



АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНЫХ СЛУЧАЕВ ПРИ КОКЛЮШЕ В ПЕРИОД ПОДЪЕМА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В 2023–2024 ГГ.

М.С. Петрова, О.Ю. Борисова, А.Б. Борисова, И.Ю. Андриевская, А.С. Пименова, Н.Т. Гадуа, И.А. Чагина, Н.И. Леонтьева

Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия

Analysis of mortality in whooping cough during the period of increase in incidence in 2023–2024

M.S. Petrova, O.Yu. Borisova, A.B. Borisova, I.Yu. Andrievskaya, A.S. Pimenova, N.T. Gadua, I.A. Chagina, N.I. Leontyeva
Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

Резюме

Цель: анализ летальных случаев при коклюше в России в период подъема заболеваемости 2023–2024 гг.

Материалы и методы: проанализированы медицинские документы 15 детей, умерших в 2023–2024 гг. с смертельным диагнозом «Коклюш», из 11 регионов Российской Федерации, предоставленных в Референс-центр по мониторингу за коклюшем Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского. В Референс-центре все пробы секционного материала были исследованы на наличие ДНК *B. pertussis* с использованием набора реагентов «АмплиПрайм® Bordetella» и набора реагентов «АмплиСенс® Bordetella multi-FL».

Результаты: среди причин смерти основной является тяжелое течение коклюша у детей раннего возраста с морфофункциональной незрелостью и отсутствием врожденной иммунологической защищенности от коклюшного токсина. Непосредственной причиной смерти является поражение бронхолегочной системы, осложненной развитием септического процесса, приведшего к летальному исходу.

Заключение: с целью формирования иммунологической защищенности к коклюшу детей в возрасте 0–3 месяцев необходимо проводить вакцинацию беременных, у которых отсутствуют противококлюшные антитела IgG. В ранние сроки болезни при появлении дыхательной недостаточности целесообразно применять антитоксические методы терапии.

Ключевые слова: коклюш, дети, медицинские документы, тяжесть течения, летальность, осложнения.

Abstract

Purpose: to analysis of mortality with pertussis in the Russian Federation during the rise in the incidence of 2023–2024.

Material and methods. Medical documents of 15 children who died in 2023–2024, with a posthumous diagnosis of pertussis from 11 regions of the Russian Federation, provided to the Reference Center for Pertussis Monitoring of the FBUN MNIEM named after G.N. Gabrichevsky Rospotrebnadzor. In the reference center, all samples of the sectional material were tested for the presence of *B. pertussis* DNA using the AmpliPrime® Bordetella reagent kit and AmpliSens® Bordetella multi-FL reagent kit.

Results and discussion. Results and discussion. Among the causes of death, the main one is the severe course of pertussis in young children who have morphofunctional immaturity and lack of innate immunological protection against pertussis toxin. The immediate cause of death is damage to the bronchopulmonary system, complicated by the development of a septic process, which led to death.

Conclusion. In order to form immunological protection against pertussis in children aged 0–3 months, it is necessary to vaccinate pregnant women who do not have anti-pertussis IgG antibodies. In the early stages of the disease, when respiratory failure appears, it is advisable to use antitoxic methods of therapy.

Key words: whooping cough, children, medical documents, severity, mortality, complications.

Введение

Мониторинг эпидемического процесса коклюша выявил значительный рост заболеваемости в различных регионах Российской Федерации (РФ) в последние 2 года. Показатель заболеваемости в 2023–2024 гг. составил 35,98–22,1 на 100 тысяч населения соответственно. Зарегистрирован 21 летальный случай. Подъем заболеваемости произошел во всех возрастных группах, в том

числе у детей в возрасте 0–3 месяцев — наиболее угрожаемая группа по развитию тяжелых форм, осложнений и неблагоприятных исходов [1–5 и по данным Референс-центра по мониторингу за коклюшем Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии (МНИИЭМ) им. Г.Н. Габричевского]. Одной из причин интенсивного подъема заболеваемости является накопление среди населения восприимчи-

вых к коклюшу лиц в период пандемии COVID-19. Ограничение контактов, разобщающие мероприятия, недостаточная прививочная работа привели к увеличению циркуляции *B. pertussis* и формированию очагов коклюшной инфекции [6].

До настоящего времени нерешенной задачей остается вакцинация против коклюша детей 6–7 лет, именно они в большинстве случаев являются источниками инфекции для детей раннего возраста [7].

Подъем заболеваемости коклюшем сопровождался ростом летальности, что послужило поводом для проведения анализа причин летальности.

В доступной научной литературе изучение коклюша в аспекте причин летальности не найдено.

Цель исследования – изучить причины летальности при коклюше в РФ в период подъема заболеваемости 2023–2024 гг.

Материалы и методы исследования

Проанализированы медицинские документы детей, умерших в 2023 г. (10 детей) и в 2024 г. (5 детей) с диагнозом «Коклюш», из 11 регионов РФ – республик Дагестан, Хакасия, Башкортостан, Карачаево-Черкесской Республики, Ханты-Мансийского автономного округа, г. Москвы, г. Санкт-Петербурга, Новосибирской, Воронежской, Липецкой, Вологодской областей. Возрастное распределение: 1–3 месяца – 11 детей, 5–6 месяцев – 3 ребенка, 4 года – 1 ребенок. Не были привиты в связи с ранним возрастом 13 детей, медицинский отвод был у 2 пациентов.

Диагноз «Коклюш» во всех случаях прижизненно подтвержден обнаружением ДНК *Bordetella pertussis* методом ПЦР в мазках с задней стенки ротоглотки.

В Референс-центр по мониторингу за коклюшем МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского поступали мазки с задней стенки ротоглотки (прижизненно) для верификации и секционный материал от умерших больных (фрагменты легкого, бронхов, трахеи, селезенка, кровь) с прижизненным диагнозом «Коклюш». Было проведено молекулярно-генетическое исследование аутопсийного материала, полученного от умерших больных из республик Башкортостан, Хакасии, Вологодской, Воронежской, Новосибирской, Томской областей, Ханты-Мансийского автономного округа, г. Москвы и г. Санкт-Петербурга. Всего было исследовано 27 фрагментов органов и 6 образцов крови. Образцы секционного материала измельчались, затем полученная масса перемешивалась в пробирке с 1 мл изотонического раствора. Для каждого фрагмента готовилось по 3 пробирки. Для выделения ДНК брали по 100 мкл надосадочной жидкости из каждой пробирки. Выделение ДНК

проводили с помощью наборов реагентов для экстракции ДНК из биологического материала «МагноПрайм® ФАСТ» (ООО «НекстБио», Россия) в соответствии с инструкцией производителя, выделение осуществляли ручным способом или в автоматическом режиме на станции выделения нуклеиновых кислот Auto-Pure 96 (Allsheng, Китай). Выявление возбудителя коклюша в биологическом материале осуществляли методом полимеразной цепной реакции с гибридизационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени с помощью набора реагентов «АмплиПрайм® Bordetella» (ООО «НекстБио», Россия) и набора реагентов «АмплиСенс® Bordetella multi-FL» (производство Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии) в соответствии с инструкцией производителя на детектирующем амплификаторе «ДТпрайм» (ООО «НПО ДНК-Технология»).

Результаты исследования и обсуждение

С помощью ПЦР во всех образцах секционного материала была обнаружена ДНК *Bordetella pertussis*. Средняя величина порогового цикла (Ct) составила 15 циклов, что указывает на высокий уровень концентрации целевых нуклеиновых кислот. Коэффициент вариации для повторных проб составил менее 2%, что свидетельствует о высокой воспроизводимости результатов. Во всех мазках с задней стенки ротоглотки, взятых у больных прижизненно, также была обнаружена ДНК *Bordetella pertussis*.

Известным является факт влияния возраста на тяжесть коклюша. У детей в возрасте 0–3 месяцев частота развития тяжелых форм достигает 40,0%. Морфофункциональная незрелость и иммунологическая недостаточность, отсутствие протективных материнских антител к коклюшу способствуют развитию неадекватной реакции на токсин *B. pertussis* со стороны дыхательного центра и аппарата внешнего дыхания. Это приводит к развитию гипоксии и, как следствие, к энцефалопатии [8].

Коклюш протекал в тяжелой форме у всех больных, у 13 из них основным критерием тяжести было спазматическое апноэ, наличие которого послужило поводом для перевода ребенка в ОРИТ и подключения к аппарату искусственной вентиляции легких. В связи с этим в последующем присоединилась вторичная бактериальная инфекция, развилась внутрибольничная фибринозно-гнойная полисегментарная пневмония. В частности, у 10 детей 0–3 месяцев, переносящих коклюш в тяжелой форме, основной причиной смерти являлась двусторонняя субтотальная пневмония, осложненная пневмотораксом, плевритом, в 1 случае ателектазом. Выраженная дыхательная недостаточность

(ДН 3 степени), связанная с недостаточностью легочного аппарата дыхания, привела к поражению клеточных структур головного мозга (отеку и набуханию).

Предположительно этиологией всех указанных пневмоний является вторичная бактериальная, а в 2 случаях грибковая инфекция. У 9 детей бактериальная инфекция имела генерализованное течение, что привело к развитию системной воспалительной реакции и сепсису, сопровождавшемуся полиорганной недостаточностью.

Летальные исходы констатированы у 9 детей на 1-й и 2-й неделях болезни, у 2 — на 3-й неделе, у 3 — на 4-й неделе. 1 ребенок в возрасте 4 лет с эпилептическим расстройством умер на 53-й день болезни от сердечно-легочной недостаточности.

При проведении бактериологических посевов биопсийного материала выделена условно-патогенная бактериальная, кокковая и грибковая флора: *Escherichia coli*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus epidermalis*, *Enterobacter faecalis*, *Candida albicans*, *Sacharomyces cerevisiae*.

Наиболее значимое влияние на исход коклюша оказывают фоновые заболевания, особенно иммунодефицитные состояния. Лабораторными исследованиями у 2 детей доказан дефицит иммуноглобулина А (врожденный) и IgA и IgG — по гуморальному типу. В 2/3 случаях в посмертных диагнозах имеются указания на наличие иммунодефицитного состояния, в частности, акцидентальная инволюция тимуса III—IV степени. У 1 ребенка фоновым заболеванием являлась эпилепсия, обострение которой наблюдалось в период течения коклюша, в 2 случаях — врожденный порок сердца, в 1 — глубокая недоношенность и как следствие — дисплазия легочной ткани, поражение центральной нервной системы.

В прежние годы большое значение в причинах смерти имела генерализованная цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ). В настоящем анализе ЦМВИ диагностирована лишь у 2 детей [8—10].

Заключение

У детей первых месяцев на фоне морфофункциональной незрелости и иммунодефицитных состояний действие токсина нарушает работу дыхательного центра и бронхолегочного аппарата. Развиваются периваскулярные и перибронхиальные изменения, спастическое состояние бронхов, очаговая экзема — это ведет к нарушению альвеоларно-капиллярной диффузии газов. Поэтому в ранние сроки болезни (1-я неделя, начало 2-й недели) в терапии большое значение имеют специфические антитоксические средства (противококлюшные антитела, глюкокортикоидные гормоны).

В более поздние сроки наступает другой патологический процесс — присоединение вторичной

бактериальной, в доказанных случаях — условно-патогенной бактериальной, кокковой и грибковой флоры. Это приводит к развитию септического процесса, сопровождающегося полиорганной недостаточностью. О наличии вторичной бактериальной инфекции свидетельствует смена лимфоцитарного лейкоцитоза, характерного для коклюша, на нейтрофильный, появление белков острой фазы воспалительной реакции (С-реактивного белка), повышение прокальцитонина.

В результате проведенного анализа и сравнения с предшествующим изучением причин летальности возник ряд предложений:

1. При проведении вскрытия умерших детей с диагнозом «Коклюш» необходимо исследовать аутопсийный материал на бактериальную, грибковую флору, ЦМВИ методом ПЦР или другими методами.

2. Обсуждается вопрос о вакцинации беременных. Единственной профилактикой заболевания и исхода болезни для детей 0—3 месяцев является вакцинация беременных.

3. На предварительном этапе внедрения вакцинации целесообразно в скрининг обследования беременных на инфекционные болезни включить определение противококлюшных антител.

4. Положительное влияние на течение коклюша оказывают ГКГ. Эффективность ГКГ при коклюше доказана в экспериментальных клинических исследованиях и подтвердилась многолетними наблюдениями [11—14]. Выявлено избирательное воздействие гидрокортизона и преднизолонa на термолabileную фракцию коклюшного токсина. Терапия ГКГ в ранние сроки болезни предотвращает развитие неврологических и бронхолегочных осложнений и неблагоприятных исходов при тяжелых формах коклюша у детей. Показанием для проведения терапии ГКГ являются «спазматические» апноэ, которые возникают во время приступообразного кашля. Апноэ при коклюше являются следствием нарушения регуляции процесса дыхания, контролируемого дыхательным аппаратом. Апноэ, как правило, кратковременные, купируются накоплением углекислого газа.

Литература

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад / Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека. — М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителя и благополучия человека, 2024. — 365 с.
2. Методические рекомендации «Коклюш (клиника, диагностика, лечение) / Н.М. Грачева, А.В. Девяткин, М.С. Петрова, О.Ю. Борисова и др. — ДЗМ, 2016. — 23 с.
3. Петрова, М.С. Коклюш у детей раннего возраста / М.С. Петрова, О.П. Попова, О.Ю. Борисова, Е.Н. Абрамова, Р.В. Вартамян, Е.И. Келли // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 6. — С. 19—24.

4. Бабаченко, И.В. Клинико-лабораторные особенности коклюша у детей разных возрастных групп / И.В. Бабаченко, Ю.В. Нестерова, Н.В. Скрипченко // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2020. — Т. 99, № 6. — С. 98–104. DOI:10.24110/0031-403X-2020-99-6-98-104.

5. Попова, О.П. Коклюш у детей раннего возраста: риски неблагоприятного течения и современные подходы к профилактике / О.П. Попова, Т.А. Скирда, М.С. Бляхер, И.М. Федорова, С.И. Котелева, Ж.А. Чабанидзе, С.В. Бунин // Инфекционные болезни. — 2024. — Т. 22, №1. — С. 66-72.

6. Басов, А.А. Эпидемиологическая ситуация по коклюшу / А.А. Басов, С.О. Высочанская, О.В. Цвиркун, Т.Р. Белова, С.Э. Адугузельов, Ю.В. Жирнов, К.А. Яцковский // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2024. — № 1. — С. 4–13.

7. Краснов, В.В. Коклюш у детей первого года жизни / В.В. Краснов, К.Ф. Ильяненьков, Л.Р. Павлович, М.В. Кузмичева // Детские инфекции. — 2018. — Т.1, №1. — С.12–17.

8. Петрова, М.С. Коклюш: современные клинико-эпидемиологические аспекты и новые подходы терапии / М.С. Петрова, О.П. Попова, В.П. Маркелов, С.В. Звонарева, Т.А. Бернацкая // Новые лекарственные препараты. — 2001. — ВЗ. — С. 13–28.

9. Тарасова, А.П. Клинико-анатомическая характеристика различных поражений легких при коклюше / А.П. Тарасова, А.Д. Ивалко // Острые инфекции у детей. — Л. Медицина, 1966. — С. 140–146.

10. Петрова, М.С. Клинико-морфологические параллели при коклюше у детей / М.С. Петрова, Г.С. Крючкова, Е.И. Келли, О.П. Попова // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2003. — № 4. — С. 38–42.

11. Антонова, Н.А. Клинико-экспериментальное обоснование терапии гидрокортизоном тяжелых форм «коклюша» / Н.А. Антонова, М.С. Петрова, Р.Г. Шакирова, А.В. Новикова [и др.] // Вопросы терапии инфекционных болезней у детей. — 1990. — С.152–156.

12. Духанин, А.С. Мембранные механизмы фармакологических эффектов глюкокортикоидов. Автореф. дисс. ... док. мед. наук. — Москва, 2001.

13. Петрова, М.С. О применении гидрокортизона при тяжелой форме коклюша / М.С. Петрова [и др.] // Вопросы охраны материнства и детства. — 1986. — Т. 31, №5. — С. 37–40.

14. Петрова, М.С. Гидрокортизон в практике течения тяжелых форм коклюша (от прошлого к настоящему) / М.С. Петрова, А.Б. Борисова, И.С. Воронова, О.Ю. Борисова, Т.А. Скирда // Вопросы практической педиатрии. — 2024. — Т. 19, № 2. — С. 87–91.

References

1. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2023: State Report/ Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection

and Human Welfare. -M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2024.- 365 p.

2. Guidelines "Pertussis (clinic, diagnosis, treatment). N.M. Gracheva, A.V. Devyatkin, M.S. Petrova, O.Yu. Borisova et al.: DZM. — 2016.-23s.

3. Petrova, M.S. Koklyush in young children / M.S. Petrova M.S., O.P. Popova, O.Yu. Borisova, E.N. Abramova, R.V. Vartanyan, E.I. Kelly // Epidemiology and infectious diseases. — 2012.- No. 6.- S.19-24.

4. Babachenko, I.V. Clinical and laboratory features of pertussis in children of different age groups / I.V. Babachenko, Yu.V. Nesterova, N.V. Skripchenko // Pediatrics named after G.N. Speransky. — 2020. — Vol. 99, No. 6. — S. 98-104. DOI:10.24110/0031-403Kh-2020-99-6-98-104.

5. Popova, O.P. Koklyush in young children: risks of an unfavorable course and modern approaches to prevention / O.P. Popova, T.A. Skirda, M.S. Blyakher, I.M. Fedorova, S.I. Kotel'eva, Zh.L. Chabanidze, S.V. Bunin // J. Infectious diseases. — 2024. — volume 22, No. 1. — S.66-72.

6. Basov, A.A. Epidemiological situation for pertussis/A.A. Basov, S.O. Vysochanskaya, O.V. Tsvirkun, T.R. Belova, S.E. Adugyuzelov, Yu.V. Zhirnov, K.A. Yatskovsky // J. Epidemiology and vaccine prevention. — 2024. — No. 1. — S.4-13.

7. Krasnov, V.V. Koklyush in children of the first year of life / V.V. Krasnov, K.F. Ilyanekov, L.R. Pavlovich, M.V. Kuzmicheva // Childhood infections. — 2018.- T.1, No. 1. — S.12-

8. Krasnov, V.V. Koklyush in children of the first year of life / V.V. Krasnov, K.F. Ilyanekov, L.R. Pavlovich, M.V. Kuzmicheva // Childhood infections. — 2018. — T.1, No. 1. — S.12-17.

9. Petrova, M.S. Koklyush: modern clinical and epidemiological aspects and new approaches of therapy / M.S. Petrova, O.P. Popova, V.P. Markelov, S.V. Zvonareva, T.A. Bernatskaya // New drugs. — 2001. — VЗ. — S.13-28.

10. Tarasova AP, Ivalko A.D. Clinical and anatomical characteristics of various lung lesions in pertussis. In: Acute infections in children. — L. Medicine. — 1966. — S.140-146.

11. Petrova, M.S. Clinical and morphological parallels for pertussis in children/M.S. Petrova, G.S. Kryuchkova, E.I. Kelly, O.P. Popova // Epidemiology and infectious diseases. — 2003. — №4. — S.38-42.

12. Dukhanin, A.S. Membrane mechanisms of pharmacological effects of glucocorticoids. Autoref. diss.... doc. honey. sciences. Moscow; 2001.

13. Petrova, M.S. On the use of hydrocortisone for severe pertussis/M.S. Petrova [et al.] // Issues of maternal and childhood protection. — 1986. — Т. 31, NO. 5. — С. 37-40.

14. Petrova, M.S. Hydrocortizone in the practice of the course of severe forms of whooping cough (from the past to the present) / M.S. Petrova, A.B. Borisova, I.S. Voronova, O.Yu. Borisova, T.A. Skirda // Questions of practical pediatrics. — 2024. — vol. 19, No. 2. — S.87-91.

Авторский коллектив:

Петрова Марина Семеновна — ведущий научный сотрудник клинического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: 8(495)459-18-16, e-mail: gabrich@mail.ru

Борисова Ольга Юрьевна — директор Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского; д.м.н., профессор; тел.: 8(499) 747-64-84, e-mail: olgaborisova@mail.ru

Борисова Анастасия Борисовна — научный сотрудник клинического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: +7-917-592-13-13, e-mail: anastasiaboris93@mail.ru

Андреевская Ирина Юрьевна — научный сотрудник Исследовательского центра по изучению дифтерии, коклюша и столбняка Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского; тел.: +7-917-592-13-13, e-mail: anastasiaboris93@mail.ru

Пименова Алена Сергеевна — ведущий научный сотрудник Исследовательского центра по изучению дифтерии, коклюша и столбняка Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: +7-926-014-81-56, e-mail: alenaa_85@mail.ru

Гагуа Натия Торникеевна — ведущий научный сотрудник Исследовательского центра по изучению дифтерии, коклюша и столбняка Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: +7-965-444-01-71, e-mail: 8nati8@mail.ru

Чагина Ирина Алексеевна — старший научный сотрудник Исследовательского центра по изучению дифтерии, коклюша и столбняка Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: +7-903-510-73-83, e-mail: skaller84@mail.ru

Леонтьева Нина Ивановна — руководитель клинического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, д.м.н.; тел.: +7-917-592-13-13, e-mail: leonteva-nina@yandex.ru