



Библиотека
врача-специалиста

Инфектология

О.П. Попова, Л.Н. Мазанкова,
М.С. Бляхер, Т.А. Скирда

Коклюш у детей



Москва
ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
2020

СОДЕРЖАНИЕ

Участники издания	4
Список сокращений и условных обозначений.	5
Введение	6
Историческая справка	8
Этиология	13
Эпидемиология	14
Патогенез	15
Клиническая картина	19
Осложнения коклюша	28
Лабораторная диагностика.	31
Дифференциальная диагностика	35
Лечение	37
Специфическая профилактика	46
Заключение.	49
Глоссарий	50
Список литературы	52

ИСТОРИЧЕСКАЯ СПРАВКА

Первые упоминания о коклюше встречаются в XV в., когда в 1578 г. Guillaume de Baileu была описана эпидемия коклюша с большой смертностью в Париже. Название этой инфекции произошло от французского слова *coq*, которое переводится как «петух», так как шумный вдох после приступа кашля у больного коклюшем напоминает крик петуха.

Клиническая картина коклюша достаточно полно представлена позже, в XVIII–XIX вв., Sudenham в Англии и Trousseau во Франции, Н.М. Максимович-Амбодиком и С.Ф. Хотовицким в России. В книге «Лекции об острых инфекционных болезнях» 1903 г. издания Н.Ф. Филатов писал: «Чем младше ребенок, тем опаснее для него коклюш. Так, в первые 3 мес жизни умирают 50% детей, от 6 до 12 мес — 30% детей, заболевших коклюшем». Арман Труссо, французский педиатр XIX в., утверждал, что если кашель при коклюше повторяется более 60 раз в сутки, то ребенок непременно умрет от коклюша или какого-либо осложнения. Подробная характеристика этой инфекции дана в монографиях М.Г. Данилевича (1936) и профессора А.Д. Швалко (1962, 1974).

До введения вакцинации против коклюша в 1959 г. эта инфекция занимала одно из первых мест среди причин детской заболеваемости и смертности. Многолетний опыт проведения иммунопрофилактики коклюша показал значительные преимущества данного мероприятия. Уже в первые 5–6 лет применения вакцины было достигнуто десятикратное снижение заболеваемости, облегчилось клиническое течение (рис. 1).

Влияние специфической профилактики коклюша на динамику заболеваемости стало заметным и бесспорным в последующие годы, когда прослеживалось стабильное ежегодное уменьшение числа заболевших, снижение смертности от коклюша. Это послужило основанием для оптимистического прогноза: высказывалось мнение о возможности снижения заболеваемости до единичных случаев к 1970–1971 гг. и переходу к следующему этапу ликвидации коклюша при условии достижения 90% охвата прививками детей до пятилетнего возраста. Во всех исследованиях, посвященных анализу эпидемиологической обстановки в 1960-е гг., справедливо отмечалось положительное влияние специфической профилактики на тяжесть течения болезни, снижение уровня

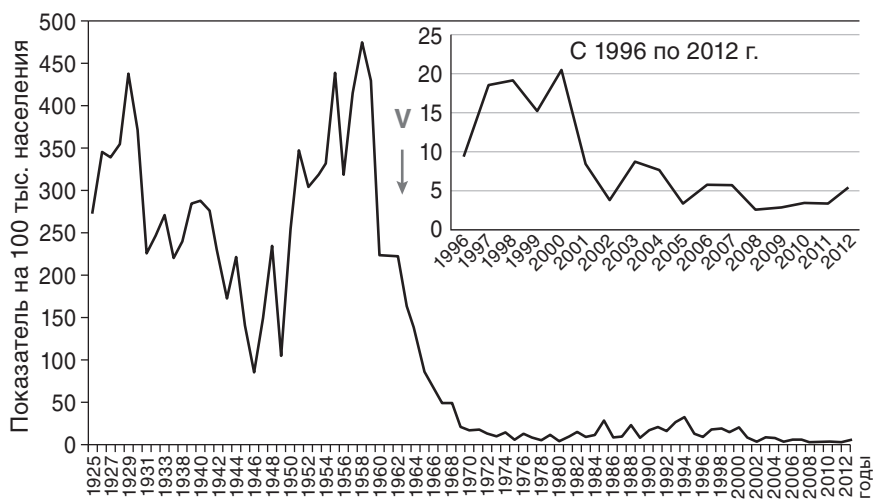


Рис. 1. Заболеваемость коклюшем в Российской Федерации (1925–2012)

заболеваемости, сдвиги в возрастной структуре заболевших. Показано также изменение цикличности коклюша: периодические подъемы заболеваемости наблюдались реже и характеризовались более низким уровнем.

Кроме того, 1970-е гг. характеризовались отчетливыми положительными сдвигами в эпидемиологии и клинической картине коклюша. Уменьшение тяжести клинических проявлений коклюша к концу 1970-х гг. было обусловлено не только иммунизацией, но и изменением биологических свойств коклюшного микроба. Результаты микробиологического мониторинга свидетельствовали, что повсеместно произошла смена серологического варианта 1,2,3 на 1,0,3 (Кузнецова Л.С., 1979; Сигаева Л.А., Петрова М.С., 1978). Процесс смены серовара 1,2,3 на 1,0,3 был зафиксирован в г. Москве начиная с середины 1960-х гг. Так, если среди штаммов, выделенных в 1967–1968 гг., *B. pertussis* 1,2,3 и 1,0,3 определялись практически в равном соотношении (48 и 44%), то в 1970–1977 гг. большинство штаммов (61,8%) принадлежало серовару 1,0,3, а в последующие годы (1977–1978) на их долю приходилось уже 92,6–93,1%. Удельный вес больных, выделивших *B. pertussis* 1,2,3 в эти годы, не превышал 6,9–7,4%. Изучение биологических свойств циркулирующих штаммов выявило и определенные изменения вирулентных и токсических свойств, свидетельствовавшие

об их уменьшении в конце 1970-х гг. по сравнению с 1967–1968 гг. в 2 раза. В этих же исследованиях было показано, что штаммы серологического варианта 1,0,3 в большинстве своем менее вирулентны, чем штаммы 1,2,3.

Резкое снижение числа привитых детей до 30–40% либо полный отказ от вакцинации в некоторых зарубежных странах (таких как Великобритания, Япония, Федеративная Республика Германия, Исландия, Норвегия) и в нашей стране в конце 1970-х — начале 1980-х гг. привели к росту заболеваемости и развитию эпидемий коклюша, сопровождающихся увеличением числа смертных случаев. В нашей стране увеличение медицинских отводов от вакцинации в сочетании с развернувшейся полемикой о вреде вакцинации против коклюша существенно отразилось на прививочной работе. Возросли отказы родителей от проведения профилактических прививок, что привело к значительному сокращению привитых против коклюша детей. Вышеперечисленное создало условия для роста заболеваемости в 1980–1990-е гг. с более высокими периодическими подъемами заболеваемости, ростом очаговости в детских учреждениях и вовлечением в эпидемический процесс детей всех возрастных групп и взрослых. Наибольшие показатели заболеваемости начали регистрироваться среди детей первого года жизни, что приблизило возрастную структуру заболеваемости к допрививочному периоду. Снижение охвата детей прививками привело к накоплению неиммунного контингента, что в конечном счете послужило причиной роста тяжести болезни, так как болели коклюшем преимущественно непривитые дети. На фоне высокого удельного веса непривитых детей произошел также значительный рост очаговости: в 50% очагов зарегистрировано от 5 до 12 больных коклюшем.

В конце 1980-х гг., как и в прежние годы, в циркуляции преобладал серотип 1,0,3 коклюшного микроба, который составлял среди выделенных штаммов 93,8%, а на долю сероварианта 1,2,3 приходилось 6,2%. Постоянное слежение за биологическими свойствами циркулирующих штаммов возбудителя коклюша, проводимое в лаборатории эпидемиологии коклюша МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, выявило увеличение токсичности штаммов коклюшного микроба в 1980-х гг. по сравнению с 1970-ми гг. Так, в отличие от 1970-х гг., когда высокотоксичные штаммы не выделялись от больных коклюшем, в 1980-е гг. удельный вес таких штаммов составил 7,4–8,3%. Выявлена тенденция к росту числа среднетоксичных штаммов, которые в 1977–1998 гг. выделялись в 55,6%, в 1980–1981 гг. — в 66,7%, в 1983–1984 гг. — в 77,8%

и в 1987–1988 гг. — в 80% случаев. Удельный вес слаботоксичных штаммов уменьшился с 45,4 до 14,8%. Таким образом, многолетние исследования, проводимые в лаборатории, подтвердили возможность изменения токсических свойств возбудителя коклюша в зависимости от условий циркуляции.

Соответственно сложившейся в 1980-е гг. неблагоприятной эпидемиологической обстановке, когда сдерживающее влияние специфической профилактики ослабело, произошли изменения тяжести инфекции, рост манифестных форм. Следовательно, подъем заболеваемости коклюшной инфекцией в странах, отказавшихся от вакцинации, явился главным и решающим аргументом в разрешении многолетней дискуссии ученых многих стран: стало очевидно, что вред здоровью ребенка, наносимый коклюшем, значительно превышает возможность риска поствакцинальных осложнений.

Начало 1990-х гг. характеризовалось кратковременным снижением заболеваемости коклюшем в России. Очередной подъем заболеваемости регистрировали на фоне существенного уменьшения иммунной прослойки. В 1995 г. показатель охвата детей прививками против коклюша по Российской Федерации составил 57,9%. Резкий подъем заболеваемости коклюшем в начале 1990-х гг. вновь сопровождался изменением соотношения серотипов циркулирующих штаммов *B. pertussis*. В большинстве регионов страны отмечалось увеличение доли серотипа 1,2,3 коклюшного микроба (в Москве в 1995 г. — в 33% случаев, в 1996 и 1997 гг. — в 73 и 98% соответственно). Это нашло отражение в росте числа манифестных форм болезни, особенно тяжелых, с развитием угрожающих жизни осложнений.

С середины 1990-х гг. в нашей стране активизировалась работа по вакцинопрофилактике, охват вакцинацией детей в возрасте 12 мес и ревакцинацией к 4 годам неуклонно увеличивался, составляя 95,6 и 97,0% соответственно. Несмотря на успехи вакцинопрофилактики как в России, так и в других странах мира, окончательно решить проблему снижения заболеваемости коклюшной инфекцией не удалось. В ряде стран Европы и Америки (Франции, Италии, Германии, Финляндии, Нидерландах, Норвегии, Швеции, Соединенных Штатах Америки, Канаде, Австралии) подъем заболеваемости коклюшем отмечался несмотря на повсеместную вакцинацию с высоким охватом детей декретированного возраста (85–95%). Сохранялись основные эпидемиологические закономерности коклюша: периодичность, сезонность, очаговость.

Научные исследования, посвященные в 1990-е гг. мониторингу биологических свойств коклюшного микроба, были направлены на изучение генотипических свойств возбудителя. В работах авторов Соединенных Штатов Америки, различных стран Европы (таких как Нидерланды, Франция, Италия, Финляндия) указывалось на их изменение с середины 1980-х гг., отличие типа дезоксирибонуклеиновой кислоты циркулирующих штаммов от довакцинальных, а также от штаммов, используемых при производстве вакцины.

Эпидемическая ситуация в России в 2000-е гг. характеризовалась тем, что продолжали наблюдаться очередные подъемы заболеваемости, причем на фоне высокого охвата профилактическими прививками: вакцинации в 12 мес — 96,3%, ревакцинации в 24 мес — 96,5% детей. Клинические наблюдения свидетельствовали о росте тяжести течения коклюша у детей в возрасте до 1 года. Наряду с этим важной особенностью коклюша в 2000-е гг. явилось активное вовлечение в эпидемический процесс детей старшего возраста, что убедительно подтверждало утрату поствакцинальной защиты в этой возрастной группе.

Принимая за основу положение, что в основе изменения биологических свойств коклюшного микроба лежат изменения генотипических свойств, в 2000-е гг. были продолжены молекулярно-генетические исследования коклюшного микроба. Мониторинг штаммов *B. pertussis*, представленный в 2000-е гг. различными авторами (Н.Н. Курова, О.Ю. Борисова), выявил особенности распространения и различия в генетической структуре штаммов, циркулирующих в различные периоды эпидемического процесса коклюшной инфекции. Выявлены данные об особенностях структуры генов, свидетельствующие об увеличении функциональной значимости детерминант патогенности, кодируемых ими, в последние годы. Так, значимые изменения, произошедшие в промоторной (ptxP) области, приводят к увеличенной продукции коклюшного токсина, а в генах детерминант адгезии и колонизации *rnp*, *fim3* и *tcfA* произошли не только множественные, но и функционально значимые мутационные изменения, оказывающие влияние на прикрепление возбудителя к поверхности чувствительного эпителия и запуск инфекционного процесса. Было показано, что современная популяция *B. pertussis*, характеризующаяся новыми, «невакцинными» аллелями основных генов патогенности, может способствовать развитию тяжелых форм болезни. В результате клинико-микробиологических сопоставлений была подтверждена зависимость симптомокомплекс-

са, тяжести течения коклюшной инфекции от генотипов *B. pertussis* (Попова О.П., 2012).

Таким образом, антигенные различия между вакцинными штаммами и клиническими изолятами, наблюдаемые первоначально в Нидерландах и Финляндии, согласовывались с концепцией об эволюции возбудителя коклюша под влиянием вакцинопрофилактики и были подтверждены исследователями различных стран. Наряду с этим была еще раз доказана взаимосвязь биологических свойств коклюшного микроба и клинической картины коклюша, основанная уже на изучении генотипических свойств возбудителя. Анализ клинико-эпидемиологических и микробиологических аспектов эволюции коклюша у детей свидетельствует, что разные этапы массовой иммунопрофилактики характеризовались различным охватом детей прививками против коклюша и в соответствии с этим менялись эпидемиологическая обстановка и клиническая картина коклюша.

ЭТИОЛОГИЯ

Возбудителем коклюша является *Bordetella pertussis*, открытая в 1906 г. граммотрицательная гемолитическая палочка, неподвижная, не образующая капсул и спор. Коклюшный микроб неустойчив во внешней среде, быстро погибает под воздействием повышенной температуры, прямого солнечного света, высушивания и различных дезинфицирующих средств.

В эксперименте коклюшная палочка патогенна для обезьян, котят и белых мышей, однако она не воспроизводит у этих животных клиническую картину, типичную для человека.

Этиологические аспекты коклюша предусматривают современное представление об антигенной структуре коклюша, основных факторах патогенности, которые играют определенную роль на различных стадиях развития инфекции. Коклюшная палочка образует экзотоксин, коклюшный токсин (лимфоцитозстимулирующий или гистаминсенсibiliзирующий фактор), имеющий основное значение в патогенезе и обладающий системным воздействием (гематологическим и иммуносупрессивным). Коклюшный токсин обладает высокой иммуногенностью, в инактивированной форме включен в состав всех бесклеточных вакцин. Определение антител к коклюшному токсину методом ИФА применяется для диагностики коклюша и контроля за эффективностью вакцинации.

В антигенную структуру коклюшной палочки также входят: филаментозный гемагглютинин, пертактин и протективные агглютиногены (способствуют бактериальной адгезии и колонизации); аденилатциклаза-гемолизин (комплекс экзофермента аденилатциклазы, которая катализирует образование циклического аденозинмонофосфата, с токсином гемолизином, наряду с коклюшным токсином обуславливает развитие характерного спазматического кашля); трахеальный цитотоксин (повреждает эпителий клеток дыхательных путей, при этом нарушается мукоцилиарный индекс, первая линия защиты, что способствует колонизации возбудителя; с другой стороны, создаются условия для реактивации эндогенной бактериальной микрофлоры); дермонекротоксин (обладает вазоконстрикторной активностью); липополисахарид (обладает свойствами эндотоксина).

Возбудитель имеет восемь агглютиногенов, ведущими являются 1, 2, 3. Агглютиногены — полные антигены, к которым в процессе заболевания образуются антитела (агглютинины, комплементсвязывающие). В зависимости от наличия ведущих агглютиногенов выделяют четыре серотипа коклюшной палочки (1, 2, 0; 1, 0, 3; 1, 2, 3 и 1, 0, 0). Серотипы 1, 2, 0 и 1, 0, 3 чаще выделяют от привитых, больных с легкими и атипичными формами коклюша, серотип 1, 2, 3 — от непривитых больных с тяжелыми и среднетяжелыми формами.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Источником инфекции являются больные (дети и взрослые) как с типичными, так и с атипичными формами. Больные с атипичными формами коклюша представляют особую эпидемиологическую опасность, так как эти формы, как правило, не диагностируются. Механизм передачи — капельный, путь передачи возбудителя — воздушно-капельный. Коклюшный микроб распространяется от источника инфекции на 2,0–2,5 м. Передача возбудителя через предметы ухода практического значения не имеет. Заражение возможно при тесном и длительном контакте. Риск инфицирования для окружающих особенно велик в продромальном периоде заболевания и начале периода спазматического кашля, далее постепенно снижается. К 25-му дню от начала заболевания больной, как правило, становится незаразен. Восприимчивость к коклюшу высокая, особенно у непривитых детей раннего возраста. Индекс контагиозности колеблется от 0,7 до 1,0.

Поддержание циркуляции *Bordetella* обеспечивает сохранение основных эпидемиологических закономерностей коклюша, таких как:

- ▶ периодичность (повышение заболеваемости коклюшем каждые 2–3 года);
- ▶ сезонность (осенне-зимняя);
- ▶ очаговость (преимущественно в школах).

Возрастная структура характеризуется сохранением высокой заболеваемости детей до 1 года и ростом удельного веса школьников. Нередки заболевания среди взрослых. По наблюдениям, проведенным в очагах, частота заболеваний взрослых составляет до 23,7%.

Особенностью коклюша в последние годы является сохранение основных эпидемиологических закономерностей на фоне высокого охвата детского населения прививками, который колеблется в пределах 95–97%.

После перенесенного коклюша формируется стойкий пожизненный иммунитет, повторные случаи заболевания возможны у лиц с иммунологическими нарушениями.

Летальность в настоящее время низкая, однако риск ее сохраняется у новорожденных и недоношенных детей, а также у больных с врожденными инфекциями.

ПАТОГЕНЕЗ

Входными воротами является слизистая оболочка верхних дыхательных путей. Коклюшные микробы распространяются бронхогенным путем, достигая бронхиол и альвеол.

Бактериемия для больных коклюшем не характерна.

В развитии коклюшной инфекции выделяют три стадии, ведущую роль в которых играют разные факторы патогенности.

- ▶ Адгезия, в которой участвуют пертактин, филаментозный гемагглютинин, агглютиногены.
- ▶ Локальное повреждение, основными факторами которого являются трахеальный цитотоксин, аденилатциклаза-гемолизин и коклюшный токсин.
- ▶ Системные поражения под действием коклюшного токсина. В структуре системных поражений при коклюше доминируют:
 - ▶ расстройство центральной регуляции дыхания;
 - ▶ нарушение функции внешнего дыхания с развитием спастического состояния дыхательных путей в сочетании с продуктивным