

Коклюш у детей: эпидемиологические риски, современная тактика лечения и иммунизации

К.И.Григорьев¹, О.Н.Солодовникова², Ю.Н. Хлыповка², Л.Ф.Немтырева³

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России

²Городская клиническая больница № 40 ДЗМ г. Москвы

³Московский финансово-промышленный Университет «Синергия», Российская Федерация
e-mail:k-i-grigoryev@yandex.ru

Сведения об авторах

1. Григорьев Константин Иванович – доктор медицинских наук., профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: k-i-grigoryev@yandex.ru

2. Солодовникова Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по инфекции ГБУЗ Городской клинической больницы № 40 ДЗМ г. Москвы

3. Хлыповка Юлия Николаевна – кандидат медицинских наук, заведующий детским инфекционным отделением ГБУЗ Городской клинической больницы № 40 ДЗМ г. Москвы

4. Немтырева Людмила Федоровна – заслуженный работник здравоохранения РФ, ассистент кафедры сестринского дела НОЧУ ВО Московского финансово-промышленного Университета «Синергия»

Резюме

В статье рассмотрены основные особенности эпидемиологического процесса коклюша у детей. Выделаны факторы неблагополучия, в частности, появление новых патогенов, таких как *Bordetella Holmesii*, *Bordetella bronchiseptica* и др., угасание напряженности постпрививочного иммунитета у детей перед поступлением в школу, сложности диагностики и тяжесть течения инфекции в раннем возрасте, а также атипичное течение заболевания у старших школьников. Важно понять особенности эпидемиологии коклюша в период перехода на бесклеточную вакцину, сложности введения 2-го тура ревакцинации детского населения и необходимость распространения этой практики на всю страну, побороться за возможность введения дополнительной бустерной дозы в подростковом возрасте, организовать вакцинацию беременных и использовать стратегию «кокона» в отечественной практике. Массовый переход на вакцины с ацеллюлярным компонентом, безусловно, позволяет повысить доверие родителей к иммунопрофилактике, охват прививками, а также снизить травматичность и реактогенность процедуры вакцинации. Освещены актуальные проблемы диагностики и лечения коклюша с позиций доказательной медицины.

Ключевые слова: коклюш, дети, вакцинация, эпидемиология, медсестра.

Для цитирования: Григорьев К.И., Солодовникова О.Н., Хлыповка Ю.Н., Немтырева Л.Ф. Коклюш у детей: эпидемиологические риски, современная тактика лечения и иммунизации. Медицинская сестра. 2022; 24 (4): 14–23. DOI: <https://doi.org/10.29296/25879979-2022-04-03>

Whooping cough in children: epidemiological risks, modern tactics of treatment and immunization

K.I. Grigoriev¹, O.N. Solodovnikova², Yu.N. Khlypovka², L.F. Nemtyreva³

¹Pirogov's Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

²City Clinical Hospital No. 40 DZM, Moscow, Russian Federation

³Moscow Financial and Industrial University «Synergy», Russian Federation

Information about the authors

1. Konstantin I. Grigoryev – Doctor of Medicine, Professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Additional Professional Education of the Pirogov's Russian National Research Medical University. E-mail: k-i-grigoryev@yandex.ru

2. Olga N. Solodovnikova – Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for Infection, City Clinical Hospital № 40 of Moscow

3. Yuliya N. Khlypovka – Candidate of Medical Sciences, Head of the Children's Infectious Diseases Department, City Clinical Hospital № 40 of Moscow

4. Lyudmila F. Nemtyreva – Honored Health Worker of the Russian Federation, Assistant of the Department of Nursing at Moscow Financial and Industrial University «Synergy», Russian Federation

Abstract

The article considers the main features of the epidemiological process of whooping cough in children. Trouble factors were identified, in particular, the emergence of new pathogens, such as *Bordetella Holmesii*, *Bordetella bronchiseptica* and oth., the fading of post-vaccination immunity in children before entering school, the complexity of diagnosis and the severity of the infection at an early age, as well as the atypical course of the disease in older schoolchildren. It is important to understand the epidemiology of whooping cough during the transition to an acellular vaccine, the difficulties of introducing the 2nd round of revaccination of the child population and the need to expand this practice throughout the country, to compete for the possibility of introducing an additional booster dose in adolescence, to organize vaccination of pregnant women and use the “cocoon” strategy in domestic practice. The mass transition to vaccines with an acellular component, of course, makes it possible to increase parents' confidence in immunoprophylaxis, vaccination coverage, as well as reduce the trauma and reactogenicity of the vaccination procedure. Topical problems of diagnosis and treatment of whooping cough are highlighted from the standpoint of evidence-based medicine.

Key words: whooping cough, children, vaccination, epidemiology, nurse.

For citation: Grigoriev K.I., Solodovnikova O.N., Khlypovka Yu.N., Nemtyreva L.F. Whooping cough in children: epidemiological risks, modern tactics of treatment and immunization. *Meditinskaya sestra (The Nurse)*. 2022; 24 (4): 14–23. DOI: <https://doi.org/10.29296/25879979-2022-04-03>

Среди вакциноуправляемых инфекций детского возраста коклюш остается самым актуальным направлением исследований.

Краткая история изучения коклюша:

XV век – Бахадор Рази описал 2 эпидемии болезни в Париже.

1679 – Сиденхам присвоил болезни название: пертуссис – сильный кашель.

1784 – Амбодик-Максимович первый в России дал описание болезни.

1906 – бельгийские бактериологи Жюль Борде и Октав Жангу открывают возбудителя коклюша, длительное время палочка носила их имена.

1938 – Перл Кендрик и Грейс Элдеринг создают вакцину от коклюша.

1948 – коклюшный компонент вакцины совмещен с вакцинами от дифтерии и столбняка — в США появилась АКДС (адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина). Впоследствии аналоги трехкомпонентной вакцины Кендрик и Элдеринг были разработаны во многих странах, в том числе и в СССР.

1981 – в Японии появилась первая бесклеточная вакцина.

2003 – секвенирован полный геном коклюшных бактерий.

2006 – на рынок вышла первая вакцина для взрослых.

В мире ежегодно заболевает коклюшем до 25 млн. детей, умирает до 160 тыс. детей, преимущественно в возрасте до одного года жизни. Это на фоне так называемого контроля над заболеваемостью [1–2].

Коклюш возрождается! В чем дело? Новые условия развития эпидемического процесса требуют дальнейшего анализа.

Плановая вакцинопрофилактика, введенная в 1959 году, привела к изменению эпидемиологии (коррекция биологических свойств возбудителя) и клинической картины коклюша. Начали циркулировать штаммы, обладавшие меньшими вирулентными свойствами. На протяжении последних 20 лет в качестве вакцинопрофилактики используются бесклеточные вакцины и появились серьезные сомнения об их эффективности и долговременности защиты [3–4].

Резкое снижение числа привитых детей до 30–40%, либо полный отказ от проведения вакцинации АКДС вакциной привели в ряде стран в конце XX века к росту заболеваемости и вспышкам эпидемий коклюша, увеличением количества тяжелых случаев болезни и смертей (Великобритания, Япония, ФРГ, Исландия, Норвегия, Россия). Стабильной заболеваемость оставалась лишь в странах, где иммунизация против коклюша поддерживалась в полном объеме (Финляндия, Чехия, ФРГ, Венгрия и др.).

В связи с «достигнутыми успехами», в нашей стране были отменены прививки по эпидемиологическим показателям и вакцинация детей против коклюша в возрасте 6–7 лет. Педиатры долгое время склонялись к расширению медицинских отводов от вакцинации. Все это способствовало активизации эпидемического процесса, выражавшееся в периодических подъемах заболеваемости, в росте очагов инфекции в детских коллективах и вовлечении в эпидпроцесс детей всех возрастных групп, и даже взрослых.



Рис. В ОРИТ больного коклюшем младенца подключают к аппаратам экстракорпоральной мембранной оксигенации и диализа.
Pic. In ICU an infant with pertussis is connected to extracorporeal membrane oxygenation and dialysis machines

Улучшение качества выполнения календаря прививок не привело к падению заболеваемости. Высокая заболеваемость коклюшем сохраняется в ряде стран Европы и Америки, несмотря на практически поголовную вакцинацию – до 98% детского населения, в России – 89%. В странах ЕС в 2017 году было зарегистрировано 42242 случая коклюша. На пять стран (Германия, Нидерланды, Польша, Испания и Великобритания) пришлось 76% всех зарегистрированных случаев [5].

Эпидемиология. Коклюш благодаря вакцинации перестал быть сугубо детской инфекцией, он поражает и взрослых чаще всего в возрасте 30–39 лет. Обычно заражение происходит от собственных детей, которые «подхватили» инфекцию в школе или детском саду. Тем не менее, особенно тяжело болезнь протекает у детей раннего возраста, в первом полугодии жизни.

Рост коклюшной инфекции наблюдается каждые 2–3 года. Последний подъем заболеваемости зарегистрирован за рубежом в 2014 году, в РФ – осенью 2019 года. Наибольшие показатели заболеваемости регистрируются среди детей первого года жизни, что приблизило возрастную структуру заболеваемости к допрививочному периоду.

Возбудитель коклюша (его фенотипические и генотипические свойства) подвержены изменчивости, происходящей на фоне более чем 50-летнего периода плановой иммунизации детей. Формирование популяции штаммов *Bordetella pertussis* шло по пути последовательной смены штаммов вакцинных генотипов на штаммы новых невакцинных генотипов. В клональном составе штаммов возбудителя коклюша произошли изменения: современная популяция представлена штаммами генотипа 322 и 329, обладающими высокой вирулентностью и вызывающими тяжелое течение болезни [6].

Штаммы генотипов 322 и 329 имеют различие в генетической структуре гена *prn*, кодирующего адгезин *V. pertussis* – белок пертактин, являющийся нефимбриальным поверхностно расположенным антигеном возбудителя коклюша [7]. Увеличение популяции штаммов *V. pertussis* с новыми невакцинными аллелями основных генов патогенности отмечают с 1995 года, когда широко стали применять бесклеточные вакцины.

По данным Роспотребнадзора, в 2019 году количество случаев на 100 тысяч населения составило 5,99, по сравнению с 4,42 случаями в 2018 году и 2,01 случаями в 2017 году. В 2020 году ситуация несколько улучшилась, но остается тревожной и поныне.

Официальная статистика вызывает сомнения. Вряд ли она соответствует действительности. Коклюш у подростков практически не диагностируют. Величину недоучета заболеваемости можно оценить, сопоставляя общероссийские данные с данными по Санкт-Петербургу, где проводится лабораторная верификация диагноза с помощью ПЦР у большинства зарегистрированных больных. Заболеваемость коклюшем детей в Санкт-Петербурге в 4 раза выше, чем по России! По данным S.Esposito и N.Principi, реальная заболеваемость коклюшем в Европе намного выше, чем показатели, зафиксированные системами эпиднадзора [8].

По данным ВОЗ, отсутствие стандартизованных методов диагностики коклюша, различия в системе эпиднадзора и методах отчетности в разных европейских странах затрудняют анализ и интерпретацию эпидемических тенденций [9–10]. Например, отчетность о коклюше не была обязательной в Германии до 2013 года, а во Франции система учета эпиднадзора в больницах включает только младенцев в возрасте до 6 месяцев [11].

Отсутствие своевременной диагностики создает условия для распространения заболевания среди подростков и взрослых и передачи коклюша от них детям раннего возраста.

Коклюш болезнь «сезонная», оживляется осенью и зимой, реже это распространяется и на весну. Заражение происходит при контакте с больным ребенком или взрослым, когда больной говорит, чихает и особенно кашляет. Бактерии не очень живучи и не приспособлены летать, поэтому легче всего заразиться при тесном контакте, на расстоянии 1–2 метра, в закрытом помещении или транспорте.

У непривитых детей, включая в возрасте до 1 года, индекс контагиозности составляет 75–80%. Такая же восприимчивость к инфекции сохраняется у лиц, утративших иммунитет к коклюшу с возрастом. Высокая восприимчивость к коклюшу новорожденных объясняется тем фактом, что трансплацентарно переносимые антитела от матери слабо защищают ребенка от заболевания, да и их количество обычно невелико.

Инкубационный период продолжается от 3 до 14 дней (в среднем 7–8 дней), реже может продлеваться до 21 дня. Через 6 недель от начала болезни возможность заражения окружающих исчезает, в связи с чем в стационарах/дома не проводят даже заключительную дезинфекцию.

У 1–2% детей старшего возраста, привитых против коклюша или переболевших этой инфекцией, возможно так называемое бактерионосительство *B.pertussis*. Отметим, что существенной эпидемиологической роли бактерионосительство при коклюше не играет [12].

Этиология и патогенез. **Возбудитель заболевания** – *Bordetella pertussis*. Маленькие, граммотрица-

тельные палочки, размером 0,8 мкм × 0,4 мкм, неподвижные, облигатные аэробы с оптимальной температурой к росту в 35–36°C; малоустойчивы к воздействию факторов внешней среды.

Другие бордетеллы (*Bordetella parapertussis*, редко *Bordetella bronchiseptica*) также вызывают коклюшеподобное заболевание (клинический коклюш). *Bordetella bronchiseptica* вызывает бронхосептикоз*, но чаще бордетеллезы у животных [13].

В 2019 году в России было опубликовано результаты исследований, свидетельствующие о циркуляции *Bordetella holmesii* на территории страны. Подтверждением этого являлось выявление положительных образцов у 3,8% больных детей и взрослых, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу №1 г. Москвы в течение 2017–2018 гг с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания [14].

Может быть высеяна, хотя и редко, *Bordetella parapertussis*. Это другая острая детская инфекция – «паракоклюш». Близкое по всем характеристикам заболевание, протекающее по сравнению с коклюшем в легкой форме, в связи с чем на ее существовании врачи внимание не акцентируют и редко отражают в статистике.

«Коклюш» является строгим антропонозом. Человек – единственный хозяин *Bordetella pertussis*, и не выделяется от животных и птиц. Входными воротами признаны слизистые оболочки верхних дыхательных путей, путь распространения бактерий бронхогенный, при котором коклюшные граммотрицательные палочки достигают бронхиол и альвеол.

В развитии коклюшной инфекции выделяют три стадии, ведущую роль в которых играют разные факторы патогенности [15]:

1 – адгезия *Bordetella pertussis* к клеткам цилиндрического реснитчатого эпителия гортани, трахеи, бронхов, в реализации которой участвуют пертактин, филаментозный гемагглютинин, агглютиногены;

2 – локальное повреждение, развивающееся в результате действия коклюшного экзотоксина (плюс трахеальный цитотоксин, аденилатциклаза-гемолизин), клиническим проявлением которого становится длительное раздражение нервных рецепторов блуждающего нерва;

3 – действием коклюшного токсина с формированием доминантного очага возбуждения в области дыхательного центра в продолговатом мозге и системные эффекты. Коклюшный токсин вызывает расстройство центральной регуляции, изменяя ритм дыхания и снижая чувствительность медуллярных хеморецепторов к уровню CO₂. Доминантный очаг возбуждения в головном мозге «включает» кашлевой рефлекс, вызывая судорожный приступообразный кашель. Иногда реализуется переход доминанты в состояние парабриоза, чем объясняется возникновение задержек и остановок дыхания в судорожный период коклюша, особенно у грудных детей.

Кроме того, возбуждение может иррадиировать и затрагивать рвотный, сосудистый центры с ответной реакцией в виде генерализованного сосудистого спазма, повышения АД, острого нарушения мозгового кровообра-

*Бронхосептикоз (бордетеллез) протекает как ОРВИ, возникает при контакте с инфицированными животными, у детей с ослабленной иммунной системой может вызывать пневмонию.

щения, также центр скелетной мускулатуры с возникновением судорог.

Следствием гемодинамических расстройств могут быть некробиотические изменения нервных клеток с последующей глиальной реакцией. Энцефалопатия при коклюше обусловлена дисциркуляторными нарушениями в головном мозге и нарушениями внутриклеточного метаболизма, поэтому коклюш следует рассматривать как инфекцию, протекающую с преимущественным поражением ЦНС.

Помимо гипоксии, развившейся вследствие снижения кислорода в крови, имеет место и нарушение утилизации кислорода в клеточном метаболическом цикле (угнетение цитохромоксидазы) с развитием так называемой цитотоксической гипоксии. Гипоксия вызывает изменения со стороны сердечно-сосудистой системы. Кроме того, коклюшный токсин угнетает β -адренорецепторы, расположенные непосредственно на стенках сосудов.

При неосложненном течении коклюша основную роль в танатогенезе играет отек мозга гипоксического генеза. У детей первых месяцев жизни в случае незрелости структур головного мозга причиной смерти чаще является блокирование экзотоксинами возбудителя коклюша центральных механизмов регуляции дыхания.

Имунопатологические сдвиги при коклюше обусловлены как депрессией Т-клеточного, так и фагоцитарного звена иммунной системы.

Классификация коклюша

1. По типу/формы заболевания:
 - 1.1. Типичные.
 - 1.2. Атипичные: стертая; бактерионосительство.
2. По степени тяжести:
 - 2.1. Легкая форма.
 - 2.2. Среднетяжелая форма.
 - 2.3. Тяжелая форма.
3. По характеру течения:
 - 3.1. Гладкое
 - 3.2. Негладкое: с осложнениями; с наслоением вторичной инфекции; с обострением хронических заболеваний.

Клиническая картина и диагностика.

В современных условиях в структуре госпитализированных больных коклюшем 54,6% составляют дети первого года жизни, у 16,7% – заболевание протекает в тяжелой степени тяжести. Течение коклюша осложнялось нарушением ритма дыхания у 14,6% больных, типичные гематологические изменения наблюдались в 81,5%, тромбоцитоз – в 64,5% [16].

Поражение органов дыхания является основным в симптомокомплексе коклюша. Первоначально симптомы мало отличаются от респираторной инфекции. У ребенка может подняться температура тела, с первых дней появляется сухой кашель. Через несколько дней кашель усиливается и становится ведущим симптомом на фоне улучшения общего самочувствия ребенка. Длительность предсудорожного периода колеблется в среднем от 3 до 14 дней, наибольшая – у привитых детей, наименьшая – у детей первых месяцев жизни.

В период спазматического кашля приступообразный кашель становится доминирующим. Приступ кашля характеризуется серией коротких кашлевых толчков, прерываемых свистящим вдохом, напоминающим петушинный крик. «Кок» по-французски – это петух. Толчки кашля следуют друг за другом на протяжении нескольких минут. Лицо ребенка становится багрово-красным, одутловатым, набухают вены шеи, лица, головы. Веки отечны. Приступообразный коклюшный кашель (репризы) усиливается в ночное время. Число таких циклов за один период может колебаться от 2 до 15 и более. В результате травматизации уздечки языка о нижние резцы (или десны) часто наблюдают надрыв и образование язвочек, являющиеся патогномичными для коклюша симптомами. От большого напряжения во время кашля возможны кровоизлияния в склеры глаз и кожу грудной клетки. Заканчивается приступ отхождением вязкой, густой, стекловидной слизи, мокроты или рвотой. Сочетание приступов кашля с рвотой настолько характерно, что коклюш следует всегда предполагать даже при отсутствии типичных репризов. Возможна концентрация приступов кашля на коротком отрезке времени, что обозначается как пароксизм [17].

В большинстве случаев между приступами ребенок чувствует себя удовлетворительно, спокойно играет, аппетит не изменен, температура нормальная. Провоцируют кашель внешние факторы – громкий звук, яркий свет, беспокойство. Спазматический период длится 2-4 недели.

В периоде разрешения, продолжающемся следующие 2-3 недели, кашель теряет свой типичный характер, становится реже и легче. В среднем продолжительность болезни составляет 1,5-2 месяца. Сохранение длительного кашля (на полгода, даже до года) при коклюше, вероятно, обусловлено формированием гиперреактивности бронхов, что возможно, связано с персистенцией возбудителя за счет мутации в опероне вирулентности. Следует знать, что кашель после перенесенного коклюша возобновляется при любой новой респираторной инфекции. Коклюш оправдывает свое неофициальное название – «100-дневный кашель».

При пневмококлюше («коклюшном легком») физикальные данные характеризуются симптомами вздутия легочной ткани. Дыхание или нормальное (пуэрильное), или жесткое. Характерные рентгенологические признаки: эмфизема легких и усиление легочного рисунка в медиальных отделах легочных полей; появление инфильтратов в сердечно-печеночном углу или в нижне-медиальных отделах с обеих сторон в ряде случаев трактуются рентгенологами как пневмония. Описанные изменения могут наблюдаться при любой форме коклюша. Они возможны уже в продромальном периоде, нарастают в спазматическом и сохраняются длительное время, нередко много недель.

Критерии тяжести заболевания: 1) частота приступов кашля; 2) наличие цианоза лица во время приступа кашля свидетельствуют о тяжелой степени тяжести коклюша; 3) цианоз лица при кашле в ранние сроки болезни (1-я неделя); 4) явления гипоксии вне приступа кашля; 5) дыхательные и сердечно-сосудистые расстройства; 6) расстройства нервной системы (гипоксическая энцефалопатия).

Чем тяжелее течение болезни, тем продолжительнее приступы спазматического кашля и чаще они возникают. Количество приступов при легкой форме колеблется от 10 до 15 раз в сутки, реприз – 3–5. Общее состояние не страдает. Рвота бывает редко. При среднетяжелой форме количество приступов достигает 15–25, реприз – до 10. При тяжелой форме – соответственно 25–50 в сутки и более, реприз 10 и более.

Возможно возникновение угрожающих жизни состояний: остановка или повторные задержки дыхания, нарушение мозгового кровообращения в виде внутричерепных кровоизлияний, судорог на фоне гипоксического отека мозга.

Среди причин, способствующих развитию тяжелых и осложненных форм при коклюше, подчеркивается роль сопутствующих инфекционных заболеваний, включая грипп, респираторный микоплазмоз, респираторно-синцициальную инфекцию, цитомегаловирусную инфекцию [18].

В амбулаторной практике доминирует роль клинической диагностики, когда диагноз основан на данных клинической картины и эпидемиологической обстановки. У участкового врача здесь преимущества. Он ориентируется, что происходит в ближайших квартирах и подъездах домов. Вряд ли такие сведения доступны дежурному врачу/неотложной помощи. К сожалению, источник инфекции установить бывает не всегда возможным. Но это не касается больных с тяжелой формой заболевания, которые требуют госпитализации, где доминируют лабораторно-инструментальные методы исследования. С их помощью диагноз верифицировать проще и точнее.

Лабораторная диагностика

Обязательно выполняется общий анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой. Выявление лейкоцитоза за счет лимфоцитоза на фоне нормального уровня СОЭ свидетельствует в пользу диагноза коклюш. При тяжелом течении заболевания изменения в гемограмме резко выражены: лейкоцитоз достигает $40,0 \times 10^9/\text{л}$ и более, лимфоцитоз — до 85% и более.

При подозрении на коклюш делают бактериологический анализ. Мазок из зева анализ не сложный: с помощью стерильного тампона берут слизь с задней стенки глотки и помещают ее на специальные питательные среды. Диагноз подтверждается при обнаружении коклюшной палочки, но высеивается не часто.

Помимо бактериологического исследования, комплексное лабораторное обследование включает серологические (иммуноферментный анализ – ИФА) и молекулярно-генетические (полимеразной цепной реакции – ПЦР) методы исследования. Для подтверждения диагноза коклюш достаточно положительного результата хотя бы одного из названных методов исследований.

Серологическая диагностика. Проводят методом ИФА с использованием тест-систем Ridas-screen /Bordetella pertussis (R-biofarm AMG, Германия) и др., позволяющих выявить антитела различных классов (IgM, IgG, IgA) к коклюшному токсину и филаментозному гемагглютинину. При этом существуют наборы реагентов полуколичественного и количественного форматов. Пороговый уровень для антител класса IgM составляет 17 ЕД/мл, IgG – 18 ЕД/мл, IgA – 26 ЕД/мл [19].

Привитым детям исследование проводится в динамике с интервалом 10–14 дней, независимо от первоначального титра специфических антител. Первую сыворотку берут не раньше 4 недели от начала болезни. Нарастание титров класса IgG у лиц, привитых в течение последних 5–7 лет в 4 раза и более или выявление IgA и высоких титров IgG у лиц, привитых более 5 лет назад, позволяет подтвердить диагноз.

Положительный титр антител (1:80 и выше) в реакции агглютинации обнаруживают у менее половины пациентов, что отводит данной методике диагностики место второго плана.

ПЦР-диагностика. Ее применяют в первые 6 недель от начала заболевания. Метод ПЦР позволяет обнаружить ДНК возбудителя как на ранних, так и поздних сроках, вплоть до 4–5 недели заболевания включительно, в том числе на фоне проведения антибиотикотерапии. Наличие в анамнезе вакцинации против коклюша на результаты не влияет.

Для работы используют материал, взятый из ротоглотки пациентов. Выделяют ДНК патогена реагентами Ампли-Прайм ДНК-сорб-АМ (НекстБио, Москва); выявление и дифференциацию специфических фрагментов геномов возбудителей коклюша, паракоклюша и бронхисептикоза* осуществляют методом ПЦР в режиме реального времени с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации реагентами АмплиСенс Bordetella multi-FL/ПЦР-комплект вариант FRT-100 F (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва); амплификацию – с помощью прибора Rotor-Gene Q 5 plex HRM (QIAGEN GmbH, Германия). Ложноотрицательные результаты возможны у детей первых 2 лет жизни [20].

Чувствительность использования метода ПЦР при обследовании непривитых пациентов до 21 дня болезни составляет 83,9%, с 21 дня и позже – 60,0%. Чувствительность применения метода ИФА при обследовании привитых пациентов до 21 дня болезни составляет 75,0%, с 21 дня и позже – 88,5%. Бактериологический метод не является значимым для специфической диагностики коклюша с 16 (12–23) дня болезни [21].

В ближайшее время ожидается внедрение нового ускоренного метода диагностики, основанного на молекулярно-генетической амплификационной технологии (LAMP – loop-mediated isothermal amplification).

Коклюш у детей первых месяцев жизни. Чем младше заболевший ребенок, тем большую угрозу для него представляет заболевание [22]. Репризы в раннем возрасте опасны возникновением апноэ и полной остановкой дыхания. Это прямая угроза жизни.

Апноэ наблюдается в двух видах: спазматическое и синкопальное. Спазматическое апноэ возникает во время приступа кашля, продолжается от 30 секунд до 1 минуты. Синкопальное или паралитическое апноэ не связано с приступом кашля. Ребенок становится вялым, гипотоничным. Появляется сначала бледность, а затем цианоз кожных покровов. Остановка дыхания не сопровождается выпадением сердечной деятельности. Продолжительность апноэ 1–2 минуты.

Апноэ возникают чаще, и обычно более длительны у недоношенных детей, у детей с наличием перинатального поражения ЦНС, при наличии микст-инфекции.

Установлено, что в остром периоде коклюша у 58,3% детей первого года жизни определяется высокая (105–106 геном-эквивалент/мл) бактериальная нагрузка в отличие от 66,7% у детей старше 7 лет, у которых регистрировалась низкая (101–102 ГЭ/мл) бактериальная нагрузка [16].

Коклюш у привитых. Наличие прививки против коклюша не исключает развития заболевания, однако исключает его тяжелую степень тяжести. Среди заболевших соотношение непривитых и привитых детей составляет 4:1. У привитых (в течение предшествующих 3–4 лет) детей, а также подростков и взрослых могут отмечаться стертые формы. Отсутствие типичных приступов спазматического кашля не исключает атипичных форм заболевания.

Во всех случаях рекомендуется уточнять вакцинальный статус пациента, сроки и схему вакцинации, получить информацию о вакцине.

Коклюш у подростков. Обычно это длительный кашель без подъемов температуры тела.

Дифференциальный диагноз. На начальном этапе касается прежде всего острых респираторных инфекций, включая COVID-19. При длительном кашле, особенно без «петушиного крика», исключаются заболевания с хроническим кашлем: инородное тело, бронхиальная астма, бронхоэктазы, муковисцидоз и врожденные пороки развития органов дыхания (особенно у малышей), туберкулез, ВИЧ-инфекция и др.

Лечение

Обычно больные коклюшем не требуют стационарного лечения. В госпитализации нуждаются дети, если число приступов тяжелого кашля превышает 20 раз в сутки, с осложнениями заболевания, дети первых месяцев жизни.

Подтверждение необходимости госпитализации детей раннего возраста в инфекционное отделение подтверждают описания клинических наблюдений течения болезни. Дети первых месяцев жизни нуждаются в профилактике фатальных последствий, поскольку необходимость в проведении неотложных мероприятий (респираторная поддержка, ИВЛ) в случае остановки дыхания возникает совершенно неожиданно. Совершенно классический случай, касающийся ребенка 6 недель с коклюшем, поступившего в стационар в состоянии средней тяжести, описали медики из Волгограда [23]. В один из приступов кашля у ребенка стал интенсивно нарастать тотальный цианоз, который не купировался подачей кислорода; произошла остановка дыхания (апноэ) и сердечной деятельности с потерей сознания. Только оперативная помощь позволила спасти ребенка. В отделении реанимации больного коклюшем обычно подключают к аппаратам экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) и диализа: ЭКМО берет на себя работу легких и сердца, диализ обеспечивает работу почек [24] (рисунок 1).

Больные коклюшной инфекцией нуждаются в спокойной обстановке. Никаких шумных игр, физических занятий. Любые раздражители, в том числе громкие звуки, хлопки способны спровоцировать приступы кашля. Не следует лишний раз будить ребенка: при насильственном пробуждении возникают самые тяжелые приступы кашля.

Основа лечения – борьба с гипоксией. В тяжелых случаях используют оксигенотерапию (чистый кислород во вдыхаемой смеси до 40%). При частых и длительных остановках дыхания ребенка переводят в ОРИТ, но для купирования апноэ у больных коклюшем на пролонгированную ИВЛ их переводить не следует.

При легких и среднетяжелых формах болезни показано длительное пребывание на свежем воздухе. Гулять с больным ребенком желательно много, не менее 2 часов. Низкая температура воздуха не служит препятствием. Дети хорошо переносят температуру воздуха -10°C и даже ниже. Необходимо только следить за одеждой и поведением ребенка. Регулярное проветривание помещений и влажная уборка делают комфортным пребывание больного ребенка. Воздух в комнате не должен быть слишком теплым (не выше $20\text{--}22^{\circ}\text{C}$) и сухим.

Специальной диеты не требуется. Поскольку дети обычно чувствуют вне приступов кашля хорошо, то родители могут стараться подкормить ребенка. Перекармливать ребенка нельзя. Лучше кормить чаще, но меньшими порциями. Показаны витамины: используют витаминно-минеральные комплексы. В целях стимуляции аэробного дыхания рекомендуется кокарбоксилаза, аскорбиновая кислота, альфа-токоферола ацетат.

Коклюш нельзя лечить теми же средствами, что и обычный простудный кашель. Рекомендованы препараты на основе бутамирата цитрата в каплях, сиропе или драже в возрастных дозировках.

- Бутамират цитрат (Синекод) в виде раствора (сиропа) или капель назначают, когда отмечается сухой, навязчивый, частый кашель. Дозы: 2 месяца – 1 год – по 10 капель 4 раза в сутки; 1–3 года – по 15 капель 4 раза в сутки; 3 года и старше – по 25 капель 4 раза в сутки; 3–6 лет – по 5 мл сиропа 3 раза в сутки; 6–12 лет – по 10 мл 3 раза в сутки; 12 лет и старше – по 15 мл 3 раза в сутки; принимают перед едой.
- Используют также Кодеин+Натрия гидрокарбонат+Солодки корни+Термопсиса трава (Коделак, Коделак фито, с 2 лет), Бутамират (Омнитус, с 3 лет), Кодеин + Натрия гидрокарбонат + Терпингидрат (Терпинкод, с 12 лет), избирательно действующие на кашлевой центр.

При среднетяжелой и тяжелой степени тяжести коклюша у детей раннего возраста назначают Фенобарбитал как средство, уменьшающее потребность головного мозга в кислороде, обладающего антигипоксическим, седативным, противосудорожным эффектом. Перорально, в дозах согласно инструкции: 0–3 мес. – по 0,0025 мг, 4–12 мес. – 0,005 мг, старше 1 года – по 0,01–0,025 мг – 1–2 раза в сутки не более 10–14 дней с постепенной отменой за счет снижения кратности [15]. Жаль только, что участковый педиатр лишен возможности его выписывать. За рубежом широко используют кодеин.

В отдельных случаях, чтобы успокоить пациента, уменьшить частоту и тяжесть спазматического кашля, сократить количество возникающих во время кашля реприз, остановок дыхания и рвот в стационарных назначают седативные средства. Диазепам вводят внутримышечно/внутривенно согласно инструкции: из расчета 0,1 мг/кг детям первого года жизни, но не более 5 мг (разовая

доза) 1–2 раза в сутки – детям до 5 лет; не более 10 мг – детям старше 5 лет.

При коклюше часто наблюдают нарушение мукоцилиарного клиренса, связанного с изменением реологических свойств мокроты – увеличение ее вязкости и снижение текучести. В качестве муколитических средств применяют амброксол (Амбробене, Амброгексал, Лазолван, Медовент), Йодид калия.

Учитывая спектр чувствительности *Bordetella pertussis*, для терапии коклюша следует использовать макролиды (Рокситромицин, Кларитромицин, Азитромицин и др.), ампициллин и другие препараты, в состав которых входит ампициллин (Амоксициллин, Амоксиклав, Флемоксин и др.). Антибиотики назначают только в начальном периоде болезни, а также при развитии осложнений: в таком случае предпочтительнее цефалоспорины – Цефотаксим *per os*, Цефтриаксон внутримышечно. Если существует подозрение на наличие микоплазменной пневмонии, то только макролиды. Пневмонии, осложняющие коклюш, лечатся антибиотиками во всех случаях.

В период реконвалесценции обосновано применение ноотропных препаратов (Ноотропил, Пирацетам) в сочетании с препаратами, улучшающими мозговое кровообращение (Кавинтон, Пантогам), а также пробиотики (Бак-сет, Аципол и др.). В восстановительном периоде, который может продолжаться в отдельных случаях до года и более, когда основные симптомы болезни купированы, могут отмечаться рефлексорные приступы кашля, т.е. ребенок кашляет как бы по привычке. Большое значение имеет режим ребенка.

Иммунотерапия. Иммуноглобулин направленного действия отечественного производства отсутствует. Частое сочетание коклюша с ОРВИ обосновывает применение у больных коклюшем препаратов, содержащих рекомбинантный ИФНа (Виферон, Генферона лайт), у детей более старшего возраста – циклоферона.

Что не надо делать? При коклюше не рекомендуется применять ингаляции, ставить банки и компрессы. Любые согревающие процедуры опасны и могут нанести вред ребенку.

Не применяют антигистаминные препараты, особенно 1-го поколения (Димедрол, Супрастин и др.), атропин- и эфедрин-содержащие препараты, так как они вызывают сгущение мокроты и затрудняют отхождение слизи во время кашля, способствуют возбуждению ЦНС.

При коклюше не рекомендуется использовать повторные курсы антибактериальной терапии в связи с отсутствием санирующего эффекта у больных детей.

Профилактика коклюша. Детей, больных коклюшем, разобщают от сверстников на 25 дней с момента заболевания. Дети до 7 лет, не заболевшие коклюшем и не привитые, бывшие в контакте с больным, подлежат разобщению на 14 дней с момента последнего контакта (контактными считаются как непривитые, так и привитые против коклюша дети). У 90% больных коклюшем, не пролеченных антибиотиками, санация носоглотки от *Bordetella pertussis* наступает не ранее 3–4 недель от начала кашля, а у не пролеченных и не вакцинированных возбудитель выделяется в течение 6 и более недель.

Постконтактная неспецифическая профилактика коклюша проводится детям и взрослым, независимо от возраста и вакцинального статуса в случаях, если имелся тесный контакт с больным манифестной формой коклюша в закрытом помещении в течение 1 часа и более. Антибиотиками выбора для проведения экстренной постконтактной профилактики являются макролиды в возрастной терапевтической дозировке курсом 7–14 суток (Азитромицин – 5 дней). Детям первого года жизни и непривитым детям в возрасте до 2 лет, имеющим медикаментозную аллергию к макролидным антибиотикам, рекомендуется ввести нормальный человеческий иммуноглобулин двукратно с интервалом 24 часа в разовой дозе 3,0 мл в возможно более ранние сроки после контакта с больным.

Стратегия «кокона» — защита младенцев, которые слишком малы для вакцинации, путем снижения риска инфицирования вакцинацией их матерей. Иммунизация беременных женщин в конце 2-го или 3-го триместра (каждую беременность) рекомендуется в США [25].

Материнские антитела обеспечивают защиту детей от коклюша после рождения, пока они не достигнут возраста вакцинации, уменьшается вероятность заражения матери в период, приближенный к родам, и передачи коклюша ребенку. Хотя среди идентифицированных источников коклюшной инфекции у детей 1-го года жизни наиболее часто называются старшие братья и сестры — 35,5% (матери — только 20,5%). Печально оценивается роль медиков в передаче инфекции: эпидемиологические исследования показывают, что коклюшем ежегодно заболевают от 1,5 до 3,6% медицинских сотрудников стационаров и реанимационных отделений [22].

Специфическая профилактика коклюша/ иммунопрофилактика

Для вакцинации и ревакцинации против коклюша в настоящее время используются зарегистрированные в РФ вакцины, содержащие цельноклеточный или бесклеточный коклюшный компонент (с полным или уменьшенным содержанием антигена).

Многокомпонентные педиатрические вакцины, помимо коклюшного, дифтерийного, столбнячного антигенов (АКДС) содержат антигены для профилактики полиомиелита (инактивированные 1,2,3 тип) (ИПВ), вирусного гепатита В (ВГВ), *Haemophilus influenzae* тип b (ХИБ) в разных комбинациях.

Вакцины для профилактики коклюша, дифтерии, столбняка, используемые в РФ:

АКДС (АКДС) – для детей с 3-х мес. до 3-х лет 11 мес. 29 дней;

Инфанрикс-Гекса (АаКДС+ИПВ+ВГВ+ХИБ) – у детей от 3-х до 36 мес.;

Инфанрикс (АаКДС) и Пентаксим (АаКДС+ИПВ+ХИБ) – у детей от 3-х мес.;

Адасель (АаКДС) – для ревакцинации против коклюша (бесклеточная), дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена) и столбняка у детей от 4-х лет, подростков и взрослых.

Инструкции по применению этих препаратов жестко не ограничивают возраст их применения. При нару-

шении сроков иммунизации у детей их можно использовать до 6 лет. Однако, введение этих вакцин более старшим детям нежелательно из-за возможных побочных явлений; кроме того, содержание дифтерийного и столбнячного анатоксина в препаратах выше, чем в АДС-М, используемой для профилактики дифтерии и столбняка у лиц старше 6 лет.

«Адасель» (Tdap) — вакцина от коклюша (а также от дифтерии и столбняка), которую применяют для лиц старше четырех лет, для плановой ревакцинации в 6–7 лет, а также для возрастной ревакцинации взрослых. То есть вместо АДС-М лучше использовать вакцину Адасель.

Переход на ацеллюлярную вакцину (Инфанрикс, Tdap) в отличие от цельноклеточной (АКДС) приводит к снижению количества вакцинальных осложнений.

Прививки против коклюша начинают в 3 месяца: с интервалом в 1½ месяца делают 3 внутримышечные инъекции (АКДС и др.). В 1½ года проводится однократная ревакцинация. Если почему-либо ребенок «выбился из графика», ту же схему выполняют в отсроченном порядке. Курс иммунизации требуется завершить к 3 годам. В 2019 году в региональный календарь профилактических прививок г. Москвы включена вторая ревакцинация против коклюша детям в 6–7 лет. Используют новую комбинированную вакцину. Перед прививкой ребенка обязательно осматривает врач. Требуется поддержание высокого охвата профилактическими прививками детского населения, обычно в пределах 90%. Допустимый показатель серонегативных лиц в возрасте 3–4 лет не должен превышать более 10,0%. В экономически развитых странах ревакцинации против коклюша проводятся в 4–6 и 11–15 лет, что позволяет снизить показатели заболеваемости у школьников.

Вакцинация рекомендована всем беременным, даже если в детстве они такую прививку получали. Цель — защита здоровья будущего ребёнка, а не матери [26].

Заключение

Основными факторами неблагоприятного исхода по коклюшу следует рассматривать некачественную статистику заболеваемости, рост отказов родителей от АКДС-вакцинации детей, фактическое угасание напряженности постпрививочного иммунитета у детей перед поступлением в школу, а также сложности диагностики инфекции и атипичное течение заболевания у старших школьников.

Рост заболеваемости коклюшем в странах с высоким уровнем охвата профилактическими прививками может быть связан не только с низкой эффективностью коклюшной бесклеточной вакцины или ослаблением иммунитета, как сообщалось ранее, но и с появлением новых патогенов, таких как *Bordetella Holmesii* и др.

Возможными путями улучшения эпидемиологической ситуации и улучшения контроля за коклюшной инфекцией могут стать повышение уровня охвата прививками (за счет перехода на менее реактогенные АаКДС), введение бустерных доз в младшем школьном и подростковом возрасте, вакцинация беременных и стратегия «кокона» для защиты новорожденных и детей раннего возраста [27].

Пожизненный иммунитет не формируется ни после перенесенной инфекции, ни после вакцинации против коклюша любым типом коклюшных вакцин. Защита от коклюша выше и сохраняется дольше, если дети получают цельноклеточный препарат хотя бы в качестве первой дозы вакцины. В среднем иммунитет после всех положенных доз длится 5 лет [28]. К 12 годам защита от болезни снижается примерно вдвое, что согласуется с тем фактом, что в вакцинированном обществе часто заболевают подростки от 13 до 17 лет. Вакцины для взрослых (Adacel и Boostrix), согласно последним данным, дают менее надежную защиту — иммунитет после них сильно ослабевает уже через 1–3 года.

Необходимо как можно быстрее внедрить 2-ю бустерную дозу в возрасте 6–7 лет, и не только в Москве. Сформировать другой подход к защите новорожденных от коклюша — вакцинации всех членов семьи с целью исключения заражения младенца. Вакцина Tdap вводится родителям, непривитым братьям и сестрам, членам семьи старшего поколения. Существуют расчеты, демонстрирующие эффективность такой схемы [29].

Помимо проблем изменчивости возбудителя, сравнительной эффективности и иммуногенности цельноклеточных и ацеллюлярных АКДС-вакцин, актуальной остается разработка и апробация с позиций доказательной медицины оптимальных схем диагностики и лечения коклюша в зависимости от тяжести течения и возраста больных детей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

The authors declare no conflict of interest.

The article is not sponsored.

Литература

1. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 920 с.
2. Мазанкова Л.Н., Григорьев К.И. Коклюш: старая инфекция, новые проблемы. Медицинская сестра. 2018. 20 (2). 19–27.
3. Чуприна Р.П., Озерецковский Н.А., Алексеева И.А. Иммунопрофилактика и заболеваемость коклюшем. Настоящее и будущее. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014; 6(79): 89–99.
4. Clark TA. Changing pertussis epidemiology: everything old is new again. The Journal of infectious diseases. 2014; 209(7):978–981. doi: 10.1093/infdis/jiu001.
5. European Centers for Disease Prevention and Control.: Pertussis. Annual Epidemiological Report for 2017. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/pertussis-annual-epidemiological-report-2017>. Accessed Aug 2020.
6. Борисова О.Ю., Гадуа Н.Т., Пименова А.С., и др. Структура популяции штаммов возбудителя коклюша на территории России. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016; 4 (89): 22–27.
7. Martin S.W., Pawloski L., Williams M., et al. Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains: evidence for a possible selective advantage. Clin. Infectious Dis. 2015; 60: 223–227.
8. Esposito S, Principi N. Immunization against pertussis in adolescents and adults. Clin Microbiol Infect. 2016; 22(Suppl 5): 89–95. doi: 10.1016/j.cmi.2016.01.003.

9. Agger W.A, Naik R.M. How should we approach adolescent and adult pertussis? *WMJ*. 2006;105(1): 47–51.
10. Fernandez-Cano M.I, Armadans G.L, Martinez G.X, Campins M.M. Incidence of whooping cough in Spain (1997–2010): an underreported disease. *Eur J Pediatr* 2014; 173 (6): 721–726. doi:10.1007/s00431-013-2228-8.
11. European Centers for Disease Prevention and Control: Pertussis. Annual Epidemiological Report for 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/pertussis-annual-epidemiological-report-2018>.
12. Мартынова Г.П., Кузнецова Н.Ф., Грачёва Н.М., и др. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным коклюшем. М. Красноярск, 2013: 60 с.
13. Kilgore P.E., Salim A.M., Zervous M.J., et al Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016; 29 (3): 449–486. Available from Internet: <http://cmr.asm.org/content/29/3/449>.
14. Гадуа Н.Т., Борисова А.Б., Пименова А.С., и др. Выявление *Bordetella holmesii* среди больных, госпитализированных в стационар с подозрением на коклюш или коклюшеподобные заболевания. *Журнал инфектологии*. 2019; Том 11, № 2: 45–49. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-45-52.
15. Бабаченко И.В., Харит С.М., Попова О.П., и др. Коклюш у детей: клин. рекомендации. М.: МЗ РФ, 2019: 49 с.
16. Нестерова Ю. В. Клинико-лабораторные особенности коклюша у детей в современных условиях: автореф.дисс. к.м.н. СПб, 2020: 22 с.
17. Хлынина Ю.О., Крамарь Л.В., Арова А.А., и др. Коклюш у детей: клиника, диагностика, лечение. *Лекарственный вестник*. 2017; 11 (4): 34–39.
18. Попова О.П., Горелов А.В. Современные аспекты коклюша у детей. *ГЭОТАР-Медиа*, 2017: 192 с.
19. Попова О.П., Мазанкова Л.Н., Скирда Т.А., и др. Клинико-диагностические особенности коклюша у детей старшего возраста. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2019; 64(4): 70–75. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-70-75.
20. Богвилене Я.А., Мартынова Г.П., Евреимова С.В., и др. Коклюш у детей: клинико-эпидемиологические особенности, возможности вакцинопрофилактики на современном этапе. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2021; 20(6): 56–62. <https://doi:10.31631/2073-3046-2021-20-6-56-62>.
21. Гаврилова О.А. Клинико-лабораторные особенности коклюша у детей на фоне вакцинопрофилактики: автореф. дисс. к.м.н. Минск, 2020: 22 с.
22. Краснов В.В., Ильянников К.Ф., Павлович Л.Р., и др. Коклюш у детей первого года жизни. *Детские инфекции*. 2018; 17(1): 12–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-12-17>.
23. Крамарь Л.В., Каплунов К.О. Случай тяжелого осложненного течения коклюша у ребенка с сопутствующими инфекциями. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2017; 2: 51–53.
24. Волчок А. Коклюш: кашель, который убивает. Сборник лучших научно-популярных статей 2020 года. /Премия «Журналист года» *Rusnano Russian Sci&Tech Writer of the Year*, 2020. 52–60
25. WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper — August 2015. *Weekly Epidemiol Rec*. 2015; 90: 433–460. <http://www.who.int/entity/wer/2015/wer9035.pdf>.
26. Бахмутская Е.В., Миндлина А.Я., Степенко А.В. Коклюш – заболеваемость, тактика иммунизации и методы диагностики в различных европейских странах. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018;17(2):71–82.
27. Таточенко В.К. Коклюш — недоуправляемая инфекция. *Вопросы современной педиатрии*. 2014; 13 (2): 78–82.
28. Klein N. P., Bartlett J., Fireman B., Baxter R. Waning Tdap Effectiveness in Adolescents. *Pediatrics*. 2016;137(3):e20153326. doi: 10.1542/peds.2015-3326.
29. Hardy-Fairbanks A. J., Pan S. J., Decker M. D., Johnson D. R., Greenberg D. P., Kirkland K. B., Talbot E. A., Bernstein H. H.

Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2013; 32 (11): 1257–1260. Doi: 10.1097/INF.0b013e3182a09b6a.

References

1. Uchaikin V.F., Shamsheva O.V. Infectious diseases in children: a textbook. – М.: GEOTAR-Media, 2021. 920 p.
2. Mazankova L.N., Grigoriev K.I. Pertussis: old infection, new problems. *Nurse/ Meditsinskaya sestra*. 2018. V. 20. No. 2. S. 19–27.
3. Chuprinina R.P., Ozeretskovsky N.A., Alekseeva I.A. Immunoprophylaxis and incidence of whooping cough. Present and future. *Epidemiology and Vaccinal Prevention/Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2014; 6(79): 89–99.
4. Clark TA. Changing pertussis epidemiology: everything old is new again. *The Journal of infectious diseases*. 2014; 209(7):978–981. doi: 10.1093/infdis/jiu001.
5. European Centers for Disease Prevention and Control: Pertussis. Annual Epidemiological Report for 2017. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/pertussis-annual-epidemiological-report-2017>. Accessed Aug 2020.
6. Borisova O.Yu. Gadua N.T., Pimenova A.S., et al. The structure of the population of pertussis pathogen strains in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention/ Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika*. 2016; 4 (89): 22–27.
7. Martin S.W., Pawloski L., Williams M., et al. Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains: evidence for a possible selective advantage. *Clin. Infectious Dis*. 2015; 60: 223 – 227.
8. Esposito S, Principi N. Immunization against pertussis in adolescents and adults. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22(Suppl 5): 89–95.
9. Agger WA, Naik RM. How should we approach adolescent and adult pertussis? *WMJ*. 2006;105(1): 47–51.
10. Fernandez-Cano MI, Armadans G.L, Martinez G.X, et al. Incidence of whooping cough in Spain (1997–2010): an underreported disease. *Eur J Pediatr* 2014; 173 (6): 721–726. doi:10.1007/s00431-013-2228-8.
11. European Centers for Disease Prevention and Control: Pertussis. Annual Epidemiological Report for 2018. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/pertussis-annual-epidemiological-report-2018>.
12. Martynova G.P., Kuznetsova N.F., Gracheva N.M., et al. Clinical guidelines (treatment protocol) for the provision of medical care to children with whooping cough. М. Krasnoyarsk, 2013: 60 p.
13. Kilgore P.E., Salim A.M., Zervous M.J., et al. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clinical Microbiology Reviews*. 2016; 29 (3): 449–486. Available from Internet: <http://cmr.asm.org/content/29/3/449>.
14. Gadua N.T., Borisova A.B., Pimenova A.S., et al. Identification of *Bordetella holmesii* among patients hospitalized with suspected whooping cough or pertussis-like diseases. *Journal of Infectology/ Zhurnal infektologii*. 2019; Vol 11, No 2: 45–49. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-2-45-52.
15. Babachenko I.V., Kharit S.M., Popova O.P., et al. Whooping cough in children: wedge. recommendations. М.: МЗ РФ, 2019: 49 p.
16. Nesterova Yu. V. Clinical and laboratory features of whooping cough in children in modern conditions: Abstract of the thesis. c.m.s. St. Petersburg, 2020: 22 p.
17. Khlynina Yu.O., Kramar L.V., Arova A.A., et al. Whooping cough in children: clinic, diagnosis, treatment. *Medicinal Bulletin/ Lekarstvennyy vestnik*. 2017; Volume 1. No. 4 (68): 34–39.
18. Popova O.P., Gorelov A.V. Modern aspects of whooping cough in children. *GEOTAR-Media*, 2017: 192 p.
19. Popova O.P., Mazankova L.N., Skirda T.A., Et al Clinical and diagnostic features of whooping cough in older children. *Rosvestn perinatol and pediatrician/ Ros vestn perinatol i pediatri*. 2019; 64(4): 70–75. DOI: 10.21508/1027-4065-2019-64-4-70-75.
20. Bogvilene Ya.A., Martynova G.P., Evreimova S.V., Et al Whooping cough in children: clinical and epidemiological features, the possibility of vaccination at the present stage. *Epidemiology*

and Vaccinal Prevention/ Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika. 2021; 20(6): 56–62. <https://doi:10.31631/2073-3046-2021-20-6-56-62>.

21. Gavrilova O.A. Clinical and laboratory features of whooping cough in children against the background of vaccination: Abstract of the thesis. ...c.m.s. Minsk, 2020: 22 p.

22. Krasnov V.V., Ilyanekov K.F., Pavlovich L.R., Et al Whooping cough in children of the first year of life. Children's infections/ Detskiye infektsii. 2018; 17(1): 12–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.22627/2072-8107-2018-17-1-12-17>.

23. Kramar L.V., Kaplunov K.O. A case of severe complicated course of whooping cough in a child with concomitant infections. Volgograd Scientific Medical Journal/ Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2017; 2: 51–53.

24. Volchok A. Whooping cough: a cough that kills. A collection of the best popular science articles of 2020. /Journalist of the Year Award Rusnano Russian Sci&Tech Writer of the Year, 2020: 52–60.

25. WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper — August 2015. Weekly Epidemiol Rec. 2015; 90: 433–460. <http://www.who.int/entity/wer/2015/wer9035.pdf>

26. Bakhmutskaya E.V., Mindlina A.Ya., Stepenko A.V. Whooping cough – incidence, immunization tactics and diagnostic methods in various European countries. Epidemiology and Vaccinal Prevention/Epidemiologiya i Vaktsinoprofilaktika. 2018;17(2):71–82.

27. Tatochenko V.K. Whooping cough is an uncontrollable infection. Questions of modern pediatrics/ Voprosy sovremennoy pediatrii. 2014; 13(2): 78–82.

28. Klein N. P., Bartlett J., Fireman B., Baxter R. Waning Tdap Effectiveness in Adolescents. Pediatrics. 2016;137(3):e20153326. doi: 10.1542/peds.2015-3326.

29. Hardy-Fairbanks A.J., Pan S.J., Decker M.D., Johnson D.R., Greenberg D.P., Kirkland K.B., Talbot E.A., Bernstein H.H. Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. Pediatr. Infect. Dis. J. 2013; 32 (11): 1257–1260. Doi: 10.1097/INF.0b013e3182a09b6a.