Наиболее распространенными инфекционными заболеваниями с риском тяжелого, негладкого течения и неблагоприятного исхода у детей раннего возраста, в том числе первого года жизни, являются коклюш и респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РС-инфекция), нередко протекающая с коклюшеподобным синдромом. В развивающихся странах летальность от коклюшной инфекции среди детей раннего возраста достигает 23% [1]. В последние 10 лет, несмотря на высокий охват прививками детей в развитых странах также сохранялась заболеваемость коклюшем с периодическими подъемами и случаями летальных исходов. В США самый высокий уровень заболеваемости коклюшем за последние 60 лет был зафиксирован в 2012 г. (48 277 случаев заболевания, из них 20 — закончились летальным исходом) [2]. Во Франции коклюш лидировал среди бактериальных инфекций по показателям смертности у детей первых трех месяцев жизни [3]. В Российской Федерации (РФ) в период 2001—2010 гг. было зарегистрировано 18 летальных исходов от коклюша, что в 3,8 раз меньше, чем в 1991—2000 гг. (69 случаев) [4]. За последнее десятилетие отмечаются единичные смертельные исходы у детей первых лет жизни: по данным ежегодных государственных докладов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека за 2019—2020 гг. в РФ были зарегистрированы 4 летальных случая [5, 6], однако, как показатели заболеваемости, так и летальности не отражают истинного положения дел. Прогностически неблагоприятны сочетания коклюша с острыми респираторными инфекциями, особенно обусловленными респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ).

Респираторно-синцитиальный вирус является доказанной этиологической причиной бронхита, бронхиолита и пневмонии у детей раннего возраста, особенно в возрасте до двух лет [7]. Пневмония РСВ-этиологии является второй по частоте причиной детской смертности после малярии в развивающихся странах [8]. По данным анализа более 300 исследований, в 2015 г. РС-инфекция (РС-инфекция; РСВИ) обусловила 3,2 миллиона гос-

питализаций и 118 000 смертей детей первых пяти лет [9]. РСВИ также является основной причиной младенческой и детской смертности на дому в развивающихся странах, особенно у детей с неблагоприятным преморбидным фоном [10]. По данным зарубежных и отечественных источников за период 2005—2014 гг., в этиологической структуре вирусных поражений нижних дыхательных путей (НДП) РСВ выделяли с частотой от 11% до 68% [11]. Основными факторами, влияющими на частоту выявления респираторных вирусов у детей, были возраст, уровень поражения респираторного тракта, характер респираторной патологии. По данным наших предшествующих исследований, при заболеваниях НДП у детей первого года жизни рибонуклеиновая кислота (РНК) РСВ выделялась в мазках из ротоглотки у 65% пациентов, на втором году жизни — у 52%, у детей от 2-х до 5 лет — диагноз чаще подтверждали серологически, на основании выявления IgM к РСВ [12]. Клинические проявления РСВИ также зависели от возраста: у детей до 1 года в 63% случаев регистрировали обструктивный бронхит и в 12% — бронхиолит; в возрасте от 2-х до 5-ти лет при заболеваниях НДП преимущественно — пневмонию [12].

При проведении многоцентрового наблюдательного исследования в период 2015—2016 гг. в различных регионах РФ (Санкт-Петербург, Архангельск, Казань, Саратов), включавшего 991 ребенка первого года жизни с клиникой тяжелой острой респираторной инфекции (ТОРИ), было установлено, что в этиологической структуре ОРВИ у госпитализированных больных в 33% случаев выявляли РСВ [7]. Клиническое течение РС-инфекции характеризовалось большей частотой развития бронхиолита (29,4%, $p < 0,01$) по сравнению с ТОРИ другой этиологии, чаще лечение больные получали в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (15,9%) и нуждались в кислородной поддержке (13,8%), что подчеркивает важность этиологической диагностики для раннего прогнозирования возможных рисков развития ТОРИ у пациентов раннего возраста [7].

Пандемия новой коронавирусной инфекции за счет введения противоэпидемических мероприятий обусловила снижение всех «управляемых» капельных инфекций, в том числе коклюша (рис. 1).

Снижение показателей заболеваемости коклюшем в 2020 г. не отражает улучшения эпидемиологической ситуации, но скорее обусловлено трехлетней периодичностью заболеваемости, а также мерами профилактики коронавирусной инфекции (масочный режим, разобщение детских коллективов, соблюдение дистанции, мытье рук). Однако, имевшие место нарушения графика плановой вакцинации детей, отмечавшиеся с марта по октябрь 2020 г., создают угрозу дальнейшего увеличения числа заболевших детей при ослаблении изоляционных и противоэпидемических мероприятий на фоне улучшения эпидемиологической ситуации по новой коронавирусной инфекции.

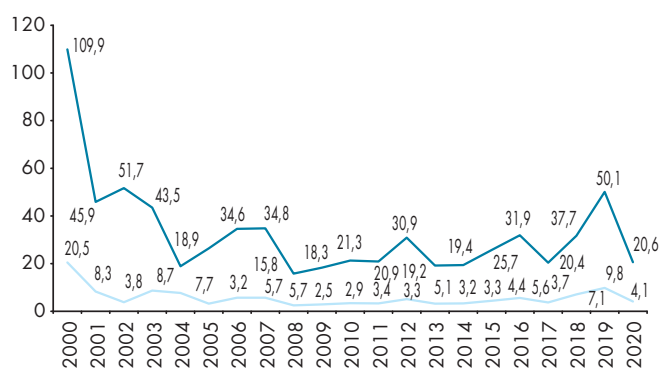


Рисунок 1. Показатели заболеваемости коклюшем в России в 2000—2020 гг.

Figure 1. Pertussis incidence rates in Russia in 2000—2020

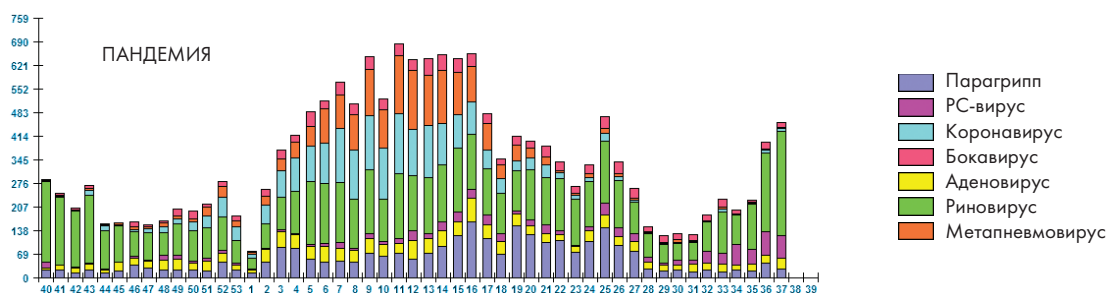


Рисунок 2. Этиологическая структура ОРВИ негриппозной этиологии в РФ в период пандемии COVID-19 (по результатам ПЦР диагностики) (https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/year=2021&week=37,43)

Figure 2. Etiological structure of ARVI of non-influenza etiology in the Russian Federation during the COVID-19 pandemic (based on the results of PCR diagnostics)

Пандемия COVID-19 существенно повлияла также на частоту и структуру ОРВИ (рис. 2). Если в допандемический период в этиологической структуре, по данным сайта НИИ Гриппа им А.А. Смородинцева, доминировали РСВ и риновирус, то в период разгара, на пике волн пандемии количество выделяемых респираторных вирусов резко уменьшалось и в циркуляции достоверно доминировал риновирус. В начале 2021 г. на фоне временного снижения регистрации COVID-19 чаще стали выделять не только риновирусы, но также бока- и метаневмовирусы, тропные к эпителию НДП.

РСВ начали регистрировать в небольшом количестве с февраля 2021 г., причем доля его начала расти с 37 недели и после 40 недели составляет 1/3 от всех выделяемых вирусов, лишь незначительно уступая риновирусам.

В структуре ТОРИ в 2021 г. вновь стали регулярно определяться РСВ, причем их доля в октябре (с 40 по 43 недели) 2021 г. составляла от 30 до 50%.

Таким образом, анализ эпидемиологических данных доказывает актуальность обеих проблем, что требует их изучения, разработки дифференциально-диагностических критериев и внедрению мер профилактики.

Цель работы установить дифференциально-диагностические критерии коклюша и РСВ-инфекции у детей первого года жизни.

Материалы и методы исследования

Проведено ретроспективное сравнительное исследование на базе клиники ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» г. Санкт-Петербурга. В сравнительное исследование были включены пациенты первого года жизни (с 1 месяца до 11 месяцев 29 дней) независимо от сроков госпитализации и длительности заболевания: 48 больных коклюшем и 26 с острой РСВ-инфекцией. Пациенты включались в исследование в допандемический период 2016–2019 гг.

Диагноз коклюш устанавливали на основании клинико-эпидемиологических данных, типичных гематологических изменений, подтверждали исследованием мазков из носоглотки методом ПЦР в режиме РВ ПЦР с помощью тест-систем «АмплиСенс® *Bordetella multi-FL*» (ИнтерЛаб-

Сервис, Москва) и бактериологическим методом и/или реакцией агглютинации (РА) с коклюшным и паракоклюшным диагностикумом.

Критерии тяжести коклюша оценивали с учетом комплекса признаков: частота и характер приступов кашля, наличие рвоты после кашля, выраженность симптомов кислородной недостаточности, длительность предсудорожного периода, состояние больного между приступами, наличие специфических и неспецифических осложнений, характерных гематологических изменений.

Критериями тяжести респираторно-синцитиальной вирусной инфекции были выраженность дыхательной недостаточности, лихорадки, уровень поражения дыхательных путей.

Выявление респираторных вирусов в мазках из носоглотки у больных первого года жизни с поражением нижних дыхательных путей осуществляли методом мультитеплексной ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия, регистрационное удостоверение № ФСР 2011/11258). Метод выявляет специфические фрагменты нуклеиновых кислот возбудителей ОРВИ: РНК респираторно-синцитиального вируса, вирусов парагриппа 1, 2, 3 и 4 типов, коронавирусов, метаневмовируса, риновирусов, а также ДНК аденовирусов групп В, С, Е и бокавирусов.

Обследование всех пациентов в первые сутки госпитализации в стационар включало клинический анализ крови с анализом лейкоцитарной формулы и определением СОЭ, общий анализ мочи, бактериологические посевы для идентификации микробиоты носо- и ротоглотки. По показаниям для уточнения характера осложнений дифференцированно назначалось рентгенологическое обследование органов грудной клетки, придаточных пазух носа, дети были осмотрены оториноларингологом.

Показатели крови определяли на автоматическом гематологическом анализаторе XR-300 (Sysmex, Япония). Подсчет лейкоцитарной формулы проводили с помощью микроскопа Микмед-6 (ЛОМО, Россия).

Математико-статистическая обработка материалов исследования осуществлялась с использованием персонального компьютера и табличного редактора Excel из

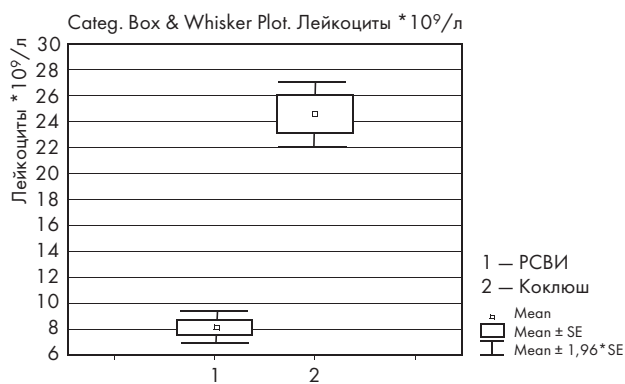


Рисунок 3. Количество лейкоцитов у больных с острой РС-инфекцией и коклюшем при поступлении в стационар ($10^9/\text{л}$)

Figure 3. The number of leukocytes in patients with acute RS infection and pertussis on admission to the hospital ($10^9/\text{l}$)

состава офисного приложения Windows с помощью модулей «Анализ данных» и «Мастер диаграмм» табличного редактора Excel, а также процедур модуля Basic Statistics/Tables (Базовые статистики и таблицы) пакета программ по статистической обработке данных Statistica for Windows. Определяли средние значения признака и стандартную ошибку среднего ($M \pm m$). Для оценки достоверности различных средних значений признака при нормальном его распределении использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. При распределении признаков отличным от нормального, для оценки значимости различия использовали критерий Манна-Уитни. Изучение связи между признаками осуществлялось с помощью параметрического коэффициента корреляции r Пирсона.

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ показал, что на момент госпитализации средний возраст больных коклюшем первого года жизни составил $4,6 \pm 0,5$ мес., больных РС-инфекцией — $4,0 \pm 0,2$ месяца. Распределение по полу больных коклюшем первого года жизни равномерное (23 мальчика и 25 девочек), среди пациентов с острой РСВИ преобладали мальчики (17 человек против 9 девочек). Сопоставление по степени тяжести показало, что среди наблюдавшихся пациентов, больных коклюшем средней степени тяжести было 83%, тяжелой — 17%; среди больных острой РС-инфекцией — 76% и 16% соответственно, у 8% диагностировали легкую форму заболевания.

Необходимо отметить, что даже у детей первого года жизни оба заболевания развивались подостро, однако 92% пациентов с острой РСВИ поступали в стационар в первые 5 дней от начала заболевания, причем в первые трое суток — 52%, на 4–5 сутки — 40%, на 6 сутки и позднее — 8%. Все больные коклюшем были госпитализированы в период разгара заболевания: на первой неделе периода судорожного кашля (ПСК) — 47,9%, на второй неделе — 41,7%, на 3-й неделе ПСК — 10,4%. Весь предсудорожный (катаральный) период дети находились дома, получая лечение по поводу острого респиратор-

ного заболевания, даже при наличии кашляющих членов семьи.

Клинические проявления острой РС-инфекции у детей первого года жизни характеризовались отсутствием лихорадки и интоксикации у 52% больных, у 32% она сохранялась в течение 1–3 суток, у 16% — в течение 4–6 дней. Средняя температура тела у больных детей составила $37,3 \pm 0,7^\circ\text{C}$, однако у 41,3% пациентов она была субфебрильной ($37–38^\circ\text{C}$), у 21,1% — фебрильной ($38–39^\circ\text{C}$), гиперпиретической (выше 39°C) не было зарегистрировано ни у одного ребенка.

Как уже было показано нами ранее [12], структура поражения нижних дыхательных путей различалась в зависимости от возраста. У детей первого года жизни чаще, чем в других возрастных категориях диагностировали обструктивные поражения бронхов: бронхолит (24%) и обструктивный бронхит (60%). Простой бронхит диагностировали в 8% случаев, как и отсутствие поражения НДП. Пневмонию в анализируемой группе детей не выявляли, однако это объясняется небольшой выборкой пациентов, вошедшей в настоящее сравнительное исследование. Ранее проведенный нами анализ, основанный на обследовании большой выборки детей (327 чел) первого года жизни с подтвержденной РСВИ, позволяет оценить частоту развития различных поражений НДП и развития осложнений, требующих лечения в ОРИТ [7]. Анализ клинического течения заболевания у наблюдавшихся детей в возрасте первого года жизни показал, что по сравнению с ОРВИ другой этиологии, РСВИ достоверно чаще ($p < 0,01$) приводит к развитию бронхолита (96/327; 29,4%), пневмонии (77/327; 23,5%), чем другие респираторные вирусные инфекции. Пациенты с острой РС-инфекцией чаще переносят тяжелые формы заболевания, требуют кислородной поддержки (45/327; 13,8%) и лечения в условиях ОРИТ (52/327; 15,9%) в связи с развитием дыхательной недостаточности (ДН) 1–2 степени [7].

Анализ клинической картины коклюша у детей первого года жизни в современных условиях показал, что в этой группе пациентов коклюш сохраняет все типичные клинические и гематологические проявления, так как болеют преимущественно (89,6%) не привитые или не завершившие первичный курс вакцинации дети (10,4%) [13]. Период разгара коклюша характеризовался частым приступообразным кашлем ($18,0 \pm 0,8/\text{сутки}$) с репризами, средней продолжительностью $14,5 \pm 0,9$ секунд, что достоверно ($p < 0,01$) превышало частоту и длительность приступов у детей старше 7 лет и свидетельствовало о большей тяжести заболевания. У детей в возрасте до 1 года отмечали развитие специфических осложнений, чего не регистрировали в более старших возрастных группах. Частота осложнений коклюша пневмонией достоверно не отличалась от пациентов старших возрастных групп (6,3%), в том числе старше 7 лет (4,2%; $p > 0,05$) [13]. Частота осложнений коклюша в целом соответствовала ранее представленному нами анализу клинических проявлений и осложнений типичной формы коклюша у 536 детей, госпитализированных в ДГКБ №5 им. Н.Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга в течение



Рисунок 4. Доля лимфоцитов (%) в гемограммах больных РС-инфекцией и коклюшем

Figure 4. The proportion of lymphocytes (%) in hemograms of patients with acute RS infection and pertussis

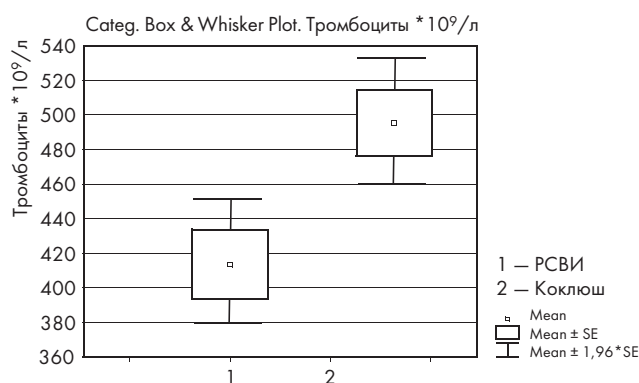


Рисунок 5. Количество тромбоцитов у больных с острой РС-инфекцией и коклюшем при поступлении в стационар (10⁹/л)

Figure 5. The number of platelets in patients with acute RS infection and pertussis on admission to the hospital (10⁹/л)

ние 2015–2017 гг: нарушения ритма дыхания — 11,6%, пневмония — 6,2% [14].

Общность клинических проявлений коклюша и РСВИ, характеризующихся у детей первого года жизни наличием приступообразного кашля, обилием разнокалиберных влажных хрипов, а в ряде случаев и двусторонних сухих хрипов в легких, тимпанический оттенок перкуторного звука за счет развития эмфиземы легких в случае обоих заболеваний потребовало провести сравнительное исследование гематологических показателей при вирусной и бактериальной инфекции, характеризующихся лимфоцитозом. На рисунке 3 представлены средние уровни лейкоцитов при поступлении в стационар пациентов первого года жизни с острой РС-инфекцией и коклюшем.

Данные, представленные на рисунке 3, свидетельствуют о высоко достоверном различии ($p < 0,001$) уровней лейкоцитоза: нормоцитоз при острой РСВИ и выраженный лейкоцитоз при коклюше.

Уровень лимфоцитоза (%), представленный на рисунке 4, также достоверно ($p < 0,001$) различается у больных РС-инфекцией и коклюшем.

Сравнительное исследование показало, что важным дифференциально-диагностическим признаком коклюша и РС-инфекции, протекающей с коклюшеподобным синдромом у детей первого года жизни, является выраженный лейкоцитоз с лимфоцитозом и нормоцитоз с незначительным лимфоцитозом или соответствующим возрасту количеством лимфоцитов в дебюте или разгаре заболевания.

В работе Ю.В. Нестеровой (2021) впервые в отечественной литературе было доказано наличие тромбоцитоза у больных коклюшем детей первого года жизни, уровень которого прямо коррелировал с количеством лейкоцитов ($r = 0,64$; $p < 0,001$), что позволило рассматривать тромбоцитоз не только как гематологический маркер коклюша, но и, возможно, прогностический критерий тяжести [13, 15]. На рисунке 5 представлено сравнительное количество тромбоцитов у больных РС-инфекцией и коклюшем. Обращает на себя внимание достоверное

($p < 0,01$) различие количества тромбоцитов в остром периоде РС-инфекции и коклюша.

По мнению некоторых авторов, у детей первых двух лет жизни, особенно при РС-инфекции, вызванной вирусом типа В, в 39% случаев также может отмечаться тромбоцитоз, что также наблюдалось при риновирусной инфекции (22,6%) и парагриппе (21,8%), но не при аденовирусной инфекции или гриппе. Для Эпштейна-Барр-вирусной или цитомегаловирусной инфекций с поражением нижних дыхательных путей, напротив, характерна тромбоцитопения [16].

Отмечают также, что максимальный тромбоцитоз развивается на 2–3 неделях заболевания в результате длительного воспалительного процесса в бронхах, обусловленного повышением эндогенной продукции тромбопоэтина, интерлейкинов 6, 8, 1β, фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α). У пациентов с высоким уровнем тромбоцитоза отмечали большую тяжесть и длительность заболевания с явлениями обструкции («визингами») и диспноэ. У больных коклюшем нельзя также исключить воздействие коклюшного токсина, а также более поздние сроки обследования и большую длительность заболевания, а также возможность постреконвалесцентного выделения *Bordetella pertussis*, фрагменты ДНК которой мы выявляли у некоторых реконвалесцентов коклюша и контактных лиц в течение 5–6 месяцев [14, 15].

Необходимо отметить, что именно РСВ и риновирусы считают триггерами развития бронхиальной астмы, а у реконвалесцентов коклюша возможно формирование гиперреактивности бронхов, способствующее длительному сохранению кашля и требующее дальнейшего наблюдения пульмонологом [15].

Особенно неблагоприятно протекает заболевание у не привитых от коклюша детей первого года жизни в случае сочетания коклюша и РС-инфекции.

Клинический пример неблагоприятного исхода у девочки в возрасте 3 месяцев, родившейся на сроке 31 недели гестации с массой 1500 г, с первых суток находившейся в тяжелом состоянии за счет незрелости и нарастающей дыхательной недостаточности и получавшей терапию (ИВЛ, курсурф) по поводу «Гипоксиче-

ски-ишемического поражения ЦНС; синдрома дыхательных расстройств и др.». Выписана из отделения перинатального центра в возрасте 2 месяцев с рекомендациями продолжать ингаляционную терапию пульмикортом и беродуалом. Через 10 дней девочка госпитализирована в инфекционный стационар из семейного очага коклюша, где в течение 1 месяца болел непривитой старший ребенок 1 года 3 месяцев с приступообразным кашлем на фоне нормальной температуры тела. В семье имел место также очаг острой РС-инфекции, впоследствии подтвержденной при жизни ребенка выявлением РНК вируса из носоглоточного мазка и посмертно при гистологическом исследовании тканей легких и бронхов. РСВ обусловил остро развившийся на фоне кратковременного повышения температуры бронхолит в дебюте коклюша, а также интерстициальное поражение легких. Заболевание протекало на фоне тяжелых проявлений бронхолегочной дисплазии — «сотовое легкое»; пневмосклероз, бронхоэктазы, интерстициальная эмфизема были выявлены у девочки посмертно. Ребенок относился к группе риска по тяжелой РС-инфекции: он был недоношенным (менее 35 недели гестации и страдал бронхолегочной дисплазией). Тяжелая степень тяжести коклюша у девочки клинически проявлялась частыми (до 40 раз за сутки) приступами кашля с цианозом лица, повторными задержками дыхания, выраженным лейкоцитозом (до $85,7 \times 10^9/\text{л}$) на фоне нормальной СОЭ и незначительного увеличения уровня СРБ (до 3,7 мг/дл). Фатальное снижение сатурации описано на фоне приступов кашля (SpO_2 — 37%), которые сопровождались апноэ и привели к остановке сердечной деятельности и летальному исходу, чему также способствовала тяжелая РС-инфекция, ответственная за формирование острого респираторного дистресс-синдрома взрослого типа (ОРДСв) (гиалиновых мембран) и также внесшая существенный вклад в танатогенез у ребенка с тяжелым фоновым поражением легких.

Таким образом, несмотря на важность дифференциальной диагностики двух наиболее актуальных инфекций у детей первого года жизни, протекающих с приступообразным кашлем, осложняющимися нарушениями ритма дыхания, в ряде случаев пневмонией, ОРДСв, дыхательной недостаточностью, гипоксическим поражением ЦНС с судорожным синдромом, так как она определяет тактику антибактериальной терапии больных, необходимо проводить исследование мазков из ротоглотки на ДНК *Bordetella pertussis* и РНК РСВ.

Доказанным способом профилактики коклюша, позволяющим защитить в том числе непривитых по возрасту детей, является своевременная вакцинация не только детей декретированного возраста, но и всех окружающих ребенка детей старшего возраста и взрослых. Это требует проведения повторных ревакцинаций в течение жизни, что проводится в ряде стран мира (вторая ревакцинация детей 6 лет перед школой), а в некоторых странах (Франция, Германия, Австрия) ревакцинируют также подростков. Необходимость бустерных введений вакцин обусловлена тем, что не только поствакцинальный иммунитет теряет напряженность через 5–7 лет, но

и постинфекционный также не является пожизненным. Реактивация защиты против коклюша у детей и подростков позволяет не только предотвратить заболеваемость у привитых, но и защитить от передачи инфекции детей раннего возраста, у которых заболевание протекает тяжелее. В России в 2016 г. зарегистрирована вакцина, которой можно прививать детей старше 4 лет, подростков и взрослых. Включение бустерных вакцинаций против коклюша в Национальный календарь прививок является важной задачей практического здравоохранения, в связи с чем данный пункт был включен в стратегию развития иммунопрофилактики до 2035 года.

Эффективной вакцины против РСВ инфекции до сих пор не разработано. У детей из групп риска тяжелого течения РСВИ для проведения специфической пассивной иммунопрофилактики успешно используется Паливизумаб — гуманизированные моноклональные IgG1 антитела к эпитопу F белка-слияния РСВ. У этих антител выявлена высокоспецифичная активность против вируса, что позволяет создать высокую концентрацию в малом объеме и вводить препарат внутримышечно. Паливизумаб блокирует слияние вирусных частиц с рецепторами клетки-хозяина и распространение вируса на другие, ранее не инфицированные клетки. Препарат содержит высокотитражные мышиные антитела к РСВ. Для предотвращения иммуноопосредованных побочных эффектов мышиные антитела к А-участку F протеина РСВ заменены на фрагмент человеческого IgG. Иммунная система воспринимает Паливизумаб (гуманизированный рекомбинантный IgG) как любое другое натуральное человеческое антитело, что обеспечивает его безопасность и хорошую переносимость. Профилактика Паливизумабом проводится детям, родившимся недоношенными с гестационным возрастом менее 35 недель в возрасте до 6 месяцев, доношенным и недоношенным детям с врожденными пороками сердца и бронхолегочной дисплазией в возрасте до 2-х лет, иммунодефицитными состояниями, обусловленными различными причинами. Препарат вводится внутримышечно в дозировке 15 мг/кг один раз в месяц на протяжении 5 месяцев сезона подъема РС-инфекции.

Выводы

- Наличие приступообразного кашля, задержек и остановок дыхания, вплоть до апноэ, признаков гипоксического повреждения мозга, включая впервые появившиеся судороги и угнетение сознания разной степени выраженности у детей первого года жизни требует в первую очередь исключения коклюша и респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.
- Дифференциально-диагностическими критериями при схожести клинической картины, отсутствии репризов, четких эпидемиологических данных, могут являться установленные гематологические различия: выраженный лейкоцитоз за счет лимфоцитоза, нарастающего в динамике, и тромбоцитоз при коклюше и нормоцитоз с умеренным лимфоцитозом, возможной тенденцией к тромбоцитозу при тяжелой РС-инфекции.

■ Ранним и эффективным у детей первого года жизни методом этиологической верификации, как при коклюше, так и при РС-инфекции, является ПЦР мазков из носо/ротоглотки.

■ Методом профилактики коклюша у детей первого года жизни является активная специфическая профилактика с помощью противокклюшных вакцин, максимально и своевременно охватывающих детское население, с проведением бустерной ревакцинации детям старше 4 лет и взрослым как источникам заражения непривитых младенцев, а также пассивная для профилактики РС-инфекции — с помощью специфического иммуноглобулина против респираторно-синцитиального вируса.

Литература/References:

1. Pramono R.X., S.A. Imtiaz, E. Rodriguez-Villegas. A cough-based algorithm for automatic diagnosis of pertussis. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0162128.
2. Cohen S., A. Black, A. Ross [et al.] Updated treatment and prevention guidelines for pertussis. *JAAPA*. 2014; 27(1): P. 19–25.
3. Guillot S., G. Descours, Y. Gillet [et al.] Macrolide-resistant Bordetella pertussis infection in newborn girl, France. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18(6): 966–968.
4. Басов А.А., О.В. Цвиркун, А.Г. Герасимова, А.Х. Зекореева. Проблема коклюша в некоторых регионах мира. *Инфекция и иммунитет*. 2019; 9(2): 354–362. [Basov A.A., O.V. Tsvirkun, A.G. Gerasimova, A.H. Zekoreeva. Problema koklyusha v nekotorykh regionah mira [The problem of pertussis in some regions of the world]. *Infektsiya i Immunitet*. 2019; 9(2):354–362. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-2-354-362>]
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020: 299. https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2019 godu: Gosudarstvennyy doklad. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2019: State Report]. M.: Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka, 2020:299. (In Russ.) https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2019_seb_29_05.pdf]
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021: 256. https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2020_seb_27.05.pdf [O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2020 godu: Gosudarstvennyy doklad. [On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020: State Report]. M.: Federalnaya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka, 2021:256. (In Russ.) https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/8e4/gosdoklad-za-2020_seb_27.05.pdf]
7. Бабаченко И.В., О.В. Самодова, В.А. Анохин [и др.]. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей первого года жизни. *Журнал инфектологии*. 2018; 10(3): 70–76.
8. Perk Y., Özdil M. Respiratory syncytial virus infections in neonates and infants. *Turk Pediatri Ars*. 2018; 53(2): 63–70.
9. Shi T., McAllister D.A., O'Brien K.L., et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017; 390: 946–58.
10. Caballero M.T., Polack M.T. Respiratory syncytial virus is an «opportunistic» killer (review). *Pediatric Pulmonology*. 2018 Jan; 53(5): 664–7.
11. Богданова А.В., О.В. Самодова, Н.Л. Рогушина, И.В. Щепина. Этиология респираторных вирусных инфекций нижних дыхательных путей у детей: современное состояние проблемы. *Журнал инфектологии*. 2016; 8(2): 5–9. [Bogdanova A.V., O.V. Samodova, N.L. Rogushina I.V. Schepina Etiologiya respiratornykh virusnykh infektsiy nizhnih dyihatelnykh putey u detey: sovremennoe sostoyanie problemy. *Zhurnal infekologii*. 2016; 8(2): 5–9. (In Russ.)]
12. Ровный В.Б., Ю.В. Лобзин, И.В. Бабаченко [и др.]. Клинико-эпидемиологические особенности респираторно-синцитиальной инфекции у детей разного возраста. *Журнал инфектологии*. 2013; 5(2): 76–81. [Rovnyiy V.B., Yu.V. Lobzin, I.V. Babachenko, [i dr.] Kliniko-epidemiologicheskie osobennosti respiratorno-sintsital'noy infektsii u detey raznogo vozrasta. *Zhurnal infekologii*. 2013; 5(2): 76–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2013-5-2-76-81>]
13. Бабаченко И.В., Нестерова Ю.В., Скрипченко Н.В. Клинико-лабораторные особенности коклюша у детей разных возрастных групп. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99(6): 98–104. [Babachenko I.V., Nesterova Yu.V., Skripchenko N.V. Kliniko-laboratornyye osobennosti koklyusha u detey raznykh vozrastnykh grupp. *Pediatrya*. 2020; 99(6): 98–104. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-98-104>]
14. Бабаченко И.В., Ю.В. Нестерова, Ю.Ю. Чернышова [и др.]. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинопрофилактики. *Журнал инфектологии*. 2019; 11(2): 88–96. [Babachenko I.V., Yu.V. Nesterova, Yu.Yu. Chernyshova [i dr.] Kliniko-epidemiologicheskie aspekty koklyusha u detey v usloviyakh massovoy vaksinoprofilaktiki. *Zhurnal infekologii*. 2019; 11(2): 88–96. (In Russ.) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-2-88-96>]
15. Нестерова Ю.В. Клинико-лабораторные особенности коклюша у детей в современных условиях: Автореф. дисс. ... к.м.н. СПб, 2021: 22. [Nesterova Yu.V. Kliniko-laboratornyye osobennosti koklyusha u detey v sovremennykh usloviyakh [Clinical and laboratory features of whooping cough in children in modern conditions]: abstr. PhD med. SPb, 2021:22. (In Russ.)]
16. Zheng S.Y., Q.Y. Xiao, X.H. Xie [et al.] Association between secondary thrombocytosis and viral respiratory tract infections in children. *Sc. Rep.*, 2016 March: 6:22964. DOI: 10.1038/srep22964

Статья поступила 10.11.21

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.