

Возможные факторы риска и предикторы развития пневмонии при коклюшной инфекции

Васюнин А.В., Краснова Е.И., Карпович Г.С.

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Possible risk factors and predictors of pneumonia development in pertussis infection

Vasyunin A.V., Krasnova E.I., Karpovich G.S.

Novosibirsk State Medical University

АННОТАЦИЯ

Проведено открытое, одноцентровое, ретроспективное исследование 418 историй болезни детей, наблюдавшихся по поводу коклюшной инфекции в ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3» (Новосибирск). Цель исследования — изучение особенностей осложненного пневмонией течения коклюшной инфекции и выявление вероятных факторов риска, а также клинико-лабораторных предикторов, способов профилактики осложненного пневмонией коклюша.

Анализ полученных результатов показал, что отсутствие вакцинации, отягощенный коморбидный фон и наличие искусственного вскармливания являются вероятными факторами риска осложненного коклюша, сочетание которых приводит к высокой частоте развития пневмонии при коклюше. Значительное увеличение частоты кашля, нарастание лейкоцитоза, нейтрофилии на фоне течения коклюша следует считать предикторами развития пневмонии при коклюшной инфекции. Вакцинация — адекватный метод профилактики осложненной пневмонией коклюшной инфекции.

Ключевые слова: коклюш, осложненный коклюш, пневмония при коклюшной инфекции, лабораторные данные, вакцинация.

ABSTRACT

The open single center retrospective study of 418 case histories of children who were observed with pertussis infection in Novosibirsk Children's City Clinical Hospital No. 3 was conducted. The objective of the research was to study characteristics of the course of pertussis infection complicated by pneumonia and to identify probable risk factors, as well as clinical laboratory predictors, ways of prevention of the pertussis complicated by pneumonia.

The analysis of the received results showed that absence of vaccination, the burdened comorbid background and the artificial feeding being the probable risk factors of the complicated pertussis, moreover, the combination of the above mentioned factors results in the high frequency of development of pertussis-associated pneumonia. The significant increase in frequency of cough, the rise in leukocytosis, neutrocytosis in the course of pertussis should be considered as predictors of the developing pneumonia. Vaccination is an adequate method of prevention of the pertussis infection complicated by pneumonia.

Keywords: pertussis, complicated pertussis, pneumonia in pertussis infection, laboratory data, vaccination.

ВВЕДЕНИЕ

Своевременная диагностика и лечение инфекционных заболеваний и их осложнений, а также оценка эпидемиологической ситуации и эффективная профилактика инфекций по-прежнему актуальны [1–3]. Коклюш является са-

INTRODUCTION

Timely diagnostics and treatment of infectious diseases and their complications and also assessment of an epidemiological situation and effective prevention of infections are still relevant [1–3]. Pertussis is the most widespread of the managed in-

Поступила 02.10.2018
Принята 10.09.2019

*Автор, ответственный за переписку
Карпович Глеб Сергеевич: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52
E-mail: karpovich.gleb@yandex.ru

Received 02.10.2018
Accepted 10.09.2019

*Corresponding author
Karpovich Gleb Sergeyevich: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: karpovich.gleb@yandex.ru

мой распространенной из управляемых инфекций, сохраняющей свою высокую значимость в детской инфекционной патологии. До введения плановой вакцинации против коклюша эта инфекция занимала одно из первых мест среди детской заболеваемости и смертности, особенно у детей раннего возраста [4]. После введения плановой вакцинации против коклюша заболеваемость повсеместно уменьшилась в 25 раз, летальность — в тысячу раз [5]. Однако в дальнейшем это снижение сменилось нестабильным уровнем заболеваемости с периодами подъема и снижения эпидпроцесса [6]. На сегодняшний день на территории Российской Федерации наблюдается увеличение заболеваемости коклюшем: показатель на 2016 г. составил 5.63 на 100 тыс. населения (дети до 14 лет — 31.87 на 100 тыс. населения), что значительно выше по сравнению с уровнем заболеваемости в 2015 г. — 4.42 на 100 тыс. населения (дети до 14 лет — 25.66 на 100 тыс. населения). В Новосибирской области ситуация носит схожий характер с общероссийской — отмечается устойчивый рост заболеваемости коклюшной инфекцией: 2015 г. — 2.95 на 100 тыс. населения (дети до 14 лет — 18.9 на 100 тыс. населения), 2016 г. — 4.16 на 100 тыс. населения (дети до 14 лет — 25.87 на 100 тыс. населения) [7].

Довольно часто коклюш протекает с развитием осложнений, в том числе и тяжелых бронхолегочных патологий [8]. Пневмонии являются самым частым осложнением при коклюше, составляющим по некоторым данным до 67 % от всего осложненного течения коклюшной инфекции [9]. Развитие осложнений характерно преимущественно для детей первого года жизни и связано в первую очередь с недостаточно эффективным иммунным ответом [10]. Решающую роль в развитии недостаточности иммунной системы при коклюше ряд авторов отводит дисбалансу между противо- и провоспалительными цитокинами в пользу увеличения содержания последних, что является predisposing фактором для развития вторичных бактериальных осложнений, в том числе и пневмоний [11, 12]. Пневмония является важнейшей отдельно взятой инфекционной причиной смертности детей во всем мире: в 2015 г. от пневмонии умерло 920 136 детей в возрасте до 5 лет, что составляет 16 % всех общемировых случаев смерти детей в возрасте до 5 лет [13]. В Российской Федерации болезни органов дыхания, в том числе пневмонии, у детей в возрасте 0–17 лет занимают третье место в структуре причин смерти после внешних причин и пороков развития; кроме

infections keeping the high importance among children's infectious pathology. Before introduction of planned immunization against pertussis this infection was on the top of the list among the children's morbidity and mortality, especially in children of early age [4]. After introduction of planned immunization against pertussis the incidence everywhere decreased by 25 times, lethality — in one thousand times [5]. However, further this decrease was replaced by unstable incidence with the periods of rise and decrease in epidemic process [6]. Nowadays an increase in incidence of pertussis is observed on the territory of the Russian Federation: the indicator for 2016 was 5.63 per 100 thousand population (children under 14 years old — 31.87 per 100 000 population) that is much higher in comparison with incidence in 2015 — 4.42 on 100 000 population (children under 14 years old — 25.66 per 100 000 population). In the Novosibirsk Region the situation is similar to the all-Russian one: the steady growth of incidence of pertussis infection is registered: 2015 — 2.95 per 100 000 population (children under 14 years old — 18.9 per 100 000 population), 2016 — 4.16 per 100 000 population (children under 14 years old — 25.87 per 100 000 population) [7].

Quite often pertussis takes a complicated course including development of severe bronchopulmonary pathology [8]. Pneumonia is the most frequent complication of pertussis — according to some reports it is up to 67% of all complicated pertussis infection cases [9]. Development of complications is distinctive mainly in children of the first year of life and chiefly it is connected with insufficiently effective immune response [10]. According to some authors a crucial role in pertussis plays the development of the immune system insufficiency and an imbalance between anti-inflammatory and pro-inflammatory cytokines in favor of increase of the latter. It is considered to be the contributing factor to the emergence of secondary bacterial complications including pneumonia [11, 12]. Pneumonia is the most important single infectious cause of the mortality in children around the world: 920 136 children under 5 years died of pneumonia in 2015 that makes 16% of all the fatal cases in children under 5 years in the world [13]. Diseases of respiratory organs, including pneumonia, in children at the age of 0–17 take the third place in the structure of fatal causes following the external reasons and malformations in the Russian Federation. Besides, in 24% of cases pneumonia acts as a competing cause of

того, пневмония в 24 % случаев выступает конкурирующей причиной смерти при других патологиях. Заболеваемость пневмониями в разных регионах России существенно варьирует: от 134.8 до 513.3 на 100 тыс. населения, в частности в Новосибирской области в 2015 г. этот показатель составил 356.2 [14].

Учитывая вышесказанное, полагаем, что исследование особенностей осложненного пневмонией течения коклюшной инфекции является актуальным вопросом в педиатрии, решение которого позволит выявить факторы риска, возможные клиничко-лабораторные предикторы развития пневмонии на фоне коклюша, а также позволит разработать наиболее эффективную тактику профилактики и лечения подобных состояний.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности осложненного пневмонией течения коклюшной инфекции, выявить вероятные факторы риска, клиничко-лабораторные предикторы, а также возможные подходы к профилактике пневмонии, развившейся на фоне коклюша.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен одноцентровой, ретроспективный анализ 418 историй болезни детей, наблюдавшихся по поводу коклюшной инфекции в ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница № 3» (Новосибирск) (далее — ДГКБ № 3) с 2011 по 2017 г. Истории болезни были разделены на две группы: основная группа — дети с осложненным пневмонией течением коклюшной инфекции; группа сравнения — дети с неосложненным течением коклюша. Характеристика групп представлена в табл. 1. Группы были сопоставимы по возрасту, полу, степени тяжести основного инфекционного процесса, срокам госпитализации

death in other pathologies. The incidence of pneumonia in different regions of Russia significantly varies: from 134.8 to 513.3 per 100 000 population, specifically in the Novosibirsk Region this value was 356.2 in 2015 [14].

Considering the aforesaid, we believe that the research of characteristics of the pertussis infection complicated by pneumonia is a topical issue in pediatrics, the solution of which will allow to reveal risk factors, possible clinical laboratory predictors of development of pneumonia associated with pertussis. Also it will allow to create the most effective tactics of prevention and treatment of similar states.

AIM OF THE RESEARCH

To study characteristics of the pertussis infection complicated by pneumonia, to reveal probable risk factors, clinical laboratory predictors and also possible approaches to prevention of the pneumonia associated with pertussis.

MATERIALS AND METHODS

The single center retrospective analysis of 418 case histories of children treated for pertussis infection in Novosibirsk Children's City Clinical Hospital No. 3 from 2011 to 2017 was carried out. Case histories were divided into two groups: the main group included children with pertussis infection complicated by pneumonia; the group of comparison included children with uncomplicated pertussis. Characteristic of groups is provided in Table 1. Groups were comparable in age, gender, severity of main infectious process, infectious hospital stay duration. Inclusion criteria: the verified diagnosis "Pertussis" according to modern clinical and laboratory criteria (positive for *Bordetella pertussis* culture from oropharynx and/or PCR of saliva testing for the presence of *Bordetella pertussis* DNA),

Таблица 1. Характеристика групп

Table 1. Characteristic of groups

Показатель / Indicator	Осложненное пневмонией течение коклюшной инфекции (основная группа) (n = 63) Complicated by pneumonia the course of a pertussis infection (main group) (n = 63)	Неосложненное течение коклюша (группа сравнения) (n = 126) Uncomplicated course of pertussis (group of comparison) (n = 126)
Срок госпитализации, день болезни Hospitalization duration, a day of a disease	10 ± 1.6	12 ± 1.4
Пол / Gender:		
мальчики, n (%) / boys, n (%)	25 (40)	54 (43)
девочки, n (%) / girls, n (%)	38 (60)	72 (57)

в инфекционный стационар. Критерии включения: верифицированный диагноз «Коклюш» согласно современным клинико-лабораторным критериям (положительный посев со слизистой ротоглотки на *Bordetella pertussis* и/или ПЦР слюны на ДНК *Bordetella pertussis*), верифицированный диагноз «Пневмония» согласно современным критериям ВОЗ (признаки очаговой симптоматики по результатам рентгенографического исследования), хронологически доказанное по данным медицинской документации развитие пневмонии на фоне коклюшной инфекции. Критерии исключения: наличие сопутствующей коклюшу острой респираторной вирусной инфекции или хронической патологии респираторной системы в анамнезе.

Анализировались абсолютное количество и возрастная структура заболевших, структура пневмоний согласно временному критерию ВОЗ, возможные факторы риска осложненного пневмонией течения коклюшной инфекции, а также вероятные предикторы развития пневмонии на фоне коклюша. В исследуемых группах сравнивались: основные клинические проявления коклюша (кашель и репризы), динамика изменений показателей периферической крови до и после развития пневмонии и в сопоставимых для группы контроля исследовательских точках.

Статистическая обработка данных проведена при помощи программы STATISTICA 12.0. Критический уровень значимости $p = 0.05$. Описательная статистика — средняя и стандартная ошибка средней (данные представлены в виде $M \pm m$) для количественных переменных, для качественных переменных — определение долей. Сравнение групп по количественным признакам — U -критерий Манна — Уитни, для качественных — критерий χ^2 .

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами проведения научных медицинских исследований, проведение исследования одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ основных эпидемиологических данных показал, что к 2017 г. процент осложненного пневмонией течения коклюшной инфекции (рис. 1) составил 16.2, что значительно выше аналогичных показателей 2013–2016 гг.

Структура заболеваемости пневмониями на фоне коклюша была представлена в 62.9 % случаев внебольничными пневмониями, в 37.1 %

the verified diagnosis “Pneumonia” according to the modern WHO criteria (signs of focal symptomatology according to the results of x-ray examination), the development of pneumonia which is chronologically proved according to medical documentation on the pertussis infection background. Exclusion criteria: acute respiratory viral infection accompanying pertussis or chronic pathology of respiratory system in the anamnesis.

The absolute number and the age structure of patients, the structure of pneumonia according to the WHO temporary criterion, possible risk factors of the course of pertussis infection complicated by pneumonia and also probable predictors of the pertussis associated pneumonia were analyzed. The following points were compared in the studied groups: the main clinical manifestations of pertussis (cough and reprints), dynamics of changes in peripheral blood values before development of pneumonia and in research, comparable for group of control.

Statistical data processing was carried out with the STATISTICA 12.0 program. Critical level of the importance was $p = 0.05$. Descriptive statistics, a mean and standard error of mean (data are presented in the form of $M \pm m$) is used for quantitative variables, definition of shares is used for qualitative variables. Comparison of groups on quantitative characters is made with Mann — Whitney U -test, for qualitative one — with criterion χ^2 .

The research is performed according to ethical principles of scientific medical study, a research was approved by Ethics Committee of Novosibirsk State Medical University.

RESULTS AND DISCUSSION

The analysis of the main epidemiological data showed that by 2017 the percentage of pertussis infection (Fig. 1) complicated with pneumonia made 16.2 that is much higher than in 2013–2017.

The structure of incidence of pneumonia against the background of pertussis was provided to 62.9% of cases by community-acquired pneumonia, to 37.1% of cases — hospital one. Age structure of children with the course of pertussis complicated by pneumonia is given in Table 2. The main incidence of pneumonia against the background of pertussis (73% of cases) is noted in children aged from 1 month till 2 years in this connection this age group was allocated for the analysis of probable risk factors of development of pneumonia against the background of a pertussis infection.

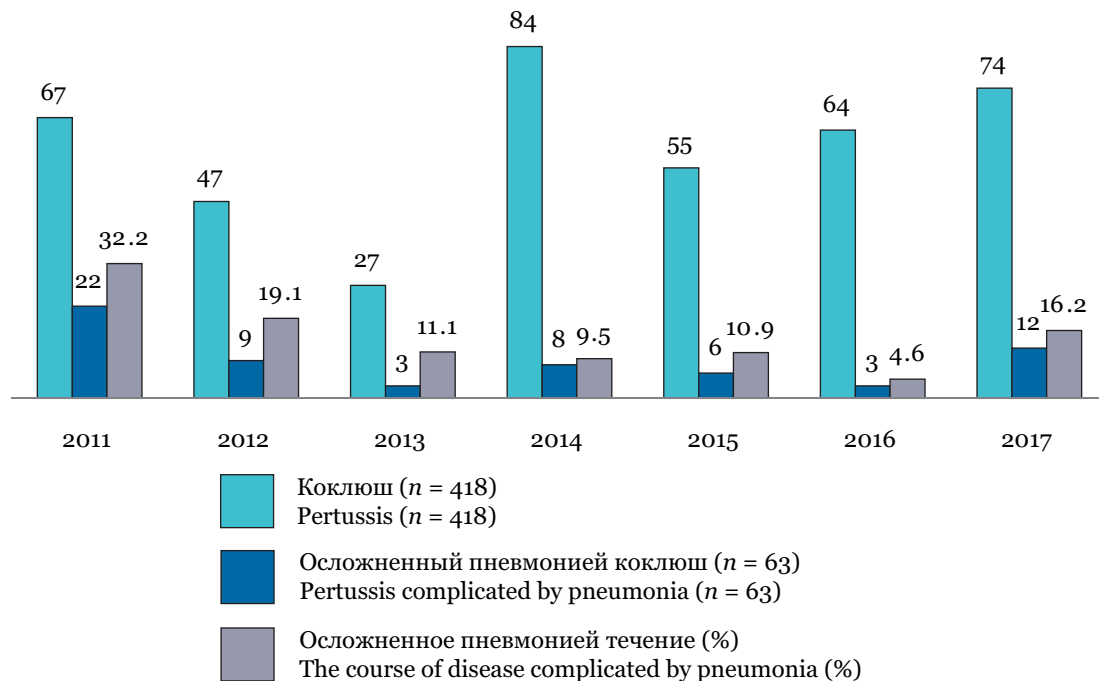


Рис. 1. Число пациентов, наблюдавшихся по поводу неосложненного и осложненного пневмонией коклюша на базе ДГКБ № 3 в 2011–2017 гг.

Fig. 1. The number of patients with pertussis both uncomplicated and complicated with pneumonia observed on the basis of Novosibirsk Children's City Clinical Hospital No. 3 in 2011–2017

случаев — госпитальными. Возрастная структура детей с осложненным пневмонией течением коклюша представлена в табл. 2. Основная заболеваемость пневмонией на фоне коклюша (73 % случаев) отмечена у детей в возрасте от 1 мес до 2 лет, в связи с чем именно эта возрастная группа была выделена для анализа вероятных факторов риска развития пневмонии на фоне коклюшной инфекции.

В результате исследования было установлено, что у детей, у которых на фоне коклюша развивалась пневмония, в 96 % случаев отсутствовала вакцинация против коклюша; кроме этого, у таких детей в 81 % случаев наблюдался отя-

As a result of the study it was established that children who developed pneumonia on the background of pertussis, in 96% of cases had no vaccination against pertussis; besides, in 81% of cases such children had the burdened comorbid background (in 53.4% of cases — the central nervous system (CNS) pathology was observed, in 17.3% of cases — the congenital heart diseases, in 9.2% of cases — the urinary system infections). In most cases (72%) the children with pertussis complicated by pneumonia were on artificial feeding. Considering the high frequency of occurrence of these factors in group of complicated pertussis, these were

Таблица 2. Возрастная структура детей с осложненным пневмонией коклюшем
Table 2. Age structure of children with pertussis complicated by pneumonia

Возраст Age	n	Возраст Age	n
1–3 мес 1–3 months	24	2–3 года 2–3 years	7
4–6 мес 4–6 months	6	4–7 лет 4–7 years	6
7–9 мес 7–9 months	5	8–13 лет 8–13 years	3
10–12 мес 10–12 months	1	13–16 лет 13–16 years	1
1–2 года 1–2 years	10		

гощенный коморбидный фон (в 53.4 % случаев — патология со стороны центральной нервной системы (ЦНС), в 17.3 % случаев — врожденные пороки сердца, в 9.2 % случаев — инфекции мочевой системы). В большинстве случаев (72 %) дети с осложненной пневмонией течением коклюшной инфекции находились на искусственном вскармливании. Учитывая высокую частоту встречаемости данных факторов в группе осложненного коклюша, они были выбраны в качестве вероятных факторов риска развития пневмонии на фоне коклюша. Были проанализированы встречаемость данных факторов в общей когорте больных коклюшем и процент развития пневмоний при их сочетании. Наличие одного фактора (любого, за исключением отсутствия вакцинации) приводило к развитию пневмонии в 11.2 % случаев (304 ребенка имели один фактор риска, у 34 развилась пневмония), сочетание двух факторов (за исключением отсутствия вакцинации) приводило к развитию пневмонии в 58.9 % случаев (у 68 детей было 2 фактора риска, у 40 из них развилась пневмония, $p = 0.001$ в сравнении с одним фактором риска), а сочетание двух факторов риска и отсутствие вакцинации приводило к развитию пневмонии в 100 % случаев (у 20 детей было 3 фактора риска, у всех развилась пневмония, $p = 0.02$ в сравнении с двумя факторами риска). Таким образом, сочетание двух и более факторов риска приводит с высоким уровнем вероятности к развитию пневмонии на фоне коклюшной инфекции, что может быть использовано в клинической практике для прогнозирования осложненного пневмонией течения коклюша.

Клинические и лабораторные показатели исследовались у пациентов с госпитальными пневмониями, так как на момент развития пневмонии эти пациенты были госпитализированы в стационар и имелась возможность для объективной оценки изменений этих показателей. Анализ клинических данных (рис. 2) показал, что у пациентов за несколько дней до развития физических и рентгенологических признаков пневмонии достоверно ($p = 0.001$) возросло количество приступов кашля: 24.1 ± 5.6 приступа в сутки у детей с осложненным и 11.2 ± 4.9 приступа в сутки у детей с неосложненным коклюшем. Изменение количества реприз имело схожую динамику, однако достоверного отличия получено не было.

Анализ данных лабораторной диагностики показал, что в исследуемой группе перед развитием инфильтративных изменений в легких на-

chosen as probable risk factors of the development of pertussis associated pneumonia. Occurrence of these factors in the general cohort of patients with pertussis and percentage of pertussis-associated pneumonia development were analyzed. The presence of one factor (any factor, except for the absence of vaccination) led to development of pneumonia in 11.2% of cases (304 children had one risk factor, 34 children had pneumonia), a combination of two factors (except for the absence of vaccination) led to development of pneumonia in 58.9% of cases (68 children had 2 risk factors, 40 of them had pneumonia, $p = 0.001$ as compared with one risk factor developed), and the combination of two risk factors and absence of vaccination led to development of pneumonia in 100% of cases (20 children had 3 risk factors, and all having pneumonia, $p = 0.02$ as compared with two risk factors developed). Thus, the combination of two or more risk factors with the high level of probability results in pneumonia complicated pertussis, which can be used in clinical practice to predict the complicated with pneumonia course of pertussis.

Clinical and laboratory parameters were studied in patients with hospital-acquired pneumonia as at the time of development of pneumonia these patients were admitted to the hospital and there was an opportunity for the objective assessment of changes of these parameters. The analysis of clinical data (Fig. 2) showed that in patients some days before the development of physical and radiological symptoms of pneumonia ($p = 0.001$) the quantity of coughing fits increased: 24.1 ± 5.6 fits a day in children with complicated and 11.2 ± 4.9 fits a day authentically in children with uncomplicated pertussis. Change in the number of whoops had similar dynamics, however, the reliable difference was not revealed.

The analysis of data of laboratory tests showed that higher level of maintenance of leukocytes (WBC) in peripheral blood was reliably observed in the studied group before development of infiltrative changes in lungs ($p = 0.03$) (the course of pertussis complicated by pneumonia: $WBC = 19.7 \pm 2.3 \cdot 10^9$ C./l; group of comparison: $WBC = 14.2 \pm 1.6 \cdot 10^9$ C./l) and also reliable ($p = 0.003$) balance shift between lymphocytes (Lym) and granulocytes (Gra) towards increase in percentage of keeping of the last (the course of pertussis complicated by pneumonia: $Gra = 41.2 \pm 3.1\%$; group of comparison: $Gra = 18.7 \pm 3.4\%$) when comparing with indicators of the comparison group (Table 3).

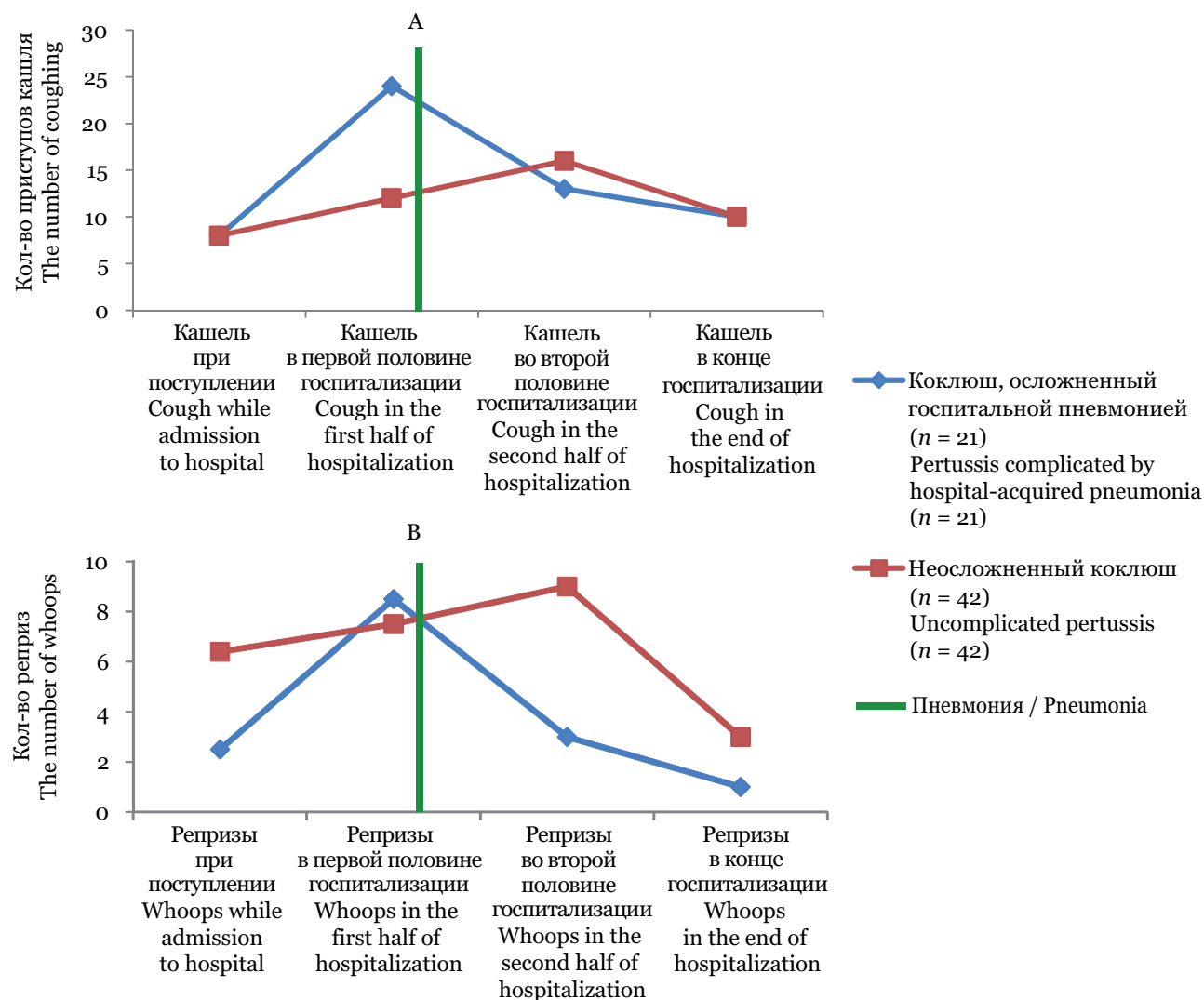


Рис. 2. Динамика изменений клинических показателей (кашель — А, репризы — В) у пациентов исследуемых групп до и после развития пневмонии

Fig. 2. Dynamics of changes of clinical indicators (cough — A, whoops — B) in patients of the studied groups before development of pneumonia

блюдался достоверно ($p = 0.03$) более высокий уровень содержания лейкоцитов (WBC) в периферической крови (осложненное пневмонией течение коклюша: $WBC = 19.7 \pm 2.3 \cdot 10^9$ кл./л; группа сравнения: $WBC = 14.2 \pm 1.6 \cdot 10^9$ кл./л), а также достоверное ($p = 0.003$) смещение баланса между лимфоцитами (Lym) и гранулоцитами (Gra) в сторону увеличения процента содержания последних (осложненное пневмонией течение коклюша: $Gra = 41.2 \pm 3.1$ %; группа сравнения: $Gra = 18.7 \pm 3.4$ %) при сравнении с показателями группы контроля (табл. 3).

Анализ полученных в ходе исследования результатов показал, что чаще всего развитие пневмоний при коклюше происходит у пациентов до двухлетнего возраста (см. табл. 2), у которых крайне низкий процент вакцинации против

The analysis of the results received during the study showed that the most frequent development of pertussis-associated pneumonia happens in patients under 2 years old (see Table 2) who have extremely low percentage of vaccination against pertussis (4% of them are vaccinated, vaccination is absent in 96%). Perhaps, similar disastrous low percentage of vaccination was explained by accompanying comorbide pathology in these children. More detailed analysis of the available data confirmed the hypothesis. It was revealed that the absence of vaccination was explained by medical counterindication for pertussis vaccination in 69% of cases, in 31% of cases it was the parents' refusal for child's vaccination. The detailed analysis of the accompanying pathologies in different age groups

Таблица 3. Показатели периферической крови у пациентов исследуемых групп перед развитием инфильтративных изменений в легких**Table 3.** Indicators of peripheral blood in patients of the studied groups before development of infiltrates in lungs

Показатель / Indicator	Исследуемая группа (коклюш, осложненный госпитальной пневмонией, $n = 21$) Studied group (pertussis complicated by hospital-acquired pneumonia, $n = 21$)	Группа контроля (неосложненный коклюш, $n = 42$) Control group (uncomplicated pertussis, $n = 42$)
WBC, $\cdot 10^9$ кл./л WBC, $\cdot 10^9$ C./l	$19.7 \pm 2.3^*$	14.2 ± 1.6
Lym, %	$49.7 \pm 2.9^*$	62.2 ± 3.1
Gra, %	$41.2 \pm 3.1^{**}$	18.7 ± 3.4

* $p = 0.03$.** $p = 0.003$.

коклюша (вакцинированы — 4 %, у 96 % вакцинация отсутствует). Возможно, подобный катастрофически низкий процент вакцинации объяснялся наличием у данных детей сопутствующей коморбидной патологии. Более подробный анализ имеющихся данных подтвердил выдвигаемую гипотезу. Было выявлено, что в 69 % случаев причиной отсутствия вакцинации служил медотвод от прививки против коклюша, в 31 % случаев — отказ родителей от вакцинации ребенка. Для выявления причин медицинского отвода от вакцинации был проведен детальный анализ сопутствующих патологий в разных возрастных группах (рис. 3). В группе детей до 3 мес жизни вакцинация отсутствовала согласно возрасту [15], однако эта группа по численности была самой большой из всех представленных. В группах 1–2 года и 3 мес – 1 год выявлена высокая частота встречаемости патологии со стороны ЦНС: 50 и 48 % соответственно. Таким образом, можно сделать вывод, что в большинстве случаев патология ЦНС являлась ведущей причиной медицинского отвода от вакцинации.

Противопоказаниями для введения цельноклеточных коклюшных вакцин являются, помимо общих противопоказаний для всех вакцин — прогрессирующее заболевание нервной системы; афебрильные судороги в анамнезе. Противопоказания для введения ацеллюлярных коклюшных вакцин: прогрессирующее заболевание нервной системы; неконтролируемая эпилепсия; прогрессирующая энцефалопатия [16]. Основными патологиями, зафиксированными у пациентов исследуемой группы, являлись: перинатальное поражение ЦНС и детский церебральный паралич. Эти заболевания не относятся к прогрессирующим заболеваниям ЦНС — следовательно, не могут являться причиной медицинского отвода от вакцинации против коклюшной инфекции. Судороги в анамнезе наблюдались у 26 % (8 пациентов) из исследуемой группы и соответствен-

(Fig. 3) was carried out for identification of the reasons of medical counterindication for vaccination. In group of children up to 3 months of life, vaccination was absent according to the age [15], however, this group was the biggest among all provided. The high frequency of occurrence of the CNS pathology is revealed in groups of 1–2 years and 3 months – 1 year: 50 and 48% respectively. Thus, it is possible to draw a conclusion that in most cases the CNS pathology was the leading cause of medical counterindication for vaccination.

Contraindications for administration of whole-cell pertussis vaccine are, in addition to the general contraindications for all vaccines, the progressive disease of the nervous system; afebrile convulsions in the anamnesis. Contraindications for administration of acellular pertussis vaccine are the following: the progressive disease of the nervous system; uncontrolled epilepsy; the progressive encephalopathy [16]. The main pathologies recorded at patients of the studied group were: perinatal damage of CNS and cerebral palsy. These diseases do not belong to the progressive CNS diseases. Therefore, they cannot be the reason for medical counterindication for pertussis vaccination. Convulsions in the anamnesis were observed in 26% of cases (8 patients) in the studied group and respectively could be a contraindication for the whole-cell pertussis vaccine (DTP); however, the convulsions were managed with medicamentous therapy, i.e. the convulsions were not uncontrolled, so they could not act as contraindication for acellular pertussis component. Thus, during the research the high percentage of unreasonable medical counterindication for pertussis vaccination was revealed. More detailed analysis of medical counterindication for pertussis vaccination is necessary for reduction of number of false medical counterindication for vaccination and prevention of the severe and complicated cases.

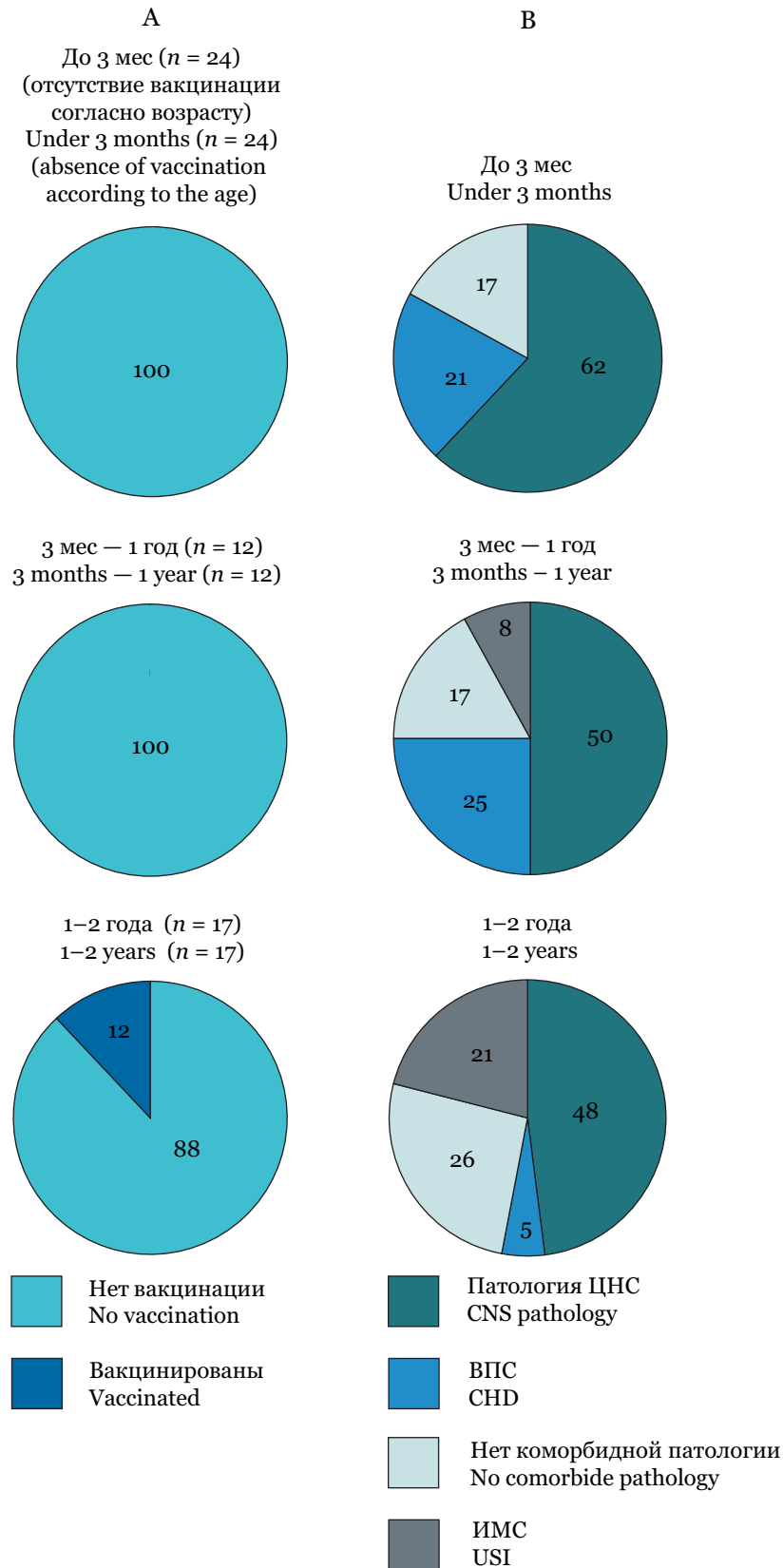


Рис. 3. Наличие вакцинации (А) и структура коморбидной патологии (В) в разных возрастных группах, %
(ВПС — врожденные пороки сердца, ИМС — инфекции мочевой системы)

Fig. 3. Existence of vaccination (A) and structure of comorbide pathology (B) in different age groups, %
(CHD — congenital heart diseases, USI — urinary system infections)

но могли быть противопоказанием для вакцинации цельноклеточной коклюшной вакциной (АКДС), однако судороги купировались медикаментозной терапией, т. е. не были неконтролируемыми, а значит, не могли являться противопоказанием для применения бесклеточной коклюшной вакцины. Таким образом, в ходе исследования был выявлен высокий процент необоснованных медицинских отводов от вакцинации против коклюшной инфекции. Необходим более подробный анализ противопоказаний к вакцинации против коклюша для уменьшения количества ложных медицинских отводов от вакцинации и предотвращения тяжелых и осложненных случаев заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отсутствие вакцинации, отягощенный коморбидный фон и наличие искусственного вскармливания являются факторами риска развития такого тяжелого осложнения при коклюшной инфекции, как пневмония. Значительное увеличение частоты кашля, нарастание лейкоцитоза, нейтрофилия на фоне течения коклюша следует считать предикторами развития пневмонии при коклюшной инфекции. Предложенные информативные критерии диагностики могут применяться в клинической практике с целью прогнозирования и профилактики развития пневмонии при коклюше. Таким образом, вак-

CONCLUSION

The absence of vaccination, the burdened comorbid background and existence of artificial feeding are probable risk factors for the development of such severe complication of pertussis as pneumonia. Significant increase in frequency of cough, rise in leukocytosis, neutrocytosis in pertussis should be considered as predictors of development of pertussis-associated pneumonia. The offered informative diagnostic criteria can be applied in clinical practice for the purpose of prediction and prevention of development of pertussis-associated pneumonia. Thus, vaccination should be considered as an adequate method of prophylaxis of pertussis and also an effective mean of preventing complications of this disease.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

цинацию следует рассматривать как адекватный метод профилактики заболеваемости коклюшем, а также эффективное средство предотвращения осложнений этого заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Елькина И.А. Зависимость эпидемической обстановки по туберкулезу от ситуации по ВИЧ-инфекции в г. Кемерово // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018. № 1. С. 49–55.
2. Краснова Е.И., Хохлова Н.И., Проворова В.В., Ульянова Я.С., Филина Е.И. Анализ эпидемиологических данных по ВИЧ-инфекции на современном этапе // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018. № 1. С. 84–95.
3. Белякова И.А., Никифорова О.Ю., Уразова О.И. и др. Динамика цитокинового профиля у детей и подростков с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов при курсовой терапии модулированным инфракрасным полем // *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2018. № 4. С. 4–12.
4. Борисова О.Ю., Петрова О.С., Мазурова И. К. и др. Особенности коклюшной инфекции в различные периоды эпидемического процесса в Москве // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010. Т. 53, № 4. С. 33–39.
5. Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Ценева Г.А. и др. Эволюция коклюшной инфекции у детей. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2005. 192 с.
6. Попова О.В., Горелов А.В. Современные аспекты коклюша у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 192 с.

REFERENCES

1. Elkina I.A. (2018). Dependence of tuberculosis epidemic situation on HIV-infection in Kemerovo. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 49–55.
2. Krasnova E.I., Khokhlova N.I., Provorova V.V., Ulyanova Y.S., Filina E.I. (2018). Analysis of present day on HIV-infection epidemiological data. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 1, 84–95.
3. Belyakova I.A., Nikiforova O.Y., Urazova O.I. et al. (2018). Dynamics of the cytokine profile in children and adolescents with tuberculosis of the intrathoracic lymph nodes in the course of field-modulated infrared therapy. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 4–12.
4. Borisova O.Ju., Petrova O.S., Mazurova I.K. et al. (2010). Characteristics of the pertussis infection during the various periods of epidemic process in Moscow. *Epidemiology and Vaccine Prevention*, 53 (4), 33–39.
5. Timchenko V.N., Babachenko I.V., Tseneva G.A. et al. (2005). *Evolution of a Pertussis Infection in Children*. St. Petersburg, 192 p. In Russ.
6. Popova O.V., Gorelov A.V. (2017). *Modern Aspects of Pertussis in Children*. Moscow, 192 p. In Rus.
7. Infectious incidence for 2016 in the Russian Federation (2017). *Children infections*, 16 (1), 5–6. In Russ.

7. Инфекционная заболеваемость за 2016 г. в РФ // Детские инфекции. 2017. Т. 16, № 1. С. 5–6.
8. Tozzi A.E., Celentano L.P., Ciofi degli Atti M.L., Salmaso S. Diagnosis and management of pertussis // CMAJ. 2005. Vol. 172 (4). P. 509–515.
9. Sreenan C.D., Osiovič H. Neonatal pertussis requiring extracorporeal membrane oxygenation // Pediatr. Surg. Int. 2001. Vol. 17 (2–3). P. 201–203.
10. Van Hoek A.J., Campbell H., Amirthalingam G., Andrews N., Miller E. The number of deaths among infants under one year of age in England with pertussis: results of a capture/recapture analysis for the period 2001 to 2011 // Euro Surveill. 2013. Vol. 18 (9). pii. 20414.
11. Панасенко Л.М., Краснова Е.И., Ширинский В.С., Горбенко О.М. Содержание провоспалительных и иммунорегуляторных цитокинов в сыворотке крови больных коклюшем // Аллергология. 2005. № 3. С. 40–44.
12. Higgs R., Higgins S.C., Ross P.J., Mills K.H.G. Immunity to the respiratory pathogen *Bordetella pertussis* // Mucosal Immunology. 2012. Vol. 5 (5). P. 485–500.
13. World Health Organization. Pneumonia. 2016. URL: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>. Дата обращения: 15.08.2019.
14. Заболеваемость населения РФ по основным классам болезней в 2000–2017 г. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr2-1.xls. Дата обращения: 15.08.2019.
15. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. N 125н / Министерство юстиции Российской Федерации. М., 2014.
16. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок: Метод. указания. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2002. 16 с.
8. Tozzi A.E., Celentano L.P., Ciofi degli Atti M.L., Salmaso S. (2005). Diagnosis and management of pertussis. *CMAJ*, 172 (4), 509–515.
9. Sreenan C.D., Osiovič H. (2001). Neonatal pertussis requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr. Surg. Int.* 17 (2–3), 201–203.
10. Van Hoek A.J., Campbell H., Amirthalingam G., Andrews N., Miller E. (2011). The number of deaths among infants under one year of age in England with pertussis: results of a capture/recapture analysis for the period 2001 to 2011. *Euro Surveill.*, 18 (9), pii.20414.
11. Panasenko L.M., Krasnova E.I., Shirinsky V.S., Gorbenko O.M. (2005). Anti-inflammatory and immunoregulatory cytokines in blood serum of whooping cough patients. *Allergology*, 3, 40–44.
12. Higgs R., Higgins S.C., Ross P.J., Mills K.H.G. (2012). Immunity to the respiratory pathogen *Bordetella pertussis*. *Mucosal Immunology*, 5 (5), 485–500.
13. World Health Organization. Pneumonia (2016). Retrieved Aug 15, 2019 from <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/pneumonia>.
14. Incidence of the population of the Russian Federation on the main classes of diseases in 2000–2017. Retrieved Aug 15, 2019 from: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/population/zdrav/zdr2-1.xls. In Russ.
15. On the approval of the National Calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations according to epidemic indications (2014): Order of the Ministry of Health of the Russian Federation on March 21, No 125n. Ministry of Justice of the Russian Federation. Moscow. In Russ.
16. *Medical Contraindications to Performing Preventive Vaccinations by the Drugs According to the National Calendar of Vaccinations* (2002). Moscow, 16 p. In Russ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Васюнин Александр Васильевич — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Краснова Елена Игоревна — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Карпович Глеб Сергеевич — ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Образец цитирования: Васюнин А.В., Краснова Е.И., Карпович Г.С. Возможные факторы риска и предикторы развития пневмонии при коклюшной инфекции // Journal of Siberian Medical Sciences. 2019. № 4. С. 109–119.

ABOUT THE AUTHORS

Vasyunin Aleksandr Vasilyevich — Dr. Sci. (Med.), Professor of the Infectious Diseases Department, Novosibirsk State Medical University.

Krasnova Elena Igorevna — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Infectious Diseases Department, Novosibirsk State Medical University.

Karpovich Gleb Sergeyevich — Teaching Assistant of the Infectious Diseases Department, Novosibirsk State Medical University.

Citation example: Vasyunin A.V., Krasnova E.I., Karpovich G.S. (2019). Possible risk factors and predictors of pneumonia development in pertussis infection. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 4, 109–119.