

ГОО «Таджикский государственный медицинский университет  
имени Абуали ибни Сино»

УДК 616.921.8-053.2-08

*На правах рукописи*

**Маджонова Манижа Джумаевна**

**Коклюш у детей: клинико-иммунологические особенности,  
современствование терапии**

**Диссертация**

**на соискание учёной степени**

**доктора философии PhD**

**по специальности 6D 110100 Медицина**

**14.01.09 - Инфекционные болезни**

Научный руководитель:

д.м.н., доцент Ходжаева Н.М.

Научный консультант:

д.м.н., профессор, академик РАЕН

НАО «МУК» (Караганды)

Бегайдарова Р.Х.

Душанбе -2020

## Оглавление

### Список сокращений и условных обозначений

<b>Введение.....</b>	<b>5</b>
<b>Общая характеристика работы.....</b>	<b>10</b>
<b>Глава 1. Обзор литературы.....</b>	<b>17</b>
1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика коклюша у детей на современном этапе.....	17
1.2. Особенности иммунологических нарушений при коклюше....	25
1.3.Терапия коклюша на современном этапе.....	29
<b>Глава 2. Материал и методы исследования.....</b>	<b>33</b>
2.1.Общая характеристика обследованных детей.....	33
2.2.Методы исследования.....	35
2.2.1. Рутинные методы исследования.....	35
2.2.2. Диагностика коклюша.....	36
2.2.3. Иммунологические исследования.....	37
2.2.4. Статистическая обработка результатов.....	39
2.3. Принципы лечения.....	41
<b>Глава 3. Клинико-гематологическая характеристика коклюша у детей.....</b>	<b>44</b>
<b>Глава 4. Иммунологические особенности коклюша.....</b>	<b>57</b>
4.1.Анализ изменений в клеточном и гуморальном звеньях иммунного ответа при коклюше.....	57
4.2.Сравнительная характеристика цитокинового профиля при коклюше у детей.....	66
<b>Глава 5. Современные подходы к лечению детей с коклюшем.....</b>	<b>73</b>
<b>Обсуждение результатов.....</b>	<b>85</b>
<b>Заключение.....</b>	<b>98</b>

<b>Список литературы.....</b>	<b>102</b>
-------------------------------	------------

## **Список сокращений и условных обозначений**

ИЛ-4, ИЛ-6 – интерлейкины

ИФА-иммуноферментный анализ

ИФН $\gamma$  - интерферон гамма

ПЦР – полимеразная цепная реакция

CD3, CD4, CD8, CD95 – маркёры основных субпопуляций лимфоцитов крови

IgA, IgM, IgG – иммуноглобулины классов A, M, G

Th1, Th2 – Т-хелперы 1-2 типа

## Введение

**Актуальность и востребованность проведения исследований по теме диссертации.** Коклюш до настоящего времени остаётся одним из наиболее распространённых заболеваний у детей многих стран мира, несмотря на повсеместно проводимую вакцинацию, а также частой причиной младенческой заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире данной инфекцией болеют около 16млн. человек, 195 тыс. случаев у детей заканчиваются летальным исходом [Белопольский Ю.А. 2011г, Тимченко В.Н. 2012г, Шамшева О.В., 2015г., Николаева И.В., Царегородцев А.Д., 2015г], при том, что только 5-10% всех случаев коклюша своевременно диагностируются и регистрируются.

В последние годы наиболее интенсивный рост заболеваемости отмечается в странах, которые используют для иммунизации так называемые бесклеточные вакцины [ВОЗ бюллетень, 2014г.]. Даже в таких развитых странах мира, как Австралия, Канада, Нидерланды, США отмечались вспышки коклюша [Николаева И.В., 2015г., Учайкин В.Ф., Ценева Г.Я., 2015г., Попова О.П., 2017г., Горелов А.В., 2017г]. В Калифорнии в 2014году заболеваемость коклюшем возросла более чем в пять раз и было зарегистрировано 9935 новых случаев болезни. Заболеваемость среди детей 1-года жизни составила в этот год 174,6 на 100 000 населения, причём 33% грудных детей нуждались в интенсивной терапии. В данном возрасте отмечается высокий риск развития энцефалопатий, относительно высокая смертность, а также риск присоединения вторичной инфекции (бактериальной и вирусной природы) с развитием пневмоний [Winter K., 2014., MattootS., 2000., Haword O.M.Z., Oppenheim J.J., 2007., Gustafsson T.G., Hollonder H.O., 2009].

Согласно официальной статистике заболеваемость коклюшем в Российской Федерации в 2011-2015гг. составляла от 3,34 до 4,8 на 100 000 населения и 29,89 на 100 000 детей в возрасте 0-14 лет. Только в Санкт-Петербурге, где широко проводилось лабораторное обследование длительно кашляющих

больных, заболеваемость детей в последние годы достигла 100-200 на 100 000 населения соответствующего возраста.

В Республике Таджикистан заболеваемость коклюшем среди детей имеет тенденцию к нарастанию. Согласно официальной статистике уровень заболеваемости коклюшем в Республике Таджикистан за последние 10 лет, несмотря на массовую вакцинацию против данной инфекции, удерживается на определённых цифрах. Так, в 2007 году было зарегистрировано 48 случаев коклюша и в 2011 г 52 больных. Необходимо отметить, что официальная статистика представлена по лабораторно подтверждённым случаям, в связи с чем истинный уровень заболеваемости коклюшем гораздо значительнее, чем официальные статистические данные, тем более, что на территории РТ не везде проводится лабораторная верификация инфекции и в течение длительного времени не проводилась и серодиагностика. Данные некоторых исследователей свидетельствуют о том, что в настоящее время сохранились все условия для поддержания эпидемического процесса коклюшной инфекции, связанной с изменчивостью возбудителей, особенно в генах, ответственных за проявление патогенных свойств микроорганизмов [Murdoch D., 2003., Ценева Г.Я., 2015 г., Попова О.П., 2017 г., Горелов А.В., 2017 г.]. В последние годы продолжают выделяться штаммы, обладающие более вирулентными свойствами, с циркуляцией которых связывают регистрацию тяжёлых форм заболевания [Kerr J.R., Matthems R.C., 2000., Vock J.M., 2012]. Отсутствие врождённого антибактериального и антитоксического иммунитета у новорожденных и у детей в возрасте до 1 года, определяет высокую восприимчивость детей этих возрастных групп к коклюшной инфекции, а также тяжесть заболевания [Учайкин В.Ф., 2002г., Poelen M.C., Moret E.E., 2009., Бабаченко И.В., 2015г.].

Анализ научной литературы свидетельствует о неизученности многих сторон патогенеза коклюшной инфекции, в частности, роли клеточно-гуморальных факторов защиты и различных иммунорегуляторных клеток [Th1-Th2] в клиническом течении и исходах болезни. Кроме того, эти исследования

являются единичными и противоречивыми [Калинина Н.М., Бабаченко И.В., Ярв Н.Э., 2006г., Thomas P.H., Brown S.A., Morris M.Y., 2010., Хаитов Р.М., 2016г.]. Возникает необходимость изучения цитокинового профиля у детей в динамике инфекционного процесса и в зависимости от тяжести заболевания, что позволит определить характер функционирования иммунной системы при коклюшной инфекции.

Длительный характер течения болезни, развитие осложнений и неблагоприятных исходов при коклюше большинство исследователей связывают с особенностями возбудителя и его сложной антигенной структурой, с типом иммунологического реагирования, присущего данному организму, присоединением интеркуррентных инфекций, прививочным анамнезом и возрастом ребенка [Tonon S., Badran B., Goerely S., 2006, Wolfe D.N., Buboltz A.M., Mann P.B., 2007, Zorzeto T.Q., Higashi H.G., 2009].

Удерживающийся рост заболеваемости коклюшем у детей, развитие тяжёлых форм болезни у детей раннего возраста, требующих проведения интенсивной терапии, трудности в проведении ранней диагностики у новорожденных и у детей в возрасте до 1 года, развитие неблагоприятных исходов, а также особенности медикаментозного лечения у детей, неизученность иммунных механизмов, формирующихся в ходе инфекционного процесса, требуют дальнейшего изучения данной патологии и определяют направленность проводимых нами исследований.

### **Степень изученности научной задачи**

Интерес к изучению проблемы коклюша нашёл отражение в работах многих авторов. Исследование некоторых авторов свидетельствует о том, что острый период коклюша характеризуется повышенным содержанием Т-лимфоцитов и их субпопуляций с нарушением их функциональной способности [69]. Авторы отмечают угнетение иммунного контроля, на что указывает преобладание супрессорных видов лимфоцитарных клеток. Ряд авторов указывает на наличие нормального соотношения между Т-хелперами и Т-киллерами при коклюше среди детей в возрасте до 1 года [49]. Необходимо

подчеркнуть, что у таких детей наблюдается значительное уменьшение числа Т-хелперов по отношению к старшим детям и взрослым пациентам[98].

По данным некоторых исследователей (Краснова Е.И., 2005), при коклюше отмечается увеличение уровня ИФН $\gamma$ , которому свойственно активация макрофагов, презентующих антиген и продуцирующих кислородные и азотистые радикалы.

По результатам исследования Попова О.П. (2013), коклюш характеризовался низкой продукцией ИФН $\gamma$ , в течение всего заболевания и при всех формах тяжести болезни. Нужно подчеркнуть, что повышенная продукция данного цитокина наблюдалась при сочетании коклюша с ОРВИ, это связано с тем, что возбудители вирусных заболеваний стимулируют повышенную выработку ИФН $\gamma$ . Котелева С.И. (2010) в своих работах также отмечает, что при коклюше наблюдается низкая продукция ИФН $\gamma$ . Следует подчеркнуть, что низкая продукция основного цитокина ИФН $\gamma$ , который определяет характер соотношения Th1/ Th2 иммунного ответа, нужно рассматривать, как важный маркер неблагоприятного течения коклюша. Разработан комбинированный метод терапии противовирусными препаратами (анаферон, виферон) [33], с целью предупреждения наслоения вирусных инфекций, что может привести к тяжёлым осложнениям и к летальному исходу среди детей в возрасте до 1 года [46].

### **Теоретические и методологические основы исследования**

В основу исследования положено изучение клинико-лабораторных изменений, иммунологических особенностей коклюша в зависимости от возраста больных и формы тяжести, а также оптимизация терапии иммуномодулирующими препаратами направленного действия, в связи с наиболее частой распространенностью данной патологии, особенно среди детей раннего возраста, с частыми осложнениями, летальными исходами среди детей первого года жизни и развитием иммунодефицитного состояния. Исследование иммунного статуса и цитокинового профиля целесообразно

для своевременного прогнозирования тяжести и исходов болезни. С целью коррекции иммунных нарушений и цитокинового профиля иммунного ответа при коклюше у детей разработана комплексная терапия с подключением иммуномодулирующих препаратов.

## **Общая характеристика работы**

**Цель.** Изучить клинико-иммунологические особенности течения коклюша у детей на современном этапе для совершенствования лечения.

### **Объект исследования**

Объектом исследования послужили 244 больных детей с коклюшем в возрасте от 0 месяца до 17 лет, госпитализированных в детские инфекционные отделения, в кожном отделении Государственного учреждения «Городской Медицинский Центр №1» имени Ахмедова Карима в период с 2017 по 2019 годы.

### **Предмет исследования**

Предметом исследования было выявление особенности течения коклюша в различных возрастных группах, изменение иммунной системы в зависимости от степени тяжести и возраста детей и разработка комплексной терапии с учётом выявленных нарушений, а также предотвращения наложения интеркуррентных инфекций.

### **Задачи исследования**

1. Изучить клинические особенности и течение коклюша у детей различных возрастных групп.
2. Оценить диагностическую и прогностическую роль клеточно-гуморальных факторов защиты при коклюше у детей.
3. Изучить некоторые показатели цитокинового профиля [ИФН $\gamma$ ; ИЛ-4; ИЛ-6] у детей в динамике коклюшной инфекции.
4. Совершенствовать терапию коклюша у детей на основании установленных клинико-иммунологических показателей.

### **Методы исследования**

Все больные коклюшем проходили общеклинические обследования, включавшие общий анализ крови, общий анализ мочи, общий анализ кала, рентгенографию органов грудной клетки, и по показаниям некоторым больным коклюшем были проведены исследования: биохимический анализ

крови, электрокардиография, а также ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Было проведено комплексное исследование состояния клеточного и гуморального иммунитета у 144 больных детей, а также показатели некоторых ключевых плазменных цитокинов у 30 больных. Эти исследования проводились при поступлении больных в стационар – в остром периоде болезни и в период реконвалесценции.

### **Область исследования**

Соответствует паспорту ВАК при Президенте Республики Таджикистан по специальности 14.01.09 – «Инфекционные болезни». Подпункт 3.1 Изучение свойств возбудителя (бактерий, вирусов, простейших), механизмов взаимодействия возбудителей на организм больного; методы выявления возбудителей; патогенез инфекционных болезней; иммунологические, генетические, патоморфологические, биохимические, патофизиологические изменения в организме в процессе развития болезни; дисбактериоз и суперинфекция в патогенезе инфекционных заболеваний. 3.2 Клинические проявления инфекционных болезней у детей и взрослых; нарушения функций всех органов и систем, в том числе и при сопутствующих заболеваниях; диагностика инфекционных заболеваний с использованием клинических, лабораторных, инструментальных, в том числе интегральных методов на компьютерной основе; дифференциальная диагностика инфекционных заболеваний между собой и другими болезнями неинфекционной природы. 3.3 Лечение инфекционных болезней; химиотерапия и антибиотикотерапия, патогенетическая терапия, комбинированные методы лечения, включая иммунотерапию (вакцинотерапию, серотерапию), иммунорегулирующую терапию (иммуностимуляция, иммунодепрессия), интерферонотерапию, интерфероностимулирующую терапию вирусных инфекций, оценка показаний, противопоказаний, условий применения различных методов лечения; оценка эффективности лечения и осложнений терапии; показания к

проведению превентивного (профилактического) лечения; возможности немедикоментозного лечения, включая санитарно-курортное лечение и психотерапию; лечение последствий перенесённых инфекционных заболеваний (резидуальные формы); принципы реабилитационной терапии; организация экстренной специализированной помощи инфекционным больным при неотложных состояниях.

### **Этапы исследования**

Исследование проводилось поэтапно, начиная с изучения литературы как отечественных, так и зарубежных, посвящённых данной актуальной проблеме. Для глубокого изучения диссертационной темы нами была поставлена цель и изучены клиника коклюша в зависимости от возрастной структуры больных, степень тяжести болезни, выявлены изменения лабораторных показателей и иммунологических сдвигов, а также была усовершенствована терапия с включением иммуномодулирующих препаратов направленного действия.

### **Основная информационная и исследовательская база**

В работе была изучена информация (диссертации Попова О.П., Котелева С.И., Краснова Е.И., защищённые в России), научные статьи журналов: Попова О.П., Бабаченко И.В., Краснова Е.И. и других авторов об иммунной реактивности и особенности цитокинового профиля иммунного ответа при коклюше у детей.

**Достоверность результатов диссертации** подтверждается достоверностью данных, достаточным объёмом материалов работы, статистической обработкой результатов исследований и публикациями. Выводы и рекомендации основаны на научном исследовании клинко-иммунологических и лабораторных данных, а также результатов терапии коклюша иммуномодулирующими препаратами.

**Научная новизна исследования.** Впервые в Республике Таджикистан были проведены:

-изучение клинических особенностей коклюшной инфекции в различных возрастных группах во взаимосвязи с характером иммунного ответа;

-комплексное изучение показателей клеточно-гуморальных факторов защиты в зависимости от возраста больных, тяжести болезни и в динамике инфекционного процесса при коклюше. Установлено, что коклюш характеризуется депрессией клеточного и гуморального звеньев иммунитета, степень которого зависела от тяжести патологического процесса. Показано, что характер иммунного ответа при коклюше у детей различных возрастных групп отражал потенциальные возможности их иммунной системы. С увеличением возраста больных кардинально менялся характер иммунологического реагирования, снижался уровень Т-лимфоцитов и активировалось гуморальное звено, проявляющееся в повышении синтеза ранних антител IgA и M;

-изучение состояния цитокинового статуса в динамике заболевания в зависимости от тяжести болезни. Установлено, что концентрация провоспалительного цитокина (ИЛ-6) была достоверно увеличена в периоды разгара и реконвалесценции, преимущественно при тяжёлой форме болезни по сравнению с контрольной группой, за исключением противовоспалительного цитокина (ИЛ-4), который в периоды разгара и реконвалесценции при среднетяжёлой форме болезни находился в пределах нормы, а при тяжёлой форме в период разгара данный цитокин был достоверно снижен, по сравнению со здоровыми детьми контрольной группы, с тенденцией к повышению к периоду реконвалесценции и ИФН $\gamma$ , имевшего более низкий уровень, во всех периодах при всех формах тяжести коклюша, что свидетельствует о тяжести течения данной инфекции;

-верификация диагноза коклюша современными методами лабораторной диагностики - ПЦР;

-совершенствование комплексной иммунохимиотерапии коклюшной инфекции у детей с применением иммуностропных препаратов направленного действия.

**Теоретическая значимость исследования** заключается в том, что теоретические, методологические положения, выводы и рекомендации, представленные в диссертации, могут быть использованы в учебном процессе кафедр детских инфекционных болезней, инфекционных болезней и детских болезней ГОУ "ТГМУ им. Абулали ибни Сино", а также в лечебно-диагностической работе инфекционных больниц и отделений.

**Практическая значимость:**

-была установлена специфика клинико-иммунологических проявлений коклюша у детей различных возрастных групп;

-определён характер цитокиновой регуляции в динамике инфекционного процесса в зависимости от тяжести болезни;

-выявленные особенности иммунологического реагирования при коклюше у детей позволяют прогнозировать течение и исход болезни;

-показана клинико-иммунологическая эффективность применения иммуностропных препаратов в терапии коклюша.

**Положения, выносимые на защиту**

- 1 Коклюш у детей на современном этапе протекает, преимущественно, в среднетяжёлой и тяжёлой формах с типичным сиптомокомплексом и высокой частотой осложнений.
- 2 Характерные сдвиги клеточного и гуморального звеньев иммунитета при коклюше у детей позволяют рассматривать коклюш в качестве иммунопатологического заболевания. Характер и выраженность изменений иммунологических показателей у больных в возрастном аспекте имеют значение для определения прогноза тяжести и течения заболевания, а также в оценке эффективности терапии.

- 3 Особенностью цитокинового дисбаланса при коклюше являлась низкая продукция лимфоцитов ИФН $\gamma$  на всех сроках болезни. Низкий уровень продукции ИФН $\gamma$  напрямую был связан с тяжестью течения коклюша, а также с возрастом больных. Пониженные концентрации ИФН $\gamma$ , основного цитокина, определяющего характер соотношения Th1-Th2 пути иммунного ответа, можно рассматривать как важный иммунологический маркер неблагоприятного течения коклюша у детей.
- 4 Применение иммуностропных препаратов (Анаферон детский, Виферон, Полиоксидоний) направленного действия в комплексной терапии коклюша направлено на более быстрое купирование основных симптомов болезни, снижение частоты осложнений, а также восстановление нарушений иммуногенеза.

**Личный вклад диссертанта.** Автором лично были выполнены отбор больных, курирование всех больных, по теме диссертации подготовлен обзор зарубежных и отечественных источников литературы, разработан план исследования. Также была проведена оценка цитокинового профиля у больных коклюшем. Вся полученная информация систематизирована, отработана статистически и проанализирована автором.

**Апробация работы и информация о результатах их применения**

Результаты исследований по теме диссертации доложены и обсуждены на 66-й годичной научно-практической конференции с международным участием «Роль и место инновационных технологий в современной медицине» ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 2018г); на XIII-й научно-практической конференции молодых учёных и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием, посвящённой году развития туризма и народных ремесел «Медицинская наука: новые возможности» (Душанбе, 2018г); на XIV международной научно-практической конференции молодых учёных и студентов «Научная дискуссия: актуальные вопросы, достижения и инновации в медицине наука: новые возможности» ТГМУ им. Абуали ибни Сино (Душанбе, 2019г).

**Публикации**

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, из них 2 в изданиях, рекомендуемых ВАК при Президенте РТ.

**Структура и объём диссертации.**

Диссертация изложена на 118 страницах компьютерного текста, состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материала и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, обсуждения результатов, заключения и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 13 таблицами и 6 рисунками. Список литературы состоит из 140 источников, из них 94 отечественных и 45 на иностранных языках.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Клинико-эпидемиологическая характеристика коклюша у детей

Несмотря на вакцинопрофилактику, коклюш не теряет своей значимости в детской инфекционной патологии, представляя угрозу жизни детей во всём мире, и остаётся одной из наиболее значимых проблем в системе здравоохранения [3,8,52,56]. Согласно представленным экспертами ВОЗ данным, по всему миру коклюшем заболевают порядка 60 млн. человек в год, при этом количество летальных случаев среди детей от данной патологии достигает до 1 миллиона, в первую очередь, среди детей первого года жизни [37,42,46,111].

В Республике Таджикистан в связи с высокой заболеваемостью, широким распространением болезни и довольно тяжёлым течением, особенно среди детей до 1-го года жизни, проблема коклюша не утратила своей актуальности. В нашей стране заболеваемость коклюшем среди детей имеет тенденцию к нарастанию. Согласно официальной статистике, уровень заболеваемости коклюшем в Республике Таджикистан за последние 10 лет, несмотря на массовую вакцинацию против данной инфекции, удерживается на определённых цифрах. Так, в 2007 году было зарегистрировано 48 случаев коклюша и в 2011 году 52 больных. В последние годы 2017-2018 годы в республике было зарегистрировано 0,4-0,5 случаев коклюша на 100 тысяч населения. Необходимо отметить, что официальная статистика представлена по лабораторно подтверждённым случаям, в связи с чем истинный уровень заболеваемости коклюшем гораздо значительнее, чем официальные статистические данные, тем более, что на территории Республики Таджикистан не везде проводится лабораторная верификация инфекции и в течение длительного времени не проводилась и серодиагностика.

Актуальность проблемы заключается в отмечающемся в последние годы росте заболеваемости коклюшем, как отмечает Таточенко В.К.(2014), при этом главную массу заболевших составляют непривитые дети [36,108], а

также дети находящиеся на позднем поствакцинальном периоде [8,60,64]. Подъёму заболеваемости способствует увеличение прослойки не иммунных лиц, за счёт несвоевременного проведения профилактических прививок среди детей в возрасте до 1 года, а также необоснованными медицинскими отводами от прививок[24,73]. Трудности диагностики на ранних этапах, особенно лёгких и стёртых форм болезни [2], приводят к несвоевременному проведению противоэпидемических мероприятий в очаге инфекции, что способствует распространению болезни. На характер эпидемического процесса оказывают влияние также изменения антигенной структуры возбудителя и непродолжительность поствакцинального иммунитета [4,44,46,99,110].

В настоящее время в распространение коклюша основную роль как источник инфекции занимают подростки и взрослые [45,101], а также члены семьи [72,73,107], так как они являются основными резервуаром для заражения детей первых месяцев жизни, у которых заболевания протекает тяжело и представляет угрозу для жизни[41,45,107,118].

К. Bisgard (2004) при обследовании 616 детей с коклюшем установил источник инфекции в 43% случаев. По данным автора в 50-55% случаев как источник инфекции среди детей раннего возраста занимают родители, на втором месте сёстры и братья - 20% случаев, а также бабушки и дедушки в 6-8% случаев[45,107].

По сей день коклюш сохраняет сезонность, периодичность спадов и подъёмов заболеваемости, очаговость в детских коллективах, а также преобладание заболевания среди детей в возрасте до 1 года и школьников [14,70,120].

Литературные источники свидетельствуют о расхождении результатов исследования периодичности и сезонной встречаемости данной патологии. По мнению ряда авторов, подобные изменения могут быть обусловлены значительным преобразованием эпидемического процесса. Также на рост

заболеваемости может оказывать влияние изменение вирулентной способности патогена, усиление активности которого наблюдается при увеличении количества носителей, прежде всего, среди детского контингента с повышенной восприимчивостью [11,31,117].

Расходятся результаты и в исследованиях сезонной встречаемости коклюша. Так, в Бразилии в 2007-2014 годы наибольшее количество людей, заболевших коклюшем, отмечалось в конце весеннего и начале летнего периодов [104]. В Корейской республике в 2014 г рост числа заболевших данной патологией отмечался в феврале и августе. Необходимо отметить, что в России рост числа заболевших коклюшем наблюдался в осенний и зимний периоды, при этом наибольшее их количество было зарегистрировано в декабре и январе [13,46,66].

Факторами, поддерживающими эпидемический процесс коклюша, считается социально-бытовой фактор, а также неблагоприятные экологические условия окружающей среды, наличие в атмосферном воздухе опасных химических веществ [19,62]. Отрицательное влияние указанных факторов определяется уменьшением эпидемической эффективности иммунопрофилактики коклюшной инфекции по сравнению с регионами, где отмечается более благоприятная ситуация со стороны экологии [10,63]. Коклюш встречается среди лиц любого возраста, однако наиболее восприимчивыми к данной инфекции являются дети первого года жизни [36].

По мнению Селезнёва Т.С. и соавторов (2008), наблюдается большой разрыв между числом клинически и бактериологически подтверждённых случаев коклюша.

В настоящее время коклюш среди непривитых детей сохраняет свои типичные проявления. Дети раннего возраста, относятся к группе людей с наиболее высоким риском развития тяжёлых форм патологии и их осложнений, при которых нередко наблюдается летальный исход [32,36,42]. Хотя на сегодняшний день клиника коклюшной инфекции считается достаточно изученной, не всегда возможно её своевременное

диагностирование, что отрицательно отражается на результатах терапии, а также на исходе заболевания [32,42,59].

По результатам данных Петрова М.С. с соавторами (2012), тяжёлое течение коклюша в настоящее время как и в прежние годы, наблюдается в основном среди детей в возрасте от 0-3 месяцев. Так, по данным Швалко А.Д., у детей до 1 года в 94,5% случаев наблюдались тяжёлые (37,2%) и среднетяжёлые (57,3%) формы болезни. Следовательно, чем младше ребёнок, тем тяжелее течение болезни.

По мнению Попова О.П., Горелова А.В. (2017), начало болезни при коклюше, как и в прежние года остаётся подострым. Развитие патологического процесса при коклюше у детей грудного возраста происходит быстрее, то есть инкубационный период сокращается до 2-5 дней, а предсудорожный период длится 5-8 дней. По данным Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Ценева Г.Я. (2005), предсудорожный период у детей первого года жизни оказался статистически значимо меньше, чем в других возрастных группах, составляя при этом  $6,5 \pm 0,34$  дней, против  $9,3 \pm 0,34$  дней; у детей старше 7 лет ( $p < 0,05$ ). У детей в возрасте до 1 года данный период в 70,7% случаев продолжается 7 дней, а у старшей возрастной группы 7-12 лет в 81,8% превышает одну неделю. Следует подчеркнуть, что продолжительность предсудорожного периода напрямую зависит от тяжести данного заболевания.

Основным клиническим проявлением предсудорожного периода считается появление сухого кашля с увеличением его интенсивности и продолжительности [75]. Температура тела в 74,6% случаев оставалась нормальной. Кратковременный субфебрилитет, в основном, наблюдался среди детей в возрасте от 7-12 лет и связан с присоединением ОРВИ [73].

При появлении кашля спазматического характера у пациентов с коклюшем наблюдаются и остальные клинические признаки заболевания. Частота приступов спазматического кашля достигает до 25 раз в сутки и зависит от тяжести течения заболевания, характеризуется учащением, в основном, в

ночное время суток. В 81,8% случаев у больных коклюшем детей наблюдался кашель с репризами. К окончанию спазматического периода наблюдалось уменьшение кашля, при этом отмечалось уменьшение реприз вплоть до полного их исчезновения [73]. Следует подчеркнуть, что репризы менее характерны для детей в возрасте 1-3 мес. Как подчёркивает Попова О.П. (2017) в своих исследованиях, репризы среди детей в возрасте от 1-3 мес. имели место лишь у  $34,8 \pm 4,0\%$  детей, в возрасте 4-6 мес.  $69,3 \pm 4,6\%$  и 7-12 мес.  $74,3 \pm 4,1\%$ . Приступы спазматического кашля среди новорожденных первых 90 дней жизни характеризовались коротким кашлевым толчком сопровождающиеся гиперемией лица, затем сменяющимся цианозом лица, а также расстройством дыхания вплоть до апноэ [32].

При классическим приступе кашля внешний вид пациента имеет свои особенности: гиперемия лица, сменяющаяся цианозом, набухание шейных вен, одутловатость лица, вытекание слёз из глаз. При кашле наблюдается высовывание языка, при этом наблюдается смещение его кончика кверху [46,73], вследствие чего возникает трение уздечки языка об зубную поверхность с формированием надрыва либо язвенного дефекта.

Приступы кашля заканчиваются выделением вязкой слизистой мокроты [46,73,75]. Наиболее большое количество слизи отделяется в спазматическом периоде, а при ослаблении приступов выделение её прекращается.

Нужно отметить, что при коклюше также характерно появление рвоты после окончания кашля, не имеющей постоянного характера, бывает не чаще 1-3 раз в сутки, что характерно в основном для детей в возрасте от 1 года до 7 лет [46,73,75].

Состояние тяжести пациентов с коклюшной инфекцией оценивалось по следующим критериям: частота приступов спазматического кашля, частота репризов и апноэ, частота рвоты после кашле, а также наличие осложнений, продолжительность предсудорожного периода, выраженность изменения со стороны периферической крови [23,28].

Период ранней реконвалесценции характеризуется урежением частоты кашля, улучшением самочувствия ребёнка, прекращением рвоты, нормализацией сна и аппетита. Продолжительность данного периода колеблется от 2 до 8 недель.

Период поздней реконвалесценции проявляется сохранением слабости раздражительности ребёнка, а также кашлем, но с отсутствием типичных пароксизмов. Продолжается от 2 до 6 месяцев.

Отёчный синдром (одутловатость лица, пастозность век) был выражен в период разгара и исчезал при ослаблении кашля.

По мнению ряда авторов, геморрагический синдром, как и в прежние годы отмечался редко и проявлялся кровоизлияниями в склеры, петехиями на лице, чаще вокруг глаз, прожилками крови в мокроте [32,57,73].

Судорожный синдром при коклюше также наблюдался редко и имел тонико-клонический характер, встречался, в основном у детей с нарушениями мозгового кровообращения. Судороги развивались на фоне усиления кашля при выраженной кислородной недостаточности и резком ухудшении состояния [73].

По данным Попова О.П. (2017), симптомы поражения органов дыхания при коклюше у  $89,1 \pm 9,1\%$  детей ограничивались вздутием лёгких, при аускультации у  $30,0 \pm 2,8\%$  детей выслушивалось жёсткое дыхание.

Нарушения ЦНС проявляются энцефалопатиями на фоне частых приступов кашля, которые сопровождаются остановками дыхания, и часто сочетанием коклюша с другими инфекциями и у детей с перинатальными поражениями нервной системы.

Диарейный синдром обусловлен действием токсина коклюшной палочки на двигательную функцию кишечника, а также может быть проявлением дисбактериоза кишечника.

По данным ряда авторов, коклюшем болеют также привитые дети, подростки и взрослые [57,73]. Следует подчеркнуть, что клиника у них имеет свои особенности. Среди больных коклюшем данного возраста встречаются в

основном среднетяжёлые и лёгкие формы, а также атипичные формы данной инфекции [10,24,46]. Длительность инкубационного и предсудорожного периода увеличивается, а судорожный период, напротив, значительно меньше. Приступы кашля судорожного характера продолжали оставаться типичными, но при этом отмечалось их укорочение и переход в легкую форму. Цианоз носогубного треугольника встречался лишь у детей в возрасте до 1 года. Репризы и рвота чаще наблюдались среди детей раннего возраста и старшей возрастной группы.

В литературе встречаются работы, в которых описываются особенности некоторых клинических проявлений коклюша. Наиболее часто встречаются данные о характере кашля, описываемого как «захлёбывающийся» либо как «кашель с гиканьем» [95,100,11]. Кроме того, авторы отмечают, что при коклюше у взрослых наблюдается наличие кашля с длительной продолжительностью, порой до 100 дней, и присоединение хрипоты [103,11]. Следует более подробно изучить, имеется ли роль иммунной системы организма в данных клинических проявлениях болезни, либо такое длительное течение коклюша может быть обусловлено влиянием коклюшного токсина на нервную систему пациента и гипоксическими расстройствами [73].

Гематологические исследования в клинике коклюша имеют большое значение, ввиду различных клинических форм болезни у детей, особенно у детей грудного возраста, когда диагностика бывает затруднительной.

Гематологические изменения характерные для коклюша- лейкоцитоз с лимфоцитозом - наблюдались в 77% и 81% случаев среди больных, что соответствует особенностям современного течения коклюша [4,73].

По данным Котелева С.И. (2010), лимфоцитоз в начальном периоде коклюша связан с выбросом в кровотоки незрелых клеток, а в позднем периоде болезни наблюдается снижение количества лимфоцитов. Нужно отметить, что выраженность гематологических изменений зависит от тяжести болезни. Среди больных первых трёх месяцев жизни при тяжёлой форме коклюша

уровень гиперлейкоцитоза достигает до  $40 \times 10^9/\text{л}$ , что в 4,7 раза выше, чем по сравнению со среднетяжёлой формой болезни. При лёгкой форме болезни лейкоцитоз был не выше  $10\text{-}20 \times 10^9/\text{л}$  [57]. Среди детей другой группы при тяжёлых формах коклюша уровень лейкоцитов находился в пределах  $10\text{-}20 \times 10^9/\text{л}$ , у другой половины - в пределах  $20\text{-}40 \times 10^9/\text{л}$ , а также наблюдались низкое процентное содержание палочкоядерных нейтрофилов и низкие показатели СОЭ с отсутствием тенденции к увеличению [36]. При изучении гематологических показателей было установлено, что у пациентов с коклюшной инфекцией наблюдается абсолютный Т, В- лимфоцитоз [49,69]. Как отмечают некоторые авторы, на 3-4 неделе спазматического периода у детей наблюдается лейкопения, нейтрофиллёмия и повышенная СОЭ, что объясняется развитием бактериальных осложнений [73].

В настоящее время коклюш встречается в сочетании с ОРВИ [33,96]. Присоединение ОРВИ часто приводит к развитию пневмоний, что осложняет течение заболевания [33,53] и может стать причиной летальных исходов у детей первого года жизни [33,94,113]. Сочетание нескольких вирусных инфекций у детей, инфицированных коклюшем, способствует развитию вторичного иммунодефицитного состояния или «коклюшной анергии» [33,94].

Частота возникновения осложнений, как специфических, так и неспецифических при коклюше варьирует в широких пределах и напрямую зависит от возраста детей. По данным Тимченко В.Н. с соавторами (2005), самыми частыми осложнениями были воспалительные процессы бронхолегочной системы, которые чаще обнаруживались у новорождённых в 84,4%, а в других возрастных группах - в 80,7%. Клинико-рентгенологические данные позволили установить у 32,2%-пневмонию, у 42,6%-бронхит, у 10,3%-отит.

В структуре осложнений специфического характера отмечалось преобладание эмфиземы лёгких (41,2% наблюдений), случаев кровоизлияний

(2,3% наблюдений), развитие пупочной грыжи (1,7% наблюдений), а также ОНМК (0,3% наблюдений).

По данным некоторых авторов, у подростков и взрослых больных коклюшем наблюдаются такие осложнения как пневмония (в 2% случаев), непроизвольное мочеиспускание (в 28% случаев), коллапс (в 6% случаев), а также перелом рёбер (в 4% случаев) [CDC 2012., Николаева И.В., 2016].

## **1.2. Особенности иммунологических нарушений при коклюше**

Коклюш относится к таким заболеваниям, в патогенезе которого главная роль принадлежит иммунологическим нарушениям.

По данным большинства авторов, при коклюше важную роль в защите играет гуморальный иммунитет, особенно секреторный IgA, который ингибирует прикрепление и колонизацию возбудителя на эпителии верхних дыхательных путей [14], в последствие развивается антитоксический иммунитет за счёт иммуноглобулинов класса A,M,G.

Попова О.П. (2014), в своих работах отмечает, что для детей в возрасте старше 1-го года содержание Ig A,M,G выше, по сравнению с детьми до 1-го года. Нужно подчеркнуть, что для больных от 0-3 месяцев характерна низкая продукция Ig класса M.

При коклюше гуморальный иммунный ответ напрямую связан с возрастной структурой больных, сроками болезни, а также вакцинальным статусом.

В клеточном иммунном ответе ведущее место занимают Т-лимфоциты и макрофаги. Характерный лимфоцитоз при коклюше связан с повышением численности всех субпопуляций Т-клеток, а также обусловлен нарушением рециркуляции лимфоцитарных клеток [14,121,131].

По данным Бабаченко И.В. (2006), у пациентов с коклюшем при наличии спазматического кашля наблюдается нарушение клеточного звена иммунитета, при котором происходит дисбаланс между абсолютными и относительными Т-киллерами, а также их предшественниками. Кроме того, при бластной лимфоцитарной трансформации наблюдается подавление

ответной реакции на специфические антигены бордетеллы, и отмечается уменьшение числа фагоцитарных и нейтрофильных клеток [4,69,137].

По данным Тимченко В.Н. (2005), возникновение «коклюшной анергии» обусловлено изменением клеточного звена иммунитета. В своих работах Бабаченко И.В. с коллегами отмечают наличие значительной коклюшной анергии у детей младшего возраста с данной патологией. Исследователи обуславливают это также нарушением клеточного звена иммунитета, о чем свидетельствовало уменьшение числа клеток CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> и повышение числа лимфоцитов. Иммунные сдвиги при коклюше характеризуются дисбалансом между CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>.

Котелева С.И. (2010), в своих работах подчёркивает, что при коклюше отмечается повышение численности Т-хелперов и В- лимфоцитов на всех сроках заболевания.

Многие авторы в своих работах подчёркивают, что острый период коклюша характеризуется повышенным содержанием Т-лимфоцитов и их субпопуляцией с нарушением их функциональной способности [69,125,137]. Авторы отмечают угнетение иммунного контроля, на что указывает преобладание супрессорных видов лимфоцитарных клеток. Ряд авторов указывает на наличие нормального соотношения между Т-хелперами и Т-киллерами при коклюше среди детей в возрасте до 1 года [49]. Необходимо подчеркнуть, что у таких детей наблюдается значительное уменьшение числа Т-хелперов по отношению к старшим детям и взрослым пациентам [98,123,137].

Согласно представленным данным Бабаченко И.В. (2008), у детей в возрасте до 1 года при коклюше отмечаются периодические подъёмы и спады уровня CD4<sup>+</sup> лимфоцитов. Чаще наблюдаются низкие уровни CD8<sup>+</sup> лимфоцитов, указывающие на тяжёлое течение болезни и о недостаточности компенсаторных механизмов клеточного звена иммунитета у детей.

По данным литературы, повышение концентрации ИФН $\gamma$  на 1-2 неделе от момента появления спазматического кашля при коклюше у ребенка в

возрасте до 1 года отмечается в случае развития пневмонии [106]. Это обусловлено наличием чувствительности у клеток, продуцирующих ИФН $\gamma$ , а также увеличением сосудистой проницаемости, что способствует проникновению данного цитокина в сосудистое русло [69]. Стоит отметить, что у младенцев до двухмесячного возраста, заболевших коклюшем либо прошедших противокклюшную вакцинацию, может отмечаться активная продукция выше указанного цитокина, количество которого возрастает до значений, характерных для взрослых лиц, что создаёт оптимальный иммунный ответ по Th1-типу [98].

По данным некоторых исследователей (Краснова Е.И. 2005), при коклюше отмечается увеличение уровня ИФН $\gamma$ , которому свойственна активация макрофагов, презентующих антиген и продуцирующих кислородных и азотистых радикалов.

По результатам исследования Попова О.П. (2013), коклюш характеризовался низкой продукцией ИФН $\gamma$ , в течение всего заболевания и при всех формах тяжести болезни. Нужно подчеркнуть, что повышенная продукция данного цитокина наблюдалась при сочетании коклюша с ОРВИ, это связано с тем, что возбудители вирусных заболеваний стимулируют повышенную выработку ИФН $\gamma$ . Также на продукцию ИФН $\gamma$  оказывали влияние противовирусные препараты, которые получала часть больных, у которых коклюш протекал в сочетании с ОРВИ [58].

Котелева С.И. (2010) в своих работах также отмечает, что при коклюше наблюдается низкая продукция ИФН $\gamma$ . Автор подчёркивает, что в первые недели коклюша уровень ИФН $\gamma$  находится на низких цифрах по сравнению с показателями здоровых детей, лишь к периоду реконвалесценции данный цитокин достигает уровня здоровых детей.

Следует подчеркнуть, что низкая продукция основного цитокина ИФН $\gamma$ , который определяет характер соотношения Th1/ Th2 иммунного ответа,

нужно рассматривать, как важный маркер неблагоприятного течения коклюша.

Низкая продукции ИФН $\gamma$ , на протяжении всего заболевания может стать причиной выделения В-лимфоцитами IgE, это, в свою очередь, приводит к развитию аллергических процессов в бронхолегочной системе, а также возникновению состояния гиперергии [58,133].

По данным Краснова Е.И. (2005), цитокиновый статус у больных коклюшем свидетельствует о развитии гиперчувствительности замедленного типа с угнетением Т-лимфоцитов и макрофагов [38].

Развитие типичного лимфоцитарного лейкоцитоза связано с пролиферацией Т-клеток:CD3+,CD4+,CD8+, абсолютное число которых, как правило, увеличивается более чем в два раза по сравнению со здоровыми детьми [47,139].

Литературные данные очень противоречивые. Данные одних авторов свидетельствуют об активной выработке IL-4 на начальных стадиях коклюша, что свидетельствует о преобладании иммунного ответа по Th2-типу [58].

По данным Котелева С.И. (2010), IL-4 считается главным цитокином, которому свойственно пролиферация и дифференцировка В-клеток, продуцирующих иммуноглобулины.

Другие авторы подчёркивают в своих исследованиях, что IL-4 при коклюше у детей в возрасте до 1 года не повышается в течения заболевания. Данные изменения связаны с отсутствием тенденции к повышению уровня иммуноглобулинов класса М и G на протяжении заболевания у детей в возрасте до 1 года [38].

Изучение одного из провоспалительных цитокинов IL-6 приводится в исследованиях Попова О.П. (2017). По данным автора, активная выработка данного цитокина увеличивалась при всех формах патологического течения заболевания. Наиболее высокие показатели IL-6 отмечались в период спазматического кашля, что указывает на то, что данный цитокин обладает

свойством кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов, продуцирующих иммуноглобулины.

### 1.3. Терапия коклюша на современном этапе

При лечении пациентов с коклюшной инфекцией большое значение принимает комплексный подход к терапии с использованием препаратов, этиопатогенетического и симптоматического действия.

**Этиотропная терапия** эффективна, в основном, в катаральном периоде и в первые дни спазматического кашля. Антибактериальная терапия в периоде спазматического кашля не оказывает большого влияния на клиническое течение патологии, но при этом губительно воздействует на возбудителей коклюшной инфекции. Назначение антибактериальных препаратов считается неотложным лечением [105]. Их использование в ряде случаев является целесообразным во время инкубационного периода, а также с целью химиопрофилактики [97]. При лечении больных коклюшем большую эффективность показали макролиды [114]. Было установлено, что макролиды способствуют сокращению длительности инфекционного периода, однако они не оказывают влияния на продолжительность судорожного периода [112]. При лёгких формах коклюша назначают различные макролиды: эритромицин в дозе 0,5г 4 раза в сутки, азитромицин (сумамед), кларитромицин, бакампициллин и др. в зависимости от возраста детей на протяжении 5-7 дней. Азитромицин является препаратом «первой линии лечения» [109]. Сульфаметаксазол назначается при аллергических состояниях или непереносимости макролидов [109].

При среднетяжёлых формах коклюша и детям грудного возраста назначают: ампициллин 100 тыс/кг/сут, гентамицин 3-4 мг/кг/сут, амоксициллин 100мг/кг/сут. При тяжёлой форме рекомендуется применение цефалоспоринов III поколения 100мг/кг/сут в/в или в/м [46].

Главным условием эффективности этиотропной терапии считается раннее назначение антибиотиков, в предсудорожном периоде или на первой неделе

судорожного кашля, правильный выбор препарата, достаточная его дозировка и рациональный курс лечения.

**Патогенетическая терапия.** Одна из основных задач патогенетической терапии-это борьба с гипоксией [14]. На первом этапе она состоит в проведении оксигенотерапии в увлажнённом виде. Следует отметить, что чистый кислород должен находиться на уровне 40%. При лёгких и среднетяжёлых формах заболевания детям рекомендуют прогулки на свежем воздухе [57].

Для снижения частоты приступов кашля, снятия бронхоспазма, снижения возбудимости дыхательного центра у детей с симптомами патологии ЦНС, для предотвращения развития коклюшной энцефалопатии и снижения летальности включены нейролептики и противосудорожные препараты[78].

Препараты, разжижающие мокроту, и противокашлевые: бронхолитин, либексин, синекод, мукопронт, карбоцистеин, флюдитек назначаются детям 2 раза в день на протяжении 5-7 дней [46].

С целью улучшения бронхиальной проходимости назначается эуфиллин 4-5 мг/кг/сутки внутрь или парентерально [57], также можно использовать аэрозольную терапию.

Следует отметить, что также при тяжёлых случаях коклюша назначается противокклюшный гаммаглобулин в/м [43,29], в основном новорожденным до 90 дней жизни и невакцинированным детям до 1 года, а также назначаются противовирусные препараты (анаферон, виферон) [33], с целью предупреждения наслоения вирусной инфекции, что может привести к тяжёлым осложнениям и к летальному исходу среди детей в возрасте до 1 года[46]. Препараты, улучшающие мозговое кровообращение: кавинтон, винпоцетин из расчёта 8-10 мг/кг/сутки в 5% растворе глюкозы, трентал 0,1 г в 250-500 мл раствора натрия хлорида или в 5% растворе глюкозы.

**Симптоматическое лечение** включает в себя необходимость аспирации слизи из верхних путей респираторного тракта, физиотерапию и дыхательную гимнастику.

У пациентов в реконвалесцентном периоде применяются иммуностимулирующие препараты, такие как дибазол, метацил, а также нуклеинат натрия в возрастной дозировке. При появлении диарейного синдрома назначаются эубиотики: линекс, энтерол, бифидумбактерин и др.

Госпитализации подлежат: дети раннего возраста, дети с нарушением мозгового кровообращения и ритма дыхания, дети с неблагоприятным преморбидным фоном, дети из закрытых детских учреждений и семейных очагов.

Больным коклюшем обеспечивают хорошо вентилируемую палату, воздух должен быть увлажнён специальными увлажнителями. Создаётся обстановка, в которой должны быть исключены психоэмоциональные нагрузки, раздражители, способные вызвать приступ спазматического кашля, который может развиваться даже при неожиданном испуге ребёнка, громком разговоре и резком движении. Прогулка на чистом, свежем, прохладном и влажном воздухе с оптимальной температурой от +10 до 5°C.

Диспансерное наблюдение проводится за всеми детьми с неблагоприятным преморбидным фоном (вовлечение в процесс ЦНС), а также в период реконвалесценции при наличии осложнений (заболевания органов дыхания). Осмотр детского специалиста производится со следующей периодичностью: осмотр инфекциониста - спустя 2, 6 месяцев и 1 год, осмотр пульмонолога - спустя 2-6 месяцев, осмотр невропатолога – спустя 2, 6 месяцев и 1 год после выписки пациент из стационара.

Детей с коклюшем необходимо изолировать на период до 25-30 суток от момента проявления болезни. Дети в возрасте до 7 лет, имеющие контакт с больными коклюшем, должны помещаться на карантин на 2 недели. В случае лечения пациента в домашних условиях, находящихся с ним в контакте дети, не страдающих коклюшем, следует изолировать в течение 7 дней, за ними

устанавливается медицинский контроль с двухкратным проведением бактериологического анализа.

Дети, инфицированные коклюшем, а также дети в возрасте более 7 лет и взрослые, работающие в детских учреждениях, не подлежат разобщению, за ними также устанавливается медицинский контроль в течение 1 недели от момента появления. В очаге и в помещениях проводят проветривание, обеззараживание посуды.

#### *Неспецифическая профилактика*

Детям в возрасте до двух лет, не болевшим коклюшем и непривитым от коклюша, в случае контакта вводится иммуноглобулин человеческий нормальный в дозировке по 2-4 единицы внутримышечно (по одной или две дозы через сутки).

#### *Специфическая профилактика*

Специфическая профилактика включает в себя иммунизацию детей. В двухмесячном возрасте детей вакцинируют АКДС вакциной (против коклюшной инфекции, дифтерии и столбняка) с периодичностью в 1 месяц, а в полуторагодовалом возрасте производится их ревакцинация. Также применяется комбинированная вакцина «тетраком» фирмы «Пастер Мерье», которая защищает ребёнка от коклюша, полиомиелита, дифтерии и столбняка. Прививают вакциной «тетраком» в те же сроки, что и АКДС вакциной. В Республике Таджикистан с 2008 года на основании утверждённого МЗРТ календаря профилактических прививок проводят вакцинацию «пентавалентной вакциной», которая защищает ребёнка от коклюша, дифтерии, столбняка, вирусного гепатита В и от гемофильного вируса. Прививки «пентавалентной вакциной» начинают проводить детям в 2 месяца, троекратно с интервалом в 1 месяц. Ревакцинацию ребёнку проводят в 16-18 месячном возрасте.

## Глава 2. Материал и методы исследования

### 2.1. Общая характеристика обследованных детей

Согласно поставленной нами цели было выполнено комплексное обследование 244 детей с коклюшной инфекцией, возраст которых варьировал от 0 месяцев до 17 лет, получавших лечение в Городской Детской клинической инфекционной больнице №1 имени Ахмедова Карима города Душанбе в период с 2017 по 2019 годы.

Диагноз заболевания верифицирован клиническими, эпидемиологическими, лабораторными методами диагностики.

Все больные коклюшем были обследованы при поступлении в стационар, в динамике заболевания, а также при выписке после окончания лечения.

Распределение больных по возрастным группам при коклюше в зависимости от тяжести болезни представлено в таблице 2.1

**Таблица 2.1. - Распределение больных по возрастным группам при коклюше в зависимости от тяжести болезни**

Возраст больных	Лёгкая форма	Среднетяжёлая форма	Тяжёлая форма	Всего
До 1 года	6 (3,8%)	51(32,3%)	101 (63,9%)	158 (64,7%)
От 1 до 3 лет	-	31(72%)	12 (28%)	43 (17,6%)
От 3 до 7 лет	7 (30,4%)	12(52,2%)	4 (17,4%)	23 (9,4%)
От 7 до 17 лет	5 (25%)	14 (70%0	1 (5%)	20 (8,3%)
Всего	18 (7,4%)	108 (44,2%)	118 (48,4%)	244 (100%)

Критериями оценки тяжести болезни при коклюше являются:

- частота и характер спазматического кашля за сутки
- наличие цианоза лица при кашле
- наличие апноэ
- выраженность симптомов кислородной недостаточности
- степень нарушения сердечно-сосудистой системы

- энцефалопатические явления
- состояние ребёнка в межприступном периоде
- наличие рвоты после судорожного кашля
- выраженность отёчного синдрома
- количество репризов в течение одного приступа
- наличие осложнений
- выраженность гематологических изменений

Было установлено, что чаще всего среди наблюдаемых нами больных коклюшем детей встречались среднетяжёлые и тяжёлые формы заболевания. В таблице 2.2 приведены данные о сроках госпитализации детей в стационар.

**Таблица 2.2. - Сроки поступления больных в стационар**

Показатель	Сроки поступления больных, дни. (n=244)				
	1-7	8	10-12	14-15	18
N	-	13	51	132	48
%	0	5,3%	21%	54%	19,7%

Было установлено, что все дети поступали в стационар не ранее 7 дней от начала заболевания, на 8-е сутки заболевания поступили 13 (5.3%) пациентов, на 10-12 день госпитализированы 51 (21%) больных, на 14-15 день-132 (54%), на 18 день-48 (19,7%) больных коклюшем.

Диагноз коклюша при поступлении установлен в результате обнаружения клинических его проявлений: наличие судорожного кашля приступообразного характера, на фоне которого отмечалось покраснение лица либо его цианотичностью, наблюдаемые моменты остановки дыхания (апноэ), у ребёнка первых нескольких месяцев жизни наблюдается синкопальное апноэ, характерные шумные вдохи (репризы), в конце которых наблюдается выход вязкой слизи либо возникает рвота.

Частота сопутствующих заболеваний и микст инфекций при коклюше представлена в таблице 2.3

**Таблица 2.3. - Частота сопутствующих заболеваний и микст-инфекций у больных коклюшем**

Сопутствующие заболевания (n=63)	N	%	Микст-инфекции	N	%
Диффузное увеличение щитовидной железы	1	0,4%	Афтозно-язвенный стоматит	1	0,4%
Патология мочевыводящих путей	2	0,8%	Эпидемический паротит	1	0,4%
Анемии дефицитного генеза	19	7,8%	-	-	-
Рахит	10	4%	-	-	-
Врожденный порок сердца	6	2,4%	-	-	-
Детский церебральный паралич	1	0,4%	-	-	-
Парез кишечника	1	0,4%	-	-	-
Гепатоспленомегалия	2	0,8%	-	-	-
Гельминтозы	8	3,3%	-	-	-
Киста головного мозга	1	0,4%	-	-	-
Перинатальная энцефалопатия	12	4,9%	-	-	-
<b>Всего:</b>	<b>63</b>	<b>28,1%</b>	-	<b>2</b>	<b>0,8%</b>

Сопутствующие заболевания выявлены у 63 детей (28,1%) с коклюшем. Микст-инфекция при коклюше имела место у 2 детей (0,8%) больных.

## 2.2. Методы исследования

### 1. Рутинные методы исследования

Все больные коклюшем проходили общеклиническое обследование, при котором проводилось исследование общих анализов крови, мочи и кала, рентгенографическое исследование органов грудной клетки, а по мере необходимости некоторым больным коклюшем были проведены такие исследования, как: биохимический анализ крови, электрокардиографическое исследование и УЗИ органов абдоминальной полости.

## **2. Диагностика коклюша**

**Бактериологический метод.** Для проведения данного исследования у больного забиралась слизь с поверхности глотки по задней её стенке, данная процедура выполнялась натощак либо 2-3 часа после приёма пищи или кормления.

На сегодняшний день имеется два способа забора данного материала:

- способ с использованием кашлевых пластинок
- способ с использованием заднеглоточного тампона.

Полученный материал помещается на среду Борде-Жангу (картофельно-угольный агар, куда также добавляется кровь и пенициллин для губительного воздействия на кокковые микроорганизмы). Важное значение имеет своевременная доставка материала в лабораторию, так как охлаждение задерживает рост микробов.

Бактериологический метод информативен в ранние сроки болезни до второй недели судорожного периода. Предварительный ответ может быть получен на 3-5 сутки от начала исследования, окончательный на 5-7 сутки.

**Полимеразно-цепная реакция (ПЦР).** Метод направлен на выделение ДНК коклюшной палочки, который включает в себя специальные реактивы и оборудование. Исследования проводили с использованием тест-системы с целью определения различных зон генома коклюшной палочки - гена коклюшного токсина, порина, аденилатциклазы. Забор материала проводили назофарингеальными тампонами или аспирацией носоглоточной слизи. Предпочтение отдают использованию тампонов типа Dacron и «сухую» транспортировку материала.

ПЦР является высокочувствительным, специфичным и быстрым методом, который позволяет выдавать ответ в течение 6 часов. Преимущество данного способа заключается в том, что исследование можно проводить в различные периоды заболевания, несмотря на приём антибактериальных препаратов, и позволяет диагностировать коклюш на 80% [14,75].

### **3. Иммунологические исследования**

Оценку иммунного статуса у обследованного контингента проводили в лаборатории ООО «ДИАМЕД» (сертификат RIQAS Certificate of Participation MONTHLY IMMUNO ASSAY PROGRAMME January 2017-December 2017).

Было проведено комплексное исследование состояния клеточного и гуморального иммунитета у 144 больных детей. Эти исследования проводились на момент госпитализации детей – в остром периоде заболевания, а также на стадии реконвалесценции. В качестве контроля была сформирована отдельная группа из 30 практически здоровых детей такой же возрастной категории, которые не болели в течение последних 6 месяцев и у которых отмечался благоприятный преморбидный фон.

Для проведения данного исследования у детей натощак забиралась кровь из локтевой вены в объеме 3-5 мл в вакуумные пробирки с EDTA. Количественное определение лейкоцитов и лимфоцитов проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе BC -5800 mindray.

Определение количества лимфоцитов и их субпопуляций было проведено с помощью набора моноклональных антител:

1. CD 3- маркер всех зрелых лимфоцитов;
2. CD 4- маркер хелперов;
3. CD 8- маркер цитотоксических лимфоцитов;
4. CD 16- маркер естественных киллеров;
5. CD 20- В-лимфоциты;
6. CD 32- фагоциты;
7. CD 25- рецептор интерлейкина 2;
8. CD 71- рецептор трансферрина;

9. CD95–рецептор апоптоза, укомплектованных иммуноферментными конъюгатами вторичных антител для учета результатов методом световой микроскопии, производства НПЦ Мед Био Спектр г. Москва.

Лимфоциты выделяли из крови с EDTA центрифугированием на растворе Феколл-Верографина.

В лунки 96-ячеечного круглодонного планшета добавлялись лимфоциты в общем количестве 50 мкл, куда также добавлялись исследуемые моноклональные антитела в объеме по 50 мкл, после чего планшет помещался в холодильник для инкубации в течение 10-14 часов.

В данные лунки добавляли по 50 мкл 1% глутаральдегида на изотоническом физрастворе. Затем спустя 20 минут производили удаление содержимого лунок путем их встряхивания.

После промывания к осадку добавляли краску С.И. Дозморова и С.И. Задорожного. С помощью покровных стекол готовили препарат «раздавленная капля». В световом микроскопе подсчитывали количество антигенпозитивных клеток как % клеток при просмотривании 200 лимфоцитов.

Принцип метода заключался в совокупности антигенов, экспрессированных на клеточной мембране, позволяющей определить иммунофенотип клетки. Для большинства стадий дифференцировки клеток крови всех кроветворных ростков определены характерные сочетания поверхностных маркеров, их классификация унифицирована в рамках кластера дифференцировки (CD-маркёры).

Определение содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови проводилось методом турбодиметрии с использованием биохимического анализатора CobasIntedra 400 plus по разработанному Т.М. Лукичевой с коллегами (1991) способу в модификации Н.М. Курашевой с коллегами (1993), и при использовании реагентов фирмы РОШ Германия.

Tina-guant immunoglobulin G (Turbidimetric) – иммуноглобулин G.

Tina- guant immunoglobulin A( Turbidimetric) – иммуноглобулин A.

Tina- guant immunoglobulin M (Turbidimetric) – иммуноглобулин М.

Анализ результатов выполнялся с помощью программы Integra 400 Plus.

Использовали программу –Quant Assay от производителя Biosan Латвия.

Для определения концентрации цитокинов: интерлейкина 4 (IL-4),

интерлейкина 6(IL-6) и гамма интерферона (ИФН $\gamma$ ), в сыворотке крови

использовался набор реагентов для иммуноферментного анализа (ИФА)

акционерного общества «Вектор –Бест» города Новосибирск.

Для проведения анализа использовали сыворотку крови, взятую в вакуумную пробирку с активатором свёртываемости.

В лунке планшета ввели по 100 мкл каждого калибровочного образца,

контрольного образца и анализируемых образцов сывороток крови. Планшет

инкубировали 120 минут в термошейкере 37° 700 оборотов. С помощью

промывочного устройства Вошер промывали лунки. Во все лунки вносили по

100 мкл конъюгата N1. Инкубировали 60 минут в термошейкере 37° 700

оборотов. С помощью промывочного устройства Вошер промываем лунки.

Во все лунки вносили по 100 мкл конъюгата N2. Инкубируем 30 минут в

термошейкере 37° 700 оборотов. С помощью промывочного устройства

Вошер промывали лунки.

Во все лунки добавлялся тетраметилбензидин в объёме по 100 мкл. Далее

производилась инкубация при температуре 18-25° в течение 25 минут.

Во все лунки добавлялся стоп-реагент в объёме 100 мкл. Учёт результатов

проводили на микропланшетном ридере-Biosan HiPo MPP-96. Использовали

программу –Quant Assau от производителя BiosanЛатвия.

**4. Статистическая обработка результатов.** Статистический анализ результатов проводился с использованием программы «Statistica10.0» (Stat Soft Inc., США). Соответствие нормальному распределению выборок оценивалось с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные величины описаны в виде среднего значения (M) и его стандартной ошибки (m), а также в случае ненормального распределения они были представлены в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей. Межгрупповые парные

сравнения по количественным показателям выполнялись с использованием U-критерия Манна-Уитни, множественные сравнения проводились по H-критерию Краскела-Уоллиса. Для определения различий между группами по качественным признакам использовался критерий  $\chi^2$ , в том числе с поправкой Йетса и точный критерий Фишера. Уровень статистической значимости принимали при  $p < 0,05$ . Наличие корреляционной связи изучали по методу Кендалла, при котором коэффициент корреляции по модулю ниже 0,25 свидетельствовал о наличии слабой корреляционной связи, при коэффициенте от 0,25 до 0,75 корреляционная связь считалась умеренной, при коэффициенте выше 0,75 корреляционная связь считалась сильной.

Все использованные нами методические приёмы и объём проведённых исследований представлены в таблице 2.4

**Таблица 2.4. - Методы и объем исследований**

Направление исследования	Методы исследования	Объем работ
Клинико-лабораторные исследования.	1. Комплексное клиническое обследование больных в динамике болезни. 2. Мониторинг клинико-лабораторных и инструментальных (рентгенография, УЗИ, ЭКГ) показателей. 3. Оценка клинико-иммунологической эффективности иммуномодуляторов с противовирусной активностью «Виферон», «Анаферон детский» и «Полиоксидоний» в лечении коклюша.	244 больных коклюшем  244/488 чел/проб  85/170 чел/проб
Бактериологическая диагностика коклюша.	4. Выявление ДНК возбудителя методом ПЦР.	244 бол.
Исследования клеточного и гуморального иммунитета;	5. Определение содержания в сыворотке крови Т-лимф., CD3+, CD4+, CD8+, CD95+, В-лимф. – с помощью коммерческих наборов и моноклональных антител производства научно-производственного центра Мед Био Спектр г. Москва 1. Количество IgA, IgM, IgG, в сыворотке крови проводилось на биохимическом анализаторе Cobas Intendra 400 plus. При использовании реагентов фирмы РОШ Германия;	59/118 чел/проб

Характеристика цитокинового статуса.	8. Определение содержания IL-4, IL-6 IFN- $\gamma$ в сыворотке крови использованием набора реагентов для иммуноферментного анализа акционерного общества «Вектор –Бест» г.Новосибирск.	30/60 чел/проб
Статистические исследования	Детские инфекционные отделение ГМЦ №1	244/488 чел/проб

### 2.3. Принципы лечения

Лечение больных проводили по общепринятой схеме, согласно протоколу лечения детских инфекционных заболеваний.

Антибиотикотерапия эффективна, в основном, в катаральном периоде и в первые дни спазматического кашля. Антибактериальная терапия в периоде спазматического кашля не оказывает влияния на клиническое течение заболевания, но оказывает губительное воздействие на возбудитель коклюша.

При лёгких формах коклюша назначают различные макролиды: эритромицин четырехкратно в день в дозе по 0,5 г, а также азитромицин (сумамед), кларитромицин, бакампициллин, которые применяют в соответствующих для каждой возрастной группы дозах перорально в течение 5-7 суток.

У детей со средней и тяжелой степенью тяжести заболевания, а также при невозможности перорального приёма препарата, используются препараты для парентерального введения: ампициллин по 100 тысяч на кг веса ребенка в сутки, гентамицин 3-4 мг/кг/сут, амоксициллин 100мг/кг/сут, цефалоспорины III поколения 50-100мг/кг/сут в/в или в/м.

Одна из основных задач патогенетической терапии это борьба с гипоксией [14]. На начальном этапе применяется оксигенотерапия увлажнённым кислородом. Доля содержания чистого кислорода во вдыхаемой смеси в этом случае не должна быть более 40%.

Для детей с легкой и среднетяжелой степенью тяжести заболевания рекомендуется частое нахождение на свежем воздухе.

Для борьбы с приступообразным кашлем спазматического характера, снятия бронхоспазма, снижения возбудимости дыхательного центра, успокоения больного и улучшения сна в терапии коклюша включены нейролептики и противосудорожные препараты.

Препараты разжижающие мокроту и противокашлевые: бронхолитин, либексин, синекод, мукопронт, карбоцистеин, флюдитек назначаются детям до 2,5 лет в дозе по ½ чайной ложке 2 раза в день, детям до 5 лет по 1 чайной ложке 2 раза в день.

С целью улучшения бронхиальной проходимости назначается эуфиллин 4-5 мг/кг/сутки внутрь или парентерально, также можно использовать аэрозольную терапию: ингаляция бикарбоната натрия-0,5, эуфилина-0,6, новокаина-0,25, аскорбиновая кислота-1,0, дистиллированная вода-100,0.

Антигистаминные препараты назначаются в дозе 0,1 мг на кг веса ребенка в сутки. В более сложных случаях, когда наблюдается картина апноэ, выраженная цианотичность лица у ребенка первых месяцев жизни, а также при наличии симптомов энцефалопатии применяются глюкокортикоидные препараты: преднизолон в дозах по 2-3 мг на кг веса ребенка в сутки в течение 5-7 суток, гидрокортизон по 5-7 мг на кг веса ребенка в сутки в течение 3-5 суток.

Следует отметить, что также при тяжёлых случаях коклюша назначается противококлюшный гаммаглобулин в/м, в основном, детям первых трёх месяцев жизни и непривитым детям до 1 года, а также применяются противовирусные препараты с целью предупреждения наслоения вирусной инфекции, что может привести к тяжёлым осложнениям и к летальному исходу среди детей в возрасте до 1 года [46].

В периоде реконвалесценции назначают иммуностимулирующие средства: дибазол, а также метацил, нуклеинат натрия в возрастной дозировке.

При появлении диарейного синдрома назначаются эубиотики.

Для улучшения результатов лечения больных коклюшем детей в качестве дополнения к базисному лечению с учётом возраста пациента

были использованы такие иммуномодуляторы, как «Виферон», «Анаферон детский» и «Полиоксидоний». Таким образом, нами проводилось изучение результатов комплексного и традиционного методов терапии.

Наблюдаемые нами пациенты были распределены на 4 группы в зависимости от используемых методов исследования и лечения:

1-я группа - 59 детей со среднетяжёлой и тяжёлой формами коклюша, в возрасте до 3 лет, которые находились на базисной терапии.

2-я группа – 28 детей в возрасте до 3 лет со среднетяжёлой и лёгкой формой коклюша, которые наряду с базисной терапией получали иммуномодулятор «Анаферон детский» в каплях.

3-я группа – 38 больных аналогичного возраста с тяжёлой формой коклюша, наряду с базисной терапией получали «Виферон» в свечах.

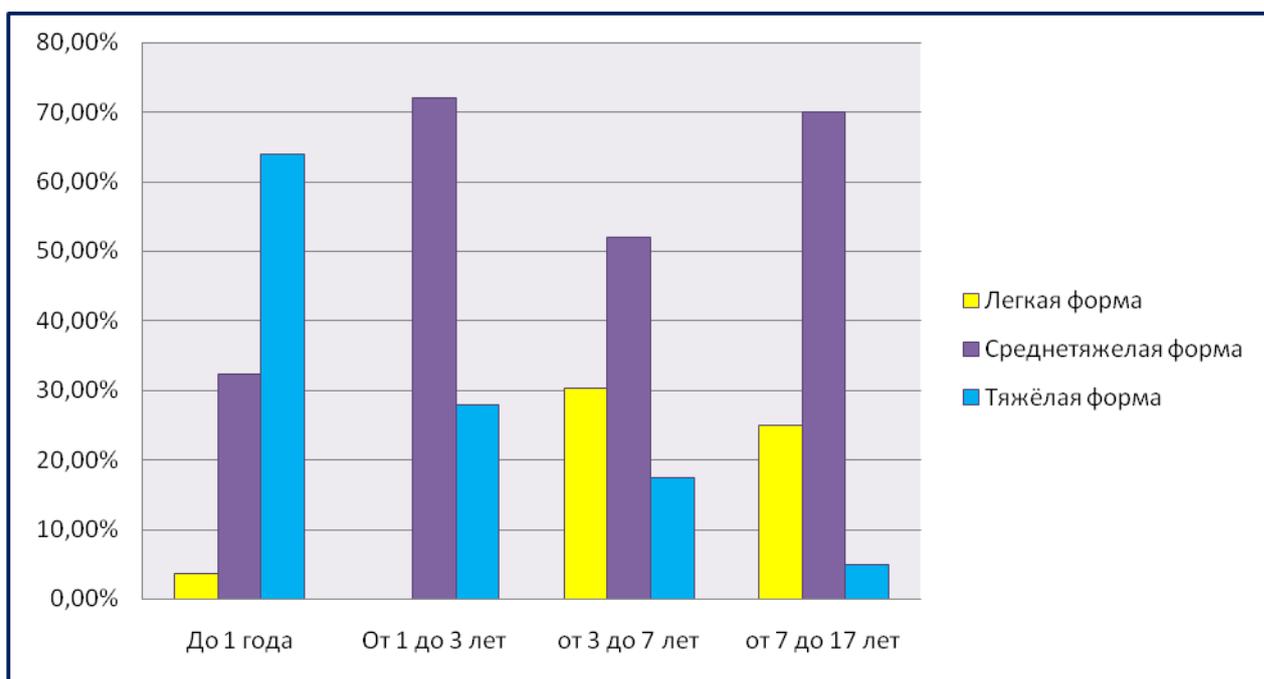
4-я группа – 19 пациентов более старшего возраста (3-17 лет) с коклюшем среднетяжёлой и тяжёлой степени дополнительно к базисной терапии получали «Полиоксидоний» в/м.

Клиническая эффективность лечения больных с коклюшем оценивалась по следующим данным: частота спазматического кашля, частота апноэ, продолжительность диспепсических явлений, число осложнений.

При изучении результатов терапии пациентов с дополнительным включением в комплекс лечения иммуномодулятора определяли показатели клеточного и гуморального иммунитета, кроме того исследовались показатели ряда значимых плазменных цитокинов.

### Глава 3. Клинико-лабораторная характеристика коклюша у детей

Как было сказано ранее, под наблюдением находились 244 больных коклюшем, разных возрастных групп, которые в зависимости от форм тяжести более наглядно представлены на рисунке 3.1.



**Рисунок 3.1. - Распределение больных по возрастной структуре и тяжести болезни**

У 18 (7,4%) больных заболевание протекало в лёгкой форме. У 102 (44,2%) пациентов заболевание носило среднетяжёлый характер и в 118 (48,4%) случаях у пациентов была установлена тяжёлая форма коклюша.

Следует отметить, что у детей младшего и школьного возраста чаще встречалась лёгкая форма заболевания, тогда как среднетяжёлая и тяжёлая формы болезни наблюдались, преимущественно, у детей грудного и раннего возраста. Среди некоторых детей в возрасте до 1 года был выявлен неблагоприятный преморбидный фон, что являлось причиной усугубления тяжести заболевания. Клинический анализ показал, что доминирующее начало заболевания было подострым, при котором первым признаком

заболевания был кашель, прогрессирующий день за днём, приобретая спазматический характер. Длительность продромального периода среди наблюдавшихся нами больных в среднем составляла от 7 до 14 дней. А у детей в возрасте до 1 года наблюдалось укорочение данного периода до 3-5 дней. Основным симптомом продромального периода был сухой навязчивый малопродуктивный кашель с увеличением его интенсивности по ночам.

Увеличение температуры тела до субфебрильных величин при лёгком течении заболевания наблюдалось у 2 (7,8%) пациентов, продолжительность которого составляла 2-3 дня. При среднетяжёлой форме коклюша температура тела отмечалась среди 8 (11,8%) больных. При тяжёлой форме болезни субфебрильная температура была констатировано у 15 (13,0%) больных, также длительность её составляла 2-3 дня.

Период разгара болезни при коклюше в зависимости от тяжести клинических проявлений представлен в таблице 3.1.

**Таблица 3.1. - Основные клинические проявления коклюша у больных при различных формах тяжести**

Симптомы	Лёгкая форма(n=18)	Среднетяжёлая форма (n=108)	Тяжёлая форма(n=118)
	Количество больных (абс,%)		
Температура тела	2(11,1%)	8(7,8%) $p_1 > 0,05^*$	15(12,7%) $p_1 > 0,05^*$ $p_2 > 0,05^*$
Прививочный статус	16 (88,9%)	43 (39,8%) $p_1 < 0,001$	12 (10,2%) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Интоксикация	-	1 (0,9%)	6 (5,0%) $p_2 < 0,05^*$
Катаральные симптомы	-	5 (4,6%)	23 (19,5%) $p_2 < 0,001^*$
Спазматический кашель	18(100%)	108 (100,0%)	118(100,0%)
Цианоз	-	64 (59,2%)	114 (96,6%) $p_2 < 0,001$
Гиперемия	10 (55,5%)	36 (33,3%)	35 (29,6%)
Мокрота	11 (61,1%)	108 (100,0%)	118 (100,0%)

Продолжение таблицы 3.1.

Реприз	12 (66,6%)	43 (39,8%) $p_1 > 0,05$	16 (13,5%) $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$
Апноэ	-	65 (60,2%)	114 (96,6%) $p_2 < 0,001$
Синкопальное апноэ	-	5 (4,6%)	53 (45%) $p_2 < 0,001^*$
Высовывание языка	11 (61,1%)	108 (100,0%)	118 (100,0%)
Набухание шейных вен	6 (33,3%)	108 (100,0%)	118 (100,0%)
Одутловатость лица	-	71 (65,7%)	114 (96,6%) $p_2 < 0,001$
Тошнота	-	40 (37%)	82 (69,5%) $p_2 < 0,001$
Рвота	-	40 (37%)	82 (69,5%) $p_2 < 0,001$
Беспокойства	-	63 (58,3%)	110 (93,2%) $p_2 < 0,001$
Судороги	-	-	4 (3,4%)
Тахикардия	7 (38,9%)	96 (88,9%) $p_1 < 0,001^{\#}$	118 (100,0%)
Систолический шум	-	3 (2,7%)	2 (1,7%) $p_2 > 0,05^*$
Носовые кровотечения	-	10 (9,2%)	5 (4,2%) $p_2 > 0,05^*$
Одышка	-	23 (21,3%)	94 (79,6%) $p_2 < 0,001$
Втяжение грудной клетки	-	23 (21,3%)	94 (79,6%) $p_2 < 0,001$
Сухие и влажные хрипы	5 (27,7%)	103 (95,4%) $p_1 < 0,001^{\#}$	118 (100%)
Боли в грудной клетке	-	11 (10,2%)	4 (3,4%) $p_2 < 0,05^*$
Вздутие живота	1 (5,5%)	5 (4,6%) $p_1 > 0,05^*$	39 (33,0%) $p_1 < 0,05^*$ $p_2 < 0,001^*$
Диарея	1 (5,5%)	6 (5,5%) $p_1 > 0,05^*$	8 (6,8%) $p_1 < 0,05^*$ $p_2 < 0,05^*$

Примечание:  $p_1$ -статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при лёгкой форме тяжести;  $p_2$ -статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при среднетяжёлой форме (по критерию  $X^2_{\#}$ - с поправкой Йетса. \* - по точному критерию Фишера).

При исследовании особенностей клинической картины заболевания и его основных проявлений при различных формах течения было определено, что у детей с лёгкой формой коклюша спазматический кашель наблюдался во всех случаях и продолжался до  $19,5 \pm 0,7$  дней. Кашель сопровождался гиперемией лица у 55,5% больных с продолжительностью  $13,9 \pm 0,6$  дней, а также отхождением вязкой тягучей мокроты в течение  $10,2 \pm 0,3$  дней. При кашле у детей наблюдалось высовывание языка (61,1%) и набухание шейных вен (33,3%) с продолжительностью до  $3,2 \pm 0,5$  дней. Тахикардия отмечалась у 38,9% детей в течение  $6,6 \pm 0,5$  дней.

При лёгкой форме у 27,7% больных наблюдалась осложнение в виде острого бронхита.

Среднетяжёлая форма имела свои особенности и характеризовалась выраженностью следующих симптомов: спазматический кашель с гиперемией лица (33,3% случаев), с появлением цианотичности (59,2% случаев), наличие реприза (39,8% случаев), задержка дыхательных движений (60,2% случаев), паралитическое апноэ (4,6% случаев), отёчность лица (65,7%) и тревожность (58,3% случаев).

Продолжительность кашлевых приступов в среднем составляла до  $25,5 \pm 0,3$  суток, гиперемия исчезала к  $15,3 \pm 0,2$  суткам, спадение цианоза наблюдалось на  $12,7 \pm 0,2$  сутки, исчезновение реприза отмечалось на  $16,1 \pm 0,2$  сутки, исчезновение паралитического апноэ на  $12,2 \pm 0,2$  сутки, отёчность лица спадала к  $10,4 \pm 0,2$  суткам, чувство беспокойства исчезло на  $9,6 \pm 0,2$  сутки.

Симптомы интоксикации были зарегистрированы у 0,9% больных. Катаральные симптомы в виде покраснения горла были констатированы у 4,6% больных продолжительностью  $4,1 \pm 0,1$  дней. Тошнота и рвота наблюдались у 37% детей,  $8,2 \pm 0,1$  и рвота  $7,9 \pm 0,1$  дней, вздутие живота - 4,6% и диарея - 5,5% больных. Наблюдались симптомы поражения сердечно-сосудистой системы - тахикардия у 88,9% больных с длительностью  $9,0 \pm 0,1$  дней.

При среднетяжёлой форме коклюша осложнение констатировано у всех больных в виде бронхопневмонии (64,8%) и острого бронхита (35,2%).

Результаты изучения симптомокомплекса спазматического периода показали, что частота кашлевых приступов у пациентов младшего возраста, в основном, составляла 16-28 раз и выше в течение дня.

Тяжёлая форма коклюша характеризовалась учащением частоты приступа спазматического кашля свыше 25 раз за сутки, а иногда и до 40-50 раз и больше за сутки в течение  $31,3 \pm 0,3$  дней, частота репризов достигала до 10 раз за сутки с продолжительностью до  $20,7 \pm 0,2$  дней. Приступы кашля протекали с общим цианозом у 99,1% больных, длительность которого составляла  $15,9 \pm 0,2$  дней, с нарушением дыхания вплоть до апноэ у 96,6% в течение  $15,3 \pm 0,2$  дней, а также синкопальное апноэ 46,1% у детей в возрасте до 1 года в течение  $11,6 \pm 0,2$  дней. Кашель сопровождался высовыванием языка и набуханием шейных вен у больных с длительностью  $24,3 \pm 0,2$  и  $23,7 \pm 0,2$  дней, а также отхождение мокроты до  $19,1 \pm 0,1$  дней. Самочувствие ребёнка нарушалось в виде беспокойства—93,2% больных, появлением симптомов интоксикации 5,0% и повышения температуры 12,7% детей, диспепсические нарушения 69,7%. У детей раннего возраста было зарегистрировано вздутие живота до 33,9%- $4,5 \pm 0,1$  дней, диарея до 7,0%- $8,5 \pm 0,1$  дней.

Со стороны органов дыхания наблюдались одышка 79,6% длительностью  $9,4 \pm 0,1$  дней, боль в грудной клетке у 3,4% больных  $12,2 \pm 0,1$  дней, а также у всех больных выслушивались сухие и влажные хрипы в течение  $16,5 \pm 0,1$  дней.

Сердечно-сосудистая система характеризовалась тахикардией до  $13,7 \pm 0,1$  дней. Следует отметить, что при данной форме тяжести у 3,4% детей в течение  $6,1 \pm 0,0$  дней были зарегистрированы судороги, а также носовые кровотечения у 4,2% больных продолжительностью  $10,2 \pm 0,1$  дней. Длительность основных симптомов заболевания в зависимости от тяжести представлена в таблице 3.2.

**Таблица 3.2. - Продолжительность клинических симптомов у больных коклюшем при различных формах тяжести, дни**

Симптомы	Лёгкая форма(n=18)	Среднетяжёлая форма(n=108)	Тяжёлая форма(n=118)
	Количество дней (M±m; Me (25q-75q))		
Катаральные симптомы	-	4,1±0,1 (4,0-5,0)	6,1±0,1 5,0 (4,0-7,0)
Кашель	19,5±0,7 20,0 (17,0-21,0)	25,5±0,3 25,0 (23,5-27,0) p <sub>1</sub> <0,05	31,3±0,3 31,0 (29,0-33,0) p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Цианоз	-	12,7±0,2 13,0 (10,0-14,0)	15,9±0,2 16,0 (15,0-17,0) p <sub>2</sub> <0,001
Гиперемия	13,9±0,6 14,0 (13,0-15,0)	15,3±0,2 15,0 (14,0-16,0) p <sub>1</sub> >0,05	13,6±0,2 14,0 (13,0-15,0) p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,001
Мокрота	10,2±0,3 10,0 (10,0-11,0)	14,1±0,1 14,0 (13,0-15,0) p <sub>1</sub> <0,001	19,1±0,1 19,0 (18,0-20,0) p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Реприз	3,6±0,1 4,0 (3,0-5,0)	16,1±0,2 16,0 (15,0-17,0) p <sub>1</sub> <0,05	20,7±0,2 20,0 (18,0-21,0) p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Апноэ	-	12,2±0,2 12,5 (10,0-14,0)	15,3±0,2 15,0 (14,0-16,0) p <sub>2</sub> <0,001
Синкопальное апноэ	-	8,1±0,0 8,0 (6,0-9,0)	11,6±0,2 11,0 (10,0-12,0)
Высовывание языка	8,8±0,5 8,0 (7,0-9,0)	18,1±0,2 18,0 (16,0-19,0) p <sub>1</sub> <0,001	24,3±0,2 24,0 (22,0-25,5) p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Набухание шейных вен	3,2±0,5 4,0 (0,0-5,0)	16,0±0,1 16,0 (15,0-16,0) p <sub>1</sub> <0,001	23,7±0,2 23,0 (21,0-24,0) p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Одутловатость лица	-	10,4±0,2 11,0 (8,0-12,0)	15,7±0,1 15,0 (15,0-16,0) p <sub>2</sub> <0,001
Тошнота	-	8,2±0,1 8,0 (7,0-9,0)	12,2±0,2 12,0 (10,0-13,0) p <sub>2</sub> <0,001
Рвота	-	7,9±0,1 8,0 (6,0-9,0)	12,2±0,2 12,0 (10,0-13,0) p <sub>2</sub> <0,001

Продолжение таблицы 3.2.

Беспокойства	-	9,6±0,2 10,0 (7,0-11,0)	15,2±0,2 15,0 (14,5-16,0) p <sub>2</sub> <0,001
Судороги	-	-	6,1±0,2 6,0 (4,0-7,0)
Тахикардия	6,6±0,5 6,0 (4,0-7,0)	9,0±0,1 10,0 (8,0-11,0) p <sub>1</sub> <0,001	13,7±0,1 14,0 (13,0-14,0) p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Носовые кровотечения	-	9,2±0,1 9,0 (8,0-10,0)	10,2±0,1 10,0 (9,0-11,0) p>0,05
Одышка	-	7,4±0,1 7,0 (6,0-8,0)	9,4±0,1 10,0 (8,0-11,0) p <sub>2</sub> <0,05
Сухие и влажные хрипы	4,8±0,2 5,0 (4,0-5,0)	13,8±0,1 14,0 (13,0-15,0) p <sub>1</sub> <0,001	16,5±0,1 16,0 (16,0-17,0) p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Боль в грудной клетке	-	10,5±0,2 10,0 (9,0-11,0)	12,2±0,1 12,0 (11,0-13,0) p <sub>1</sub> <0,05
Вздутие живота		3,5±0,1 3,0 (3,0-5,0)	4,5±0,1 4,0 (4,0-6,0) p <sub>2</sub> >0,05
Диарея		5,2±0,1 5,0 (4,0-7,0)	8,5±0,1 8,0 (7,0-9,0) p <sub>2</sub> <0,05

Примечание: p<sub>1</sub>-статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при лёгкой форме тяжести; p<sub>2</sub>-статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при среднетяжёлой форме (по U-критерию Манна-Уитни).

Лабораторные исследования показателей крови проводились у 244 пациентов детей с коклюшем. Кровь на анализ брали при поступлении больного в клинику, до назначения лечения, что в основном соответствовало периоду разгара болезни.

**Таблица 3.3. - Лабораторные показатели крови у больных при различных формах тяжести (M±m)**

Показатель	Лёгкая форма (n=18)	Средне-тяжёлая форма(n=108)	Тяжёлая форма(n=118)	Н-критерий Краскела-Уоллиса
Гемоглобин	116,3±4,1	112,0±1,6	113,6±1,4	>0,05

Продолжение таблицы 3.3.

Эритроциты	3,9±0,1	3,9±0,1 p <sub>1</sub> >0,05	3,7±0,1 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01	<0,01
Тромбоциты	408,3±59,8	439,6±23,7	422,9±34,5	>0,05
Лейкоциты	11,2±1,1	12,9±0,6 p <sub>1</sub> >0,05	19,6±0,6 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
Нейтрофилы	36,4±8,1	30,0±1,8	33,4±2,3	>0,05
Палочкоядерные	2,2±0,6	1,4±0,2	1,6±0,1	>0,05
Сегментоядерные	34,6±7,5	28,6±1,7	31,8±2,2	>0,05
Эозинофилы	2,2±0,5	2,0±0,3	2,0±0,3	>0,05
Лимфоциты	53,6±8,0	60,7±1,9	58,3±2,2	>0,05
Моноциты	8,0±1,6	8,2±0,5	7,2±0,4	>0,05
СОЭ	7,9±1,2	7,5±0,4 p <sub>1</sub> >0,05	12,1±0,5 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001

Примечание: p<sub>1</sub> – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при лёгкой форме тяжести; p<sub>2</sub> – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми при среднетяжёлой форме (по U-критерию Манна-Уитни).

Как видно из таблицы, изменения гематологической картины при коклюше у детей характерны для бактериальной инфекции.

При лёгкой форме заболевания гематологические показатели изменялись в следующем русле: наблюдался умеренный лейкоцитоз и лимфоцитоз, остальные показатели находились в пределах нормы.

При среднетяжёлой форме заболевания отмечается лейкоцитоз и выраженный лимфоцитоз, что соответствует данным других авторов.

Показателей периферической крови у больных при тяжёлой форме коклюша, характерны, преимущественно, выраженный лейкоцитоз и выраженный лимфоцитоз и ускоренный СОЭ.

Глубина и характер изменения гематологических показателей напрямую были связаны с тяжестью течения болезни. Чем тяжелее протекает заболевание тем выраженнее гематологические показатели.

Особенности клинических симптомов коклюша у детей различных возрастных групп представлены в таблице 3.4.

**Таблица 3.4. - Клиническая характеристика заболевания в возрастном аспекте (абс,%)**

Клинические проявления	Возраст				Q-критерий Кохрена
	До 1 года (n=158)	От 1 до 3 лет (n=43)	От 3 до 7 лет (n=23)	От 7 до 17 лет (n=20)	
	1	2	3	4	
Температура	22 (14%)	1 (2,3%)	1 (4,3%)	1 (5%)	>0,05
Тошнота	90 (57%)	16 (37,2%)	10 (43,5%)	6 (30%)	>0,05
Рвота	90 (57%)	16 (37,2%)	10 (43,5%)	6 (30%)	>0,05
Кашель	158 (100,0%)	43 (100,0%)	23 (100,0%)	20 (100,0%)	
Спазматический кашель	158 (100,0%)	43 (100,0%)	23(100%)	20 (100%)	
Гиперемия	-	43 (100,0%)	23 (100%)	15 (75%)	>0,05
Цианоз	144 (91,1%)	25 (58,1%) p <sub>1</sub> <0,001	7 (30,4%) p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	2 (10,0%) p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> >0,05	<0,001
Мокрота	158(100,0%)	43 (100,0%)	23 (100,0%)	13 (65%)	
Реприз	-	43 (100,0%)	23 (100%) p <sub>2</sub> <0,05	5 (25%) p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> >0,05	<0,01
Апноэ	146 (92,4%)	28 (65,1%) p <sub>1</sub> <0,05	5 (21,7%) p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	-	<0,001
Синкопальное апноэ	57 (36%)	1 (2,3%) p <sub>1</sub> <0,001	-	-	<0,001
ысовывание языка	158 (100,0%)	43 (100,0%)	23 (100,0%)	13 (65)	
Набухание шейных вен	158 (100,0%)	43 (100,0%)	20 (100%)	11 (55%)	
Одутловатость лица	145 (91,7%)	28 (65,1%) p <sub>1</sub> <0,01	10 (43,5%) p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,05	2 (10,0%) p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,05	<0,001
Беспокойства	145 (91,8%)	25 (58,1%) p <sub>1</sub> <0,001	3 (13,0%) p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	-	<0,001

Продолжение таблицы 3.4.

Носовые кровотечения	-	7 (16,3%)	6 (26,1%)	2 (10%)	>0,05
Судороги	3 (1,9%)	-	1 (4,3%) $p_1 > 0,05$	-	
Тахикардия	156 (96,7%)	36 (83,7%) $p_1 > 0,05$	19 (82,6%) $p_1 < 0,01$ $p_2 > 0,05$	9 (45%) $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	<0,01
Систолический шум	2 (1,3%)	-	3 (13,0%) $p_1 < 0,01$	-	
Одышка	109 (69,0%)	6 (14%) $p_1 < 0,001$	1 (4,3%) $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	1 (5%) $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	<0,001
Втяжение грудной клетки	109 (69,0%)	6 (14%) $p_1 < 0,001$	1 (4,3%) $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$	1 (5%) $p_1 < 0,001$ $p_2 > 0,05$ $p_3 > 0,05$	<0,001
Сухие и влажные хрипы	158 (100,0%)	43 (100%)	23 (100,0%)	3 (15%)	
Боль в грудной клетке	-	3 (7%)	6 (26,1%) $p_2 < 0,05$	6 (30%) $p_2 < 0,01$ $p_3 > 0,05$	<0,01
Боль в животе	-	4 (9,3%)	4 (17,4%)	-	
Вздутие живота	45 (28,5%)	-	-	-	
Диарея	12 (7,6%)	2 (4,3%)	-	1 (5%)	>0,05

Примечание:  $p_1$  – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе детей до 1 года;  $p_2$  – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе детей от 1 до 3 лет;  $p_3$  – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в группе детей от 3 до 7 лет (по критерию  $\chi^2$ , # - с поправкой Йетса, \* - по точному критерию Фишера).

У детей в возрасте до 1 года заболевание имело свои особенности. Начало болезни было подострым, на фоне нормальной температуры тела, только у 14% больных в возрасте до 1 года наблюдался короткий субфебрилитет. Первыми клиническими проявлениями были затруднённое носовое дыхание, покашливание, однако признаки общеинтоксикационного синдрома у больных были минимальными. Основными симптомами заболевания был кашель, который постепенно прогрессивно усиливался и принимал приступообразный характер. Особенностью коклюшного кашля у детей в

возрасте до 1 года было то, что он был слабым, малозвучным, навязчивым с выраженным цианозом (91,1%), с задержкой дыхания (апноэ) синкопального происхождения (36%), без реприза, а также высовывание языка с выделением в малом количестве вязкой, тягучей, стекловидной мокроты. Также нужно отметить, что в момент приступа кашля внешний вид больного менялся следующим образом: ребёнок возбуждён, беспокойный, лицо становилось одутловатым (91,7%), кожные вены головы, лица и шеи отчётливо выбухали, из глаз вытекали слёзы.

Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы сопровождались тахикардией (98,7%).

Одним из самых частых осложнений среди детей в возрасте до 1 года является пневмония (69,0%). Осложнения со стороны ЦНС в виде гипоксической энцефалопатии (судорожные подёргивание мышц всего тела) были отмечены у 1,9% больных в возрасте до 1 года, также констатированы вздутие живота (28,3%) и диарея (7,5%).

**У детей раннего возраста** коклюш протекал типично со всеми клиническими симптомами. У детей данного возраста приступ кашля сопровождался гиперемией лица, сменяющимся цианозом (58,1%), с репризом (100%), апноэ (65,1%), высовыванием языка с выделением вязкой, тягучей, стекловидной мокроты (100%) и рвотой (37,2%). Визуально на себя обращали внимание отёчность лица (65,1%), набухание шейных вен во время кашля у всех больных, а также беспокойство больных (58,1%).

У 16,3% детей раннего возраста был зарегистрирован геморрагический синдром, который проявлялся носовыми кровотечениями.

Диарейный синдром был констатирован у 4,3% больных данного возраста.

Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы у большинства больных проявлялись тахикардией.

У детей раннего возраста также развивались пневмония. Осложнений со стороны ЦНС и других органов зарегистрировано не было.

**У детей дошкольного возраста**, как у детей раннего возраста коклюш протекал типично, с сохранением всех классических симптомов. Следует подчеркнуть, что частота встречаемости таких симптомов как: цианоз лица (30,4%), одутловатость лица (43,5%), апноэ (21,7%), беспокойство (13,0%) больных были достоверно низкими по сравнению с детьми раннего возраста ( $p_2 < 0,05$ ). Изменения со стороны других органов также были менее выражены.

Так у детей данной возрастной группы не было зарегистрировано диарейного синдрома, тахикардия были отмечены у 82,6% больных, носовое кровотечение у 26,1%, и только у одного больного были зарегистрированы судороги. Осложнениями со стороны органов дыхания среди детей дошкольного возраста были пневмонии и бронхиты.

**У детей старшей возрастной группы** чаще наблюдались лёгкое и среднетяжёлое течение заболевания. Случаи с тяжёлой формой заболевания не наблюдались. Характерная особенность коклюша среди детей старшего возраста заключалась в типичном приступообразном кашле, редкой встречаемости репризов (15%), без апноэ, гиперемии (75%), цианоза (10%), одутловатости лица (10%), а также рвотой в конце кашля (30%).

Геморрагический синдром в виде носовых кровотечений отмечался у двух больных (10%). Диарейный синдром был отмечен у одного больного (5%), тахикардия среди 45% детей. Судороги среди детей данной группы не наблюдались.

Осложнения были выявлены со стороны органов дыхания в виде бронхитов (15%).

Обобщая данную главу, можно заключить, что коклюш у детей на современном этапе протекает типично, имея свои клинические особенности, в зависимости от возрастной структуры больных. Развитие тяжёлых форм болезни, с осложнениями со стороны ЦНС и органов дыхания, а также развитие вторичного иммунодефицитного состояния, диктует нам

необходимость подключения к базисной терапии иммуномодуляторов направленного действия.

## Глава 4. Иммунологические особенности коклюша у детей

### 4.1. Анализ изменений в клеточном и гуморальном звеньях иммунного ответа при коклюше у детей

Как было отмечено ранее, больным наряду с общеклиническими исследованиями были проведены исследования иммунного статуса, клеточного и гуморального звеньев иммунитета, в динамике болезни и в зависимости от тяжести заболевания.

Динамика показателей иммунного статуса у больных коклюшем в зависимости от тяжести приведена в таблице 4.1.

**Таблица 4.1. - Показатели иммунного статуса в зависимости от тяжести заболевания**

Показатель	Контрольная группа (n=15)	Форма тяжести			Н-критерий Краскела-Уоллиса
		Лёгкая форма (n=10)	Среднетяжёлая форма (n=22)	Тяжёлая форма (n=27)	
<b>Разгар болезни</b>					
Ig A	1,11±0,15	0,47±0,10 p <sub>1</sub> <0,05	0,52±0,05 p <sub>1</sub> <0,001	0,49±0,05 p <sub>1</sub> <0,001	<0,001
Ig M	1,17±0,13	0,89±0,14 p <sub>1</sub> >0,05	0,63±0,05 p <sub>1</sub> <0,001	0,50±0,05 p <sub>1</sub> <0,001	<0,001
Ig G	9,85±1,51	15,57±0,40 p <sub>1</sub> <0,01	10,37±0,16 p <sub>1</sub> <0,001	7,83±0,13 p <sub>1</sub> <0,001	<0,001
СД 3	60,2±5,1	42,67±1,92 p <sub>1</sub> <0,05	39,03±1,23 p <sub>1</sub> <0,05	38,64±1,26 p <sub>1</sub> <0,05	<0,001
СД 4	46,8±5,21	25,83±1,49 p <sub>1</sub> <0,05	23,92±0,51 p <sub>1</sub> <0,001	23,71±0,62 p <sub>1</sub> <0,001	<0,001
СД 8	20,34±3,09	13,17±1,05 p <sub>1</sub> <0,05	13,97±0,26 p <sub>1</sub> <0,01	13,93±0,30 p <sub>1</sub> <0,01	<0,01
СД 20	18,24±1,5	14,33±0,80 p <sub>1</sub> <0,05	13,97±0,49 p <sub>1</sub> <0,01	13,68±0,35 p <sub>1</sub> <0,01	<0,01
СД 95	30,13±4,34	14,67±1,58 p <sub>1</sub> <0,001	14,18±0,49 p <sub>1</sub> <0,001	14,88±0,42 p <sub>1</sub> <0,001	<0,001
<b>Период реконвалесценции</b>					
Ig A	1,11±0,15	1,61±0,10* p <sub>1</sub> <0,05	1,52±0,05*** p <sub>1</sub> <0,001	1,41±0,04*** p <sub>1</sub> <0,01	<0,01
Ig M	1,17±0,13	2,75±0,08*** p <sub>1</sub> <0,001	2,66±0,06*** p <sub>1</sub> <0,001	2,46±0,06*** p <sub>1</sub> <0,001	<0,001

Продолжение таблицы 4.1.

Ig G	9,85±1,51	16,68±0,24*** p <sub>1</sub> <0,001	15,94±0,17*** p <sub>1</sub> <0,001	12,56±0,11*** p <sub>1</sub> <0,001	<0,001
СД 3	60,2±5,1	50,17±0,70*** p <sub>1</sub> <0,05	49,87±0,50*** p <sub>1</sub> <0,01	48,83±1,03*** p <sub>1</sub> <0,01	<0,01
СД 4	46,8±5,21	31,12±0,75*** p <sub>1</sub> <0,05	30,68±0,55*** p <sub>1</sub> <0,001	30,41±0,43*** p <sub>1</sub> <0,001	<0,001
СД 8	20,34±3,09	17,67±1,05***	17,26±0,22***	16,80±0,24***	>0,05
СД 20	18,24±1,5	19,00±0,93***	17,71±0,34***	17,66±0,33***	>0,05
СД 95	30,13±4,34	20,67±0,42*** p <sub>1</sub> <0,05	21,08±0,47*** p <sub>1</sub> <0,01	21,10±0,34*** p <sub>1</sub> <0,001	<0,001

Примечание: p<sub>1</sub> – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни); \*\*\*p<0,001 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми до лечения (по T-критерию Вилкоксона).

Как видно из приведённой таблицы при лёгкой форме коклюша в разгар болезни наблюдалось достоверное снижение показателей Т-клеток и их субпопуляций - СД3+(42,67±1,92% против 60,2±5,1%, p<sub>1</sub><0,05), СД4+(25,83±1,49% против 46,8±5,21%, p<sub>1</sub><0,05), СД8+(13,17±1,05% против 20,34±3,09%, p<sub>1</sub><0,05), СД20+(14,33±0,80% против 18,24±1,5%, p<sub>1</sub><0,05) и СД95+(14,67±1,58% против 30,13±4,34% контроля, p<sub>1</sub><0,05). К периоду реконвалесценции отмечалось достоверное повышение данных показателей по сравнению к предыдущему периоду, но не достигающих контрольных значений, за исключением СД8+ и СД20+, которые почти достигли контрольных величин.

Что касается гуморального звена иммунитета, то при лёгкой форме коклюша наблюдается угнетение гуморального иммунного ответа, особенно содержание IgA, которое находилось на низком уровне, но имело тенденцию к достоверному повышению к периоду реконвалесценции (0,47±0,1г/ли 1,61±0,10г/л против 1,11±0,15г/л p<sub>1</sub><0,05). IgM в стадии разгара болезни находился ниже нормы (0,89±0,14г/л против 1,17±0,13г/л), уровень имел статистически значимое увеличение к моменту восстановления (2,75±0,08г/л против 1,17±0,13г/л), как по отношению к группе контроля (p<sub>1</sub><0,001), так и по отношению к предыдущему периоду (p<0,001). Что касается IgG, то он как

в период разгара, так и в период реконвалесценции, находился выше нормы при сравнении с группой контроля ( $p_1 < 0,01$ ).

При среднетяжёлой форме коклюша не зависимо от периода болезни наблюдалось угнетение показателей Т-клеточного звена иммунитета, который проявлялся снижением уровня СД3+ ( $39,03 \pm 1,23\%$  и  $49,87 \pm 0,50\%$ \*\*\* против  $60,2 \pm 5,1\%$  контрольной группы,  $p_1 < 0,01$ ), СД4+ ( $23,92 \pm 0,51\%$  и  $30,68 \pm 0,55\%$ \*\*\* против  $46,8 \pm 5,21\%$  контрольной группы,  $p_1 < 0,001$ ), СД95+ ( $14,18 \pm 0,49\%$  и  $21,08 \pm 0,47\%$ \*\*\* против  $30,13 \pm 4,34$  контрольной группы,  $p_1 < 0,01$ ), СД8+ ( $13,97 \pm 0,26\%$  и  $17,26 \pm 0,22\%$  против  $20,34 \pm 3,09\%$ ,  $p > 0,05$ ) и СД20+ ( $13,97 \pm 0,49\%$  и  $17,71 \pm 0,34\%$  против  $18,24 \pm 1,5\%$ ,  $p_1 < 0,01$ ).

Содержание иммуноглобулинов IgA ( $0,52 \pm 0,05$ г/л против  $1,11 \pm 0,15$ г/л,  $p_1 < 0,05$ ) и IgM ( $0,63 \pm 0,05$ г/л против  $1,17 \pm 0,13$ г/л,  $p_1 < 0,001$ ) находилась на достоверно сниженном уровне по сравнению со здоровыми детьми, что указывает на подавление активности гуморального иммунитета при данной форме коклюша. К периоду реконвалесценции показатели IgA ( $1,52 \pm 0,05$ г/л,  $p_1 < 0,001$ ) и IgM ( $2,66 \pm 0,06$ г/л,  $p_1 < 0,001$ ) характеризовались достоверным повышением по сравнению с группой контроля. Концентрация IgG находилась на достоверно высоких цифрах во все периоды по сравнению с контрольными значениями ( $10,37 \pm 0,16$ г/л и  $15,94 \pm 0,17$ г/л\*\*\* против  $9,85 \pm 1,51$ г/л,  $p_1 < 0,001$ ).

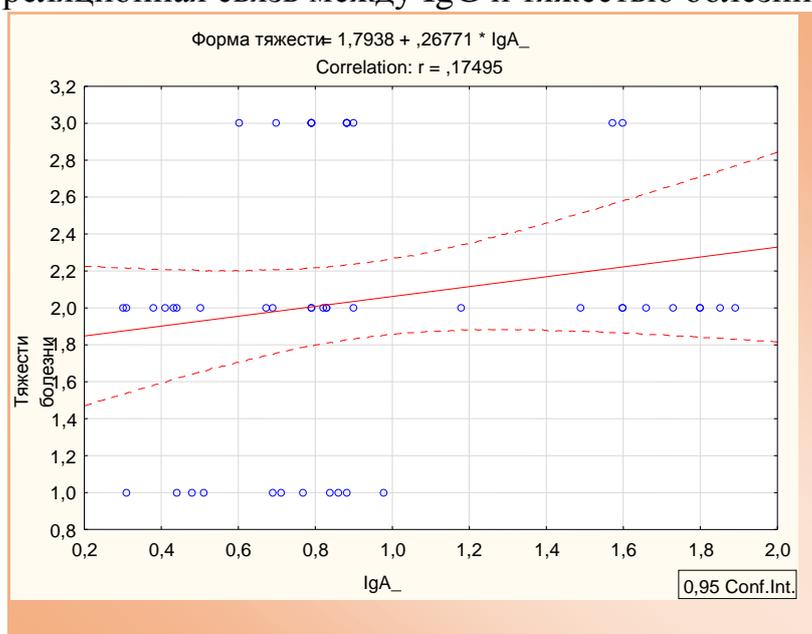
При тяжёлой форме коклюша в разгар болезни отмечалось более выраженное угнетение как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. Так наблюдалось достоверное снижение показателей Т-клеток и их субпопуляций (СД3+  $38,64 \pm 1,26\%$  против  $60,2 \pm 5,1\%$ ,  $p_1 < 0,05$ ; СД4+  $23,71 \pm 0,62\%$  против  $46,8 \pm 5,21\%$ ,  $p_1 < 0,001$ ; СД8+  $13,93 \pm 0,30\%$  против  $20,34 \pm 3,09\%$ ,  $p < 0,01$ ; СД20+  $13,68 \pm 0,35\%$  против  $18,24 \pm 1,5\%$ ,  $p_1 < 0,01$ ; СД95+  $14,88 \pm 0,42\%$  против  $30,13 \pm 4,34\%$ ,  $p < 0,001$ ), а также всех классов Ig (IgA  $0,49 \pm 0,05$ г/л против  $1,11 \pm 0,15$ г/л,  $p_1 < 0,001$ , IgM  $0,50 \pm 0,05$ г/л против  $1,17 \pm 0,13$ г/л,  $p_1 < 0,001$ , IgG

7,83±0,13г/л против 9,85±1,51г/л,  $p<0,01$ ). Период реконвалесценции характеризовался достоверным повышением уровня всех показателей Т клеток и IgA и IgM по сравнению с периодом разгара ( $p<0,001$ ), но не достигающих уровня здоровых детей, за исключением IgG, который был достоверно повышен по сравнению с контрольной группой ( $p_1<0,001$ ).

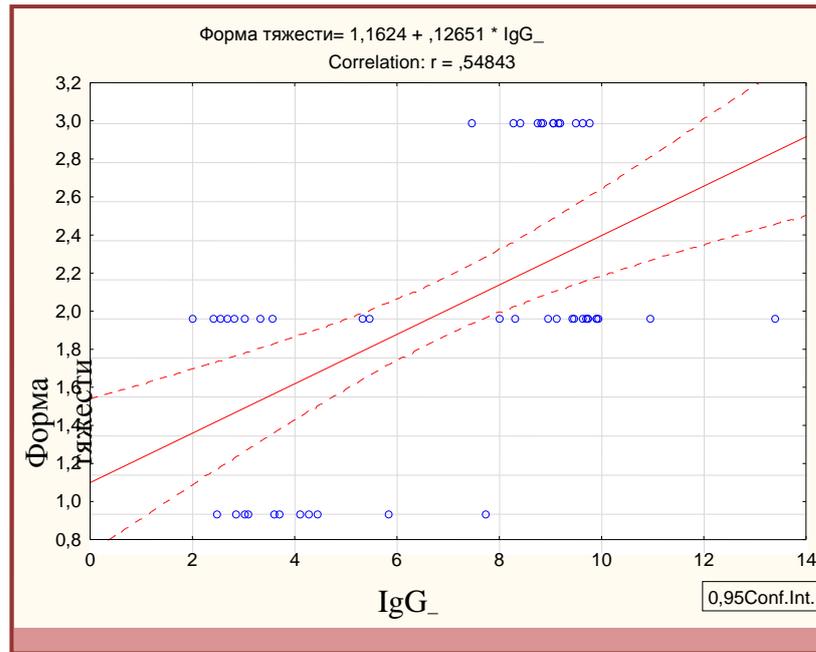
Анализируя данные проведённого исследования иммунного статуса больных, в зависимости от тяжести и периода болезни было установлено, что при коклюше отмечается угнетение клеточного и гуморального иммунитета, при этом его выраженность зависит от тяжести заболевания.

Был проведен корреляционный анализ между показателями гуморального иммунного ответа и тяжестью болезни (Рис.2,3,4), который выявил следующие закономерности:

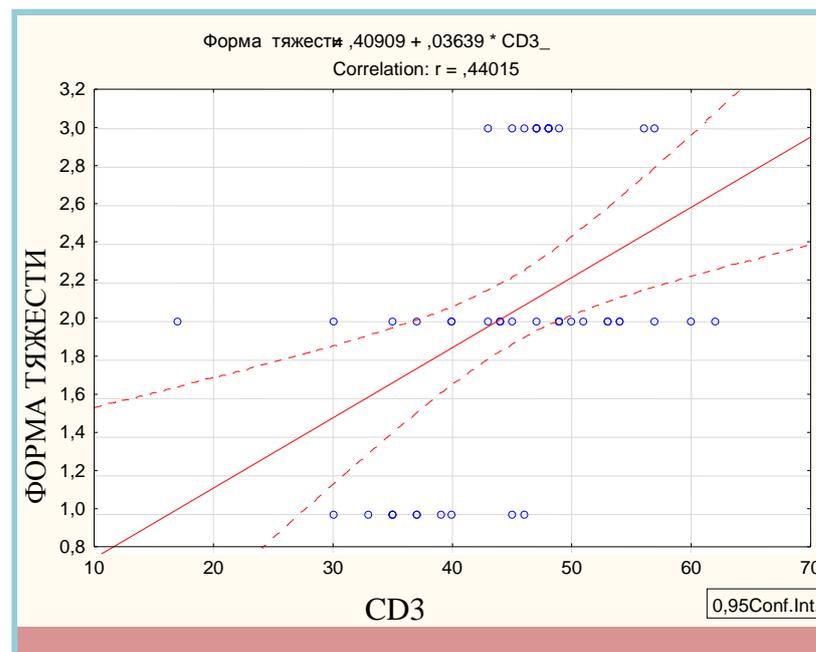
- слабая положительная корреляционная связь между уровнем IgA и тяжестью болезни ( $r=0,17$ );
- умеренная положительная корреляционная связь между IgM и тяжестью болезни ( $r=0,29$ );
- умеренная корреляционная связь между IgG и тяжестью болезни ( $r=0,54$ ).



**Рисунок 4.1. - Корреляционная связь между уровнем Ig A и тяжестью болезни**

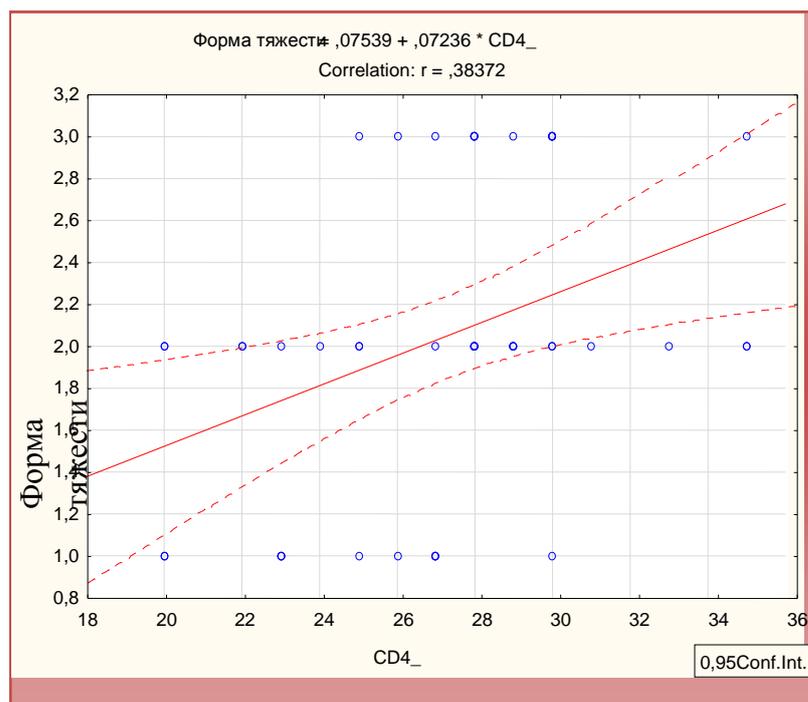


**Рисунок 4.2. - Корреляционная связь между уровнем Ig M и тяжестью болезни**



**Рисунок 4.3. - Корреляционная связь между уровнем IgG и тяжестью болезни**

Корреляционный анализ между показателями Т-клеточного иммунитета и тяжестью болезни выявил умеренную положительную корреляционную связь между CD3+ ( $r=0,44$ ), CD4+ ( $r=0,38$ ) и тяжестью болезни (Рисунок 4.4.).



**Рисунок 4.4. - Корреляционная связь между уровнем CD3+, CD4+ и тяжестью болезни**

Динамика показателей клеточного и гуморального иммунитета в зависимости от возраста больных описана в таблице 4.2.

**Таблица 4.2. - Динамика показателей иммунного статуса в зависимости от возраста больных**

Показатель	Возраст пациента				Критерий Краскела-Уоллиса
	До 1 года	От 1 до 3 лет	От 3 до 7 лет	От 7 до 14 лет	
<b>Контрольная группа</b>					
	<b>n=7</b>	<b>n=7</b>	<b>n=8</b>	<b>n=8</b>	
Ig A	0,4±0,03	0,68±0,03	1,11±0,15	1,4±0,5	>0,05
Ig M	0,6±0,02	1,1±0,04	1,17±0,13	1,04±0,2	>0,05
Ig G	5,4±0,83	10,8±1,1	9,85±1,51	11,1±0,2	<0,01
CD 3	54,1±1,6	57,6±2,2	60,2±5,1	64,7±2,1	<0,01
CD 4	41,3±1,3	46,1±1,6	46,8±5,21	46,1±1,6	>0,05
CD 8	21,8±1,4	24,7±1,8	20,34±3,09	17,6±1,4	>0,05
CD 95	30,13±4,34	30,13±4,34	30,13±4,34	30,1±4,3	>0,05
<b>Период разгара</b>					
	<b>n=17</b>	<b>n=22</b>	<b>n=10</b>	<b>n=10</b>	

Продолжение таблицы 4.2.

Ig A	0,20±0,02 p<0,001	1,40±0,07 p<0,001	0,56±0,07 p<0,05	0,59±0,07 p>0,05	<0,001
Ig M	0,23±0,04 p<0,001	1,38±0,04 p<0,001	0,72±0,07 p<0,05	0,90±0,17 p<0,05	<0,001
Ig G	8,73±0,35 p<0,001	10,67±0,41 p>0,05	11,33±0,29 p<0,01	13,67±0,39 p<0,001	<0,001
CD 3	32,05±4,68 p<0,01	39,27±1,66 p<0,001	41,44±0,83 p<0,01	42,25±2,48 p>0,05	<0,001
CD 4	24,13±1,11 p<0,01	24,45±1,10 p<0,001	25,22±0,87 p<0,001	26,25±0,69 p<0,001	<0,001
CD 8	13,00±0,80 p<0,05	13,13±0,88 p<0,05	15,00±0,61 p<0,01	17,33±0,45 p<0,01	<0,001
CD 95	14,75±1,18 p<0,05	15,18±0,81 p<0,01	16,78±0,55 p<0,01	18,42±0,75 p<0,05	<0,01
<b>Период реконвалесценции</b>					
Ig A	0,6±0,003** p<0,001	1,65±0,06** p<0,001	1,39±0,18* p>0,05	1,38±0,15** p>0,05	<0,001
Ig M	0,5±0,07*** p<0,001	2,41±0,08** p<0,01	2,32±0,33* p<0,05	2,39±0,28** p<0,05	<0,01
Ig G	13,19±0,49*** p<0,001	15,64±0,29** p<0,01	12,71±0,26* p<0,01	13,21±0,44** p<0,001	<0,001
CD 3	39,56±5,68*** p<0,05	46,09±1,3* p<0,001	49,00±3,30* p<0,01	49,11±0,92** p<0,001	>0,05
CD 4	28,75±0,78** p<0,001	28,82±0,8* p<0,001	29,00±0,46* p<0,05	29,11±0,67** p<0,001	<0,01
CD 8	15,91±0,8* p>0,05	16,38±0,89 p>0,05	17,22±0,56* p<0,001	18,75±0,57** p<0,001	<0,05
CD 95	17,06±0,66 p<0,01	19,00±0,85 p>0,05	19,27±0,7* p<0,05	19,58±0,78** p<0,05	>0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе (по U-критерию Манна-Уитни); \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми до лечения (по T-критерию Вилкоксона)

При изучении субпопуляционной структуры лимфоцитов в зависимости от возрастной категории пациентов были установлены значительные расстройства в процессах клеточного и гуморального иммунитета. Характерным признаком дисбаланса в клеточном звене для детей в возрасте до 1 года, явилось значительное снижение всех субпопуляций лимфоцитов. Как показано в таблице, у детей в возрасте до 1 года отмечается достоверное снижение содержания T-лимфоцитов в период разгара болезни по сравнению

с группой контроля, с постепенным нарастанием показателей к периоду реконвалесценции (СД3+32,05±4,68% против 54,1±1,6%,  $p<0,01$ ; СД4+24,13±1,11% против 41,3±1,3%,  $p<0,01$ ; СД8+13,00±0,80% против 21,8±1,4%,  $p<0,01$ ), являющихся признаком подавления клеточного иммунитета и угнетения цитотоксичных реакций. Кроме того, у пациентов данной возрастной группы отмечается снижение числа клеток СД95+ (СД95+14,75±1,18% против 30,13±4,34%,  $p<0,05$ ), которые в норме характеризуют как активацию иммунитета, так и способность к апоптозу, а при коклюше их количество снижено, что предполагает неэффективность и замедление активации иммунной системы. У детей в возрасте до 1 года при нарушении Т-звена иммунитета отмечались нарушения в иммунорегуляторных процессах его соотношении за счёт клеток СД3+, СД4+, СД8+, СД95+ с заметным угнетением иммунного ответа, выраженность которого зависит от возраста и от тяжести патологического процесса.

Что касается гуморального звена иммунитета, то для детей в возрасте до 1 года была характерна низкая продукция IgA (0,20±0,02г/л против 0,4±0,03г/л,  $p<0,001$ ) и IgM (0,23±0,04г/л против 0,6±0,02г/л,  $p<0,001$ ) в стадии разгара болезни, по сравнению с группой контроля, с достоверным нарастанием показателей к периоду реконвалесценции (IgA 0,6±0,003г/л против 0,4±0,03г/л,  $p<0,001$ ), за исключением IgM (0,5±0,07г/л против 0,6±0,02г/л,  $p<0,001$ ), не достигающий контрольных величин. Статистически высокой была продукция IgG (8,73±0,35г/л против 5,4±0,83г/л,  $p<0,001$ ), которая была достоверно выше по сравнению с группой контроля, что согласуется с данными литературы [7,27,57].

У детей раннего возраста при коклюше как в период разгара (СД3+39,27±1,66% против 57,6±2,2%,  $p<0,001$ ; СД4+24,45±1,10% против 46,1±1,6%,  $p<0,001$ ; СД8+13,13±0,88% против 24,7±1,8%,  $p<0,05$ ; СД95+ 15,18±0,81% против 30,13±4,34%,  $p<0,01$ ), так и в период реконвалесценции

(СД3+46,09±1,3%,  $p<0,001$ ; СД4+28,82±0,8%,  $p<0,001$ ; СД8+18,75±0,57%,  $p<0,001$ ; СД95+19,00±0,85%,  $p>0,05$ ) отмечается относительная депрессия клеточного звена иммунитета. Так, по данным некоторых авторов, у детей раннего возраста с исследуемой патологией была выявлена слабость компенсаторных способностей клеточного иммунитета, что характеризовалось нарушением субпопуляционного баланса: уменьшение количества Т-хелперов, Т-киллеров, а также их предшественников, при этом наблюдался рост числа лимфоцитов[12]. Нужно отметить, что показатели Т-лимфоцитов на фоне проводимой терапии повышаются к периоду реконвалесценции, но не достигают контрольных величин. Представление о дисбалансе субпопуляции Т-клеток уже не одно десятилетие рассматривается в качестве основы для развития иммунопатологии [18].

Концентрация IgA у детей раннего возраста во все периоды болезни была достоверно выше (1,40±0,07г/л против 0,68±0,03г/л контрольных значений,  $p<0,001$ ) контрольных значений. Существенное повышение уровня IgM у больных этого возраста отмечалось в период разгара с достоверным увеличением в период реконвалесценции по сравнению с группой контроля (1,38±0,04г/л против 1,1±0,04г/л,  $p<0,001$ ). Следует отметить, что концентрация IgG была достоверно повышена как в периоде разгара так и реконвалесценции, по сравнению с показателями здоровых детей ( $p<0,01$ ).

Характер иммунного ответа среди детей дошкольного и старших возрастных групп, практически аналогичны. Так, в период разгара болезни показатели клеточного звена иммунитета были снижены по сравнению с контрольными значениями среди детей дошкольного возраста (СД3+41±0,83% против 60,2±5,1% контроль,  $p<0,01$ ; СД4+25,22±0,87% против 46,8±5,21% контроль,  $p<0,001$ ; СД8+15,00±0,61% против 20,34±3,09% контроль,  $p<0,01$ ; СД95+16,78±0,55% против 30,13±4,34% контроль,  $p<0,01$ ) и старшего возраста (СД3+42,25±2,48% против 64,7±2,1% контроль,  $p>0,05$ ; СД4+26,25±0,69% против 46,1±1,6%,  $p<0,001$ ; СД8+17,33±0,45% против 17,6±1,4%,  $p<0,01$ ;

СД95+18,42±0,75% против 30,1±4,3%,  $p<0,05$ ), характеризующееся нарастанием показателей к периоду реконвалесценции, но не достигающих контрольных цифр. Что касается гуморального звена иммунного ответа, то среди детей дошкольного возраста, показатели IgA (0,56±0,07г/л против 1,11±0,15г/л,  $p<0,05$ ), IgM (0,72±0,07г/л против 1,17±0,13г/л,  $p<0,05$ ) находились на достаточно низких цифрах, также и в старшей возрастной группы (IgA 0,59±0,07г/л против 1,4±0,5г/л,  $p<0,05$ ; IgM 0,90±0,17г/л против 1,04±0,2г/л,  $p>0,05$ ) в период разгара заболевания отмечалось значительное снижение данного показателя. При этом уровень контрольных величину этих больных наблюдался к периоду реконвалесценции, кроме показателя IgG, который оказался повышенным во всех периодах у детей дошкольного и старшего возраста.

Таким образом, у пациентов с исследуемой патологией различных возрастных категорий выраженность иммунологического реагирования зависела от компенсаторных особенностей их иммунной системы. Чем старше пациент, тем более выраженными были изменения со стороны иммунного ответа— отмечалось уменьшение числа Т-лимфоцитов, повышение активности гуморального иммунитета, что выражалось в виде активной выработки ранних антител IgA и M, кроме IgG, который у детей дошкольного и старшего возраста находился на высоких цифрах.

Угнетение клеточного и гуморального иммунитета у наблюдаемых больных указывает на необходимость проведение иммунокорректирующего лечения.

#### **4.2. Сравнительная характеристика цитокинового профиля при коклюше**

Исследование иммунной системы, особенно изучение иммунологического реагирования на патологический процесс, в частности, исследование характера Th1-Th2 типов иммунного ответа, которые зависят от баланса про и противовоспалительных цитокинов у детей, представляют большое значение для прогнозирования исходов и течения коклюша. Особенностью реактивности организма детей с исследуемой патологией в

возрасте до 1 года является слабость компенсаторных способностей клеточного иммунитета, что выражается нарушением субпопуляционного баланса: снижение количества Т-хелперов, Т-киллеров и НК-клеток, а также их предшественников. При этом отмечается рост числа лимфоцитов за счёт повышения концентрации незрелых в функциональном плане О-лимфоцитов [72,77].

Цитокины относятся к числу значимых компонентов во взаимоотношении лимфоцитарных клеток между собой и с фагоцитами. С помощью цитокинов Т-хелперы обеспечивают координацию деятельности различных клеток, участвующих в процессах иммунитета [85]. В последние годы изучению уровня цитокинов при различной инфекционной патологии уделяется много внимания, в связи с их участием в модуляции иммунного ответа. Длительность течения коклюша требует исследовать цитокиновую систему комплексно в динамике инфекционного процесса. Характер иммунного ответа при данной инфекции может свидетельствовать о тяжести болезни и позволит своевременно проводить адекватную терапию.

Особенности изменений числа основных плазменных цитокинов при динамическом исследовании приведены в таблице 4.3.

**Таблица 4.3. - Содержание плазменных цитокинов при коклюше у детей в возрасте до 1 года пг/л**

<b>Формы тяжести</b>	<b>ИФН-γ</b>	<b>IL4</b>	<b>IL6</b>
Лёгкая форма (n=1):			
Разгар	0,3	0,7	4
Ранняя реконвалесценция	0,4	2,2	10
<b>Р</b>			
Среднетяжёлая форма(n=12):			
Разгар	0,29±0,06***	2,01±1,33	9,93±1,94***
Ранняя реконвалесценция	1,26±0,16***	2,78±0,17	4,76±0,93

Продолжение таблицы 4.3.

P	<0,01	<0,01	<0,05
Тяжёлая форма (n=7): Разгар Ранняя реконвалесценция	0,41±0,07*** 0,67±0,1***	0,6±0,06*** 5,21±3,13	10,86±2,23** 9,46±1,91**
P	<0,05	<0,05	<0,05
Контрольная группа (n=30)	7,31±0,7	2,1±0,22	5,2±0,41

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между периодами разгара и ранней реконвалесценцией (по T-критерию Вилкоксона); \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с контрольными значениями (по U-критерию Манна-Уитни).

Из вышеприведенной таблицы следует, что у детей на фоне заболевания, не зависимо от наличия осложнений, отмечалось высокое содержание плазменного провоспалительного цитокинов (ИЛ-6), которое было достоверно увеличено в периодах разгара и ранней реконвалесценции, преимущественно при тяжёлой форме болезни (p<0,05). В ходе исследования было установлено, что выработка ИФН $\gamma$  значительно уменьшалась, начиная с 7-8 суток и в течение всего периода заболевания, что подтверждает приведённые в литературе результаты исследования, при всех формах патологии (p<0,05), что указывает на угнетение фагоцитарной активности [50,84]. Необходимо подчеркнуть, что концентрация воспалительных медиаторов зависит от выраженности патологии, при этом максимальное их количество наблюдается при тяжёлом течении заболевания. Это свидетельствует о дисбалансе цитокинового профиля иммунного ответа при коклюше, за счёт усиления продукции и выброса провоспалительного цитокина (ИЛ-6) на фоне угнетения выработки ИФН- $\gamma$ . Снижение клеточной способности индуцировать ИФН- $\gamma$  у больных коклюшем детей свидетельствует о функциональной несостоятельности иммуноцитов в ходе коклюшной инфекции[84].

В то же время большое значение имеет исследование ИЛ-4, вырабатываемого Th2-клетками[49]. Показатели ИЛ-4 у больных при

среднетяжёлом течении заболевания практически не отличались от показателей здоровых детей ( $2,01 \pm 1,33$  пг/л и  $2,78 \pm 0,17$  пг/л против  $2,1 \pm 0,22$  пг/л здоровых детей,  $p < 0,01$ ), что согласуется с данными литературы [15,16]. Это свидетельствует о благоприятном течении коклюша при данной форме тяжести. При тяжёлой форме болезни уровень ИЛ-4 в период разгара был достоверно снижен по сравнению со здоровыми детьми с тенденцией к повышению в период реконвалесценции ( $0,6 \pm 0,06$  пг/л и  $5,21 \pm 3,13$  пг/л против  $2,1 \pm 0,22$  пг/л контрольной группы,  $p < 0,05$ ).

В исследовании Смирнова И.Е.(2014) и его коллег было показано, что концентрация ИЛ-4 значительно воздействует на выработку других цитокинов вследствие непосредственного участия в иммунной реакции. Данный цитокин сдерживает продукцию макрофагами некоторых провоспалительных цитокинов и задерживает выработку высокоактивных метаболитов кислорода и азота[9,86]. В совокупности эти выявленные особенности показывают сложность и разнонаправленность процессов иммунорегуляции цитокинов при коклюше у детей.

Таким образом, было установлено, что при коклюше как в стадии разгара, так и в стадии ранней реконвалесценции наблюдается значительное увеличение концентрации в сывороточной крови ИЛ-6 у наблюдаемых больных, что демонстрирует дисбаланс в иммунорегуляторных механизмах при данной инфекции. Проведённое нами исследование по изучению уровня ИЛ-4 показало, что данный цитокин во все периоды заболевания при среднетяжёлой форме, за исключением тяжёлой формы, находился в пределах нормы, то есть он не отличался практически от контрольной группы. Попова О.П и соавторы (2015), в своих исследованиях установили, что ИЛ-4 в зависимости от продолжительности течения данной патологии был достоверно выше с ранних сроков болезни по сравнению с группой контроля, что не соответствует нашим данным.

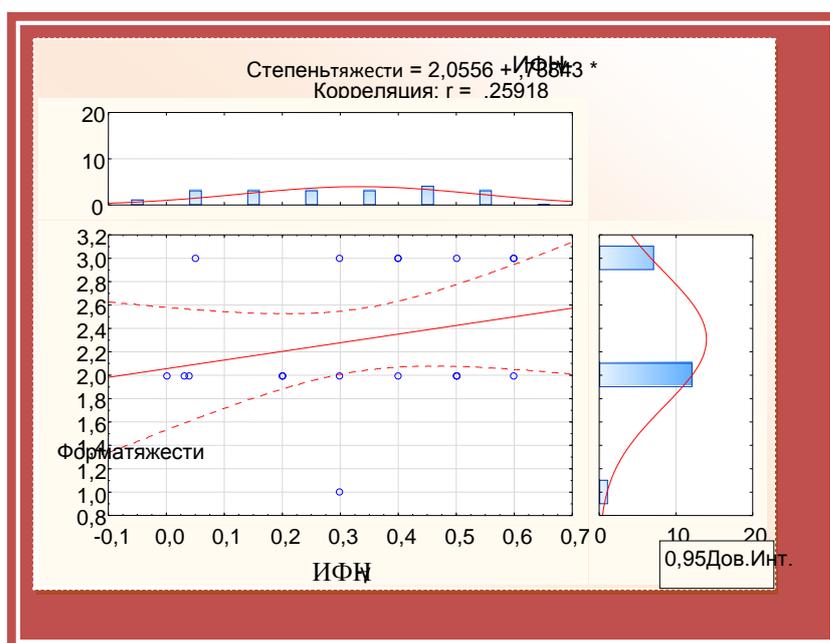
На фоне резкого и многократного увеличения концентрации ИЛ-6 и снижения концентрации ИФН $\gamma$  при коклюше у детей следует подчеркнуть,

что эти данные свидетельствуют о недостаточности иммунной реакции по типу гиперчувствительности как немедленного, так и замедленного типов.

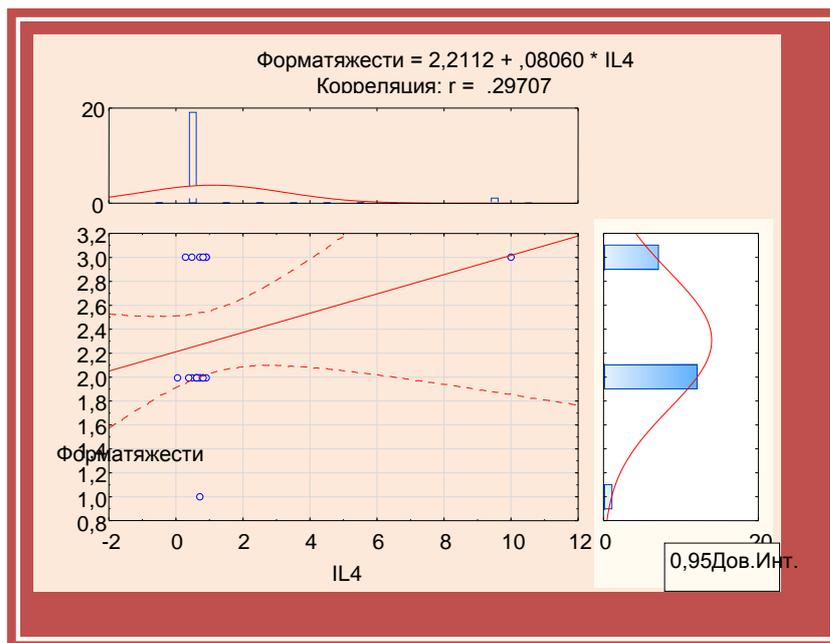
В ходе проводимого исследования было установлено, что наиболее часто при коклюше происходит нарушение соотношения цитокинов, что проявляется в виде уменьшения продукции лимфоцитов ИФН $\gamma$  на всех сроках болезни. Низкий уровень продукции ИФН $\gamma$  напрямую был связан с тяжестью течения коклюша, а также с возрастом больных. Следовательно, пониженные концентрации ИФН $\gamma$ , основного цитокина, отражающего соотношение Th1-Th2 пути иммунного ответа, следует считать значительным иммунологическим показателем ухудшения течения данного заболевания. Также был проведен корреляционный анализ между показателями цитокинового профиля и тяжестью болезни (Рисунок 4.5, 4.6, 4.7).

При этом было установлено следующее:

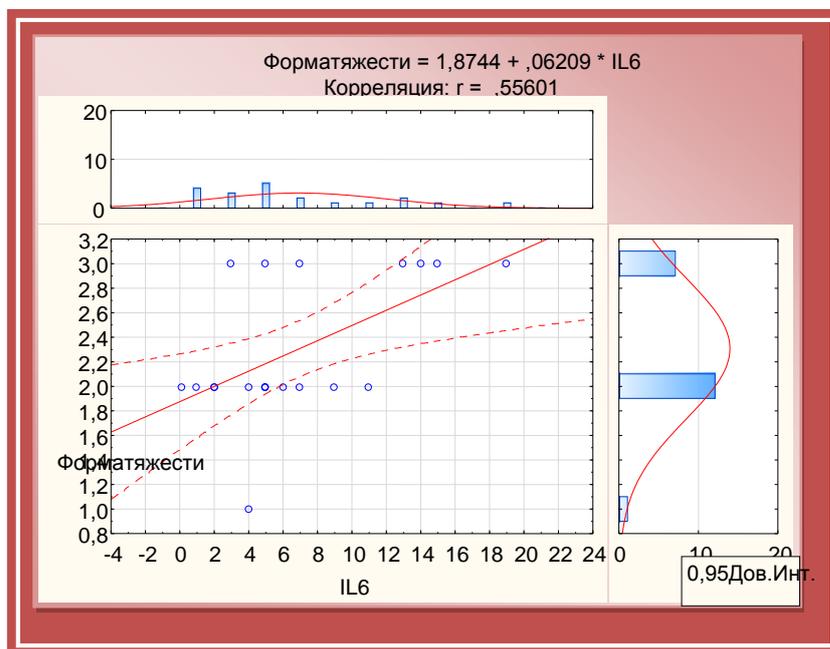
- наличие умеренной прямой связи между концентрацией ИФН- $\gamma$  и тяжестью патологии ( $r=0,25$ );
- наличие умеренной прямой связи между концентрацией ИЛ-4и тяжестью патологии ( $r=0,29$ );
- наличие умеренной прямой связи между концентрацией ИЛ-6 и тяжестью патологии ( $r=0,55$ ).



**Рисунок 4. 5. -Корреляционный анализ между ИФН-γ и тяжести болезни.**



**Рисунок 4.6. - Корреляционный анализ между ИЛ-4 и тяжести болезни**



**Рисунок 4.7. - Корреляционный анализ между ИЛ-6 и тяжести болезни.**

Таким образом, способность про-противовоспалительных цитокинов контролировать специфическую иммунную реакцию значительно увеличивает значимость исследования их содержания при выявлении инфекционных патологий, оценки активности воспалительного поражения,

изучение особенностей течения заболевания, а также их влияние на исход болезни.

Исследование цитокиновых показателей позволяет прогнозировать период ухудшения течения исследуемой патологии у детей, а также развитие осложнений.

Результаты нашего исследования показали, что уровень цитокинов напрямую зависел от тяжести течения патологии и её периода, при этом данные показатели были заметно повышенными при сравнении с группой здоровых лиц, кроме ИЛ-4, который постепенно повышался в период реконвалесценции при тяжёлой форме болезни, а также ИФН $\gamma$ , имевшего более низкий уровень, что свидетельствует о возможности наложения интеркуррентных заболеваний.

## Глава 5. Современные подходы к лечению детей с коклюшем

Результаты проведенного нами ранее исследования клинических и иммунологических показателей у детей с коклюшем указывали на наличие негладкого течения заболевания с частыми обострениями сопутствующих заболеваний, что привело к необходимости проведения иммунокорректирующего лечения. Для более быстрого разрешения клинических проявлений данного заболевания, восстановления возникших в иммунной системе расстройств, профилактики и сокращения частоты осложнений на фоне базисного лечения нами применялись иммуномодулирующие препараты, такие как: анаферон детский, виферон, полиоксидоний. В ходе лечения и по его окончании проводился анализ полученных результатов данного комплексного лечения и их сравнение с классическими способами терапии.

**Анаферон детский (в каплях)** оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действие. Данный препарат способствует уменьшению вирусной нагрузки в поражённых тканях, оказывает влияние на активность эндогенных интерферонов и связанных с ними цитокинов, оказывает индуцирующее влияние на продукцию эндогенных «ранних» интерферонов (ИФН $\alpha/\beta$ ) и гамма-интерферона (ИФН $\gamma$ ). Кроме того, анаферон детский способствует активации гуморального и клеточного звеньев иммунитета, увеличению выработки антител (в том числе секреторного IgA), усилению функции Т-эффекторов, Т-хелперов, восстанавливая их нормальное соотношение. Способствует увеличению функционального резерва Т-хелперов и остальных клеток, которые принимают участие в иммунных реакциях. Помимо этого, данный препарат оказывает индуцирующее влияние на смешанную Th1-Th2 иммунную реакцию, приводит к увеличению концентрации цитокинов, нормализует баланс между Th1/Th2 и усиливает фагоцитарную активность, а также способствует увеличению числа естественных клеток киллеров.

Препарат принимают внутрь, на протяжении первых 24 часов приём данного препарата производится 5 раз с промежутками между кормлениями ребенка или же за 15 минут перед его кормлением. За этот период в первые 2 часа ребенку дают по 10 капель данного препарата через каждые полчаса, а в оставшийся промежуток времени, трижды дают по 10 капель через одинаковый период времени. Начиная со второго дня и по 5-й день включительно, назначается по 10 капель 3 раза в течение 24 часов.

**Виферон** относится к числу препаратов, обладающих противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действием, способствует подавлению РНК и ДНК-содержащих вирусов. Виферон, как иммуномодулятор способствует увеличению активности фагоцитов, оказывает стимулирующее влияние на цитотоксичную активность лимфоцитарных клеток к клеткам-мишеням, оказывая, тем самым, опосредованно и антибактериальное действие. Также Виферон способствует увеличению количества Ig A, восстановлению нормального уровня Ig E и нормализации функциональной активности интерферона альфа-2β.

Виферон вводится per rectum. В данной свече содержится интерферон альфа-2β в определённых дозировках в зависимости от возрастной структуры. Детям в возрасте до 7 лет, включая новорожденных детей и недоношенных детей, Виферон назначается по 150000 МЕ двукратно в течение 24 часов с интервалом в 12 часов на протяжении 5 дней. При наличии показаний курс лечения может увеличиться. Очередной курс лечения проводится с промежутком в 5 дней.

**Полиоксидоний** обладает иммуномодулирующим эффектом, оказывает прямое влияние на фагоцитирующие клетки и естественных киллеров, способствует увеличению активности антителообразования. Данный препарат также способствует нормализации иммунного ответа при наличии вторичного иммунодефицита, оказывает значительное детоксикационное действие, увеличивает резистентность клеточных мембран к

цитотоксическому влиянию применяемых медикаментов и различных химических веществ, подавляет их токсическое воздействие.

Полиоксидоний назначается инъекционно по 0,1-0,15 мг на 1 кг веса ребёнка каждый день либо через день, или же по 2 раза в течение 7 дней общим курсом 5-10 раз.

В зависимости от применяемого способа лечения и полученных при обследовании данных все пациенты были распределены на 4 группы:

В первую группу вошли 59 пациентов со среднетяжёлой, тяжёлой и лёгкой формами коклюша, в возрасте от 0 месяца до 17 лет, которые находились на базисной терапии.

2-я группа - 28 больных раннего возраста со среднетяжёлой и лёгкой формами коклюша, которые наряду с базисной терапией получали иммуномодулятор «Анаферон детский» в каплях.

3-я группа - 38 больных аналогичного возраста с тяжёлой формой коклюша, наряду с базисной терапией получали «Виферон» в свечах.

4-я группа - 19 больных в возрасте от 3 до 17 лет со среднетяжёлой, тяжёлой и лёгкой формами коклюша дополнительно к базисной терапии получали «Полиоксидоний» в/м.

Результаты проводимого различными способами лечения детей оценивались по следующим критериям: частота спазматического кашля, частота апноэ, продолжительность диспепсических явлений, частота возникновения осложнений.

В группе детей, где в комплексном лечении применялись иммуномодулирующие препараты, дополнительно исследовались показатели клеточного и гуморального звеньев иммунной системы и уровень основных плазменных цитокинов. Все группы детей были сопоставимыми между собой по возрасту, уровню тяжести патологии и времени начала проведения этиотропной и комплексной терапии.

Критериями клинической эффективности терапии коклюша служили: укорочение сроков госпитализации, уменьшение частоты спазматического кашля и реприза, апноэ, а также частоты осложнений (таблица 5.1).

**Таблица 5.1. - Продолжительность клинических проявлений у больных на фоне иммунотерапии и базисной терапии, дни (M±m)**

Клинические проявления	Иммуномодуляторы			Базисная терапия(n=59) 4	Н-критерий Краскела-Уоллиса
	Виферон (n=38) 1	Анаферон (n=28) 2	Полиоксидоний (n=19) 3		
	Температура	2,41±0,12	-		
Тошнота	3,06±0,17	1,84±0,22 p <sub>1</sub> >0,05	2,42±0,37 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	3,76±0,24 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,05	<0,01
Рвота	3,0±0,17	1,78±0,22 p <sub>1</sub> >0,05	2,20±0,37 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	3,56±0,24 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,05	<0,01
Кашель	12,54±0,33	10,29±0,26 p <sub>1</sub> <0,05	10,05±0,18 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	17,17±0,41 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001
Гиперемия	7,84±0,28	6,89±0,29 p <sub>1</sub> >0,05	6,00±0,45 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	11,49±0,27 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001
Цианоз	5,60±0,29	5,29±0,44 p <sub>1</sub> >0,05	4,95±0,57 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	7,05±0,42 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,01	<0,01
Мокрота	6,58±0,14	5,00±0,10 p <sub>1</sub> <0,05	5,68±0,37 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	8,87±0,22 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,001	<0,001
Реприз	7,86±0,44	7,29±0,33 p <sub>1</sub> >0,05	7,47±0,45 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	12,0±0,32 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001

Продолжение таблицы 5.1.

Апноэ	7,87±0,25	6,09±0,35 p <sub>1</sub> <0,05	6,21±0,49 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	10,31±0,36 p <sub>1</sub> >0,01 p <sub>2</sub> >0,001 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001
Синкопальное апноэ	3,08±0,22	1,33±0,08 p <sub>1</sub> <0,01	-	6,66±0,20 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	<0,001
Высовывание языка	10,39±0,15	9,39±0,16 p <sub>1</sub> >0,05	9,89±0,27 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	14,22±0,35 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001
Набухание шейных вен	7,66±0,13	7,68±0,19 p <sub>1</sub> >0,05	7,53±0,58 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	9,05±0,31 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	<0,05
Одутловатость лица	5,62±0,16	4,73±0,42 p <sub>1</sub> >0,05	4,71±0,53 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	6,94±0,34 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	<0,05
Беспокойства	4,34±0,23	4,50±0,42	4,47±0,33	5,17±0,34	>0,05
Тахикардия	4,47±0,17	3,89±0,31 p <sub>1</sub> >0,05	3,95±0,39 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	6,80±0,24 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,05	<0,05
Одышка	3,17±0,19	3,71±0,23 p <sub>1</sub> >0,05	3,11±0,11 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	5,36±0,23 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05 p <sub>3</sub> <0,05	<0,001
Втяжение грудной клетки	3,94±0,23	2,71±0,23 p <sub>1</sub> <0,05	3,11±0,11 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	5,27±0,22 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,001 p <sub>3</sub> <0,01	<0,01
Хрипы	7,21±0,23	6,93±0,21 p <sub>1</sub> >0,05	6,14±0,22 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	9,64±0,23 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,001	<0,01
Вздутие живота	3,19±0,21	2,21±0,12 p <sub>1</sub> >0,05	2,01±0,13 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	5,39±0,15 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001

Продолжение таблицы 5.1.

Диарея	3,50±0,20	2,43±0,21 p <sub>1</sub> >0,05	3,16±0,16 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	5,29±0,13 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,001 p <sub>3</sub> <0,01	<0,01
Боль рудной клетке	6,16±0,16	5,21±0,21 p <sub>1</sub> >0,05	5,68±0,54 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	8,56±0,20 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> >0,001 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001
Интоксикация	3,16±0,11	-	3,37±0,21	4,15±0,09	>0,05
Катаральные симптомы	3,50±0,16	3,18±0,10 p <sub>1</sub> >0,05	3,26±0,15 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	6,58±0,15 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,001 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001
Носовые кровотечения	3,32±0,16	3,29±0,16 p <sub>1</sub> >0,05	2,95±0,32 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	6,44±0,13 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,001 p <sub>3</sub> <0,001	>0,05
Судороги	2,05±0,05	-	3,16±0,16 p <sub>1</sub> >0,05	5,16±0,16 P <sub>1</sub> >0,01 P <sub>2</sub> <0,01	<0,01

Примечание: p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub>, p<sub>3</sub> – статистическая значимость различия показателей между соответствующими (1, 2, 3 и 4) видами терапии (по U-критерию Манна-Уитни).

Из приведённой таблицы следует, что у группы детей, получавших иммуностропную терапию наблюдалась положительная динамика по сравнению с группой находящихся на базисной терапии. При сравнительной оценке частоты основных симптомов заболевания группы больных, находящихся на иммунотерапии, было установлено сокращение продолжительности спазматического кашля, цианоза, частота апноэ и реприза и других симптомов по сравнению с группой детей, находившихся на традиционном методе лечения. Так, продолжительность спазматического кашля в группе детей, получавших препарат «Виферон» была достоверно короче, по сравнению с контрольной группой 12,54±0,33 против 17,17±0,41 дней (p<0,001). Выделение мокроты при применении данного препарата исчезало на 6,58±0,14 против 12,9±0,22 дней (p<0,01). Частота апноэ различной степени выраженности сокращалась на 7,87±0,25 против 10,31±0,36 дней (p<0,01), также сократилась продолжительность таких

симптомов как: высовывание языка  $10,39 \pm 0,15$  против  $14,22 \pm 0,35$  дней ( $p < 0,001$ ); набухание шейных вен  $7,66 \pm 0,13$  против  $9,05 \pm 0,31$  дней ( $p < 0,05$ ); одышка  $3,17 \pm 0,19$  против  $5,36 \pm 0,23$  ( $p < 0,001$ ); боль в грудной клетке  $6,16 \pm 0,16$  против  $8,56 \pm 0,20$  дней ( $p < 0,01$ ). При сравнительном анализе других основных симптомов, при применении иммуномодулятора виферона достоверных отличий не наблюдалось.

При применении анаферона детского были выявлены следующие изменения в продолжительности таких симптомов как: спазматический кашель  $10,29 \pm 0,26$  против  $17,17 \pm 0,41$  дней ( $p < 0,001$ ), реприз  $7,29 \pm 0,33$  против  $12,00 \pm 0,32$  дней ( $p < 0,05$ ); высовывание языка  $10,4 \pm 0,16$  против  $14,22 \pm 0,35$  дней ( $p < 0,001$ ); цианоз  $5,29 \pm 0,44$  против  $7,05 \pm 0,42$  ( $p < 0,001$ ); отхождение мокроты  $5,00 \pm 0,10$  против  $12,9 \pm 0,22$  ( $p < 0,05$ ).

При изучении клинических проявлений нами было выявлено, что при применении иммуномодулятора «Полиоксидоний» наблюдалась положительная динамика в клиническом течении коклюша. Сроки исчезновения основных симптомов при коклюше у детей: кашель, цианоз, апноэ, высовывание языка, набухание шейных вен, беспокойство, одышка, втяжение грудной клетки, боли в грудной клетке, достоверно лучше по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, анализируя основные клинические проявления коклюша у детей, установлена клиническая эффективность иммуномодуляторов «Виферона» и «Анаферона детского», а также высокая эффективность «Полиоксидония» в комплексной терапии коклюша. Следует подчеркнуть, что наряду с высокой эффективностью, данные препараты являются безопасными иммуномодуляторами. При применении выше перечисленных иммуномодуляторов у больных не отмечались побочные действия, что позволяет применять данные иммуномодуляторы в комплексной терапии коклюша у детей.

Динамика клеточно-гуморальных факторов защиты больных коклюшем при различных способах терапии отражена в таблице 5.2.

**Таблица 5.2. - Показатели иммунного статуса у больных на фоне иммунотерапии и базисной терапии, дни ( $M \pm m$ )**

Показатель	Контр-я группа (n=15)	Иммуномодуляторы			Базисная терапия (n=59)	Н-критерий Краскелла-Уоллиса
		Виферон (n=38)	Анаферон (n=28)	Полиоксидоний (n=19)		
		1	2	3		
<b>Разгар болезни</b>						
IgA	1,11±0,15	0,86±0,05	0,82±0,04	0,75±0,09	0,92±0,07	>0,05
IgM	1,17±0,13	1,38±0,05	1,29±0,06	1,34±0,08	1,4±0,10	>0,05
IgG	9,85±1,51	10,09±0,13	9,66±0,19	9,51±0,21	10,14±0,44	>0,05
CD3	60,2±5,1	48,38±1,3 p <sub>к</sub> <0,001	46,80±1,58 p <sub>к</sub> <0,001	43,0±1,3 p <sub>к</sub> <0,001	44,84±1,2 p <sub>к</sub> <0,001	<0,001
CD4	46,8±5,21	26,66±0,7 p <sub>к</sub> <0,001	25,82±0,68 p <sub>к</sub> <0,001	26,74±0,53 p <sub>к</sub> <0,001	27,16±0,5 p <sub>к</sub> <0,001	<0,001
CD8	20,34±3,09	15,89±0,30 p <sub>к</sub> <0,01	15,07±0,35 p <sub>к</sub> <0,01	15,63±0,48 p <sub>к</sub> <0,01	15,98±0,5 p <sub>к</sub> <0,01	<0,01
CD95	30,13±4,34	16,74±0,4 p <sub>к</sub> <0,001	16,68±0,44 p <sub>к</sub> <0,001	16,47±0,93 p <sub>к</sub> <0,001	16,88±0,5 p <sub>к</sub> <0,001	<0,001
<b>Период реконвалесценции</b>						
IgA	1,11±0,15	1,38±0,05 p <sub>к</sub> <0,05	1,47±0,05*** p <sub>к</sub> <0,01 p <sub>1</sub> >0,05	1,65±0,05*** p <sub>к</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05	1,14±0,07 p <sub>к</sub> >0,05 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001
IgM	1,17±0,13	2,45±0,06 p <sub>к</sub> <0,001	2,66±0,08*** p <sub>к</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,01	2,67±0,06*** p <sub>к</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> >0,05	1,71±0,11 p <sub>к</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001
IgG	9,85±1,51	14,91±0,10* ** p <sub>к</sub> <0,001	16,18±0,15*** p <sub>к</sub> <0,01 p <sub>1</sub> <0,05	16,08±0,25*** p <sub>к</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,05	14,35±0,69 p <sub>к</sub> >0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,01	<0,001

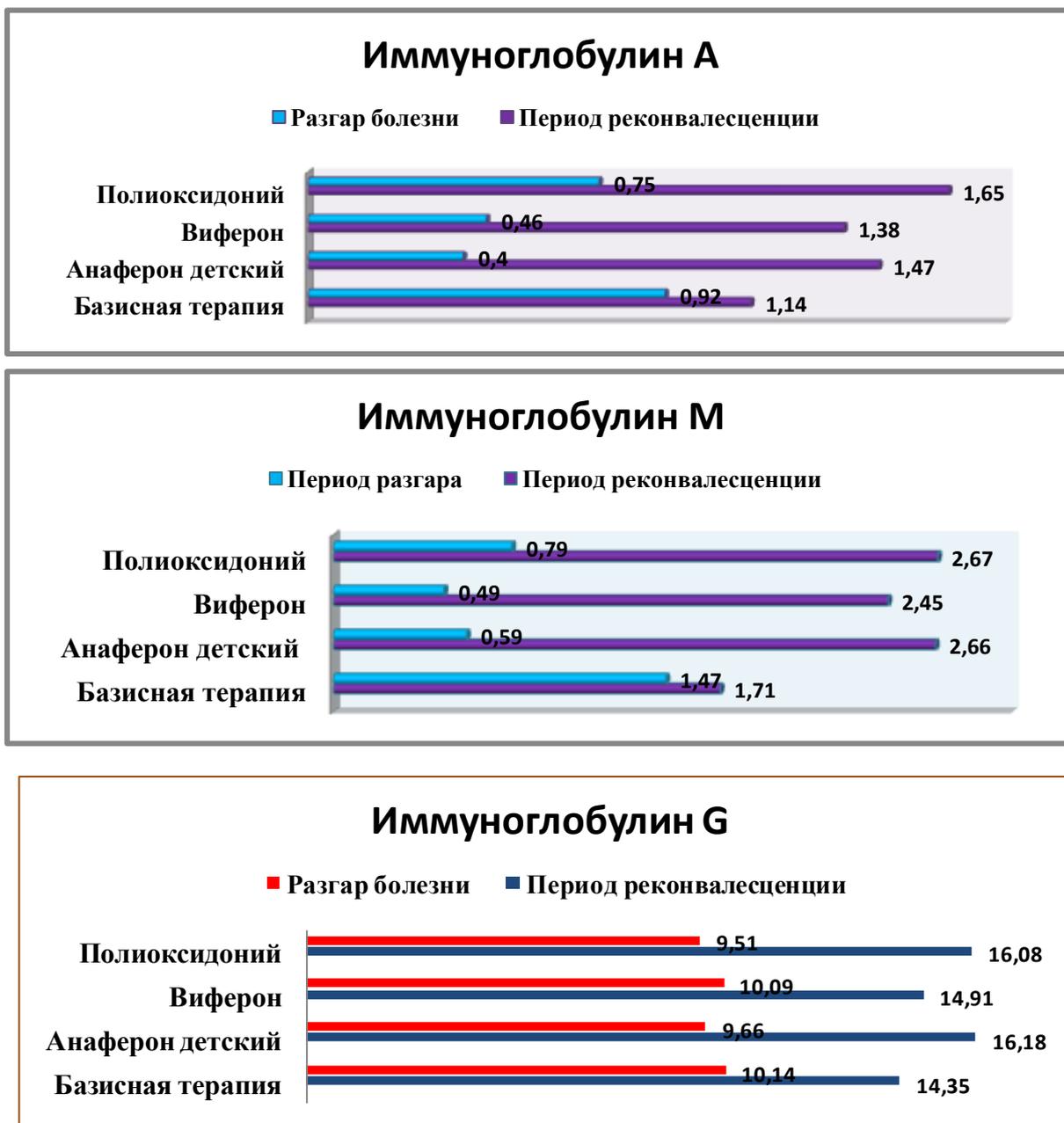
Продолжение таблицы 5.2.

CD3	60,2±5,1	48,74±1,11 p <sub>к</sub> <0,01	49,68±0,48*** p <sub>к</sub> <0,01 p <sub>1</sub> >0,05	50,26±0,75*** p <sub>к</sub> <0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	43,33±0,79 p <sub>к</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001
CD4	46,8±5,21	30,42±0,46 p <sub>к</sub> <0,001	30,00±0,60*** p <sub>к</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	31,79±0,61*** p <sub>к</sub> <0,01 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	26,90±0,46 p <sub>к</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001
CD8	20,34±3,09	16,71±0,24 p <sub>к</sub> >0,05	17,25±0,29*** p <sub>к</sub> >0,05 p <sub>1</sub> >0,05	17,53±0,36*** p <sub>к</sub> >0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	16,00±0,35 p <sub>к</sub> <0,05 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>3</sub> <0,05	<0,05
CD95	31,1±0,15	21,08±0,36* p <sub>к</sub> <0,001	20,86±0,51*** p <sub>к</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05	21,32±0,63*** p <sub>к</sub> <0,001 p <sub>1</sub> >0,05 p <sub>2</sub> >0,05	18,10±0,37 p <sub>к</sub> <0,001 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	<0,001

Примечание: p<sub>к</sub> – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми в контрольной группе; p<sub>1</sub>, p<sub>2</sub>, p<sub>3</sub> – статистическая значимость различия показателей между соответствующими (1, 2, 3 и 4) видами терапии (по U-критерию Манна-Уитни); \*p<0,05; \*\*\*p<0,001 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми до лечения (по T-критерию Вилкоксона)

В большинстве показателей результатов исследования клеточного и гуморального звеньев иммунной системе в период разгара заболевания (до начала терапии) между группами наблюдаемых детей не наблюдались статистически значимые различия, что говорило об их сопоставимости между собой. В группе детей, где в лечении использовались иммуномодуляторы, в период реконвалесценции наблюдалась тенденция к повышению показателей клеточного звена иммунитета, что выражалось в достоверном повышении количества Т-лимфоцитов (CD3+48,74±1,11%, p<sub>к</sub><0,001; 49,68±0,48%, p<sub>2</sub><0,001; 50,26±0,75%, p<sub>3</sub><0,001 соответственно I, II, III группы по сравнению с IV группой, получавших только базис-терапию) и их субпопуляции (CD 4+ и CD95+) по сравнению с группой больных получавших только базисную терапию (p<sub>1,2,3</sub><0,001).

Также к периоду реконвалесценции в I, II, III группах больных достоверно возрастала концентрация IgA ( $1,38 \pm 0,05$  г/л,  $p_1 < 0,05$ ;  $1,47 \pm 0,05$  г/л,  $p_2 < 0,01$ ;  $1,65 \pm 0,05$  г/л,  $p_3 < 0,001$ ) и IgM ( $2,45 \pm 0,06$  г/л,  $p_1 < 0,001$ ;  $2,66 \pm 0,08$  г/л,  $p_2 < 0,001$ ;  $2,67 \pm 0,06$  г/л,  $p_3 < 0,001$ ), в сыворотке крови по сравнению с группой больных, получавших базисную терапию. Однако, концентрация IgG была повышена во всех группах. (Рисунок 5.1).



**Рисунок 5. 1. - Показатели гуморального звена иммунитета при различных методах лечения**

Состояние цитокинового статуса больных коклюшем при различных методах лечения представлено в таблице 5.3.

**Таблица 5.3. - Состояние цитокинового статуса больных коклюшем при различных методах лечения**

Показатель	Терапия		U-критерий Манна- Уитни
	Иммуномодуляторами(n=10)	Базисная терапия (n=20)	
<b>До лечения</b>			
ИФН- $\gamma$	0,64 $\pm$ 0,49	0,33 $\pm$ 0,04	<0,01
ИЛ4	1,28 $\pm$ 0,58	1,10 $\pm$ 0,47	>0,05
ИЛ6	9,00 $\pm$ 3,87	9,77 $\pm$ 1,31	>0,05
<b>После лечения</b>			
ИФН- $\gamma$	15,75 $\pm$ 0,55***	1,01 $\pm$ 0,12***	<0,001
ИЛ4	5,54 $\pm$ 1,0***	3,61 $\pm$ 1,08***	<0,001
ИЛ6	5,30 $\pm$ 2,01***	6,86 $\pm$ 1,14	<0,01

Примечание: \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001 – статистическая значимость различия показателей по сравнению с таковыми до лечения (по T-критерию Вилкоксона).

При проведении анализа цитокинового профиля было установлено, что у больных первой группы, находившихся на иммуностропной терапии, по сравнению с группой детей находившихся на базисной терапии (вторая группа), к периоду реконвалесценции наблюдалось достоверное повышение уровня ИФН $\gamma$  (15,75 $\pm$ 0,55пг/л против 1,01 $\pm$ 0,12пг/л 2-й группы, p<0,001), ИЛ-4 (5,54 $\pm$ 1,0пг/л против 3,61 $\pm$ 1,08пг/л 2-й группы, p<0,001), за исключением

ИЛ-6, который в период разгара был повышен (9,00 $\pm$ 3,87пг/л против 9,77 $\pm$ 1,31пг/л 2-й группы 6,86 $\pm$ 1,14пг/л, p<0,01).

Таким образом, применению иммуностропных препаратов в терапии коклюша у детей позволило добиться более ранней нормализации нарушенных иммунорегуляторных механизмов, а также цитокиновой регуляции.

Учитывая наличие иммунодефицитного состояния при коклюше у детей патогенетически обоснованным является применение современных иммуностропных препаратов, в частности «Виферон, Анаферон детский, Полиоксидоний».

## Обсуждение результатов

Коклюш остаётся актуальной проблемой детской инфекционной патологии. По сей день наблюдается высокая заболеваемость коклюшем среди детей грудного и раннего возрастов, у которых наблюдается высокий риск развития тяжёлых и осложнённых форм заболевания, а также возможность развития летальных исходов. По-видимому, это связано с отсутствием врождённого иммунитета и поздней выработкой поствакцинального иммунитета, в связи с чем дети первого полугодия жизни практически не защищены от коклюша. Частое развитие бактериальных осложнений и сопутствующих вирусных заболеваний, значительно отягощающих течение и прогноз коклюша, обусловлено особенностями иммунного статуса данной категории детей.

Согласно представленным экспертами ВОЗ данным, по всему миру коклюшем заболевают порядка 60 млн. человек в год, при этом количество летальных случаев среди детей от данной патологии достигает до 1 миллиона, в первую очередь, среди детей первого года жизни. В настоящее время в распространение коклюша основную роль как источник инфекции занимают подростки и взрослые, а также члены семьи, так как они являются основными резервуаром для заражения детей первых месяцев жизни, у которых заболевания протекает тяжело и представляет угрозу для жизни.

Мы провели анализ клинико-лабораторных данных у 244 детей с коклюшем, получавших лечение в Городском Медицинском Центре имени Ахмеда Карима г. Душанбе в период 2017-2019гг.

С целью верификации диагноза у всех больных было проведено бактериологическое исследование методом ПЦР. Были изучены состояние иммунного статуса у 144 больных, а также содержание ключевых плазменных цитокинов у 30 пациентов, в зависимости от форм тяжести заболевания и его стадии.

Проведена оценка клинико-иммунологической эффективности комплексного лечения с использованием иммуномодуляторов «Анаферон детский»,

«Виферон» и «Полиоксидоний». Данные препараты назначались у 85 пациентов. Контрольную группу составили 59 детей с коклюшем, находившихся на традиционном методе лечения. Наряду с клинико-иммунологической эффективностью иммуномодуляторов, оценивалось состояние цитокинового профиля, в зависимости от тяжести инфекционного процесса.

В зависимости от формы тяжести заболевания частота наблюдений больных была следующей: в 48,4% случаев наблюдалась тяжёлая форма патологии, в 44,2% случаев была выявлена средняя степень тяжести заболевания, а у 7,4% детей имела лёгкая форма заболевания. Среди наблюдаемых нами детей грудного и раннего возраста чаще встречалась тяжёлая форма заболевания, а среднетяжёлая и лёгкая форма встречались в основном, среди детей старшей возрастной группы.

Высокий частота встречаемости тяжёлых форм в данной группе детей, очевидно, может быть обусловлена особенностями их иммунной системы, задержкой её формирования в целом и специфического приобретённого иммунитета.

Доминирующее начало заболевания было подострым, первым признаком был кашель, который прогрессировал день за днём, приобретая спазматический приступообразный характер.

При исследовании особенностей клинических проявлений заболевания в зависимости от его степени тяжести было установлено, что при лёгкой форме у больных отмечался кашель с отсутствием спазматического характера, с длительностью  $19,5 \pm 0,7$  дней, гиперемией лица 55,5% с продолжительностью  $13,9 \pm 0,6$  дней, а также отхождением мокроты в течение  $10,2 \pm 0,3$  дней. У некоторых больных выслушивались сухие и влажные хрипы в течение  $4,8 \pm 0,2$  дней, тахикардия констатирована у 38,9% больных, а также вздутие живота и диарея 5,5%. При лёгкой форме заболевания гематологические показатели изменялись в следующем русле: наблюдался умеренный

лейкоцитоз и лимфоцитоз, остальные показатели находились в пределах нормы.

Среднетяжёлая форма коклюша характеризовалась выраженностью следующих симптомов: усиление спазматического кашля у 100% больных ( $25,5 \pm 0,7$  дней), цианоз лица во время кашля у 59,2% ( $12,7 \pm 0,2$  дней), реприз при кашле у 39,8% больных ( $16,1 \pm 0,2$ ), апноэ 60,2% больных ( $12,2 \pm 0,2$ ), синкопальное апноэ 4,6% детей ( $8,1 \pm 0,1$ ), одутловатость лица 65,7% ( $10,4 \pm 0,2$ ) и беспокойство 58,3% больных ( $9,6 \pm 0,2$  дней).

Несколько реже встречались симптомы интоксикации у 0,9% больных, тошнота и рвота наблюдались у 37% детей. У части больных коклюш сопровождался поражением сердечно-сосудистой системы (тахикардия 88,9%), симптомы поражения органов дыхания (одышка и втяжение грудной клетки 21,3%, сухие и влажные хрипы 95,4%).

При среднетяжёлой форме заболевания отмечались лейкоцитоз и выраженный лимфоцитоз, что соответствует данным других авторов.

Результаты изучения симптомокомплекса спазматического периода заболевания показали, что приступы кашля у многих пациентов ранней возрастной группы в течение 24 часов случались от 16 до 28 раз и выше.

Тяжёлая форма коклюша характеризовалась выраженностью всех характерных симптомов болезни. Наблюдалось учащение приступа спазматического кашля свыше 25 раз за сутки, констатировано учащение частоты репризов более 10 раз (13,5%), общий цианоз (96,6%), апноэ (96,6%), а также синкопальное апноэ (36%) среди детей в возрасте до 1 года, также отмечалось набухание вен, высовывание языка при кашле и отхождение мокроты после кашля у всех больных.

Следует подчеркнуть, что при этой форме тяжести отмечалось нарушение самочувствия детей в виде: беспокойство (93,2%), повышения температуры ( $12,7\%$ ), боли в грудной клетке ( $3,4\%$ ), судороги ( $3,4\%$ ), а также носовых кровотечений ( $4,2\%$ ).

У всех больных констатированы одышка и втяжение грудной клетки при дыхании. Тахикардия также была отмечена у всех больных, систолический шум - у 1,7% детей.

Патологии гастроинтестинального тракта чаще наблюдались у детей с тяжёлой степенью коклюша, прежде всего, они наблюдались среди детей раннего возраста: наличие тошноты и рвоты отмечалось у 69,5% больных. У 6,8% больных на высоте болезни отмечалась диарея, которая была кратковременной.

Показатели периферической крови у больных при тяжёлой форме коклюша, характерны преимущественно, выраженным лейкоцитозом и выраженным лимфоцитозом и ускоренным СОЭ.

Проведя сравнительный анализ клинического течения коклюша у детей различных возрастных групп, можно утверждать, что наиболее тяжёлые и среднетяжёлые формы заболевания с частыми осложнениями наблюдались как у детей в возрасте до 1 года, так у детей раннего возраста. Чем младше ребёнок, тем тяжелее протекает заболевание.

Клиническая картина коклюша у детей в возрасте до 1 года имела свои особенности, подострое начало болезни, на фоне нормальной температуры тела, короткий субфебрилитет наблюдался у 14% больных.

Коклюшный кашель был слабым, малозвучным, навязчивым с выраженным цианозом (91,1%), с отсутствием реприза, а также с задержкой дыхания, чаще синкопального характера (36%). Чаще у детей в возрасте до 1 года наблюдались симптомы поражения сердечно-сосудистой системы (тахикардия 98,7%, систолический шум 1,3%), желудочно-кишечного тракта (тошнота и рвота 30%, вздутие живота 28,3%, диарея 7,5%), органов дыхания (одышка, втяжение грудной клетки при дыхании 69%), а также судороги (1,9%).

В нашем исследовании было установлено, что пневмония осложнила течение заболевания у большинства больных, что согласуется с данными других авторов.

У детей раннего возраста коклюш характеризовался преимущественно спазматическим кашлем, различной продолжительности, возникающей чаще в ночное время суток, гиперемией, цианозом у 58,1% больных, присутствие характерных для коклюша репризов и апноэ (65,1%).

Среди детей раннего возраста отмечаются признаки поражения сердечно-сосудистой системы (тахикардия 83,7%), диарейный синдром 4,3%, геморрагический синдром (носовые кровотечения 16,3%), в отличие от детей в возрасте до 1 года. Достоверно реже, по сравнению с детьми до года, выявляются симптомы поражения органов дыхания (одышка, втяжение грудной клетки 14%,  $p_1 < 0,001$ ).

У детей дошкольного возраста отличие от детей раннего возраста коклюш протекал в лёгкой и среднетяжёлой формах болезни. Частота встречаемости таких симптомов как: цианоз лица, реприз, одутловатость лица, беспокойство больных, были достоверно низкими по сравнению с детьми раннего возраста. Так у детей данной возрастной группы не было зарегистрировано диарейного синдрома, тахикардия была отмечена у 82,6% больных, носовое кровотечение у 26,1%, и только у одного больного были зарегистрированы судороги (4,3%).

У детей старшей возрастной группы форма заболевания была лёгкой и в достаточно редких случаях она была среднетяжёлой и тяжёлой. У детей старшего возраста кашель был коротким, редким, не имел приступообразного характера, без апноэ, с редкой встречаемостью репризов (25%) и цианоза (10%), одутловатости лица (10%), а также рвотой в конце кашля (30%).

У детей старшего возраста достоверно реже по сравнению с другими возрастными группами отмечались: тахикардия (45%), носовые кровотечения 10%, одышка и втяжение грудной клетки 5%.

Обобщая данную главу, можно резюмировать, что коклюш у детей на современном этапе протекает типично, имея свои клинические особенности, в зависимости от тяжести и возрастной структуры больных. Развитие

тяжёлых форм болезни, с осложнениями со стороны ЦНС и органов дыхания, которые в основном наблюдались у детей грудного и раннего возраста, в связи с развитием вторичного иммунодефицитного состояния.

Проведённое нами комплексное исследование иммунного статуса у больных коклюшем, показало, что при легкой форме в разгар болезни наблюдалось достоверное снижение количества Т-клеток и их субпопуляций по сравнению с контрольными значениями ( $p_1 < 0,05$ ). К периоду реконвалесценции данные показатели имели достоверное повышение по сравнению с периодом разгара болезни ( $p < 0,001$ ), однако, не достигали контрольных значений.

В остром периоде болезни содержание иммуноглобулинов А в сыворотке крови больных было статистически значимо ниже по отношению к группе здоровых детей, но при этом, наблюдалась тенденция к значительному их увеличению к периоду реконвалесценции (IgA  $0,47 \pm 0,1$  г/л и  $1,61 \pm 0,1$  г/л против  $1,11 \pm 0,15$  г/л,  $p_1 < 0,05$ ). Концентрация IgG в сыворотке крови больных как в остром, так и период реконвалесценции находилась на достоверно высоком уровне по сравнению с контрольной группой ( $p_1 < 0,05$ ). Следует подчеркнуть, что IgM в стадии разгара болезни находилась ниже нормы, но имел достоверное повышение к периоду реконвалесценции, как по сравнению с контрольной группой, так и к предыдущему периоду (IgM  $0,89 \pm 0,14$  г/л и  $2,75 \pm 0,08$  г/л против  $1,17 \pm 0,13$  г/л,  $p_1 < 0,001$ ).

Среднетяжёлая форма болезни характеризовалась угнетением показателей клеточного звена иммунитета как в периоде разгара, так и в периоде реконвалесценции (СД3+  $39,02 \pm 1,23\%$  и  $49,87 \pm 0,50\%$  против  $60,2 \pm 5,1\%$ ,  $p_1 < 0,01$ ; СД4+  $23,92 \pm 0,51\%$  и  $30,68 \pm 0,55\%$  против  $46,8 \pm 5,21\%$ ,  $p_1 < 0,001$ ; СД8+  $13,97 \pm 1,05\%$  и  $17,26 \pm 0,22\%$  против  $20,34 \pm 3,09\%$ ,  $p_1 < 0,01$ ; СД95+  $14,18 \pm 0,49\%$  и  $21,05 \pm 0,47\%$  против  $30,13 \pm 4,34\%$ ,  $p_1 < 0,01$  и СД20+ ( $13,97 \pm 0,49\%$  и  $17,71 \pm 0,34\%$  против  $18,24 \pm 1,5\%$ ,  $p_1 < 0,01$ ).

Содержание иммуноглобулинов класса А и М в период разгара болезни находилась на достоверно сниженном уровне по сравнению с контрольной

группой: IgA  $0,52 \pm 0,05$  г/л против  $1,11 \pm 0,15$  г/л,  $p_1 < 0,05$ ; IgM  $0,63 \pm 0,05$  г/л против  $1,17 \pm 0,13$  г/л,  $p_1 < 0,001$ ; что свидетельствует об угнетение гуморального звена иммунитета при данной форме коклюша. К периоду реконвалесценции IgA и M характеризовались достоверным повышением по сравнению с контрольными значениями ( $p_1 < 0,001$ ), концентрация IgG, была повышена во все периоды ( $10,37 \pm 0,16$  г/л и  $15,94 \pm 0,17$  г/л\*\*\* против  $9,85 \pm 1,51$  г/л,  $p_1 < 0,001$ ).

Тяжёлая форма коклюша характеризовалась выраженными изменениями как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. Наблюдалось достоверное снижение показателей Т-клеток и их субпопуляций, а также содержание Ig A и Ig M. Период реконвалесценции характеризовался достоверным повышением уровня всех показателей Т - клеток и их субпопуляций по сравнению с периодом разгара ( $p < 0,001$ ), а также показателей иммуноглобулинов (IgA  $1,41 \pm 0,04$  г/л против  $1,11 \pm 0,15$  г/л,  $p_1 < 0,01$ ; IgM  $2,46 \pm 0,06$  г/л против  $1,17 \pm 0,13$  г/л,  $p_1 < 0,001$ ; IgG  $12,56 \pm 0,11$  г/л против  $9,85 \pm 1,51$  г/л,  $p_1 < 0,001$ ).

Анализируя данные проведённого исследования иммунного статуса больных, в зависимости от тяжести и периода болезни было установлено, что при коклюше происходит угнетение клеточного и гуморального иммунитета, выраженность которого во многом зависела от степени тяжести заболевания.

Большое внимание уделялось изучению основных показателей состояния иммунной статуса у детей различных возрастных групп.

Так, у детей в возрасте до 1 года в период разгара отмечалось достоверное уменьшение показателей клеточного иммунитета CD3+, CD4+, CD8+ и CD95+ по сравнению с показателями здоровых детей ( $p < 0,01$ ), с постепенным нарастанием показателей к периоду реконвалесценции, что указывало на наличие значительной недостаточности клеточного иммунитета у данных детей, что может быть обусловлено функциональной незрелостью их иммунитета. У детей в возрасте до 1 года нарушение Т-звена иммунной

системы проявляется недостаточностью иммуннорегуляторного звена и дисбалансом иммунорегуляции за счёт CD3+, CD4+, CD8+ и CD95+ с преимущественной депрессией иммунного ответа, степень которого зависит от возраста и степени тяжести патологического процесса.

Гуморальное звено характеризовалось низкой продукцией IgA ( $p < 0,001$ ) и IgM ( $p < 0,001$ ), в стадии разгара болезни по сравнению с контрольной группой, с достоверным нарастанием показателей к периоду реконвалесценции, за исключением IgM, не достигающих контрольных величин ( $p < 0,001$ ). Концентрация IgG была повышена во все периоды заболевания по сравнению со здоровыми детьми.

У детей раннего возраста как в период разгара болезни (CD3+  $p < 0,05$ ; CD4+  $p < 0,001$ ; CD8+  $p < 0,01$ ; CD95+  $p < 0,05$ ), так и период реконвалесценции (CD3+  $p < 0,01$ ; CD4+  $p < 0,001$ ; CD8+  $p < 0,001$ ; CD95+  $p < 0,05$ ) отмечается относительная депрессия клеточного звена иммунитета. Что касается концентрации иммуноглобулинов, то IgA, M и G у детей раннего возраста во все периоды болезни была достоверно выше контрольных значений ( $p < 0,001$ ).

Практически аналогичные изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета наблюдались в группе детей дошкольного и старшего возраста. Так, в период разгара болезни показатели клеточного звена иммунитета были снижены по сравнению с контрольными значениями (CD3+  $p < 0,01$ ; CD4+  $p < 0,01$ ; CD8+  $p < 0,001$ ; CD8+  $p < 0,05$ ; CD95+  $p < 0,01$ ), и характеризовались нарастанием показателей к периоду реконвалесценции, но не достигающих контрольных цифр. Концентрация иммуноглобулинов в период разгара находилась на достаточно низких цифрах (IgA  $p < 0,05$ ; IgM  $p < 0,05$ ; но достигли контрольных значений к периоду реконвалесценции, за исключением IgG, который как в период разгара так и в период реконвалесценции находился на высоких цифрах ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, у пациентов с исследуемой патологией различных возрастных категорий выраженность иммунологического реагирования зависела от компенсаторных особенностей их иммунной системы. Чем старше пациент, тем более выраженными были изменения со стороны иммунного ответа— отмечалось уменьшение числа Т-лимфоцитов, повышение активности гуморального иммунитета, что выражалось в виде активной выработки ранних антител IgA, M и G.

Также у детей на фоне заболевания, не зависимо от наличия осложнений, отмечалось высокое содержание плазменного провоспалительного цитокинов (ИЛ-6), которое было достоверно увеличено в периодах разгара и ранней реконвалесценции, преимущественно при тяжёлой форме болезни ( $p < 0,05$ ). В ходе исследования было установлено, что выработка ИФН $\gamma$  значительно уменьшалась, начиная с 7-8 суток и в течение всего периода заболевания, что подтверждает приведённые в литературе результаты исследования, при всех формах патологии ( $p < 0,05$ ), что указывает на угнетение фагоцитарной активности [50,84]. Необходимо подчеркнуть, что концентрация воспалительных медиаторов зависит от выраженности патологии, при этом максимальное их количество наблюдается при тяжёлом течении заболевания. Концентрация одного из противовоспалительного цитокина при среднетяжёлой форме (ИЛ-4) во все периоды болезни не отличалась от показателей здоровых детей, то есть она находилась в пределах нормы ( $p < 0,01$ ), что согласуется с данными литературы. Это свидетельствует о благоприятном течении коклюша. При тяжёлой форме коклюша уровень ИЛ-4 в период разгара был достоверно сниженным по сравнению со здоровыми детьми с тенденцией к повышению к периоду реконвалесценции ( $p < 0,05$ ).

При изучении результатов исследования показателей цитокинов в сывороточной крови у детей с коклюшем, с учетом стадии инфекционного процесса, были выявлены следующие особенности. Более высокие уровни ключевого цитокина ИЛ-6 в сыворотке крови у детей с коклюшем по

сравнению со здоровыми детьми были выявлены как в стадии разгара заболевания, так и в период ранней реконвалесценции, что демонстрирует дисбаланс в иммунорегуляторных механизмах при данной инфекции. Характерной особенностью цитокинового дисбаланса при коклюше является снижение продукции лимфоцитами ИФН $\gamma$  на всех сроках болезни. Низкий уровень продукции ИФН $\gamma$  напрямую был связан с тяжестью течения коклюша. Следовательно, пониженные концентрации основного цитокина, определяющего характер соотношения Th1-Th2 пути иммунного ответа, можно рассматривать как важный иммунологический маркер неблагоприятного течения коклюша у детей.

При проведении корреляционного анализа между показателями цитокинового профиля (ИФН $\gamma$  и ИЛ-6) и тяжестью болезни, была выявлена средняя корреляционная связь. Была проведена корреляционная связь между гуморальным иммунным ответом и тяжестью болезни, которая выявила следующие закономерности: умеренная корреляционная связь между содержанием IgA и M и тяжестью болезни, указывающая на то, что чем тяжелее протекает заболевание, тем больше снижается содержание иммуноглобулинов.

Результаты проведенного нами ранее исследования клинических и иммунологических показателей у детей с коклюшем указывали на наличие негладкого течения заболевания с частыми обострениями сопутствующих заболеваний, что привело к необходимости проведения иммунокорректирующего лечения. Для более быстрого разрешения клинических проявлений данного заболевания, восстановления возникших в иммунной системе расстройств, профилактики и сокращения частоты осложнений на фоне базисного лечения нами применялись иммуномодулирующие препараты, такие как: анаферон детский, виферон, полиоксидоний. В ходе лечения и по его окончании проводился анализ полученных результатов данного комплексного лечения и их сравнение с классическими способами терапии.

В зависимости от применяемого способа лечения и полученных при обследовании данных все пациенты были распределены на 4 группы:

В первую группу вошли 59 пациентов со среднетяжёлой, тяжёлой и лёгкой формами коклюша, в возрасте от 0 месяца до 17 лет, которые находились на базисной терапии.

2-я группа – 28 больных раннего возрасте со среднетяжёлой и лёгкой формами коклюша, которые наряду с базисной терапией получали иммуномодулятор «Анаферон детский» в каплях.

3-я группа – 38 больных аналогичного возраста с тяжёлой формой коклюша, наряду с базисной терапией получали «Виферон» в свечах.

4-я группа – 19 больных в возрасте от 3 до 17 лет с лёгкой, среднетяжёлой и тяжёлой формами коклюша, дополнительно к базисной терапии получали «Полиоксидоний» в/м.

Результаты проводимого различными способами лечения детей оценивались по следующим критериям: частота спазматического кашля, частота апноэ, продолжительность диспепсических явлений, частота возникновения осложнений.

В группе детей, где в комплексном лечении применялись иммуномодулирующие препараты, дополнительно исследовались показатели клеточного и гуморального звеньев иммунной системы и уровень основных плазменных цитокинов. Все группы детей были сопоставимыми между собой по возрасту, уровню тяжести патологии и времени начала проведения этиотропной и комплексной терапии.

Критериями клинической эффективности терапии коклюша служили: укорочения сроков госпитализации, уменьшение частоты спазматического кашля и реприза, апноэ, а также частоты осложнений.

У группы детей, получавших иммуностропную терапию наблюдалась положительная динамика по сравнению с группой находящихся на базисной терапии. При сравнительной оценке частоты основных симптомов заболевания группы больных, находящихся на иммунотерапии, было

установлено сокращение продолжительности спазматического периода по сравнению с группой детей, находившихся на традиционном методе лечения. Так продолжительность спазматического кашля в группе детей, получавших препарат «Виферон» была достоверно короче, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ). Также другие симптомы были достоверно короткими: выделение мокроты ( $p < 0,05$ ), апноэ различной степени выраженности ( $p < 0,01$ ), высовывание языка ( $p < 0,001$ ), набухание шейных вен ( $p < 0,05$ ), одышка ( $p < 0,001$ ), боль в грудной клетке ( $p < 0,01$ ). При сравнительном анализе других основных симптомов при применении иммуномодулятора Виферон достоверных отличий не наблюдалось.

При применении анаферона детского были выявлены следующие изменения в продолжительности таких симптомов как: спазматический кашель  $8,54 \pm 0,33$  против  $11,17 \pm 0,41$  дней  $p < 0,001$ ; реприз  $1,86 \pm 0,44$  против  $1,90 \pm 0,32$  дней  $p < 0,05$ ; высовывание языка  $6,39 \pm 0,16$  против  $8,22 \pm 0,35$  дней  $p < 0,001$ , цианоз  $p < 0,05$ , мокрота  $p < 0,05$ .

При изучении клинических проявлений нами было выявлено, что при применении иммуномодулятора «Полиоксидоний» наблюдалась положительная динамика в клиническом течение коклюша. Сроки исчезновения основных симптомов при коклюше у детей: кашель, цианоз, апноэ, высовывание языка, набухание шейных вен, беспокойство, одышка, втяжение грудной клетки, боли в грудной клетке, достоверно лучше по сравнению с контрольной группой, а также с 1 и 2 группой иммуномодуляторов.

Таким образом, анализируя основные клинические проявления коклюша у детей, установлена клиническая эффективность иммуномодуляторов «Виферона» и «Анаферона детского», а также высокая эффективность «Полиоксидония», в комплексной терапии коклюша.

Следует подчеркнуть, что наряду с высокой эффективностью данные препараты являются безопасными иммуномодуляторами. При применении выше перечисленных иммуномодуляторов у больных не отмечались

побочные действия, что позволяет применять данные иммуномодуляторы в комплексной терапии коклюша у детей.

## Заключение

### Основные научные результаты диссертации

1. Коклюш на современном этапе сохраняет свою типичность, периодичность, характеризуется подострым началом и преобладанием среднетяжёлой (44,8%) и тяжёлой (48,4%) форм болезни среди детей грудного и раннего возраста, и лёгкой формы (7,4%) болезни среди детей дошкольного и старшего возраста. У детей грудного возраста коклюш характеризуется малозвучным навязчивым кашлем (100%), с выраженным цианозом лица (91,1%), с задержкой дыхания синкопального происхождения (36%), с отсутствием репризов. У детей раннего и дошкольного возраста при коклюше сохраняются типичные классические симптомы. У детей старшей возрастной группы коклюш характеризуется типичным приступообразным кашлем, с редко встречаемостью репризов (25%), отсутствием апноэ, редким развитием осложнений (15%) [3-А, 4-А, 5-А, 8-А].
2. Иммунологические нарушения при коклюше обусловлены депрессией клеточно-гуморальных факторов защиты, коррелирующих с тяжестью заболевания. Дисбаланс клеточного звена иммунитета для детей первого года жизни проявляется достоверным снижением всех субпопуляций лимфоцитов в период разгара ( $CD3+32,05\pm 4,68\%$ ,  $p<0,01$ ;  $CD4+24,13\pm 1,11\%$ ,  $p<0,01$ ;  $CD8+13,00\pm 0,80\%$ ,  $p<0,05$ ;  $CD95+14,75\pm 1,18\%$ ,  $p<0,05$ ) с постепенным нарастанием к периоду реконвалесценции ( $CD3+39,56\pm 5,68\%$ ,  $p<0,05$ ;  $CD4+28,75\pm 0,78\%$ ,  $p<0,001$ ;  $CD8+15,91\pm 0,8\%$ ,  $p>0,05$ ;  $CD95+17,06\pm 0,66\%$ ,  $p<0,01$ ), но не достигающим показателей практически здоровых детей. Гуморальное звено иммунитета в период разгара характеризуется низкой продукцией IgA ( $0,20\pm 0,02$ г/л,  $p<0,001$ ) и IgM ( $0,23\pm 0,04$ г/л,  $p<0,001$ ), с достоверным нарастанием к периоду реконвалесценции ( $0,06\pm 0,003$ г/л,  $p<0,001$  и  $0,5\pm 0,07$ г/л,  $p<0,001$ ) за исключением IgG, который во все периоды болезни находился на высоких цифрах.

Иммунный статус у детей раннего возраста как в период разгара ( $CD3+39,27\pm 1,66\%$ ,  $p<0,001$ ;  $CD4+24,45\pm 1,10\%$ ,  $p<0,001$ ;  $CD8+13,13\pm 0,88\%$ ,  $p<0,05$ ;  $CD95+15,18\pm 0,81\%$ ,  $p<0,01$ ), так и в период реконвалесценции ( $CD3+46,09\pm 1,3\%$ ,  $p<0,001$ ;  $CD4+28,82\pm 0,8\%$ ,  $p<0,001$ ;  $CD8+16,38\pm 0,89\%$ ,  $p>0,05$ ;  $CD95+19,27\pm 0,7\%$ ,  $p<0,05$ ) характеризуется относительной депрессией клеточного звена иммунитета и адекватным синтезом антител концентрация IgA ( $1,40\pm 0,07$  и  $1,65\pm 0,06$ г/л,  $p<0,001$ ), IgM ( $1,38\pm 0,04$  и  $2,41\pm 0,08$ г/л,  $p<0,01$ ) и IgG ( $10,67\pm 0,41$  и  $15,64\pm 0,29$ г/л,  $p<0,01$ ) во все периоды болезни [2-А, 6-А].

У детей дошкольного и школьного возрастов иммунные сдвиги характеризуются непродолжительным снижением показателей клеточного звена ( $CD3+41,44\pm 0,83\%$ ,  $p<0,01$ ;  $CD4+25,22\pm 0,87\%$ ,  $p<0,001$ ;  $CD8+15,00\pm 0,6\%$ ,  $p<0,01$ ;  $CD95+16,78\pm 0,55\%$ ,  $p<0,01$  и  $CD3+42,25\pm 2,48\%$ ,  $p>0,05$ ;  $CD4+26,25\pm 0,69\%$ ,  $p<0,001$ ;  $CD8+17,33\pm 0,45\%$ ,  $p<0,01$ ;  $CD95+18,42\pm 0,75\%$ ,  $p<0,05$ ), соответственно с повышением в период реконвалесценции, но не достигающим контрольных величин ( $CD+49,00\pm 3,30\%$ ,  $p<0,01$ ;  $CD4+29,00\pm 0,46\%$ ,  $p<0,05$ ;  $CD8+17,22\pm 0,56\%$ ,  $p<0,001$ ;  $CD95+19,27\pm 0,7\%$ ,  $p<0,05$ ) и у школьников ( $CD3+49,11\pm 0,92\%$ ,  $p<0,001$ ;  $CD4+29,11\pm 0,67\%$ ,  $p<0,001$ ;  $CD8+18,75\pm 0,57\%$ ,  $p<0,001$ ;  $CD95+19,58\pm 0,78\%$ ,  $p<0,05$ ), и синтеза ранних антител IgA ( $0,56\pm 0,07$ г/л,  $p<0,05$ ), IgM ( $0,72\pm 0,07$ г/л,  $p<0,05$ ) и ( IgA  $0,59\pm 0,07$ г/л,  $p>0,05$  и IgM  $0,90\pm 0,17$ г/л,  $p<0,05$ ) соответственно в возрастных группах, с нормализацией содержания к периоду реконвалесценции, за исключением IgG, который был повышен во всех периодах у обеих возрастных групп [6-А].

3. Цитокиновый статус при коклюше характеризуется высоким содержанием плазменного провоспалительного цитокина (ИЛ-6) в периодах разгара ( $10,86\pm 2,23$ пг/л) и реконвалесценции ( $9,46\pm 1,91$ пг/л,  $p<0,05$ ), коррелирующей с тяжестью болезни и низкой продукцией ИФН $\gamma$  ( $0,41\pm 0,07$ пг/л и  $0,67\pm 0,4$ пг/л,  $p<0,05$ ), а также снижением концентрации

противовоспалительного цитокина ИЛ-4 при тяжёлой форме болезни по сравнению со здоровыми детьми ( $0,6 \pm 0,06$  пг/л), определяющих характер инфекционного процесса. Установленные сдвиги цитокинового профиля при коклюше у детей следует учитывать для прогноза тяжёлых и осложнённых форм болезни [1-А].

4. Комплексная иммунохимиотерапия с применением иммуностропных средств (Анаферон детский, Виферон, Полиоксидоний) направленного действия способствовала более раннему клиническому выздоровлению ( $7,87 \pm 0,25$ ;  $6,09 \pm 0,35$ ;  $8,21 \pm 0,49$  на день лечения), восстановлению иммунорегуляторных механизмов ( $CD3+48,74 \pm 1,11\%$ ;  $49,68 \pm 0,48\%$ ;  $50,26 \pm 0,75\%$ ;  $CD4+30,42 \pm 0,46\%$ ;  $30,00 \pm 0,60\%$ ;  $31,79 \pm 0,61\%$ ;  $CD8+16,71 \pm 0,24\%$ ;  $17,25 \pm 0,29\%$ ;  $17,53 \pm 0,36\%$ ;  $CD95+21,08 \pm 0,36\%$ ;  $20,86 \pm 0,51\%$ ;  $21,32 \pm 0,63\%$ ; IgA  $1,38 \pm 0,05$  г/л;  $1,47 \pm 0,05$  г/л;  $1,65 \pm 0,05$  г/л; IgM  $2,45 \pm 0,06$  г/л;  $2,66 \pm 0,08$  г/л;  $2,67 \pm 0,06$  г/л; IgG  $14,91 \pm 0,10$  г/л;  $16,18 \pm 0,15$  г/л;  $16,08 \pm 0,25$  г/л), снижению частоты развития осложнений ( $7,9\%$ ;  $7,1\%$ ;  $10,5\%$  против  $33,9\%$ ) [7-А, 9-А, 11-А, 12-А].

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. Возрастные особенности коклюша у детей следует учитывать для проведения своевременной клинической диагностики, а также для своевременного проведения адекватной терапии. Клиническими маркерами у детей грудного возраста является малозвучный, навязчивый кашель спазматического характера, с выраженным цианозом, задержка дыхания синкопального происхождения и с отсутствием реприза. У детей старшей возрастной группы коклюш характеризуется типичным приступообразным кашлем, с редко встречаемостью репризами ( $25\%$ ), отсутствием апноэ, редким развитием осложнений ( $15\%$ ).

2. Для прогнозирования тяжести и исходов болезни целесообразно исследование иммунного статуса и цитокинового профиля:

- длительная депрессия клеточного иммунного ответа в динамике заболевания свидетельствует о развитии вторичного иммунодефицитного состояния;

- низкие показатели ИФН $\gamma$ , основного цитокина, определяющего характер соотношения Th1-Th2 пути иммунного ответа, можно рассматривать как важный иммунологический маркер неблагоприятного течения коклюша у детей.

3. С целью коррекции иммунных нарушений и цитокинового профиля иммунного ответа при лёгких и среднетяжёлых формах коклюша у детей в возрасте от 0 мес. до 3 лет рекомендуется раннее включение в комплексную терапию иммуномодулирующего препарата - анаферон детский (в виде капель в дозах: первые два часа по 10 капель каждые 30 минут, и затем в оставшееся время, ещё три раза через равные промежутки времени. Со 2 по 5 сутки по 10 капель 3 раза в день).

При тяжёлых формах коклюша детям аналогичного возраста целесообразно в составе комплексной терапии применение препарата виферон (в виде свеч, применяется в дозировке 150000 МЕ по 1 свече 2 раза в сутки в течение 5 дней);

Детям старше 3 лет при всех формах тяжести коклюша рекомендуется применение иммуностропного препарата полиоксидоний(в виде инъекций в дозах 0,1-0,15 мг/кг ежедневно или через день либо 2 раза в неделю курсом 5-10 инъекций).

Применение вышперечисленных препаратов способствует более раннему выздоровлению, а также снижению частоты развития осложнений.

## Список литературы

### Список использованной литературы

- [1] Агафонова, Е. В. Нарушения клеточного иммунитета при инфекционном синдроме у детей / Е. В. Агафонова // Вестник уральской медицинской академической науки.- 2011.- Т.1.- №2.- С.84-85.
- [2] Акиншева А.С. Клинико-диагностические особенности коклюша у детей на современном этапе/А.С. Акиншева//69-научно-практическая конференция студентов и молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации».-2015.- С.-557-561.
- [3] Актуальные вопросы коклюшной инфекции/М.С. Петрова [и др.]//Тез. Докл. НПК «Инфекционные болезни и антимикробные средства».- 2006.-С.31.
- [4] Бабаченко И.В. Коклюшная инфекция в условиях антигенного дрейфа Bordetella pertussis/И.В.Бабаченко, Н.Н. Курова, Г.Я. Ценева//Вопросы современной педиатрии.-2006.-№6,-С.24-27.
- [5] Бахмутская Е. В. Коклюш- заболеваемость, тактика иммунизации и методы диагностики в различных европейских странах /Е. В. Бахмутская, А.Я. Миндлина //Эпидемиология и вакцинопрофилактика.- 2018.-Т.-99.-№2.-С.71-82.
- [6] Борисов А. Г. К вопросу о классификации нарушений функционального состояния иммунной системы /А. Г. Борисов, А. А. Савченко, С. В. Смирнова// Сибирский медицинский журнал.-2008.- Т.1.-№3.-С.13-18.
- [7] Борисов А.Г. Клиническая характеристика нарушения функции иммунной системы /А. Г. Борисов// Медицинская иммунология.-2013.- Т.15.-№1.-С.45-50.

- [8] Вакцины для профилактики коклюша (Позиция ВОЗ). Педиатрическая фармакология.-2008.-№1.-С.91-94.
- [9] Влияние концентраций оксида азота и активности оксиданта на развитие воспалительных изменений сосудистой стенки/В.В. Никитина [и др.]// Клиническая лабораторная диагностика.-2014.-№5.-С.-3-12.
- [10] Гаврилова О.А. Особенности клиники коклюша и подходы к его терапии /О.А. Гаврилова // Военная медицина.-2018.- №4.- С.114-118.
- [11] Гаврилова О.А. Современный взгляд на заболеваемость коклюшем /О.А. Гаврилова // Медицинский журнал.-2018.- №4.- С.9-12.
- [12] Голюченко О. А. Особенности функционирования иммунной и липидтранспортной систем у часто болеющих детей / О. А. Голюченко, С. С. Осочук // Вестник ВГМУ.-2009.-Т.8.-№2.-С.1-16.
- [13] Гореликова Е.В. Оптимизация клинико-лабораторной диагностики и эпидемиологического надзора за коклюшем: автореф. дис. ... канд. мед.наук: 14.00.30, 03.00.07 / Е.В. Гореликова.- Пермь, 2006.-25с.
- [14] Грачева Н.М. Коклюш (клиника, диагностика, лечение)/ Н.М. Грачева [и др.]//Инфекционные болезни.-2016.-№3.-13-25.
- [15] Елифанцева Н. В. Лимфоцитарно-тромбоцитарная адгезия и интерлейкиновый профиль при коклюше у детей Забайкалья/ Н. В. Елифанцева, Ю.А. Витковский// Вестник современной клинической медицины-2010.-№3.-С.64.
- [16] Елифанцева Н. В. Уровень цитокинов при коклюше у детей Забайкалья / Н. В. Елифанцева // ЭНИ Забайкальский медицинский вестник.-2011.-№1.-С.62-65.
- [17] Ешмоллов С. Н. Цитокины ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1, ИЛ-4, ИЛ-8 и их роль в иммунном ответе при инфекционном поражении ЦНС у детей / С. Н. Ешмоллов, И. Г. Ситников, И. М. Мельникова // Детские инфекции.-2018.-Т.17.-№1.-С.17-21.

- [18] Железникова Г.Ф. Цитокины в диагностике и прогнозе течения инфекций/Г.Ф. Железникова// Нейроиммунология.-2008.-№3.-Т.6.-С.1-4.
- [19] Задорожная В.И. Риск интенсификации эпидемического процесса и его вакцинопрофилактика в Украине/В.И. Задорожная, А.П. Подоваленко, Н.И. Оперчук //Эпидемиология и вакцинопрофилактика.-2015.-№1.-С. 78-83.
- [20] Зыблева, С. В. Мониторинг иммунного статуса и иммунореабилитация детей с рецидивирующими заболеваниями верхних дыхательных путей / С. В. Зыблева, П. Д. Новиков // Иммунопатология, аллергология, инфектология. -2012.- №4.- С. 51-60.
- [21] Иванова В. В Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей /В. В. Иванова, Г. Ф. Железникова, И. В. Шилова // Детские инфекции.-2005.-№1.- С. 6-11.
- [22] Иммунная система и ее генетические ассоциации у детей при комбинированном внешнесредовом воздействии / О. В. Долгих [и др.] // Вестник КазНМУ.-2014.-Т.1.-№3.-С.60-62.
- [23] Калуцкий П. В. Показатели иммунной системы у часто и длительно болеющих детей, проживающих в экологически неблагоприятных районах Приднестровья / П. В. Калуцкий, Е. С. Шварцкопф, Р. В. Окушко // Педиатрия.-2011.-Т.90.-№2.-С.124-126.
- [24] Кветная А.С. Диагностика коклюшной инфекции у детей на современном этапе /А.С. Кветная, О.С. Калиногорская// Детские инфекции.-2007.-№1.-С.13-17.
- [25] Кирсанова, Т. А. Клинико-иммунологические особенности коклюша у детей раннего возраста на современном этапе [Электронный ресурс] / Т. А. Кирсанова // Живые и биокисные системы: электронное периодическое издание ЮФУ.-2013.-№5.-Режим доступа: [URL:http://www.jbks.ru/issue-5/article-5](http://www.jbks.ru/issue-5/article-5).- (Дата обращения:.....).

- [26] Клинико-иммунологическая эффективность виферона у больных коклюшем детей и подростков /В.Н. Тимченко [и др.]//Педиатрия.-2007.-Т.86.- №6.- С.81-85.
- [27] Клинико-микробиологические сопоставление при коклюше у детей в современных условиях / О. П. Попова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни.-2014.-Т.19.-№5.-С.13-18.
- [28] Клинико-эпидемиологическая характеристика коклюша у детей первых месяцев жизни / Ю. В. Лобзин[и др.] // Детские инфекции.-2011.-№4.-С.5-9.
- [29] Клинико-эпидемиологические особенности коклюша у детей в условиях неполного охвата вакцинацией/А.И.Бобровицкая[и др.]//Актуальная инфектология.-2015.-Т.6.-№1.-С.61-66.
- [30] Коклюш (клиника, диагностика, лечение)/Н.М. Грачева [и др.]//Инфекционные болезни. Болезни органов дыхания.-2016.-№3.-С.13-25.
- [31] Коклюш возвращается? Усовершенствование борьбы с забытой детской инфекцией /Федосеенко М.В[и др.]//Педиатрическая фармакология.-2012.-Т.10.-№2.-С.28-36.
- [32] Коклюш у детей раннего возраста/М.С. Петрова [и др.]//Эпидемиология и инфекционные болезни.-2012.-№6.-С.19-24.
- [33] Коклюшная инфекции у детей в современных условиях /В.Н. Тимченко [и др.]// Детские инфекции.-2009.-№3.—С.28-30.
- [34] Коклюшная инфекция у детей в современных условиях/В.Н. Тимченко [и др.]//Детские инфекции.-2009.-№3.-С.28-30.
- [35] Котелева С. И. Цитокиновый профиль иммунного ответа у детей, больных коклюшем, и его изменение в зависимости от особенностей течения заболевания: (автореф. канд. мед.наук).- Москва,2010.-24 с.
- [36] Крамарь, Л. В. Клинико-лабораторная характеристика коклюша у детей в возрасте до 1 года / Л. В. Крамарь, А.М. Алюшин, Ю.О. Хлынина // Детские инфекции.-2018.-№2.-С.14-16.

- [37] Крамарь, Л. В. Случай тяжелого осложненного течение коклюша у ребенка с сопутствующими инфекциями / Л. В. Крамарь, К. О. Каплунов // Волгоградский научно-медицинский журнал.-2017.-№2.-С.51-53.
- [38] Краснова Е.И. Содержание провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов в сыворотке крови больных коклюшем/Е.И. Краснова, Л.М. Панасенко, А.В.Ефремов//Инфекционные болезни.-2005.-Т.3.-№1.-С.36-39.
- [39] Краснова, Е. И. Эволюция коклюша в Новосибирске / Е. И. Краснова, Л. М. Панасенко, В. Г. Кузнецова // Детские инфекции.-2010.-№2.-С.15-18.
- [40] Курова Н. Н. Молекулярно-биологическая характеристика Bordetellapertussis, циркулирующих в период подъема заболеваемости, и совершенствование лабораторной диагностики коклюша: (автореф. канд. мед.наук). - Санкт-Петербург, 2004.-20 с.
- [41] Лапий Ф.И. Актуальность эффективной защиты против коклюша/Ф.И. Лапий// Здоровье ребёнка.-2010.-№3.-С.84-86.
- [42] Маркова С.В. Клинический случай коклюша у детей раннего возраста /С.В. Маркова //Вестник северо-восточного федерального университета имени К.М. Аммосова Серия «Медицинские науки».-2018.-Т.12.-№3.- С.29-33.
- [43] Маянский А.Н. Возбудитель коклюша / А.Н. Маянский // Вопросы диагностики в педиатрии.-2010.- Т.2-№3.-С.12-16.
- [44] Намазова Л.С. Is pertussis a problem for the Russian pediatrics? Can we overcome it?/Л.С. Намазова, А.К. Геваркян, Е.А. Галеева//Педиатрическая фармакология.-2006.-№3.-С.15-17.
- [45] Николаева И.В. Коклюш:актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики и профилактики/И.В. Николаева, А.Д.

- Царегородцев//Российский вестник перинатологии и педиатрии.-2015.-№5.-С.162-167.
- [46] Николаева, И. В. Коклюш на современном этапе / И. В. Николаева, Г. С. Шайхиева // Вестник современной клинической медицины.-2016.-Т.9.-№2.-С.25-29.
- [47] Ольховиков А.И. Ответ лимфоцитов на моно-коклюшный токсин и полиантигенное воздействие у детей/А.И. Ольховиков//Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей: тезисы докладов конгресса педиатров-инфекционистов России 1-го м.-2002.-С.-143.
- [48] Ольховиков, А. И. Коклюш: прошлое, настоящее, будущее /А. И. Ольховиков // Уральский медицинский журнал.-2013.-Т.111.-№06.-С.15-19.
- [49] Особенности иммунной реактивности детей в возрасте до 1 года, больных коклюшем / И. В. Бабаченко [и др.] // Педиатрия.-2008.-Т.87.-№3.-С.62-67.
- [50] Особенности специфического гуморального ответа и цитокиновой регуляции при коклюше у детей / О. П. Попова [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни.-2015.-Т.20.-№5.-С.42-48.
- [51] Оценка показателей иммунного статуса детей с вегетососудистой дистонией / С. Г. Бодиенкова[и др] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.-2007.-Т.53.-№1.-С.15-16.
- [52] Панасенко Л.М. Системные иммунометаболические изменения при коклюше и их коррекция: автореф.дис....д.м.н.-Новосибирск, 2005
- [53] Пансенко Л.М. Коклюш у детей: методические рекомендации/Л.М. Панасенко, Е.И. Краснова, А.В. Васютин//Новосибирск.-2000.-С.21.
- [54] Пинегин, Б. В. Роль клеток иммунной системы и цитокинов в развитии псориаза / Б. В. Пинегин, О. Л. Иванов, В. Б. Пинегин//Российский журнал кожных и венерических болезней.-2013.-№3.-С.19-25.

- [55] Попова О. П. Коклюш у детей: клинко-иммунологические аспекты, диагностика и лечение: (автореф. док.мед. наук). – Москва,2014.- 45 с.
- [56] Попова О.П. Особенности сочетанного течения коклюша и острых респираторных вирусных инфекций у детей/О.П. Попова//Детские инфекции.-2011.-№3.-С.18-20.
- [57] Попова О.П. Современные аспекты коклюша у детей/О.П. Попова, А.В. Горелов//(монография).Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа.- 2017.-С.192.
- [58] Попова. О. П. Особенности цитокинового профиля у детей, больных коклюшем / О. П. Попова, И. М. Федорова, С. И. Котелева // Эпидемиология и инфекционные болезни.-2013.-№5.-С.33-37.
- [59] Предикторы клинко-эпидемиологического диагноза коклюша у детей/А.В. Дерюшева[и др.]//Пермский медицинский журнал.-2017.- Т.34.-№1.-С.58-62.
- [60] Протосеня И.И. Сравнительная характеристика коклюша у привитых и непривитых детей/И.И. Протосеня, В.П. Молочный//Тезисы Всероссийской научно-практической конференции «Вакцинопрофилактика, иммунотерапия, иммунокоррекция».-Москва.- 2004.-С.91.
- [61] Розенберг, В. Я. Возрастная динамика показателей гемограммы и иммунного статуса у детей различного возраста / В. Я. Розенберг, А. Н. Бутыльский, Б. И. Кузник // Медицинская иммунология.- 2011.- Т. 13. - №2-3.- С.261-266.
- [62] Романенко Т.А. Анализ инфекционного процесса и факторов, влияющих на тяжесть клинческого течения коклюша /Т.А. Романенко//Університетська клініка.-2012.-Т.8.-№1.-С.115-119.
- [63] Савилов Е.Д. Распространение инфекционной заболеваемости в условиях совместного воздействия техногенных факторов риска и

- иммунопрофилактики /Е.Д. Савилов, С.В. Ильина// Эпидемиология и вакцинопрофилактика.-2009.-№2.-С. 32-35.
- [64] Селезнёва Т.С. Мониторинг иммуноструктуры детского населения к коклюшу в современных условиях/Т.С. Селезнёва//Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.-2009.-№2.-С.
- [65] Семенов Б.Ф. Подъём заболеваемости коклюшем на фоне массовой вакцинации. Гипотезы объясняющие этот феномен/Б.Ф. Семенов, Н.С. Захарова, И.К. Мазурова// Журнал микробиологии.-2003.-№6.-С.-70-73.
- [66] Сергиевья, А. В. Сравнительный анализ сывороточного уровня ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 у пациентов с псориазом и псориатическим артритом / А. В. Сергиевич, А. М. Литвяков // Вестник ВГМУ.-2013.-Т.12.-№3.-С.64-71.
- [67] Сиземов А.Н. Коклюш: клиника, диагностика, лечение / А.Н. Сиземов, Е.В. Комелева// Лечащий врач.-2005.-№7.-С.82-87.
- [68] Современная эпидемиологическая ситуация вакциноуправляемых инфекций среди жителей г. Бишкек/Ниязалиева М.С [и др]//Вестник Авиценны.-2016.-№1.-С.85-90.
- [69] Содержание провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов в сыворотке больных коклюшем/Л.М. Панасенко [и др.]//Аллергология.-2005.-№3.-С.-40-44.
- [70] Сухинин М.В. Коклюш. Требуется новая стратегия диагностики и вакцинопрофилактики/М.В. Сухинин//Эпидемиология и вакцинопрофилактика.-2005.-Т.25.-№6.-С.17-21.
- [71] Таточенко В. К. Коклюш-недоуправляемая инфекция / В. К. Таточенко // Вопросы современной педиатрии.-2014.-Т.13.-№2.-С.78-82.
- [72] Тимченко В.Н. Коклюшная инфекция у детей в современных условиях/В.Н. Тимченко, Т.А. Каплина, Н.В. Яров// Детские инфекции.-2009.-№3.-С.28-30.

- [73] Тимченко В.Н. Эволюция коклюшной инфекции у детей/В.Н. Тимченко, И.В. Бабаченко, Г.Я. Ценева// (Монография) СПб, ЭЛБИ-СПб.-2005.-С.192.
- [74] Трошина В. В. Субпопуляции Т лимфоцитов в иммунопатогенезе аллергии у детей: новое в привычном / В. В. Трошина, А. Д. Перцева // Педиатрическая фармакология.-2011.-Т.8.-№6.-С.36-39.
- [75] Тюкавкина С. Ю. Коклюш: эпидемиология, биологические свойства *Bordetellapertussis*, принципы лабораторной диагностики и специфической профилактики / С. Ю. Тюкавкина, Г. Г. Харсеева // Эпидемиология и инфекционные болезни.-2014.-Т.19.-№4.-С.50-59.
- [76] Уровень растворимых дифференцировочных молекул клеток иммунной системы в сыворотке крови детей / Л. А. Пашева[и др] // Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского.-2011.-Т.2.-№2.-С.98-102.
- [77] Учайкин В.Ф. Инфекционные болезни у детей/В.Ф. Учайкин, О.В. Шамшева// (монография). Москва. РФ:ГЭОТАР-Медиа.-2015.-С.800.
- [78] Халупко Е.А. Проблемы диагностики тяжёлых 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/ Е.А. Халупко.- Бишкек.2012.-28с.
- [79] Ходжаева Н. М. Возрастные аспекты иммунологических нарушений при тропической малярии у детей / Н. М. Ходжаева, Н. Ф. Файзуллоев // Журнал «Здравоохранения Таджикистана».-2008.-№4.-С.53-57.
- [80] Ходжаева Н. М. Возрастные особенности цитокиновой регуляции у детей при малярии / Н. М. Ходжаева // Медицинская паразитология и паразитарные болезни.-2011.-№2.-С.25-28.

- [81] Ходжаева Н. М. Иммунологическая характеристика трехдневной малярии у детей / Н. М. Ходжаева, А. К. Токмалаев, Н. Ф. Файзуллоев // Журнал «Здравоохранения Таджикистана».-2008.-№1.-С.16-19.
- [82] Ходжаева Н. М. Особенности иммунных сдвигов при малярии у детей / Н. М. Ходжаева, Л. А. Бабаева // Вестник Авиценны.-2011.-№1.-С.60-65.
- [83] Ходжаева Н. М. Особенности иммунологического реагирования детей раннего возраста с трехдневной малярией / Н. М. Ходжаева // Журнал «Здравоохранения Таджикистана».-2008.-№3.-С.142-145.
- [84] Ходжаева Н. М. Роль цитокинов в клиническом течении тропической малярии у детей / Н. М. Ходжаева, А. К. Токмалаев // Медицинская паразитология и паразитарные болезни.-2011.-№2.-С.28-30.
- [85] Ходжаева Н. М. Цитокиновый профиль при малярии у детей / Н. М. Ходжаева, Н. Ф. Файзуллоев, А. К. Токмалаев // Медицинская паразитология и паразитарные болезни.-2008.-№4.-С.22-26.
- [86] Цитокиновый профиль при бактериальной и вирусной инфекции у детей / И. Е. Смирнов [и др.] // Российский педиатрический журнал.-2014.-№4.-С.14-19.
- [87] Цитокины в цереброспинальной жидкости при менингитах у детей/Л.А. Алексеева [и др.]//Инфектология.-2014.-№6.-Т.1.-С.4-59.
- [88] Черешнев В. А. Иммунологические механизмы локального воспаления / В. А. Черешнев, М. В. Черешнева //Медицинская иммунология.- 2011.- Т.13.- №6.- С.557-568.
- [89] Черешнев В. А. Иммунологические механизмы локального воспаления / В. А. Черешнев, М. В. Черешнева // Медицинская иммунология.-2011.-Т.13.-№6.-С.557-568.
- [90] Чупринина, Р. П. Иммунопрофилактика и заболеваемость коклюшем. Настоящее и будущее / Р. П. Чупринина, Н. А.

- Озерецковский, И. А. Алексеева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика.-2014.-№6.-Т.79.-С.89-99.
- [91] Шамшева О. В. Ацеллюлярные коклюшные вакцины: преимущества в безопасности и иммунологическая эффективность /О. В. Шамшева // Детские инфекции.-2008.-№2.-С.41-45.
- [92] Эффективность и безопасность применения иммуномодуляторов в профилактике осложнений у больных коклюшем / Л. М. Панасенко [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.-2012.-Т.85.-№3.-С.138-142.
- [93] Ющук, Н. Д. Инфекционные болезни/Н. Д. Ющук, Ю. Я. Венгеров.-М.: - Медицина, 2003.- 544 с.
- [94] Ярв Н.Э. Клинико-иммунологические особенности коклюша у детей: (автореф.канд.мед.наук).-СПб,2007.-22с.
- [95] Alsharifi M. Interferontype-I responsesin primary and secondary infections/M. Alsharifi, A. Mullbacher, M. Regner// Immunol cell Biology.-2008.-V.86.-№3.-P.239-245.
- [96] Autologous regulation of naïve T cell homeostasis with in the T cell compartment/W. Dummer [et al]//Journal Immunology.-2001.-V.166.-P.2460-2468.
- [97] Bentley J. Whooping cough: identification, assessment and management /J. Bentley, J. Penfield, J. Rouse// Nurs Stand.-2013.-Vol.28.-№11.-P. 50-57.
- [98] Bone marrow is a preferred site for homeostatic proliferation of memory CD8 T cells/T.C. Becker [et al]//Journal Immunology.-2005.-V.174.-P.1269-1273.
- [99] Bordetella pertussis and mixed infection/F.G.Versteegh[et. Al/.]//Minerva Pediatr.-2006.-V.-58.-№2.-P.-131-137.
- [100] Bordetella pertussisin a neonatal intensive care unit: identification of the mother as the likely source /T.N.Elumogo[et al.]//Hosp infect.-2012.-Vol.82.-№2.-P. 133-135.

- [101] Bordetella pertussis Infection in 2-Month-old Infants Promotes Type 1 T Cell Responses/F. Mascart [et al.]//The Journal of Immunology.-2003.-V.170.-№3.-P.1504-1509.
- [102] Centers for diseases control and Prevention. Pertussis (whooping cough).<https://www.cdc.gov/pertussis>.
- [103] Cherry J.D. Why do pertussis vaccines fail/J.D. Cherry// Pediatrics.-2012.-№129.-P.968-970.
- [104] Child-hood encephalopathy I viruses, immune response and outcome/M. Clarce [et al.]//Dev Med Child Neurol.-2006.-V.48.-№6.-P.294-306.
- [105] Danthis M. Whooping cough /M. Danthis//Nurs Stand.-2014.-Vol.28.-№36.-P. 53.
- [106] Detection of viruses in young children with fever without an apparent source/J.M. Colvin [et al.]//Pediatrics.-2012.-V.130.-№6.-P.55-62.
- [107] Diagnosing pertussis: The role of polymerase chain reaction/E. Bomberg [et al.]//IMAG.-2005.-№7.-P.351-354.
- [108] Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants/B. Gomes [et al.]//Pediatrics.-2012.-V.130.-№5.-P.15-22.
- [109] Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: on observational study /G. Aminthalingam [et al.]//Lancet.-2014.-V.384.-№9953.-P.1521-1528.
- [110] Epidemiology of pertussis in Italy: disease trends over the last century/M.V. Gonfiantini [et al.]//Euro Surveill.-2014.-V.19.-№40.-21-209.
- [111] Flumkin K Pertussis and persistent cough: practical, clinical and epidemiologic issues /K Flumkin// JEmergMed.-.-2013.- Vol.44.-№4.-P. 889-895.
- [112] Functional classification of interferon-stimulated genes identified using microarrays/M.J. Veer [et al.]//Journal Leukocyte boil.-2001.-V.69.-№6.-P912-920.

- [113] Guimaraes L.M. Increasing incidence of pertussis in Brazil: a retrospective study using surveillance data / L.M. Guimaraes, E.L. Carneiro, F.A. Carvalho-Costa // BMC Infect Dis.-2015.-Vol.15.- P.442.
- [114] Heininger U. Pertussis: what the pediatric infectious disease specialist should know / U. Heininger // Pediatr Infect Dis J.-2012.-Vol.31.-№1.-P.78-79.
- [115] Higgs R. Immunity to the respiratory pathogen *Bordetella pertussis* / R. Higgs, S.C. Higgins, P.J. Ross // Mucosal Immunology.-2012.-P.3-13.
- [116] Hospitalizations due to pertussis in New Zealand in the pre-immunization and mass immunization eras / R. Somerville [et al] // Journal Pediatric Child Health.-2007.-V.43.-P.53-147.
- [117] Immunological memory to viral infections / R.W. Welsh [et al] // Annual Review of Immunology.-2004.-V.22.-P.43-711.
- [118] Infant pertussis: who was the source? / K.M. Bisgard [et al] // Pediatric Infectious Diseases J.-2004.-V.23.-P.985-989.
- [119] Integration of interferon alpha-beta signaling to p53 responses in tumour suppression and antiviral defence / A. Takaoka [et al] // Nature.-2003.-V.424.-P.516-523.
- [120] Lobzin Y.V. Retrospective study of the clinical Epidemiological characteristics of pertussis in infants Prior to their first Vaccination in the Russian federation / Y.V. lobzin, N.V. Bakhareva // Infectious Diseases Their.-2018.-V.1.-№4.-p.112-123.
- [121] Pertussis: a reemerging infection / J. M. Kline [et al.] // Am Fam Physician.-2013.- Vol.88.-№8.-P.507-514.
- [122] Platz J. Microbial DNA induces a host defence reaction of human respiratory epithelial cells / J. Platz, C. Deisswenger // Ibid.-2004.-V.173.-№2.-P.1219-1223.
- [123] Predictors of mortality in mechanically ventilated critical pertussis in a low income country / A. Borgi [et al.] // Mediterr Journal Hemotal Infection Diseases.-2014.-V.6.-№1.-e2014059.doi.10.4084/MJHID.2014.059.

- [124] Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine/J. Liko[et al.]// *N. Engl. J. Med.*-2013.-№7.-P.581-582.
- [125] Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts/F. Kowalzik [et al]//*Journal Pediatric Infection Diseases.*-2007.-V.26.-№.3.-P.238-242.
- [126] Resurgence of pertussis in Europe/L.P. Celentano [et al]// *Journal Pediatric Infection Diseases.*-2005.-V.24.-№.9.-P.761-765.
- [127] Role of Cytokines as a Double-edged Sword in Sepsis/H. Chaudhry [et al]//*In Vivo.*-2013.-V.27.-P.669-684.
- [128] Role of Innate Immunity in Neonatal Infection/A.G. Cuenca [et al]//*Am Journal Perinatol.*-2013.-V.30.-№.2.-P.105-112.
- [129] Rosewell A. NSW Annual vaccine-preventable disease report 2011/A. Rosewell, P.J. Spokes, R.E. Gilmour// *NSW Public Health Bulletin.*-2012.-V.23.-№.10.-P.8-171.
- [130] Schulte W. Cytokines in Sepsis: Potent Immunoregulators and Potential Therapeutic Targets-An Updated View/W. Schulte, J. Bernhagen, R. Bucala//*Mediators Inflamm* 2013.-2013.-165974.DOI:10.1155/2013/165974.
- [131] Severe and unrecognized: pertussis in UK infants/N.S. Crowcroft [et al]//*Arch Diseases Child.*-2003.-T.88.-P.6-802.
- [132] Smith C. Early infantile pertussis; increasingly prevalent and potentially fatal/C. Smith, H.Vyas// *Euro J. Pediatr.*-2000.-V.159.-P.898-900.
- [133] Sources of infant pertussis infection in the United States/T.H. Skoff [et al]//*Pediatrics.*-2015.-T.136.-P635-641.
- [134] Symptomatic treatment of the cough in whooping cough / S.Bettiol[et al.]// *Cochrane Database Syst. Rev.*-2012.- №5 (CD003257).
- [135] The airway epithelium soldier in the fight against respiratory viruses/ M. Vareille [et al]//*Clinical microbiology Rev.*-2011.-V.24.-№1.-P.210-229.

- [136] Tiwari T. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussion CDC guidelines/T. Tiwari, T.V. Murphy, J.Morano//Center for Disease Control.-2005.-Т.54(RR)-14.-Р.1-16.
- [137] W.H.O. Pertussis vaccines: WHO position paper- August 2015. Weekly Epidemiology Rec.-2015.-V.90.-P.433-460. <http://www.who.int/entity/wer/2015/wer9035.pdf>.
- [138] Wang X.Y. Immune responses of anti HAV in children vaccinated with attenuated and inactivated hepatitis A vaccine/X.Y. Wang, Z. Xu, X. Yoo// Vaccine.-2004.-V.22.-P.6-54.
- [139] Wen X.Y. Change of serum TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 in Patients with hepatitis B/X.Y. Wen, C.Y. Xaiang, J.R. Yuan// China J. Med.-2004.-V.14.-№3.-P.54-56.
- [140] Where macrolide resistance is prevalent / Y. Li[et al.]//APMIS.-2015. Vol.123.-№4.-P. 361.363.

**Список публикаций соискателя учёной степени кандидата медицинских наук по теме диссертации-статьи в рецензируемых журналах**

**1-А** Маджонова М.Дж. Динамика провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при коклюше у детей первого года жизни/ Н.М. Ходжаева, М.Дж. Маджонова// Журнал «Вестник Авиценны».- 2018.-Т. 20.- №4.-С. 357-361

**2-А** Маджонова М.Дж. Динамика клеточно-гуморальных факторов защиты при коклюше у детей раннего возраста/ М.Дж. Маджонова, Н.М. Ходжаева // Журнал «Академия медицинских наук».-2019.-Т.- №1.-С. 32-38

**Статьи и тезисы в сборниках конференции:**

**3-А** Маджонова М.Дж. Особенности клинического течения коклюша у детей на фоне вакцинопрофилактики /М.Дж. Маджонова// X Всероссийский

ежегодный конгресс инфекционистов с международным участием г. Москва.- 2018.-С. 240

**4-А** Маджонова М.Дж. Клиническая характеристика коклюша у детей раннего возраста на современном этапе /М.Дж. Маджонова// Материалы XIII научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием, посвященной «Году развития туризма и народных ремесел».-2018.-Т.1.-С. 326.

**5-А** Ходжаева Н.М. Клиническая характеристика коклюша у детей на современном этапе по материалам города Душанбе / Н.М.Ходжаева, М.Дж. Маджонова, М.А. Гафарова// Материалы 66-ой научно-практической конференции ТГМУ им. АбуалиибниСино с международным участием, в рамках которой проходят Симпозиум детских хирургов «Хирургия пороков развития у детей» и Веб-симпозиум по нормальной физиологии, посвященные «Году развития туризма и народных ремесел».-2018.-Т.1.-С. 709-710.

**6-А** Маджонова М.Дж. Особенности гуморального иммунного ответа при коклюше у детей раннего возраста / М.Дж. Маджонова// XIV международная научно-практическая конференция молодых учёных и студентов, посвященная «Годам развития села, туризма и народных ремесел».-2019.-С. 314-315.

**7-А** Маджонова М.Дж. Оценка эффективности индукторов интерферона в терапии коклюша у детей раннего возраста на современном этапе /М.Дж. Маджонова // XIV международная научно-практическая конференция молодых учёных и студентов, посвященная «Годам развития села, туризма и народных ремесел» .-2019.-С. 314.

**8-А** Маджонова М.Дж. Клинико-эпидемиологические особенности коклюша у детей первого года жизни /Маджонова М.Дж.//XIV международная научно-практическая конференция молодых учёных и студентов, посвященная «Годам развития села, туризма и народных ремесел» .-2019.-С. 313-314.

**9-А** Ходжаева Н.М. Клинико-лабораторные показатели эффективности индукторов интерферона в терапии коклюша у детей раннего возраста на современном этапе / Н.М. Ходжаева, М. Дж. Маджонова// Материалы международной научно-практической конференции (67-ой годичной), посвященной 80-летию ТГМУ им. Абуали ибни Сино и "Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2021)" – Душанбе.- 29 ноября 2019.- С.354-355.

**10-А** Ходжаева Н.М. Клинико-лабораторные показатели эффективности индукторов интерферона в терапии коклюша у детей раннего возраста на современном этапе / Н.М. Ходжаева, М. Дж. Маджонова// Материалы XV научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2020)».- Душанбе, 24 апреля 2020г.- С. 288-289.

**11-А** Ходжаева Н.М. Оценка клинико-иммунологической эффективности интерферона в терапии коклюша у детей раннего возраста / Н.М. Ходжаева, М. Дж. Маджонова// Материалы XV научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2020)».- Душанбе, 24 апреля 2020г.- С. 288-289.

**12- А** Ходжаева Н.М. Оценка клинической эффективности полиоксидония в терапии коклюша / Н.М. Ходжаева, М. Дж. Маджонова// Материалы XV научно-практической конференции молодых учёных и студентов, посвящённой «Годам развития села, туризма и народных ремёсел (2019-2020)».- Душанбе, 24 апреля 2020г.- С. 289.