

О. А. Гаврилова

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ КОКЛЮША И ПОДХОДЫ К ЕГО ТЕРАПИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Одной из наиболее распространенных среди всех вакциноуправляемых инфекций детского возраста до настоящего времени остается коклюш – острое инфекционное заболевание, сопровождающееся приступообразным кашлем.

Актуальность проблемы коклюшной инфекции обусловлена не только уровнем заболеваемости, но и увеличением доли подростков (в том числе призывного контингента) и взрослых в ее структуре.

В статье приведены данные об особенностях клинического течения коклюша на современном этапе, а также эволюции подходов к его терапии. Вместе с тем, в условиях эволюции коклюшной инфекции, клинические проявления заболевания приобрели некоторые особенности.

Ключевые слова: коклюш, кашель, лечение.

O. A. Gavrilova

THE SPECIFICITY OF A CLINICAL COURSE OF PERTUSSIS AND APPROACHES TO ITS THERAPY

One of the most common among all vaccine – controlled infections of childhood is pertussis – an acute infectious disease accompanied by an attack-like cough.

The urgency of the problem of pertussis infection is due not only to the level of morbidity, but also to the increase in the share of adolescents and adults in its structure.

The article presents data on the features of the clinical course of pertussis at the present stage, as well as the evolution of approaches to its therapy. Scientific studies on the clinical manifestations of whooping cough a little.

However, in the evolution of pertussis infection, clinical manifestations of the disease have acquired some features.

Key words: pertussis, cough, treatment of the pertussis.

Согласно официальным статистическим данным, в последние годы в Республике Беларусь наблюдается увеличение заболеваемости детского населения коклюшем, а также изменение возрастной структуры заболевших детей. Несмотря на вакциноуправляемость инфекцией, наблюдается подъем заболеваемости детского населения с 8,6 на 100 тыс. детского населения в 2000 г. до 24,7 на 100 тыс. детского населения в 2017 г. Вместе с тем, в условиях эволюции коклюшной инфекции, клинические проявления заболевания приобрели некоторые особенности.

Анализируя клинические проявления коклюша у детей, отдельные учёные отмечают, что клиническая картина изменилась также в возрастной группе до года, причем утяжеление течения болезни связывают с рядом факторов – возраст, отсутствие вакцинации, недоношенность, коинфекция и др. [30]. Судить об этом достаточно трудно в связи с различиями в оценке степени тяжести течения коклюша в разных странах. Опосредованную возможность данной характеристики предоставляют сведения о госпитализированной заболеваемости, так как госпитализируются, практически во всех странах, не все заболевшие коклюшем, а только – в случаях тяжёлого течения заболевания. В стационарах Австралии, например (2009–2010 гг.), пациентов с тяжелыми формами заболевания – 38,3%, из них в 54,3% случаев – это дети в возрасте до 2-х месяцев. В оценке тяжести течения коклюша у новорождённых иногда применяют, для особо тяжёлых случаев заболевания, понятия «злокачественный», «фатальный» [21].

Однако, в связи с возрастанием в последние годы доли подростков и взрослых среди заболевших коклюшем, появилось значительное число лиц, у которых заболевание протекает атипично.

В силу сглаженности проявлений и отсутствия классических симптомов, коклюш у подростков и взрослых часто диагностируется с большим опозданием, а заболевшие становятся активными источниками инфекции. Запоздалую диагностику коклюша в старших возрастных группах связывают не только с изменением клинической картины заболевания, но и со снижением настороженности врачей в отношении данного заболевания. Эту причину ученые выдвигают как одну из определяющих в низких цифрах официальных данных о заболеваемости коклюшем в ряде стран, в том числе – с высоким уровнем экономического развития. Результаты исследований говорят о необходимости повсеместного усовершенствования учебных программ для улучшения подготовки и переподготовки врачей практически всех специальностей по вопросам дифференциальной диагностики коклюша с нетипичным течением и в старших возрастных группах.

При изучении клинического течения коклюша в ряде работ отмечают, что болезнь достаточно часто диагностируется у привитых. Доказано, что заболевание у вакцинированных протекает легче [14]. Выявлено, что прививки снижают тяжесть течения заболевания, но оказывают незначительное влияние на частоту кашля [32]. Длительность кашля также больше среди непривитых [19]. В популяциях с высоким уровнем охвата прививками достаточно частым начальным симптомом заболевания является одышка, на которую не всегда обращают внимание, и диагноз коклюша ставится с опозданием [33].

Опубликованы работы, посвящённые особенностям отдельных симптомов коклюша. Чаще изучается характер кашля, который называют «захлебывающимся», «кашлем с гиканьем» [22, 20]. Отмечается, что коклюш у взрослых харак-

теризуется длительным, иногда его называют «100-дневным», сухим кашлем, который может сопровождаться хрипотой [25]. О коклюше, как возможной причине осиплости голоса у взрослых, говорится в ряде работ [35]. Сегодня разработаны специальные машинные технологии для программного обеспечения распознавания характерных кашлевых звуков, которые, более чем в 90% случаев, по данным авторов, могут отличить кашель больного коклюшем [29].

Углубленные исследования обнаруживают, что заболевшие коклюшем являются «коинфицированными респираторными вирусами» в 42,1% случаев [27]. Микст-инфекции всегда способствуют нарастанию частоты и тяжести приступообразного кашля, что ведет к усилению гипоксии, появлению интоксикации, частому развитию бронхо-легочных осложнений и в конечном итоге приводит к волнообразному, затяжному течению болезни [4, 10].

Осложнения коклюшной инфекции зависят от возраста заболевших, наличия прививок и многих других факторов [12]. Тяжёлые осложнения коклюша наблюдаются, как правило, у непривитых детей. Публикаций об осложнениях немного. Имеются данные об энцефалопатии [26], некротическом энтероколите [23]. Тяжело, с осложнениями, протекает коклюш у недоношенных детей с генетически обусловленными нарушениями комплемента [28].

Процесс реконвалесценции у взрослых и детей также протекает по-разному. После перенесенного коклюша взрослые гораздо медленнее восстанавливают толерантность к физической нагрузке [36].

Помимо клинического аспекта, актуальность проблемы коклюшной инфекции объясняется и особенностями лечения, влияющими на тяжесть течения инфекции и длительность инфекционного периода.

До начала XX века врачи относили коклюш к неврозам, лечили «ограждением больных от суровой погоды», «укрепляющим питанием», хинином и антипирином (Энцикл, 1895). Во многом эти принципы сохранились. Заболевшим коклюшем рекомендуют длительные прогулки на свежем воздухе, особенно вблизи водоемов, охранительный режим.

Изменения в подходы к лечению коклюша внесли антибактериальные препараты. Они не обладают возможностью радикального воздействия на заболевание, но могут ослаблять

клинические проявления коклюша, если будут применены на ранней стадии болезни. Лечение антибиотиками называют «неотложным» [11]. В отдельных случаях их рекомендуют назначать во время инкубационного периода и в качестве препаратов химиопрофилактики [24].

Сегодня многие исследователи считают, что этиотропную терапию следует начинать всем пациентам с подозрением на коклюш, не дожидаясь результатов обследования. Препаратами выбора являются макролиды [13]. Доказано, что лечение макролидами сокращает у больных продолжительность инфекционного периода, но не меняет длительность периода судорожного кашля [16]. Однако на практике, часто даже в случаях быстро диагностированного заболевания, наблюдается задержка с началом применения антибактериальной терапии.

При проведении многофакторного анализа причин смертельных исходов при коклюше исследователи отводят большую роль в их профилактике своевременному применению антибиотиков [17]. Т. S. Tiwari с соавт., 2015, США, на большой когорте новорождённых заболевших коклюшем выявлено, что применение антибиотиков является достоверным путем к уменьшению случаев госпитализации, пневмонии и летальных исходов [34].

Учеными Японии доказана чувствительность основных выделенных штаммов В. Pertussis ко многим антибиотикам. Одним из первых успешно применялся эритромицин, далее – кларитромицин, азитромицин, амоксициллин. Азитромицин называют препаратом «первой линии лечения» [12]. Сульфаметоксазол предлагается как альтернатива в случаях аллергии или непереносимости макролидов [12]. Учеными Китая доказана чувствительность изолятов В. Pertussis к левофлоксацину, тетрациклину и сульфаметоксазолу. В то же время выявлено, что изоляты 2013–2014 гг. обладают высокой устойчивостью к макролидам, в отличие от изолятов 1970-х годов и 2000–2008 гг., когда ни один штамм не был устойчив к макролидам [18]. Выявленная закономерность говорит о том, что региональные особенности в течении коклюша имеют не только разные клинические проявления, но и неоднозначные возможности лекарственной терапии [13]. При тяжёлых формах заболевания рекомендуют применение цефалоспоринов 3-го поколения [3]. Выбор антибактериальных препаратов во время лечения осложнений, свя-

занных с наложением вторичной инфекции, проводится с учетом ее этиологии [6].

Важную роль играет так называемая поддерживающая терапия. Применяются противокашлевые препараты (бутамират) [3]. Используют бронходилататоры, муколитики. Возможно применение гормональной терапии, предлагается включать ингаляционные глюкокортикостероиды в целях облегчения клинической симптоматики, однако их применение не влияет на продолжительность заболевания [5]. В отдельных работах предлагается проведение специфической иммунотерапии тяжёлых форм с помощью противококлюшного иммуноглобулина [2]. Описана эффективность применения иммуномодуляторов с противовирусной активностью («Виферон», «Анаферон»); снижается частота наложения ОРВИ, а у больных микст-инфекцией сокращается продолжительность лихорадки и катарального синдрома [1]. В комплексной терапии коклюша у детей с симптомами патологии ЦНС рекомендуют применение нейропротекторов, что препятствует развитию коклюшной энцефалопатии и способствует снижению летальности [7].

При тяжёлом коклюше проводится искусственная вентиляция легких, оксигенотерапия. Приемы интенсивной терапии (обменное переливание крови, экстракорпоральная мембранная оксигенация, интубация) применяются у новорождённых только в критических ситуациях [17]. Имеются неоднозначные данные о результатах проведения при тяжелых формах коклюша, сопровождающихся дыхательной недостаточностью, обменного переливания крови [8, 9].

Научные разработки новых лекарственных средств для лечения коклюша или его осложнений немногочисленны. В качестве составляющей в комплексной терапии коклюша у новорождённых проходит экспериментальную проверку (мыши, бабуины) «коктейль из антител гуманизованного антикоклюшного токсина» [15]. Один из генов токсина – *ptxP* – сегодня изучается особенно тщательно, его называют «новой терапевтической мишенью для лечения коклюша» [31].

Таким образом, научных исследований о клинических проявлениях коклюша немного. К сожалению, отсутствуют данные о региональных особенностях клиники этого заболевания. Несмотря на возрастание значимости проблемы коклюша, научных работ о его лечении немного. Одновременно, в отличие от эпидемиологических и диагностических характеристик, которые

опираются на масштабные, многоцентровые данные, работы по вопросам лечения коклюша – монопроблемны, часто без многофакторных характеристик.

Литература

1. Клинико-иммунологическая эффективность Виферона у больных коклюшем детей и подростков / В. Н. Тимченко [и др.] // Педиатрия: Журн. им. Г. Н. Сперанского / Союз педиатров России. – М.: Педиатрия, 2007. – Том 86. № 6. – С. 81–85.
2. Маянский А. Н. Возбудитель коклюша / Маянский А. Н. // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2010 – Т. 2, № 3. – С. 12–16.
3. Николаева И. В. Коклюш на современном этапе / Николаева И. В., Шайхиева Г. С. // Вестн. современной клинической медицины. – 2016 – Т. 9, № 2. – С. 25–29.
4. Попова О. П. Особенности сочетанного течения коклюша и острых респираторных вирусных инфекций у детей / Попова О. П. // Детские инфекции. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 18–20.
5. Применение ингаляционных глюкокортикостероидов при лечении коклюша у детей / Кудин А. П. [и др.] // Мед. Журн. – 2013. – № 4 (46). – С. 125–128.
6. Тюкавкина С. Ю. Коклюш: эпидемиология, биологические свойства *Bordetella Pertussis*, принципы лабораторной диагностики и специфической профилактики / Тюкавкина С. Ю., Харсеева Г. Г. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2014. – Т. 19, № 4. – С. 50–59.
7. Халупко, Елена Александровна. Проблемы диагностики тяжелых форм коклюша у детей раннего возраста с патологией ЦНС, совершенствование лечения для снижения риска развития коклюшной энцефалопатии: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08 / Халупко Елена Александровна; Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева. – Бишкек, 2012. – 28 с.
8. Severe Neonatal Pertussis Treated by Leukodepletion and Early Extra Corporeal Membrane Oxygenation / J. Assy [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2015. – Vol. 34, № 9. – P. 1029–1030.
9. Critical pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study / J. T. Berger [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 14, № 4. – P. 356–365.
10. Cherry, J. D. Pathogenesis and histopathology of pertussis: implications for immunization / J. D. Cherry, C. D. Paddock // *Expert Rev Vaccines.* – 2014. – Vol. 13, № 9. – P. 1115–1123.
11. Heininger, U. Pertussis: what the pediatric infectious disease specialist should know / U. Heininger // *Pediatr Infect Dis J.* – 2012. – Vol. 31, № 1. – P. 78–79.
12. Pertussis: a reemerging infection / J. M. Kline [et al.] // *Am Fam Physician.* – 2013. – Vol. 88, № 8. – P. 507–514.
13. Where macrolide resistance is prevalent / Y. Li [et al.] // *APMIS.* – 2015. – Vol. 123, № 4. – P. 361–363.
14. J. Editorial commentary: pertussis is less severe in vaccinated than in unvaccinated patients / J. Mertsola // *Clin Infect Dis.* – 2014. – Vol. 58, № 11. – P. 1530–1532.
15. A cocktail of humanized anti-pertussis toxin antibodies limits disease in murine and baboon models of whooping cough / A. W. Nguyen [et al.] // *Sci Transl Med.* – 2015. – Vol. 7, № 316. – P. 316ra195.
16. Tiwari, T. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis CDC

guidelines / T. Tiwari, T. V. Murphy, J. Morano // Centers for Disease Control. – 2005. – № 54 (RR-14). – P. 1-16.

17. *Risk Factors Associated With Infant Deaths From Pertussis: A Case-Control Study* / K. Winter [et al.] // Clin Infect Dis. – 2015. – Vol. 61, № 7. – P. 1099–1106.

18. *Variation in Bordetella pertussis Susceptibility to Erythromycin and Virulence-Related Genotype Changes in China (1970-2014)* / Y. Yang [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, № 9. – P. e0138941.

19. *Vaccinated children and adolescents with pertussis infections experience reduced illness severity and duration, Oregon, 2010-2012* / R. S. Barlow [et al.] // Clin Infect Dis. – 2014. – Vol. 58, № 11. – P. 1523–1529.

20. Bentley, J. Whooping cough: identification, assessment and management // J. Bentley, J. Pinfield, J. Rouse // Nurs Stand. – 2013. – Vol. 28, № 11. – P. 50–57.

21. *Clinical definitions of pertussis: Summary of a Global Pertussis Initiative round table meeting, February 2011* / J. D. Cherry [et al.] // Clin Infect Dis. – 2012. – Vol. 54, № 12. – P. 1756–1764.

22. *Danthis, M. Whooping cough* / Danthis M // Nurs Stand. 2014. – Vol. 28, № 36. – P. 53.

23. *Fatal pertussis in a preterm with hyperleukocytosis and necrotizing enterocolitis: considerations on pathogenesis and prevention* / T. Eltermann [et al.] // Clin. Padiatr. – 2012. – Vol. 224, № 7. – P. 461–462.

24. *Bordetella pertussis in a neonatal intensive care unit: identification of the mother as the likely source* / T. N. Elumogo [et al.] // J Hosp Infect. – 2012. – Vol. 82, № 2. – P. 133–135.

25. *Frumkin, K. Pertussis and persistent cough: practical, clinical and epidemiologic issues* / K. Frumkin // JEmergMed. – 2013. – Vol. 44, № 4. – P. 889–895.

26. *Pertussis-associated encephalitis/encephalopathy with marked demyelination in an unimmunized child* /

A. Hiraiwa-Sofue [et al.] // JNeuroSci. – 2012. – Vol. 320, № 1–2. – P. 145–148.

27. *Comparative evaluation of the Diagenode multiplex PCR assay on the BD max system versus a routine in-house assay for detection of Bordetella pertussis* / J. Kenicer [et al.] // J Clin Microbiol. – 2014. – Vol. 52, № 7. – P. 2668–2670.

28. *Severe infantile Bordetella pertussis pneumonia in monozygotic twins with a congenital C3 deficiency* / R. A. Kurvers [et al.] // Eur J Pediatr. – 2014. – Vol. 173, № 12. – P. 1591–1594.

29. *Detecting paroxysmal coughing from pertussis cases using voice recognition technology* / Parker D [et al.] // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 12. – P. e82971.

30. *Predictors of disease severity in children hospitalized for pertussis during an epidemic* / H. Marshall [et al.] // Pediatr Infect Dis J. – 2015. – Vol. 34, № 4. – P. 339–345.

31. *Epithelial anion transporter pendrin contributes to inflammatory lung pathology in mouse models of Bordetella pertussis infection* / Scanlon K. M. [et al.] // Infect. Immun. – 2014. – Vol. 82, № 10. – P. 4212–4221.

32. *Different effects of whole-cell and acellular vaccines on Bordetella transmission* / W. E. Smallridge [et al.] // J Infect Dis. – 2014. – Vol. 209, № 12. – P. 1981–1988.

33. *Wheezing in children with pertussis associated with delayed pertussis diagnosis* / Z. W. Taylor [et al.] // Pediatr Infect Dis J. – 2014. – Vol. 33, № 4. – P. 351–354.

34. *Tiwari, T. S. First pertussis vaccine dose and prevention of infant mortality* / T. S. Tiwari, A. L. Baughman, T. A. Clark // Pediatrics. – 2015. – Vol. 135, № 6. – P. 990–999.

35. *Tornabene, C. B. Pertussis presenting as hoarseness in an adult* / C. B. Tornabene, J. Crose, R. M. Cruz // Ear Nose Throat J. – 2012. – Vol. 91, № 2. – P. E22–E24.

36. *Van, K. Pertussis-induced cough* / K. Van, A. Harnden // Pulm Pharmacol Ther. – 2011. – Vol. 24, № 3. – P. 304–307.