



ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ COVID-19 НА ЭПИДЕМИОЛОГИЮ КОКЛЮША (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.А. Филаева¹, И.В. Бабаченко^{1,2}, Н.Н. Курова³

¹ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

³ Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

The impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of whooping cough (review of literature)

N.A. Filaeva¹, I.V. Babachenko^{1,2}, N.N. Kurova³

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

³ Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

В обзоре представлены современные сведения об эпидемиологической ситуации по коклюшу в период пандемии COVID-19 и в постпандемическом периоде: показаны динамика и возрастная структура заболеваемости в разных странах мира с анализом причин изменений. По данным литературы описано влияние изоляционных мероприятий на показатели заболеваемости коклюшем в 2023–2024 гг. на примере Японии, а также вакцинации беременных от коклюша на примере Южной Кореи. Представлены некоторые аспекты патогенеза коклюша и COVID-19, которые могут влиять на течение сочетанных заболеваний у детей. Приведен анализ 2 описанных клинических случаев у непривитых детей 1 и 4 месяцев, показывающих доминирование типичных клинических проявлений коклюша, отсутствие характерной для COVID-19 лихорадки и интоксикации, развитие бронхолита с дыхательной недостаточностью, усугубивших тяжесть заболевания. Это обосновывает целесообразность обследования на новую коронавирусную инфекцию больных коклюшем с нехарактерными респираторными проявлениями, а на коклюш — длительно кашляющих реконвалесцентов COVID-19.

Ключевые слова: коклюш, COVID-19, заболеваемость, возрастная структура, сочетанные заболевания у детей.

Введение

Несмотря на проводимую во всем мире вакцинацию детей от коклюша, по-прежнему сохраняются основные эпидемиологические закономерности коклюшной инфекции: сезонность и периодичность. Данные литературы за последние 15–20 лет свидетельствуют о сохранении общих эпидемиологических тенденций в большинстве стран мира. Колебания показателей заболеваемости и их рост в 2018–2019 гг. в большинстве стран

Abstract

The review presents current information on the epidemiological situation with whooping cough during the COVID-19 pandemic and in the post-pandemic period: the dynamics and age structure of the incidence in different countries of the world are shown with an analysis of the causes of changes. According to the literature, the effect of isolation measures on the incidence of whooping cough in 2023–2024 is described using the example of Japan, as well as vaccination of pregnant women against whooping cough using the example of South Korea. Some aspects of the pathogenesis of whooping cough and COVID-19 are presented, which can affect the course of combined diseases in children. The article presents an analysis of two described clinical cases in unvaccinated children aged 1 and 4 months, showing the dominance of typical clinical manifestations of whooping cough, the absence of fever and intoxication characteristic of COVID-19, the development of bronchiolitis with respiratory failure, which aggravated the severity of the disease. This justifies the advisability of examining patients with whooping cough with atypical respiratory manifestations for a new coronavirus infection, and for whooping cough — COVID-19 convalescents with a long cough.

Key words: whooping cough, COVID-19, morbidity, age structure, combined diseases in children.

Европы и Америки, а также в Российской Федерации объясняются не только периодичностью подъемов, но и другими причинами [1–3]. На растущие показатели влияет широкое внедрение в большинстве стран мира чувствительных молекулярных методов диагностики (полимеразная цепная реакция в режиме реального времени — ПЦР-РВ). При поздних обращениях, в частности длительно кашляющих взрослых и подростков или привитых в течение последних 5 лет детей, высокоэффек-

тивна серологическая диагностика методом иммуноферментного анализа (ИФА) [4]. В 2020 г. пандемия COVID-19 в большинстве стран мира привела к резкому снижению заболеваемости коклюшем на фоне проведения противоэпидемических мероприятий с последующим лавинообразным ростом после завершения пандемии в 2023 г. Причины подобных изменений анализируются [5, 6].

Причины и характер изменений показателей заболеваемости коклюшем на фоне пандемии COVID-19 и в постпандемическом периоде

Во время пандемии COVID-19 наблюдалось существенное снижение числа зарегистрированных случаев коклюша в период с конца 2020 г. по начало 2022 г., которое отражено во многих зарубежных публикациях [5–8]. С 2023 г. всё чаще стала появляться информация о вспышках коклюша в разных странах мира [9–11]. Согласно данным Европейского центра

по профилактике и контролю заболеваний, подобная тенденция отмечалась в 2023–2024 гг. (рис. 1) [11].

Среди заболевших коклюшем наблюдалось увеличение числа детей первого года жизни, а также 10–14 и 15–19 лет. Заболеваемость среди взрослых (старше 20 лет) значительно не изменялась [11]. Подобные изменения заболеваемости зарегистрированы и в Великобритании (рис. 2). Рост заболеваемости отмечен с декабря 2023 г. с максимальным подъемом весной 2024 г. (рис. 3).

В возрастной структуре заболевших коклюшем также доминировали дети первого года жизни, которые были разделены на 3 группы в зависимости от сроков вакцинации против коклюша. Самая уязвимая группа непривитых детей в возрасте до 3 мес. лидировала по показателям заболеваемости среди всех возрастных групп, опережая пациентов 3–5 и 6–11 мес., часть из которых получили прививки, но не успели сформировать защитный иммунитет [8].

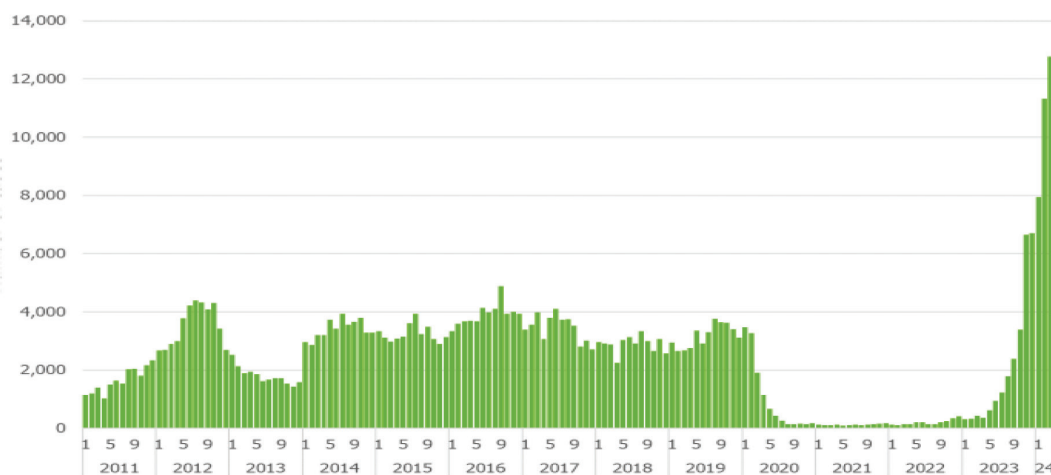


Рис. 1. Количество случаев коклюша по данным Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (ECDC) в разбивке по месяцам и годам в период с 1 января 2011 г. по 31 марта 2024 г. в странах Европейского союза и Европейской экономической зоны [11]

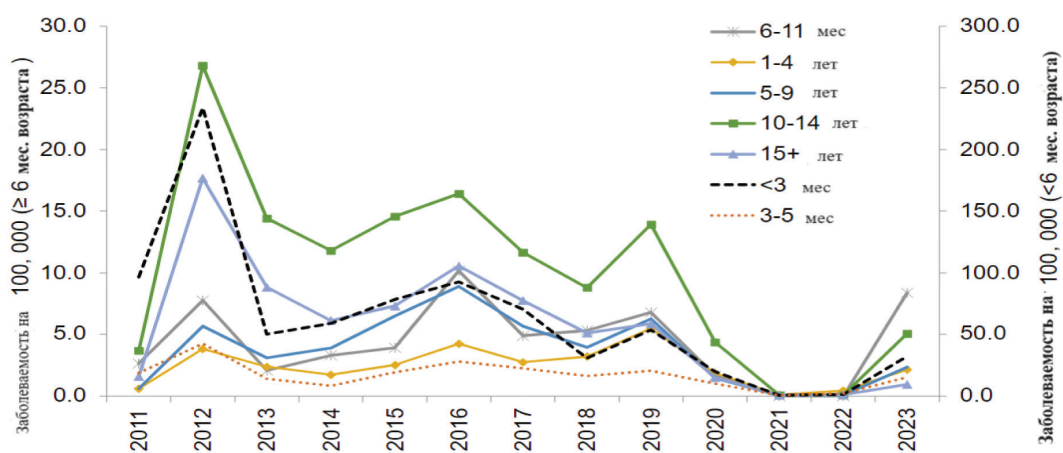


Рис. 2. Ежегодная заболеваемость лабораторно подтвержденным коклюшем детей разного возраста в Великобритании с 2011 по 2023 г. [8]

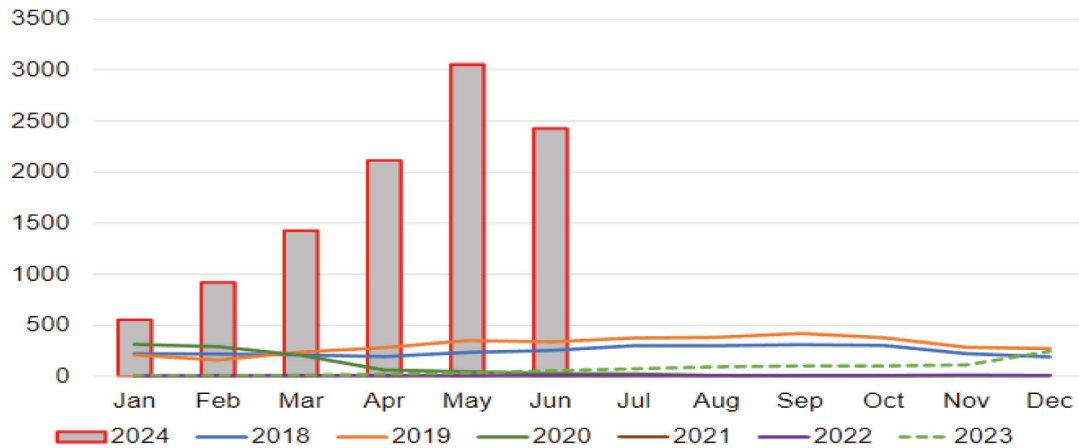


Рис. 3. Лабораторно подтвержденные случаи коклюша в Великобритании с 2018 г. по июнь 2024 г. [8]

Убедительное влияние вакцинации беременных на возрастную структуру зарегистрированных больных коклюшем демонстрируют эпидемиологические данные Южной Кореи, где вакцинация была внедрена в 2015 г. (рис. 4) [12]. С 2001 г. по 2010 г. среди заболевших доминировали дети первого года жизни, причем в годы подъемов (2012, 2018–2019) рост заболеваемости обеспечивали преимущественно дети старше 8 лет и взрослые, в том числе в возрасте старше 64 лет. 2020 г. характеризовался снижением заболеваемости, причем в возрастной структуре преобладали больные коклюшем в возрасте старше 64 лет и 8–19 лет. В 2021 и 2022 гг. отмечались единичные случаи регистрации (21 и 31 соответственно), преимущественно за счет

взрослых, в том числе старше 64 лет (см. рис. 4). В 2023 г. на фоне окончания пандемии увеличилось количество зарегистрированных случаев коклюша, в основном за счет вовлечения в эпидемический процесс школьников, подростков (8–19 лет); в 2024 г. 22-кратный рост заболеваемости также происходил за счет этой возрастной группы [12].

Представленные данные, вероятно, объясняются в первую очередь карантинными мероприятиями, которые повлияли на снижение охвата ревакцинацией школьников и подростков, а также отсутствием контактов с больными коклюшем в период пандемии из-за перевода большинства учащихся на дистанционное обучение. Это подтверждается тем, что, в отличие от Южной Кореи,

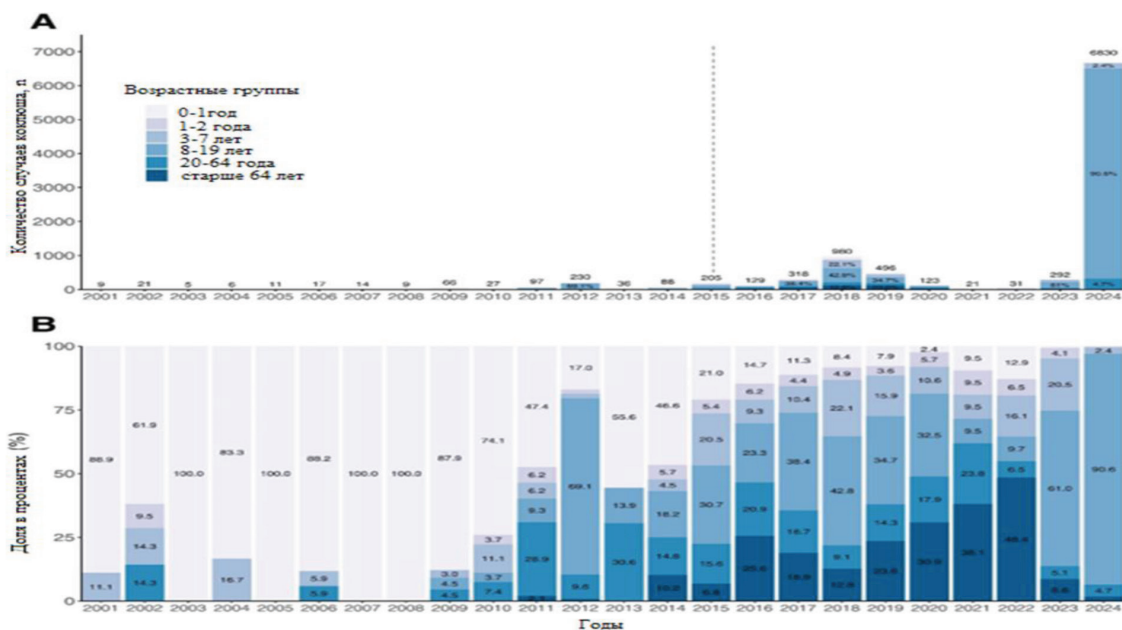


Рис. 4. Ежегодное число случаев коклюша (А) и их распределение по возрастным группам (Б) в Южной Кореи с января 2001 г. по июль 2024 г. [12]. Пунктирная вертикальная серая полоса указывает на проведение вакцинации против коклюша женщинам во время беременности в 2015 г.

в других странах Восточной Азии, включая Японию, Тайвань и Сингапур, не было зарегистрировано увеличения заболеваемости коклюшем в постпандемическом периоде COVID-19 [12, 13]. Причиной, по которой для Японии была не характерна общемировая тенденция динамики заболеваемости коклюшем в период пандемии новой коронавирусной инфекции, возможно, было отсутствие в Японии жестких мер по самоизоляции, что не привело к изменению характерных эпидемиологических процессов (периодичности) и позволяет прогнозировать типичный подъем заболеваемости коклюшем в 2025–2026 гг.

В Китае, по данным Y. Hu et al. (2024), подъем заболеваемости коклюшем отмечался не с 2023 г., как в странах Европы, а с 2022 г. [14]. Вероятно, на это повлияло, в том числе и то, что Китай первым в мире столкнулся с эпидемией COVID-19 и на его территории был введен самый строгий и длительный карантин [15].

Динамика заболеваемости коклюшем в Китае в 2020–2022 гг. отражала допандемическую периодичность, однако ежемесячные показатели превышали предшествующие годы, достигая пиковых значений и став самыми высокими среди зарегистрированных за последние 30 лет [16].

В соответствии с сезонной закономерностью, наблюдаемой в Китае, пик госпитализаций больных коклюшем обычно приходился на третий квартал (июль – сентябрь) каждого года (рис. 5). Однако зимой 2023 г. отмечен необычный сезонный подъем в ноябре – декабре. Кроме того, за первые четыре месяца 2024 г. в Китае были зарегистрированы 20 смертей детей от коклюша [14], что превышает общее количество летальных

исходов, зарегистрированных с 2018 по 2023 г. [17].

Известно, что случаи коклюша тяжелой степени тяжести у пациентов без коморбидных и сопутствующих заболеваний возникают преимущественно у детей в возрасте до 1 года. По данным Y. Hu et al. (2024), на долю детей до 1 года приходится 83,5% госпитализаций и 94,8% тяжелых случаев, в том числе аналогичные показатели у невакцинированных младенцев в возрасте менее 3 месяцев составляют 48,5% и 62,5% соответственно [14].

Пример госпитализированных в Пекинскую детскую больницу пациентов подтверждает общие закономерности эпидемиологии коклюша в Китае, показывая, что начавшийся в 2022 г. подъем заболеваемости обусловил максимальную госпитализацию детей в конце 2023 г. за счет детей первого года жизни, преимущественно первых 3 мес. (рис. 6) [14]. Количество пациентов с коклюшем тяжелой степени тяжести резко возросло в 4 квартале 2023 г., оставаясь высоким и в 1 квартале 2024 г., несмотря на уменьшение количества госпитализированных больных (см. рис. 6) [14]. Несмотря на преобладание детей первого года жизни среди госпитализированных пациентов с коклюшем, по данным Y. Liu et al. (2024), с 2022 по 2024 г. в Китае существенно увеличилось число зарегистрированных случаев коклюша среди детей в возрасте 6–18 лет (более 52%) и в возрасте 3–6 лет (20%), пациенты младше 1 года составили 10%, в возрасте 1–3 лет – менее 10% [17].

По данным Роспотребнадзора, в Российской Федерации после беспрецедентного снижения заболеваемости коклюшем в 2021 г. (0,76 на 100 тысяч населения) и начавшегося в 2022 г. подъема,

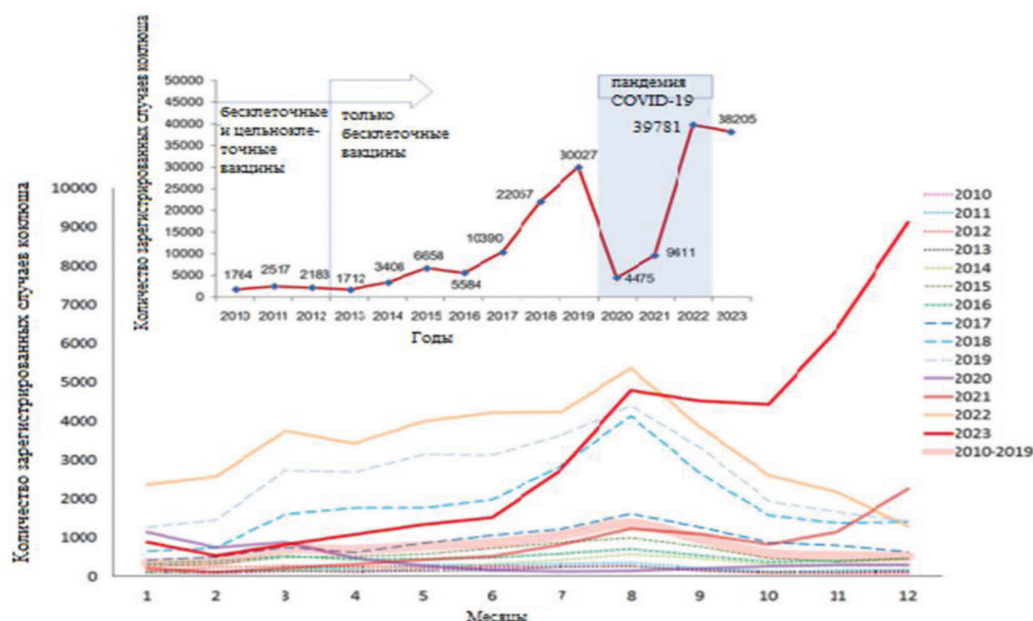


Рис. 5. Зарегистрированные случаи коклюша по годам и месяцам в материковом Китае, 2010–2023 гг. [14]

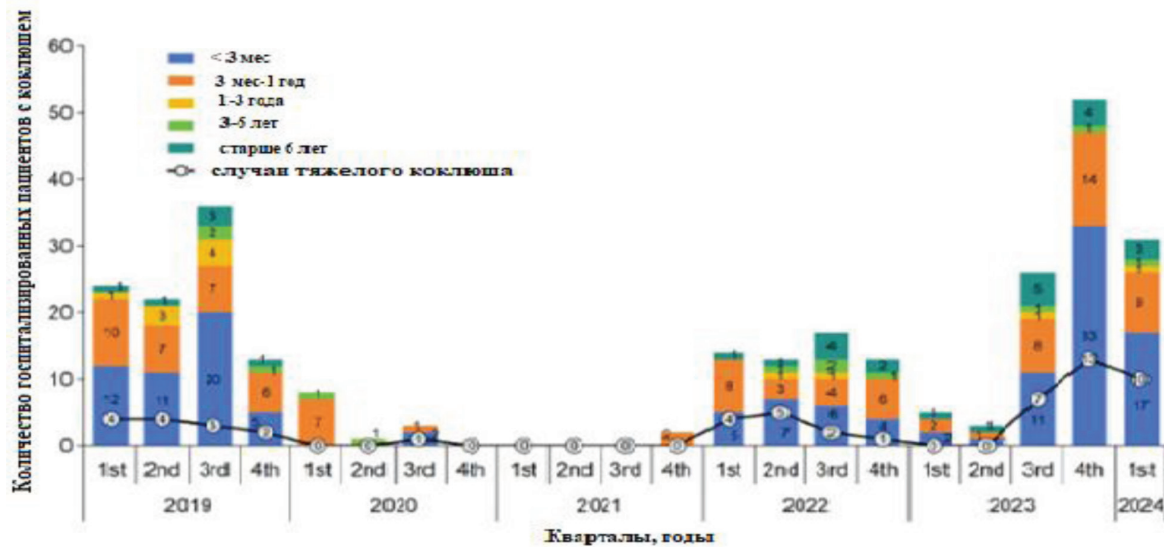


Рис. 6. Частота случаев тяжелого коклюша и возрастная структура госпитализированных в Пекинскую детскую больницу детей поквартально в период с 2019 по 2024 г. [14]

в 2023 г. после окончания пандемии COVID-19 отмечался максимальный за последние 30 лет подъем заболеваемости коклюшем (35,98 на 100 тыс. населения) (рис. 7) [1]. За 2023 г. на территории Российской Федерации зарегистрировано 10 летальных случаев коклюша у непривитых детей младше 1 года [1].

Сочетанное течение коклюша и острых респираторных вирусных инфекций, в том числе новой коронавирусной инфекции

Известно, что коклюш в периоде разгара часто осложняется присоединением вторичной респираторной вирусной инфекции, которая утяжеляет течение основного заболевания, увеличивая про-



Рис. 7. Динамика заболеваемости коклюшем и охваты своевременной иммунизацией против коклюша населения в Российской Федерации в 2011 – 2023 гг. (на 100 тыс. населения) [1]

явления катарального синдрома, обуславливая появление интоксикации и лихорадки, бронхообструктивного и других синдромов, не характерных для моноинфекции [2, 18]. В постпандемическом периоде резко увеличилось количество регистрируемых острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), оказывающих неблагоприятное воздействие на течение и исходы коклюша (респираторно-синцитиальная, риновирусная инфекции и др.) [20, 21]. Особый интерес вызывает сочетанное течение коклюша и COVID-19. В литературе представлены единичные случаи их сочетанного течения [21, 22]. По данным Трушковой С.В. и др. (2024), было проведено обследование 110 детей, получавших лечение по поводу коклюша в московских детских городских больницах в течение 2 сезонов: 2022–2023 гг. (50 детей) и 2023–2024 гг. (60 человек), которое показало, что в 72% и 85% у больных коклюшем детей в соответствующие эпидемические сезоны методом ПЦР из носоглоточных мазков выделяли нуклеиновые кислоты респираторных вирусов, включая SARS-CoV-2 [23]. В 2022–2023 гг. среди сезонных респираторных вирусов преобладали метапневмовирус ($n=10$) и респираторно-синцитиальный вирус (HRV; $n=8$); PHK SARS-CoV-2 выявлены в 8 случаях. В сезоне 2023–2024 гг. у 60 обследованных методом ПЦР на респираторные вирусы преобладали риновирусы (HRV; $n=26$); PHK SARS-CoV-2 выявлены в 5 случаях в ассоциациях (3 случая одновременного инфицирования SARS-CoV-2 и HRV, 1 — SARS-CoV-2 + HRV, 1 — SARS-CoV-2 + вирус парагриппа 3 типа (HPIV 3 типа) [23]. Более частое выявление сочетанных с ОРВИ и COVID-19 форм коклюша обусловлено отменой противоэпидемических мероприятий с мая 2023 г. в связи с окончанием пандемии, ростом числа ОРВИ и сохранением в циркуляции различных генетических вариантов SARS-CoV-2 омикрон, которые приобрели эпидемиологические черты сезонных респираторных вирусов. Сочетание нескольких респираторных вирусов у больных коклюшем затрудняет оценку вклада каждого из патогенов в клиническую картину заболевания, обуславливая актуальность дальнейших наблюдений.

Некоторые общие аспекты патогенеза коклюша и COVID-19

Исследования последних лет демонстрируют некоторые схожие тенденции в патогенезе коклюша и COVID-19, позволяющие предполагать взаимное влияние патогенов на характер изменений в клиническом течении заболеваний сочетанной этиологии.

Известно, что SARS-CoV-2 инфицирует клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2). Клеточ-

ная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (TMPRSS2) способствует связыванию вируса с ACE2, активируя его S-белок, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку. ACE2 располагается в цитоплазматической мембране многих типов клеток человека, в том числе в альвеолярных клетках II типа в легких, энтероцитах кишечника, эндотелиальных клетках артерий и вен, клетках гладкой мускулатуры [23, 24]. Оба фермента участвуют в преобразовании ангиотензина I. ACE катализирует его перевод в ангиотензин II, а ACE2, связываясь с последним, переводит его в ангиотензин III, IV и V [25, 26]. Выдвинуто предположение, что степень тяжести COVID-19 зависит от общего числа клеточных рецепторов ACE2. Предполагают, что, чем выше уровень ACE в крови, тем меньше растворимой формы ACE2 и меньше клеточных рецепторов на мембране клеток, что соответствует более легкой форме болезни [27]. У детей в крови содержание ACE физиологически выше, чем у взрослых, и они легче переносят COVID-19.

Участие ACE2 в патогенезе COVID-19 в настоящее время доказано: SARS-CoV-2 попадает в клетку через рецепторы ACE2, что приводит к нарушению регуляции брадикининового пути и различным респираторным проявлениям [27]. M.R.Garvin et al. (2020) показали, что в бронхоальвеолярной промывной жидкости пациентов с COVID-19 снижена экспрессия гена ACE и, напротив, повышена экспрессия генов ACE2, ренина, ангиотензина I и ангиотензина II, ферментов кининогена и калликреина, которые активируют рецепторы брадикинина [28].

Участие брадикинина в развитии сухого кашля известно как побочное действие ингибиторов ACE у пациентов с гипертонической болезнью. У больных коклюшем кашлевые приступы связаны с выбросом брадикинина, субстанции P и других биоактивных веществ, которые раздражают нервные окончания в бронхах, вызывают бронхоспазм и рефлекторный кашель. M. Hewitt и J. Brendan (2010) в экспериментальном исследовании показали, что пароксизмальный кашель при коклюше связан с накоплением брадикинина в дыхательных путях [29]. Трахеальный цитотоксин и липополисахарид *Bordetella pertussis* повреждают эпителиальные клетки дыхательных путей, которые, наряду с нейтрофилами, являются основным источником нейтральной эндопептидазы, снижающей активность ACE в легких, тем самым приводя к накоплению брадикинина [30]. Брадикинин освобождает гистамин из тучных клеток, стимулирует синтез и освобождение простагландинов и фактора некроза опухоли, а также ряда интерлейкинов в различных тканях, способствует процессам репарации и обладала инсулиноподобным действием, стимулируя захват глюкозы периферическими тканями, моду-

лирует передачу нервных импульсов в ЦНС и периферической нервной системе, изменяет состояние гематоэнцефалического барьера [27]. Клинически действие брадикинина проявляется способностью расширять просвет периферических и коронарных сосудов, снижать артериальное давление, повышать проницаемость капилляров, сокращать гладкую мускулатуру бронхов и других органов, стимулировать диапедез лейкоцитов [28].

Изучение работы ренин-ангиотензин-альдостероновой и брадикининовой систем при коклюше и COVID-19 является научным подходом к решению важнейшего вопроса их патогенеза и может объяснить клинические особенности сочетанных инфекций.

Другим важным ферментом в патогенезе COVID-19 является трансмембранная сериновая протеаза (TMPRSS2) респираторного эпителия, которая подготавливает S-белок SARS-CoV-2 к слиянию с клеточной мембраной и проникновению вируса в организм человека. Показано, что альфа-1-антитрипсин (α_1 AT) является ингибитором SARS-CoV-2, подавляя репликацию вируса в клеточных линиях и культурах эпителия дыхательных путей человека, а также ингибирует TMPRSS2 респираторного эпителия. Подавляя TMPRSS2, α_1 AT блокирует проникновение SARS-CoV-2 в клетки респираторного эпителия, препятствуя развитию заболевания [23, 30].

Исследование S.Lietz et al. (2024) с помощью экспериментальной модели коклюша на новорожденных мышях продемонстрировало, что альфа-1-антитрипсин (α_1 AT) блокирует связывание коклюшного токсина (PTx) с поверхностью клетки-мишени хозяина, способствуя снижению токсин-обусловленного лейкоцитоза. Было показано, что у мышей, зараженных *B. pertussis*, значительно снижена экспрессия α_1 AT в легких, что, возможно, способствует развитию эмфиземы легких, характерной для больных коклюшем. Можно предполагать, что массивное инфицирование *B. pertussis*, характерное для острого периода заболевания у детей раннего возраста, может препятствовать сочетанному инфицированию и тяжелой клинической манифестации заболевания. Однако данные об экспрессии α_1 AT у больных коклюшем людей отсутствуют, что не позволяет экстраполировать экспериментальные данные, полученные на мышях, на антропонозную инфекцию [31].

В связи с тем, что клиническая картина как COVID-19, так и коклюша у детей существенно отличается от взрослых, существует предположение, что более легкому течению COVID-19, как и коклюша, способствуют поствакцинальные антитела, которые существуют у детей благодаря расширенной программе иммунизации и исчезают у взрослых с годами [32]. В исследовании, проведенном

М. Liniger в 2008 г., было показано, что вакцина против кори обеспечивает образование нейтрализующих антител и клеточный иммунный ответ против SARS-CoV-2 [33]. В исследовании Salas J. et al. (2023) доказано, что пациенты с COVID-19, получившие вакцинацию комбинированной противостолбнячной, дифтерийной и ацеллюлярной коклюшной вакциной для подростков и взрослых (Tdap) и вакциной против Herpes zoster (HZ) в течение 10 лет, предшествовавших пандемии, имели более низкий риск госпитализации по поводу COVID-19 [34]. Риск госпитализации по поводу COVID-19 среди пациентов, привитых двумя вакцинами, был на 52% ниже, чем риск у пациентов без вакцинации против HZ или Tdap. Эти результаты не зависели от коморбидных заболеваний, которые могут способствовать ухудшению исходов после заражения COVID-19 [35]. Отсутствие летальных исходов от COVID-19 в возрастной группе детей 0–9 лет, по наблюдениям R.A. Okuyay (2020), у которых был высокий титр противокклюшных антител, также могло свидетельствовать о возможности незарегистрированной сопутствующей коклюшной инфекции.

В декабре 2024 г. были опубликованы результаты многоцентрового эпидемиологического исследования, проведенного в 7 крупных очагах коклюша в рамках эпидемиологического исследования в различных штатах США [36]. Среди 765 случаев заболевания коклюшем в очагах в период с 01.01.2020 по 15.02.2023 было установлено 6 случаев коинфекции коклюша и SARS-CoV-2-инфекции, что составило 0,78%. 5 из 6 человек с подтвержденной сочетанной инфекцией заболели COVID-19 после начала коклюшного кашля. Случаями коинфекции считали лабораторно подтвержденную SARS-CoV-2-инфекцию в период за 30 дней до и 30 дней после начала коклюшного кашля. Тяжелые осложнения и неблагоприятные исходы (судороги, энцефалопатия, пневмония, необходимость госпитализации, смерть) регистрировали у 3 из 6 больных с коинфекцией (50%) и у 36 из 694 больных коклюшем. Необходимо отметить, что среди больных сочетанной инфекцией 2 были детьми первого года жизни, 4 (66,7%) – взрослыми старше 20 лет. Возрастная структура больных коклюшем была представлена более равномерно из 694 обследованных с коклюшем как моноинфекцией 8,6% были в возрасте до 1 года, 18,3% – 1–6 лет, 8,9% – 7–10 лет, 23,6% – 11–19 лет, 40,5% – взрослые старше 20 лет.

Существующее сходство в патогенезе и эпидемиологии COVID-19 и коклюша, частое сочетание *B. pertussis* с другими респираторными патогенами, представленные данные эпидемиологического исследования в очагах коклюша делают актуальным анализ клинических проявлений и рисков сочетанного течения коклюша и COVID-19 у детей [18, 22, 35].

Анализ клинических случаев сочетанного течения коклюша и COVID-19

В литературе приведено 2 описания сочетанного течения коклюша и COVID-19 у детей [20, 21]. Обращает на себя внимание, что у ребенка первого месяца жизни, по наблюдению О.П. Поповой и др. (2024), у которого методом ПЦР-мазков из ротоглотки были выявлены РНК риновирусов и SARS-CoV-2 и ДНК *B. pertussis*, дебют заболевания соответствовал риновирусной инфекции (выраженные катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей на фоне нормальной температуры тела и самочувствия). С 11-х суток присоединился сухой кашель, на 13-е сутки обратились за медицинской помощью к педиатру, который диагностировал ОРВИ и рекомендовал симптоматическую терапию. В последующие дни кашель нарастал, приобрел приступообразный характер, сопровождался гиперемией лица. На 21-е сутки ребенок повторно обследован педиатром, на рентгенограмме органов грудной клетки патологии не выявлено, лейкоциты — $12,6 \times 10^9/\text{л}$. В дальнейшем разворачивалась манифестация коклюша тяжелой степени (частота приступов кашля до 25 в сутки, приступы кашля с цианозом лица) тяжести с развитием кратковременных задержек дыхания, коклюшной энцефалопатии. Лейкоцитоз вырос к 29–30-м суткам от начала заболевания (7-м суткам госпитализации) до $86,8 \times 10^9/\text{л}$. Клинически и рентгенологически подтверждены бронхолит, осложненный дыхательной недостаточностью 2 степени (ДН 2), а также верхнедолевая правосторонняя пневмония. Явления бронхообструкции, вероятно, были обусловлены риновирусами, сначала вызвавшими клиническую картину характерного поражения верхних дыхательных путей, в дальнейшем — бронхолита. Этиология пневмонии была сочетанной. Отмечены субфебрильные подъемы температуры. К выздоровлению привело комплексное лечение с использованием препарата группы карбапенемов после курса азитромицина в начале госпитализации; оксигенотерапия, противоотечная терапия, включая дексаметазон, нормальный человеческий иммуноглобулин (внутривенно), препарат интерферона альфа-2 β , симптоматические средства.

Предшествующее изучение авторами сочетания коклюша и риновирусной инфекции у детей, большинство из которых были раннего возраста, показало частое развитие у больных коклюшем бронхита, реже — пневмонии. При этом у 82,4% пациентов отмечали низкое содержание натуральных киллеров, у 94,4% и 61,1% — низкое содержание интерферона-гамма и интерферона-альфа соответственно. Сочетанная инфекция усиливала цитокиновый дисбаланс, характерный для периода разгара коклюша, что способствовало негладко-

му течению заболевания [2, 19, 20]. Проведенное исследование также отмечает, что манифестация сочетанной инфекции в 40% случаев имела место с первой недели заболевания, в 50% — со второй [19].

В другом описанном клиническом случае заболевания сочетанной этиологии у непривитой девочки 4 месяцев из семейного очага коклюша и новой коронавирусной инфекции дебют характеризовался типичными клиническими проявлениями коклюша [22]. Через неделю от начала появления сухого покашливания на фоне нормальной температуры тела кашель усилился, принял приступообразный характер. Возник эпизод задержки дыхания, по поводу которого бригадой скорой медицинской помощи девочка была доставлена в инфекционный стационар с диагнозом: «Острый обструктивный бронхит, ДН 1». При обследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) отделяемого из носоглотки выявлены ДНК *Bordetella pertussis* и РНК SARS-CoV-2. В представленном случае новая коронавирусная инфекция протекала в форме острой респираторной инфекции с проявлениями ринофарингита и бронхиолита, осложненного ДН I. При поступлении в стационар у девочки имел место лишь незначительный лейкоцитоз с сохранением возрастных особенностей формулы крови. Лимфоцитоз до 66% сформировался лишь на 4-й неделе от начала заболевания (3-й неделе периода судорожного кашля) при нормализации количества лейкоцитов. На 29-е сутки болезни состояние ребенка вновь ухудшилось, участились приступы кашля и отмечен кратковременный эпизод задержки дыхания. У девочки отмечали субфебрильные повышения температуры тела и умеренно выраженные катаральные явления (гиперемия зева, заложенность носа, ринорея), вновь развился синдром бронхообструкции, осложненный дыхательной недостаточностью 1 степени, отмечали субфебрильные повышения температуры тела. Несмотря на отрицательные результаты исследования мазков из носоглотки на респираторные вирусы методом ПЦР, нельзя было исключить вторичное наложение респираторной вирусной инфекции у больного коклюшем и COVID-19. Особенностью случая также явилось длительное (более 2 недель) повторное выделение РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки. Коклюш по клинико-гематологическим признакам соответствовал среднетяжелой форме заболевания, но наличие бронхолита и повторного эпизода бронхита с бронхообструктивным синдромом и развитием дыхательной недостаточности, а также описанные медицинскими работниками и родителями эпизоды кратковременного нарушения ритма дыхания обуславливали тяжелое состояние ребенка, требовавшее нахождения в ОРИТ

и респираторной поддержки, что не позволяет исключить тяжелую форму коклюша.

Заключение

Эпидемиологический мониторинг коклюша, проводимый в различных странах и регионах мира, выявил общие для большинства стран закономерности. Под влиянием пандемии COVID-19 отмечалось существенное снижение заболеваемости в большинстве стран мира, проводивших карантинные мероприятия, с последующим лавинообразным ростом числа заболевших коклюшем. Это отчасти объясняется отсутствием контактов и невключением в эпидемический процесс подростков и взрослых, переносящих преимущественно легкие и атипичные формы заболевания, но являющихся основными источниками заражения детей раннего возраста, а также некоторым уменьшением своевременности охвата вакцинацией подлежащих ей контингентов, что можно отметить и по представленным данным в Государственных докладах «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации» за 2020–2023 гг. (см. рис. 7). В странах, не вводивших ограничительных противоэпидемических мероприятий, таких изменений не наблюдалось (Япония). В некоторых странах в 2023 г. отмечена тенденция к изменению сезонности (Китай). Различается динамика возрастной структуры заболевших коклюшем: в большинстве случаев резкий рост отмечен за счет увеличения числа детей первого полугодия жизни, кроме стран, где активно применяется вакцинация беременных. Исследователи из Южной Кореи показали четкое положительное влияние вакцинации беременных на возрастную состав заболевших: скачкообразный рост зарегистрированных случаев коклюша приходился в основном на возрастную группу 8–19 лет. При этом авторы отмечают на фоне небольшого числа зарегистрированных (21 и 31 человек соответственно) в 2021 и 2022 гг. высокую долю заболевших в возрасте старше 65 лет. В постпандемическом периоде существенно увеличилась нагрузка на органы здравоохранения в связи со значительным ростом числа детей в возрасте до 1 года, в том числе первых 3 месяцев жизни, у которых преобладал тяжелый коклюш негладкого течения. Однако, по данным китайских авторов, в 2023–2024 гг. доля коклюша тяжелой степени тяжести возросла по сравнению с 2019 и 2022 гг., когда среди заболевших также доминировали дети первых 3 месяцев жизни [15], что требует анализа микробиологических особенностей вызывающих заболевание патогенов и их взаимного влияния. В 2 описанных в отечественной литературе клинических случаях сочетанного течения коклюша и новой коронавирусной инфекции, в том числе

у 1 ребенка в мазках из ротоглотки дополнительно был выявлен риновирус, течение заболевания было тяжелым, преимущественно за счет развития бронхолита, осложненного дыхательной недостаточностью. Выраженной лихорадки и интоксикации, характерной для COVID-19, не отмечали. Явления бронхолита, вероятно, были обусловлены SARS-CoV-2, хотя аналогичные осложнения нередко вызывают и другие респираторные вирусы (например, респираторно-синцитиальный или риновирус, обнаруженный у одного из больных). Сочетанное течение инфекционных заболеваний утяжеляет клиническую картину, удлиняет период выделения SARS-CoV-2, что требует дальнейшего диспансерного наблюдения пациентов.

Представленный анализ литературных источников последних лет убедительно демонстрирует необходимость дальнейшего совершенствования этиологической диагностики острых респираторных заболеваний, сопровождающихся кашлем, с включением в состав выявляемых патогенов возбудителей коклюша и нового коронавируса. В этой связи актуально внедрение автоматизированных систем молекулярной диагностики с помощью мультиплексных ПЦР, обеспечивающих возможность одновременного выявления до 23 респираторных патогенов (респираторных вирусов: гриппа, негриппозной этиологии, включая сезонные коронавирусы, Mers-CoV и SARS-CoV-2, а также бактериальные возбудители: *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*). Представляется также целесообразным обследование на новую коронавирусную инфекцию больных коклюшем с нехарактерными респираторными проявлениями, а на коклюш — длительно кашляющих реконвалесцентов COVID-19.

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. — 364 с.
2. Бабаченко, И.В. Коклюш у детей / И.В. Бабаченко, С.М.Харит, Н.Н.Курова, Г.Я.Ценева. М.: Комментарий, 2014. — 176 с.
3. Казанцев, А.П. Коклюш / А.П. Казанцев, В. М. Волжанин // Руководство по инфекционным болезням / Е.С. Белозеров, Ю.И. Буланьков, В.В. Васильев [и др.]. — Кн. 1.-4-е изд., перераб. и доп. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2011. — С. 554–558.
4. Markey K, Douglas-Bardsley A, Asokanathan C. et al. Improvement in serological diagnosis of pertussis by external quality assessment. J Med Microbiol. 2019 May;68(5):741-747.
5. Burrell R, Saravanas G, Britton PN. Unintended impacts of COVID-19 on the epidemiology and burden of paediatric respiratory infections. Paediatr Respir Rev. 2023 Aug 3:S1526-0542(23)00044-1.
6. Tessier E, Campbell H, Ribeiro S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on *Bordetella pertussis* infections in England. BMC Public Health. 2022 Feb 28;22(1):405.

7. Hirae K, Hoshina T, Koga H. Impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of other communicable diseases in Japan. *Int J Infect Dis.* 2023 Mar;128:265-271.
8. UK Health Security Agency. Research and analysis confirmed cases of pertussis in England by month; 2024. [cited 2024 Dec 12]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/pertussis-epidemiology-in-england-2024>.
9. Stein-Zamir C, Shoob H, Abramson N, Brown EH and Zimmermann Y (2023). Pertussis outbreak mainly in unvaccinated young children in ultra-orthodox Jewish groups, Jerusalem, Israel 2023. *Epidemiology and Infection*, 151, e166, 1–6.
10. Linardos G, Coltella L, Ranno S, et al. Whooping Cough Cases Increase in Central Italy after COVID-19 Pandemic. *Antibiotics*. 2024; 13(5):464.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of pertussis cases in the EU/EEA, 8 May 2024. Stockholm: ECDC; 2024. [cite 2024 Dec 12]. Available from: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1715164562.pdf>.
12. Cho S, Kim DW, Achangwa C, et al. Pertussis in the elderly: Plausible amplifiers of persistent community transmission of pertussis in South Korea. *J Infect.* 2024 Sep;89(3):106232.
13. Korea Disease Control and Prevention. Infectious disease portal. [cite 2024 Dec 12]. Available from: https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a30501000000&bid=0031&ist_no=725602&act=view.
14. Hu Y, Wang L, Yao K, Wang Q. Atypical surge of hospitalized and severe cases of pertussis: A single center 19-years study from China. *Pulmonology.* 2024 Nov-Dec;30(6):636-638.
15. Sun Z, Zhang H, Yang Y, Wan H, Wang Y. Impacts of geographic factors and population density on the COVID-19 spreading under the lockdown policies of China. *Sci Total Environ.* 2020 Dec 1;746:141347.
16. Mengyang, Guo et al. Resurgence and atypical patterns of pertussis in China. *Journal of Infection.* 2024; 88 (4): 106140.
17. Liu Y, Ye Q. Resurgence and the shift in the age of peak onset of pertussis in southern China. *J Infect.* 2024 Aug;89(2):106194.
18. Бабаченко, И.В. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинации / И.В. Бабаченко [и др.] // Журнал инфектологии. — 2019. — Т. 11, № 2. — С. 88–96.
19. Попова, О.П. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и риновирусной инфекции у детей / О.П. Попова [и др.] // Рос. Вестн. перинатол. и педиатр. — 2021. — Т. 66, № 5. — С. 82–87.
20. Попова, О.П. Сочетанное течение тяжелой формы коклюша с риновирусной инфекцией и COVID-19 у ребенка раннего возраста / О.П. Попова [и др.] // Детские инфекции. — 2024. — Т. 23, № 2. — С. 52–54.
21. Константинова. Е.Ю. Клинический случай сочетанной новой коронавирусной инфекции и коклюша у непривитого ребенка / Е.Ю. Константинова [и др.] // Журнал инфектологии. — 2022. — Т. 14, № 5. — С. 109–115.
22. Трушакова, С.В. Диагностика респираторных вирусных инфекций у детей с коклюшем / С.В. Трушакова [и др.] // Молекулярная диагностика и биобезопасность — 2024: сборник тезисов Конгресса с международным участием (Москва, 16–17 апреля 2024 года) / под ред. академика РАН В.Г. Акимкина. М.: ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, 2024. — С. 118–120.
23. Эволюция пандемии COVID-19: монография / Н.А. Беляков, С.Ф. Багненко, В.В. Рассохин [и др.]. — СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. — 410 с.
24. Инфекция, вызванная SARS-CoV-2 / А.А. Андреев, Ю.В. Андрейчук, В.Г. Арсентьев [и др.]. — Санкт-Петербург: Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, 2023. — 260 с.
25. Фисун, А.Я. Роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы во взаимодействии с коронавирусом SARS-CoV-2 и в развитии стратегий профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции (Covid-19) / А. Я. Фисун, Д.В. Черкашин, В.В. Тыренко, К.В. Жданов, К.В. Козлов // Артериальная гипертензия. — 2020. — Т. 26, №3. — С. 2248–2262.
26. Яровая, Г.А. Калликреин-кининовая система. Прошлое и настоящее. (К 90-летию открытия системы) / Г.А. Яровая, А.Е. Нешкова // Биоорганическая химия. — 2015. — Т. 41, № 3. — С. 275.
27. Harrison A.G., Lin T., Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology.* 2020. Oct 14; 41(12):1100–1115.
28. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, Prates ET, Walker AM, Amos BK, Mast AE, Justice A, Aronow B, Jacobson D. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife.* 2020 Jul 7; 9: e59177. <https://doi.org/10.7554/eLife.59177>
29. Hewitt M, Canning BJ. Coughing precipitated by Bordetella pertussis infection. *Lung.* 2010 Jan;188 Suppl 1: S73-79.
30. Wettstein L, Weil T, Conzelmann C. et al. Alpha-1 antitrypsin inhibits TMPRSS2 protease activity and SARS-CoV 2 infection. *Nat Commun.* 2021 Mar 19;12(1):1726.
31. Lietz S, Sommer A, Sokolowski LM et al. Alpha-1 antitrypsin inhibits pertussis toxin. *J Biol Chem.* 2024 Oct 30;300(12):107950.
32. Okyay RA, Sahin AR, Aguinada RA, Tasdogan AM. Why are Children Less Affected by COVID-19? Could there be an Overlooked Bacterial Co-Infection? *EJMO* 2020;4(1):104–105.
33. Liniger M, Zuniga A, Tamin A et al. Induction of neutralising antibodies and cellular immune responses against SARS coronavirus by recombinant measles viruses. *Vaccine* 2008;26:2164-74.
34. Salas J, Morley JE, Hoft DF, Scherrer JF. Lower risk for COVID-19 hospitalization among patients in the United States with past vaccinations for herpes zoster and tetanus, diphtheria and pertussis. *Prev Med Rep.* 2023 Jun 25; 35:102302.
35. Zhang Y, Ran Z, Tian M, et al. Commensal microbes affect host humoral immunity to Bordetella pertussis infection. *Infection and immunity* 2019;87:e00421-19.
36. Berry I, Cole M, Silk B, et al. SARS-Cov-2 coinfections among pertussis cases identified through the Enhanced Pertussis Surveillance system in the United States, January 2020 – February 2023. *PLoS ONE* 19(12): e0311488. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0311488>

References

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. — 364 (in Russian).
2. Babachenko I.V., Xarit S.M., Kurova N.N., Ceneva G.Ya. Whooping cough in children. M.: Kommentarij, 2014: 176 (in Russian).
3. Kazantsev A.P., Volzhanin V.M. Rukovodstvo po infekcionnym boleznyam / Ye. S. Belozorov, YU. I. Bulan'kov, V. V. Vasil'yev [i dr.]. — Kn. 1.- 4-ye izd., pererab. i dop. — SPb.: OOO "Izdatel'stvo Foliant", 2011: 554-558 (in Russian).
4. Markey K, Douglas-Bardsley A, Asokanathan C. et al. Improvement in serological diagnosis of pertussis by external quality assessment. *J Med Microbiol.* 2019 May;68(5):741-747.
5. Burrell R, Saravanos G, Britton PN. Unintended impacts of COVID-19 on the epidemiology and burden of paediatric respiratory infections. *Paediatr Respir Rev.* 2023 Aug 3;S1526-0542(23)00044-1.

6. Tessier E, Campbell H, Ribeiro S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on Bordetella pertussis infections in England. BMC Public Health. 2022 Feb 28;22(1):405.
7. Hirae K, Hoshina T, Koga H. Impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of other communicable diseases in Japan. Int J Infect Dis. 2023 Mar;128:265-271.
8. UK Health Security Agency. Research and analysis confirmed cases of pertussis in England by month; 2024. [cited 2024 Dec 12]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/pertussis-epidemiology-in-england-2024>.
9. Stein-Zamir C, Shoob H, Abramson N, Brown EH and Zimmermann Y (2023). Pertussis outbreak mainly in unvaccinated young children in ultra-orthodox Jewish groups, Jerusalem, Israel 2023. Epidemiology and Infection, 151, e166, 1–6.
10. Linardos G, Coltella L, Ranno S, et al. Whooping Cough Cases Increase in Central Italy after COVID-19 Pandemic. Antibiotics. 2024; 13(5):464.
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of pertussis cases in the EU/EEA, 8 May 2024. Stockholm: ECDC; 2024. [cite 2024 Dec 12]. Available from: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1715164562.pdf>.
12. Cho S, Kim DW, Achangwa C, et al. Pertussis in the elderly: Plausible amplifiers of persistent community transmission of pertussis in South Korea. J Infect. 2024 Sep;89(3):106232.
13. Korea Disease Control and Prevention. Infectious disease portal. [cite 2024 Dec 12]. Available from: https://www.kdca.go.kr/board/board.es?mid=a30501000000&bid=0031&ist_no=725602&act=view.
14. Hu Y, Wang L, Yao K, Wang Q. Atypical surge of hospitalized and severe cases of pertussis: A single center 19-years study from China. Pulmonology. 2024 Nov-Dec;30(6):636-638.
15. Sun Z, Zhang H, Yang Y, Wan H, Wang Y. Impacts of geographic factors and population density on the COVID-19 spreading under the lockdown policies of China. Sci Total Environ. 2020 Dec 1;746:141347.
16. Mengyang, Guo et al. Resurgence and atypical patterns of pertussis in China. Journal of Infection. 2024; 88 (4): 106140.
17. Liu Y, Ye Q. Resurgence and the shift in the age of peak onset of pertussis in southern China. J Infect. 2024 Aug;89(2):106194.
18. Babachenko I.V. Zhurnal infektologii. 2019; 11, № 2: 88 – 96 (in Russian).
19. Popova, O.P. [i dr.]. Ros vestn perinatol i pediatri. 2021; 66, №5: 82-87 (in Russian).
20. Popova, O.P. [i dr.]. Detskie infekcii. 2024; 23, №2: 52-54 (in Russian).
21. Konstantinova, E.Yu. Zhurnal infektologii. 2022; 14, № 5: 109 – 115 (in Russian).
22. Trushakova, S.V. [i dr.]. Molekulyarnaya diagnostika i biobezopasnost` 2024: sbornik tezisov Kongressa s mezhdunarodny'm uchastiem (Moskva, 16 – 17 aprelya 2024 goda) / pod red. akademika RAN V.G. Akimkina. M.: FBUN Cznii Epidemiologii Rospotrebnadzora, 2024: 118-120 (in Russian).
23. Belyakov N.A., Bagnenko S.F., Rassoxin V.V. [i dr.]. Evolution of the COVID-19 pandemic: monograph. SPb., Baltijskij medicinskij obrazovatel'nyj centr. 2021; 410 (in Russian).
24. Andreenko A. A., Andreychuk Yu. V., Arsentyev V. G. [i dr.]. Infection caused by SARS-CoV-2; Military Medical Academy named after S.M. Kirov. — St. Petersburg: Military Medical Academy named after S.M. Kirov, 2023; 48 (in Russian).
25. Fisun A. Ya., Cherkashin D. V., Ty'renko V. V., Zhdanov K. V., Kozlov K. V. Arterial'naya gipertoniya. 2020; 26, №3: 2248-2262 (in Russian).
26. Yarovaya, G. A., Neshkova A. E. Bioorganicheskaya ximiya. 2015; 41, № 3: 275. (in Russian).
27. Harrison A.G., Lin T., Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis // Trends in Immunology. Oct 14; 41(12):1100 – 1115.
28. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, Prates ET, Walker AM, Amos BK, Mast AE, Justice A, Aronow B, Jacobson D. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. Elife. 2020 Jul 7;9:e59177.
29. Hewitt M, Canning BJ. Coughing precipitated by Bordetella pertussis infection. Lung. 2010 Jan;188 Suppl 1:S73-9.
30. Wettstein L, Weil T, Conzelmann C. et al. Alpha-1 antitrypsin inhibits TMPRSS2 protease activity and SARS-CoV 2 infection. Nat Commun. 2021 Mar 19;12(1):1726.
31. Lietz S, Sommer A, Sokolowski LM et al. Alpha-1 antitrypsin inhibits pertussis toxin. J Biol Chem. 2024 Oct 30;300(12):107950.
32. Okyay RA, Sahin AR, Aguinada RA, Tasdogan AM. Why are Children Less Affected by COVID-19? Could there be an Overlooked Bacterial Co-Infection? EJMO 2020;4(1):104 – 105.
33. Liniger M, Zuniga A, Tamin A et al. Induction of neutralising antibodies and cellular immune responses against SARS coronavirus by recombinant measles viruses. Vaccine. 2008; 26: 2164-74.
34. Salas J, Morley JE, Hoft DF, Scherrer JF. Lower risk for COVID-19 hospitalization among patients in the United States with past vaccinations for herpes zoster and tetanus, diphtheria and pertussis. Prev Med Rep. 2023 Jun 25;35:102302.
35. Zhang Y, Ran Z, Tian M, et al. Commensal microbes affect host humoral immunity to Bordetella pertussis infection. Infection and immunity 2019;87:e00421-19.
36. Berry I, Cole M, Silk B, et al. SARS-Cov-2 coinfections among pertussis cases identified through the Enhanced Pertussis Surveillance system in the United States, January 2020 – February 2023. PLoS ONE 19(12): e0311488. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0311488>

Авторский коллектив:

Филаева Надежда Александровна — врач-инфекционист отделения респираторных (капельных) инфекций, аспирант научно-исследовательского отдела капельных инфекций Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; тел.: 8(812)234-29-87, e-mail: filaeva_n19@mail.ru

Бабаченко Ирина Владимировна — заведующий научно-исследовательским отделом капельных инфекций Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-29-87, + 7-921-579-96-51; e-mail: babachenko-doc@mail.ru

Курова Наталия Николаевна — старший научный сотрудник лаборатории медицинской бактериологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, к.м.н.; тел.: 8(812)644-63-15, e-mail: kurova@pasteurorg.ru