

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОКЛЮША У ДЕТЕЙ В УСЛОВИЯХ МАССОВОЙ ИММУНИЗАЦИИ

Я. Богвилене¹, кандидат медицинских наук,
Г. Мартынова¹, доктор медицинских наук,
И. Кутищева¹, кандидат медицинских наук,
И. Соловьева¹, кандидат медицинских наук,
М. Строганова¹, **Н. Безруких**¹,
С. Евреимова², **А. Котов**², **О. Мализиди**²

¹Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

²Краевая межрайонная детская клиническая больница №1,
Красноярск

E-mail: doc-martynova@yandex.ru

В период активной иммунизации детского населения Красноярска отмечены высокий рост заболеваемости коклюшем, преобладание среднетяжелых и тяжелых форм болезни с развитием осложнений специфического и неспецифического характера, особенно среди детей раннего возраста.

Ключевые слова: дети, коклюш, кашель, *Bordetella pertussis*, вакцинопрофилактика.

Несмотря на активно проводимую в нашей стране с 50-х годов прошлого столетия вакцинопрофилактику против коклюша, эта инфекция не теряет своей значимости. На фоне гиподиагностики коклюша ежегодно в мире регистрируется более 48,5 млн случаев заболевания, из которых 300 тыс. заканчивается летальным исходом [1, 2].

В довакцинальную эру коклюш занимал 2-е место среди детских капельных инфекций по уровню заболеваемости и 1-е — по уровню смертности (заболеваемость коклюшем составляла 428 человек на 100 тыс. населения), а в Российской империи в период с 1905 по 1909 г. показатель смертности от коклюша составлял 80,9 на 100 тыс. населения [3]. Специфическая профилактика коклюша, проводимая в нашей стране с 1959 г., отчетливо повлияла на эпидемический процесс, биологические свойства возбудителя и клиническую симптоматику. Этапы массовой иммунизации характеризовались различным уровнем охвата детей прививками против коклюша; в соответствии с этим менялась эпидемиологическая обстановка. Низкий уровень иммунизации в 90-е годы привел к росту заболеваемости коклюшем. Высокий охват прививками детей первого года жизни (>95%) в последующие годы и поддержание его на этом уровне обеспечили не только снижение заболеваемости коклюшем, но и с 2001 г. стабилизацию показателей на минимальном уровне (3,2–5,7 на 100 тыс. населения) [4].

В то же время иммунитет, индуцированный вакциной, сохраняется не более 10 лет (снижение поствакцинального иммунитета после АКДС-вакцины происходит через 7–10 лет, а после бесклеточной вакцины — через 3–5 лет). Коклюш в этих случаях протекает в легкой и стертой формах, которые диагностируются в основном ретроспективно (серологиче-

ски). После перенесенного заболевания остается более длительный иммунитет, но и он не является пожизненным, возможны повторные случаи заболевания (до 3 раз в течение жизни) [3, 5].

Необходимо отметить, что в последние годы отмечают рост числа лабораторно подтвержденных случаев коклюша среди подростков и взрослых, распространение стертых форм заболевания, а также выявление носительства бактерии *Bordetella pertussis* [1]. Исследования, проводимые НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАН, выявили ДНК *B. pertussis* в клинических образцах обследованных детей и взрослых с диагнозом острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) в 37% (1996) и 50% (2006–2009) случаев; в 7,3% (1996) и 8,3% (2006–2009) – в образцах практически здоровых детей и взрослых; у 31% (2006–2008) длительно кашляющих детей и у 78% (2006–2009) взрослых, контактировавших с больными детьми [1]. Высокие показатели регистрации ДНК *B. pertussis* у детей с клиническим диагнозом ОРВИ свидетельствуют о значительном распространении стертых форм коклюша на фоне лабораторной гиподиагностики возбудителя (бактериологическим методом клинический диагноз был подтвержден только у 30% больных). При этом почти все популяции бактерий *B. pertussis*, выявленные у практически здоровых детей и взрослых, находились в авирулентном состоянии. Переход бактерий *B. pertussis* из вирулентной фазы в авирулентную способствует персистенции и носительству его в иммунорезистентном организме и формированию исключительно антропонозного источника бактерий, в первую очередь для наиболее уязвимых новорожденных и детей в возрасте до 1 года [1].

Трудности клинической диагностики коклюша на ранних стадиях заболевания, отсутствие обследования всех длительно (>7 дней) кашляющих или его проведение на поздних сроках заболевания, а также после продолжительной антибактериальной терапии (АБТ) приводит к низкой выявляемости возбудителя инфекции. Уровень бактериологического подтверждения диагноза составляет в среднем 10–20%. Однако современные методы исследования (полимеразная цепная реакция – ПЦР) позволяют проводить раннюю диагностику заболевания и существенно облегчают постановку диагноза [4, 6]. В настоящее время возрастает роль ПЦР-исследования как быстрого (в течение 4–6 ч) метода, позволяющего обнаружить ДНК возбудителя в более поздние сроки заболевания и на фоне АБТ, при этом максимальная эффективность метода все же приходится на 1–3-ю неделю от начала заболевания; наличие в анамнезе вакцинации против коклюша не влияет на результаты ПЦР [4].

В условиях массовой вакцинопрофилактики существенно сократилось число тяжелых форм заболевания, участились случаи позднего обращения за медицинской помощью, нередко уже на фоне АБТ. При этом возросло значение серологических методов как средств поздней (ретроспективной) диагностики с использованием реакции агглютинации (РА) и иммуноферментного анализа (ИФА) [4].

Согласно официальным данным, за последние 5 лет в Российской Федерации показатель заболеваемости коклюшем колебался от 2,51 (2008) до 5,01 (2012) на 100 тыс. населения, при этом у детей до 17 лет он составлял соответственно 12,6 и 26,5 на 100 тыс. населения (увеличился более чем в 2 раза) [7, 8].

В Красноярском крае показатель заболеваемости коклюшем составлял от 1,4 (2008) до 2,4 (2012), среди детей до

17-летнего возраста – соответственно 8,4 и 14,4 на 100 тыс. населения; в 2013 г. этот показатель среди детей до 17 лет в 2013 г. возрос до 17,3 (в 1,2 раза по сравнению с 2012 г.) [9].

В Красноярске за последние годы также отмечен рост заболеваемости коклюшем среди детей: если в 2008 г. она составила 21,2, в 2012 г. – 36,9, то в 2013 г. – уже 42,7 на 100 тыс. населения.

При этом охват детей до 2-летнего возраста профилактическими прививками со своевременностью их проведения составляет 95,6% [8].

Однако несмотря на наличие специфической профилактики коклюш явно не сдает своих позиций. По-прежнему дети раннего возраста составляют группу риска по развитию тяжелых и осложненных форм заболевания, которые могут привести к летальному исходу, хотя на протяжении многих лет клиническая симптоматика коклюша хорошо изучена, правильный диагноз данной категории больных устанавливается несвоевременно, что обуславливает ошибки в лечении и существенно отражается на исходе заболевания [10, 11].

Необходимо отметить, что рост заболеваемости коклюшем среди детей Красноярска можно проследить и по числу детей, госпитализированных в инфекционный стационар ДКБ №1: в 2008 г. – 18, в 2013 г. – 31 ребенок.

Таким образом, с учетом актуальности проблемы коклюша у детей на современном этапе нами были изучены особенности эпидемиологии, клинической картины и исходов коклюша у 82 детей в возрасте от 0 до 14 лет, госпитализированных в инфекционный стационар в 2011–2013 гг. Преобладали дети первого года жизни (69,5%), четких различий по количеству детей в других возрастных группах не выявлено.

В группе детей до 1 года большинство (43,8%) составили больные 3–5 мес, а также до 2 мес жизни (29,8%). Дети 2-го полугодия жизни составили только 26,4%. Примерно одинаково распределились больные коклюшем по половой принадлежности: девочки составили 46%, мальчики – 36%. В основном (92%) это были жители Красноярска, как правило, не организованные в детские коллективы (86,6%), что вполне объяснялось их возрастом.

У 1/3 пациентов был изменен преморбидный фон: отмечены патология беременности и родов у матери (36,5%), гипоксически-ишемическое поражение ЦНС различной степени тяжести (33,0%), раннее искусственное вскармливание (39,0%), отягощенный аллергологический анамнез (10,0%).

Из перенесенных ранее заболеваний в 46,3% случаев отмечены ОРВИ, в 15,8% – кишечные, в 14,6% – бронхит, в 7,3% – ветряная оспа, в 14,6% – другие заболевания (инфекция мочевыводящих путей, скарлатина, тонзиллит и др.).

При сборе эпидемиологического анамнеза четкую связь с длительно кашляющими родственниками удалось установить у 63,4% больных. Как правило, это были родители или старшие (младшие) братья и сестры, у которых при выяснении анамнеза можно было предположить недиагностированный коклюш. У остальных детей эпидемиологический анамнез не установлен.

При изучении прививочного анамнеза было выяснено, что основную группу составили привитые дети первого года жизни (45,1%) и дети, которым вакцинация еще не проводилась, поскольку они не достигли 3 мес (23,1%). Среди вакцинированных смещение сроков иммунизации наблюдалось у 6% больных, отказ от вакцинации – у 19,6% и медицинский отвод – у 12,1%.

Учитывая особенности клинической картины заболевания, постепенное начало с появления сухого кашля на фоне нормальной температуры тела и удовлетворительного самочувствия ребенка, 69,6% пациентов поступили в стационар позднее 10-го дня с начала заболевания, только 23,2% детей были госпитализированы на 6–10-й день болезни и 7,3% — на 4–5-й день с момента появления первых симптомов инфекции.

Все дети получали лечение в амбулаторных условиях (антибактериальную, муколитическую терапию). Примерно с одинаковой частотой они были госпитализированы в стационар по направлению участкового врача или машиной скорой медицинской помощи (соответственно 42,7 и 41,5%); в 10,9% случаев больные были переведены из другого стационара, в 4,9% — доставлены самостоятельно родителями без направления.

Следует отметить, что, несмотря на некоторые трудности клинической диагностики коклюша на ранних стадиях, более чем у половины больных (56,1%) в направлении в стационар был указан диагноз «коклюш»; 20,7% детей поступили с диагнозом бронхита, 17,1% — ОРВИ и 6,1% — пневмонии.

На момент госпитализации у всех больных имелась типичная клиническая картина коклюша: наличие приступообразного кашля (95,1%) с покраснением лица, цианозом носогубного треугольника (95,1%), отхождением густой вязкой мокроты (100%), рвотой (63,4%), наличием реприз (85,4%) и спазматического апноэ (20,7%).

В основе деления коклюша по тяжести течения лежат частота и продолжительность приступов кашля и реприз, наличие признаков гипоксии, рвоты, апноэ, осложнений, а также изменений в развернутом анализе крови. Среди наблюдаемых нами больных у 68,3% отмечалось до 15–20 приступов кашля в сутки (у них диагностирована среднетяжелая форма заболевания), у 26,8% — 25 и более (тяжелая форма болезни); у 4,9% детей приступообразный кашель не наблюдался в связи с поздним поступлением в стационар.

Негладкое течение болезни имело место у 19,8% больных, из них у 10,9% был диагностирован бронхит, у 4,9% — пневмония и у 3,7% — энцефалопатия. Безусловно, среди больных с негладким течением заболевания наибольшую группу риска представляют больные первых месяцев жизни. Именно у них в большинстве случаев отмечались тяжелая форма заболевания (64%) и его негладкое течение (50%).

Всем детям в стационаре проводили комплексное лабораторное обследование, включавшее развернутый анализ крови в динамике, двукратное бактериологическое исследование слизи, взятой с задней стенки глотки, ПЦР, а также РА.

Изменения в развернутом анализе крови характеризовались лейкоцитозом и лимфоцитозом разной степени выраженности: при среднетяжелых формах заболевания отмечалось увеличение количества лейкоцитов до $20,0 \cdot 10^9/\text{л}$, при тяжелых формах болезни — до $25,0 \cdot 10^9/\text{л}$, лимфоцитоз при этом достигал 70–80%.

Бактериологический метод, считавшийся «золотым стандартом» лабораторной диагностики, не дал ни одного положительного результата за последние 3 года. В РА диагностический титр антител (1:80 и выше) был обнаружен лишь у 47,5% детей. Метод ПЦР оказался наиболее информативным, высокочувствительным и специфичным — с его помощью были расшифрованы 79,7% случаев коклюша.

Все дети, находившиеся на лечении в стационаре, получали комплексную этиотропную и патогенетическую те-

рапию. Среди этиотропных препаратов, учитывая среднетяжелые и тяжелые формы заболевания, назначали препараты из группы цефалоспоринов III поколения (цефотаксим — 41,4%, цефтриаксон — 58,2% больных). Почти половине детей с тяжелыми формами заболевания (45,4%) требовалось назначение комбинированной АБТ (цефтриаксон + амикацин). Все пациенты получали противокашлевые, муколитические препараты, эуфиллин *per os*. Назначение глюкокортикостероидов потребовалось 46,2% больным, реланиум перед дневным и ночным сном получали 20,7% пациентов. Лечение в условиях реанимационного отделения за последние 3 года проходили 7,3% детей с тяжелыми формами заболевания.

На фоне проводимой терапии исчезновение приступов спазматического кашля в основном происходило на 7–10-е сутки с момента госпитализации (69,6%), у 5,2% больных — на 14–15-е и у 18,2% — на 5 сутки. У большинства детей (58,9%) апноэ купировано к 4–5-му дню госпитализации, у 23,5% — к 6–7-му, у остальных (17,6%) — к 9–10-му дню. Исчезновение рвоты после приступа кашля отмечено у большинства детей (42,3%) к 4–5-му дню с начала лечения, у 26,9% — на 2–3-й день и у 20,8% — на 6–7-и сутки. Нормализация показателей крови к моменту выписки из стационара произошла у всех больных, кроме 7 человек, выписанных раньше положенного срока. 91,5% детей выписаны из стационара с выздоровлением, остальные 8,5% — с улучшением (по настоянию родителей под расписку).

Пребывание больных в стационаре в основном составляло 16 дней (46,3%), в течение 10 дней получали лечение в стационаре 43,9% больных и лишь у 9,8% пациентов длительность госпитализации составила 22 дня.

Таким образом, несмотря на проводимую вакцинопрофилактику, заболеваемость коклюшем до настоящего времени остается высокой. По-прежнему у детей лидируют среднетяжелые и тяжелые формы, с нередким развитием как специфических, так и неспецифических осложнений, требующих проведения интенсивной терапии. Актуальной является и ранняя диагностика коклюша на основании комплексного подхода с использованием современных методов лабораторной диагностики. И все же глобальным решением проблемы являются вакцинация — уже известными вакцинами, а также разработка новых, улучшенных вакцин, и, кроме того, оптимизация Национального календаря профилактических прививок.

Литература

1. Медведков А.Ю., Аляпкина Ю.С., Синяшина Л.Н. и др. Распространенность стертых форм коклюша и анализ фазовых состояний бактерий *Bordetella pertussis* // Детские инфекции. — 2010; 4: 19–22.
2. Таранушенко Т.Е., Емельянчик Е.Ю., Мартынова Г.П. и др. Европейский конгресс педиатров: EUROPAEDIATRICS-2009 // Сиб. мед. обозрение. — 2010; 1: 114–6.
3. Ольховиков А.И. Коклюш: прошлое, настоящее, будущее // Уральский мед. журнал. — 2013; 6: 15–8.
4. Диагностика коклюша и паракоклюша. Методические рекомендации МР 3.1.2.0072-13.
5. Краснова Е.И., Панасенко Л.М., Кузнецова В.Г. Эволюция коклюша в Новосибирске // Детские инфекции. — 2010; 2: 15–8.
6. Панасенко Л.М., Краснова Е.И., Васюнина А.В. Коклюш у детей // Лечащий врач. — 2011; 10: 55–9.
7. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь–декабрь 2008 г. // Детские инфекции. — 2009; 1: 3.
8. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь–декабрь 2012 г. // Детские инфекции. — 2013; 1: 3.

9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Красноярском крае в 2013 году: Государственный доклад. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Красноярскому краю, 2014; 274 с.

10. Петрова М.С., Попова О.П., Борисова О.Ю. и др. Коклюш у детей раннего возраста // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2012; 6: 19–24.

11. Лобзин Ю.В., Бабченко И.В., Шамшева О.В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика коклюша у детей первых месяцев жизни // Детские инфекции. – 2011; 4: 4–9.

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF PERTUSSIS IN CHILDREN DURING MASS IMMUNIZATION

Ya. Bogvilene¹, Candidate of Medical Sciences; **G. Martynova¹**, MD; **I. Kutishcheva¹**, Candidate of Medical Sciences; **I. Solovyeva¹**, Candidate of Medical Sciences; **M. Stroganova¹**; **N. Bezrukikh¹**, **S. Evreimova²**, **A. Kotov²**, **O. Malizidi²**

¹Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

²Territorial Interdistrict Children's Clinical Hospital One, Krasnoyarsk

During active immunization of the pediatric population of Krasnoyarsk, there was a high rise in the incidence of pertussis and a preponderance of its moderate and severe forms with the development of specific and nonspecific complications among infants in particular.

Key words: children, pertussis, cough, Bordetella pertussis, vaccination.

до 35 мкмоль/сут, дискриминанты ван де Калсейде до 3 – большим назначали комбинированный оральный контрацептив (КОК) с антиандрогенным эффектом; при повышении, кроме того, уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) до 12,90 мкЕД/мл и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР1) до 361,04 нг/мл – КОК с антиандрогенным эффектом и метформин или только метформин.

При снижении в крови уровня эстрадиола до 140 пмоль/л и повышении концентрации ЛГ до 7 мМЕ/мл, ДГЭА-С – до 4 ммоль/л, 17-гидроксипрогестерона (17-ОНП) – до 4 нмоль/л, тестостерона – до 4 нмоль/л, повышении в моче уровня Ап – до 17 мкмоль/сут, Et – до 17 мкмоль/сут, 11-Keto-Ап – до 2,5 мкмоль/сут, 11-Keto-Et – до 2,5 мкмоль/сут, 17-КС – до 50 мкмоль/сут и дискриминанты ван де Калсейде до 3 – назначали глюкокортикостероид метипред.

При снижении в крови уровня ПССГ до 34,27 пкг/мл, повышении концентрации ЛГ до 15 мМЕ/мл, ДГЭА-С – до 6,82 мкмоль/л, 17-ОНП – до 4 нмоль/л и повышении в моче уровня Ап до 19,5 мкмоль/сут, Et – до 16 мкмоль/сут, ДГЭА – до 7 мкмоль/сут, 17-КС – до 45 мкмоль/сут и дискриминанты ван де Калсейде до 3,5 – КОК с антиандрогенным эффектом и метипред, а при таких же показателях с повышением в крови уровня пролактина до 750 МЕ/мл и снижении содержания эстрадиола до 95,48 пкг/мл в крови – каберголин.

Приводим клинические наблюдения.

1. Больная С., 28 лет, обратилась к врачу-дерматовенерологу с жалобами на высыпания на коже лица, которые прогрессируют при стрессовых ситуациях.

Высыпания впервые отметила в возрасте 22 лет; обращалась с этим в районный кожно-венерологический диспансер (КВД), где ей неоднократно назначали препараты для наружного лечения акне (эритромицин, азелаиновую кислоту, бензоилпероксид). Проводимое лечение давало незначительный и временный эффект.

Акне у родителей не наблюдалось, однако со слов больной, акне есть у родной сестры. При сборе гинекологического анамнеза установлено: менархе с 13 лет, до 20 лет менструации регулярные, далее интервалы между менструациями увеличились; с 24 лет отмечаются явления олигоменореи. Беременностей и родов не было.

Осмотр дерматолога: кожный процесс носит ограниченный характер, располагается на коже лица в области щек и подбородка, представлен множественными закрытыми и открытыми комедонами (>50), папулами, глубокими пустулами и единичными узлами.

На 5-й день менструального цикла: ЛГ – 17,32 мМЕ/мл, ФГ – 4,58 мМЕ/мл, эстрадиол – 95,48 пкг/мл, тестостерон – 3,15 нмоль/л, ДГЭА-С – 6,82 мкмоль/л, ПССГ – 34,27 пкг/мл, пролактин – 989,54 МЕ/мл, 17-ОНП – 4,11 нмоль/л, ИФР1 – 332,37 нг/мл, гормоны щитовидной железы без отклонений. Заключение: гиперпролактинемия, инсулинорезистентность.

Изменения в стероидном профиле мочи характеризовались повышением уровня Ап до 20,34 мкмоль/сут, Et до 16,96 мкмоль/сут, ДНЕА – 7,33 мкмоль/сут, выраженным повышением суммы 17-КС – до 46,58 мкмоль/сут, дискриминанты ван де Калсейде – до 3,94. Заключение: смешанная форма гиперандрогении.

На основании данных осмотра и обследования поставлен диагноз: акне средней степени тяжести.

Для этиотропного лечения в течение 1 года применялся препарат, содержащий каберголин, в дозе 0,5 мг в неделю (по ½ таблетки во время еды в понедельник и четверг).

В результате проводимой терапии индекс терапевтического эффекта достиг 88,89% (значительное улучшение).

Переносимость терапии была хорошей. Побочные явления от приема каберголина наблюдались в сроки 2 мес лечения у отдельных больных и проявлялись легким головокружением, и ортостатической гипотензией. Отмены препарата не потребовали.

Лабораторное обследование после лечения: применение препарата, содержащего каберголин, способствовало нормализации гормонального статуса, что проявлялось снижением следующих показателей: ФСГ – до 3,47 мМЕ/мл; ЛГ – до 6,35 мМЕ/мл ($p < 0,05$); тестостерона – до 3,87 нмоль/л; ДГЭА-С – до 3,48 ммоль/л; пролактин – до 365,39 МЕ/мл; 17-ОНП – до 3,14 нмоль/л; ИРИ – до 7,56 мкЕД/мл и ИФР1 – до 226,35 нг/мл. Установлено увеличение содержания эстрадиола – до 112,36 пкг/мл и ПССГ – до 57,06 пкг/мл.

Проводимое лечение способствовало нормализации показателей СП и проявлялось снижением Ап до 13,69 мкмоль/сут, Et – до 10,12 мкмоль/сут, суммы 17-КС – до 25,36 мкмоль/сут и дискриминанты ван де Калсейде – до 1,59. Остальные показатели не изменялись.

Таким образом, применение препарата, содержащего каберголин, способствовало разрешению акне, нормализации показателей гормонального статуса и стероидов мочи с устранением явлений гиперпролактинемии и инсулинорезистентности.

2. Больная С., 26 лет, обратилась к дерматовенерологу с жалобами на высыпания на коже лица, которые увеличивались при стрессовых ситуациях и перед менструацией.

Высыпания впервые отметила в возрасте 16 лет, по поводу чего обращалась к дерматологам; ей неоднократно назначали препараты для наружного лечения акне (ретиноиды и бензоилпероксид). Проводимое лечение оказывало незначительный и временный эффект. При выяснении семейной предрасположенности отмечено отсутствие акне у родителей. При сборе гинекологического анамнеза установлено: менархе с 14 лет – нерегулярные, обильные и болезненные. Беременностей и родов не было.

Осмотр дерматолога: кожный процесс носит ограниченный характер, располагается на коже лица в области щек и подбородка, представлен множественными закрытыми и открытыми комедонами (>50), папулами.

На 5-й день менструального цикла: ЛГ – 16,92 мМЕ/мл, ФСГ – 6,38 мМЕ/мл, эстрадиол – 182,75 пкг/мл, тестостерон – 4,21 нмоль/л, ИФР1 – 361,04 нг/мл, содержание других стероидов крови и гормонов щитовидной железы без отклонений.

Изменения в стероидном профиле мочи характеризовались повышением уровня Ап до 20,46 мкмоль/сут, Et – до 11,26 мкмоль/сут, и выраженным повышением суммы 17-КС – до 35,95 мкмоль/сут и дискриминанты ван де Калсейде – до 3,72.