

## Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и риновирусной инфекции у детей

О.П. Попова<sup>1,2</sup>, М.С. Бляхер<sup>1</sup>, И.М. Федорова<sup>1</sup>, С.И. Котелева<sup>1</sup>, И.В. Капустин<sup>1</sup>, Н.А. Драчева<sup>2</sup>, Р.В. Вартамян<sup>3</sup>, С.В. Бунин<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФБУН «Московский научно-исследовательский институт микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Инфекционная клиническая больница №1» ДЗМ, Москва, Россия

## Clinical and immunological features of the combined course of pertussis and rhinovirus infection in children

O.P. Popova<sup>1,2</sup>, M.S. Blyakher<sup>1</sup>, I.M. Fedorova<sup>1</sup>, S.I. Koteleva<sup>1</sup>, I.V. Kapustin<sup>1</sup>, N.A. Dracheva<sup>2</sup>, R.V. Vartanyan<sup>3</sup>, S.V. Bunin<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Gabrichovsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Gamaleya National Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Clinical Hospital of Infectious Diseases No. 1, Moscow, Russia

Ассоциация коклюша с различными респираторными инфекциями у детей служит ведущим фактором, определяющим осложненное течение и неблагоприятные исходы заболевания.

Цель исследования. Анализ клинико-иммунологических особенностей сочетанного течения коклюша и риновирусной инфекции. Характеристика детей и методы исследования. Под наблюдением находились 20 больных, среди которых 10 (50%) детей были в возрасте до 1 года, 5 (25%) — 1–3 лет, 3 (15%) — 4–6 лет, 2 (10%) — 7–14 лет.

Результаты. Присоединение риновирусной инфекции отмечалось преимущественно на 1–2-й неделе болезни — у 18 (90%) детей. Бронхиты развились у 11 (55%) детей, пневмонии — у 4 (20%). При оценке субпопуляционного состава лимфоцитов обращало внимание низкое содержание NK-клеток у 82,4% больных. Цитокиновый профиль характеризовался низким уровнем продукции интерферона-гамма и интерферона-альфа — у 94,4 и 61,1% больных соответственно.

Заключение. Сочетание коклюша и риновирусной инфекции у детей способствует негладкому течению заболевания, частому развитию бронхолегочных осложнений. Иммунологические исследования выявили изменения в субпопуляционном составе лимфоцитов и цитокиновом профиле иммунного ответа.

**Ключевые слова:** дети, коклюш, риновирус, кашель, лимфоциты, цитокины.

**Для цитирования:** Попова О.П., Бляхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В., Драчева Н.А., Вартамян Р.В., Бунин С.В. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и риновирусной инфекции у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(5): 82–87. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-82-87

The association of pertussis with various respiratory infections in children is the leading factor determining the complicated course and unfavorable outcome of the disease.

**Objective.** To analyze clinical and immunological features of the combined course of pertussis and rhinovirus infection.

**Children characteristics and research methods.** The authors observed 20 patients: 10 (50%) children were under the age of 1 year, 5 (25%) children of 1–3 years old, 3 (15%) children of 4–6 years, 2 (10%) children of 7–14 years old.

**Results.** The rhinovirus infection developed mainly at 1–2 weeks of illness in 18 (90%) children. Bronchitis developed in 11 (55%) children, pneumonia — in 4 (20%). Special attention was drawn to the low content of NK cells in 82.4% of patients when assessing the subpopulation composition of lymphocytes. The cytokine profile was characterized by a low level of interferon-gamma and interferon-alpha production — in 94.4 and 61.1% of patients, respectively.

**Conclusion.** The combination of pertussis and rhinovirus infection in children contributes to the uneven course of the disease, the frequent development of bronchopulmonary complications.

**Key words:** children, pertussis, rhinovirus, coughing, lymphocytes, cytokines.

**For citation:** Popova O.P., Blyakher M.S., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Kapustin I.V., Dracheva N.A., Vartanyan R.V., Bunin S.V. Clinical and immunological features of the combined course of pertussis and rhinovirus infection in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2021; 66:(5): 82–87 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-5-82-87

Проблема микст-инфекции при коклюше, согласно многолетним наблюдениям, не теряет своей остроты. Частое сочетание коклюша с различными респираторными инфекциями служит ведущим фактором, определяющим осложненное течение и неблагоприятные исходы заболевания [1–3].

Наибольшую долю (по данным отдельных авторов, 44,5–60%) составляют больные коклюшем в ассоциации с острой респираторной вирусной инфекцией различной этиологии. Описаны клинические особенности коклюша при сочетании с гриппом, риносинтициальной, аденовирусной и парагриппозной

инфекциями [4–7]. Введение современных методов диагностики с применением генно-инженерных технологий в последние годы расширило возможности определения этиологии сопутствующих вирусных инфекций. К ним относятся рино-, метапневмо-, боко-, коронавирусы, об увеличении удельного веса которых в структуре острой респираторной вирусной инфекции свидетельствуют данные различных авторов [8–12]. Вместе с тем влияние этих инфекционных агентов на течение коклюша не изучено.

Риновирус, согласно мнению исследователей, — наиболее распространенный респираторный вирус у детей с заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей. У детей раннего возраста острая респираторная вирусная инфекция риновирусной этиологии протекает тяжелее, чем у взрослых, из-за более выраженных катаральных явлений и частого поражения нижних отделов дыхательной системы. У больных с внебольничными пневмониями часто выделяют именно риновирусы: их обнаруживали от 6 до 70% от всей исследуемой массы вирусов. По данным ряда исследований, риновирусы имеются у 9% детей с бронхиолитом [13–16]. Присоединение к коклюшу риновирусной инфекции выявляют у 25% детей не старше 5 лет и почти в 50% всех случаев микст-инфекции у детей младше 6 мес [17, 18].

© Коллектив авторов, 2021

**Адрес для корреспонденции:** Попова Ольга Петровна — д.м.н., проф. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного последилового образования; вед. науч. сотр. отдела иммунологии Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, ORCID: 0000-0002-1772-5978  
Бляхер Мария Сергеевна — д.м.н., проф., рук. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, ORCID: 0000-0003-3480-6873

Федорова Ирина Михайловна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, ORCID: 0000-0002-0335-2752

Котелева Светлана Игоревна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, ORCID: 0000-0003-1878-2234

Капустин Иван Всеволодович — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории по изучению клеточных и молекулярных основ иммунитета Московского научно-исследовательского института микробиологии и эпидемиологии им. Г.Н. Габричевского, ORCID: 0000-0001-6191-260X  
125212 Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10

Драчева Наталья Алексеевна — асп. кафедры детских инфекционных болезней Российской медицинской академии непрерывного последилового образования, ORCID: 0000-0002-7557-2236  
e-mail: tan1809@mail.ru

125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Вартанян Раиса Викторовна — к.м.н., вед. науч. сотр. лаборатории острых респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарственных препаратов Научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи, ORCID: 0000-0003-1656-3716

123098 Москва, ул. Гамалеи, д. 16

Бунин Сергей Валерьевич — зав. 3-м педиатрическим отделением Инфекционной клинической больницы №1

125367 Москва, Волоколамское шоссе, д. 63

Разнонаправленный характер иммунного ответа при острой респираторной вирусной инфекции различной этиологии диктует необходимость анализа характера иммунологических нарушений в зависимости от вариантов микст-инфекции при коклюше [19, 20]. Исследования по клинико-иммунологическим сопоставлениям при ассоциации коклюша с риновирусной инфекцией не проводились.

**Цель работы:** изучение клинико-иммунологических особенностей коклюша при ассоциации с риновирусной инфекцией у детей.

## Характеристика детей и методы исследования

Под наблюдением находились 20 больных коклюшем, госпитализированных в специализированное отделение ГБУЗ «ИКБ №1» ДЗ Москвы в 2018–2019 гг. Возрастная структура представлена следующим образом: детей младше 1 года было 10 (50%), в возрасте 1–3 лет — 5 (25%), 4–6 лет — 3 (15%), 7–14 лет — 2 (10%). При анализе прививочного анамнеза установлено, что 18 (90%) детей не были привиты против коклюша, 1 ребенок вакцинирован трехкратно до 1 года, еще 1 — однократно АКДС-препаратом.

Для верификации коклюша были применены метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) и серологическая диагностика (иммуоферментный анализ) с использованием тест-системы Ridascreen/Bordetella pertussis (R-biofarm AMG, Германия), позволяющей выявить антитела классов IgM, IgG, IgA к коклюшному токсину и филаментозному гемагглютиниру. Диагностика риновирусной инфекции основывалась на клинических данных и результатах исследований слизи из носоглотки методом ПЦР, которые проводились в лаборатории ИКБ №1 и в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи». Выделение нуклеиновых кислот осуществляли с использованием коммерческой тест-системы Рибо-преп («Ампли-Сенс», Москва). Амплификацию с гибридационно-флюоресцентной детекцией в реальном времени проводили с тест-системами Ампли Сенс-ОРВИ-FL (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва).

Иммунологические исследования проведены в ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского и включали анализ клеточного звена и цитокинового профиля иммунного ответа. Иммуофенотипирование лимфоцитов выполнено методом проточной цитометрии с целью определения основных субпопуляций лимфоцитов (Т-, В-, NK-клеток, Т-хелперов, цитолитических Т-клеток и активированных Т-лимфоцитов CD3+CD8+CD69+, CD3+CD8+CD38+, CD3+HLADR+).

Оценка функционирования цитокиновой сети у больных в настоящей работе основывается на изучении способности клеток их крови продуцировать *in vitro* следующие цитокины: провоспалительные — интерферон- $\gamma$ , интерлейкины (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8) и противовоспалительные — ИЛ-4, ИЛ-10.

Культивирование клеток цельной крови с индукторами осуществляли при температуре 37 °С в атмосфере с 5% содержанием CO<sub>2</sub> в круглодонном 96-луночном планшете для культуральной работы. В целях стимуляции продукции ИФН-γ и ИЛ-10 использовали фитогемагглютинин (72 ч инкубации), для ИЛ-6, ИЛ-8 — липополисахарид (24 ч инкубации), а для ИЛ-2 и ИЛ-4 — форболмиристейт ацетат с иономицином (48 ч инкубации).

Определение концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИФН-γ, фактора некроза опухоли альфа в культуральных супернатантах проводили методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем и по инструкциям фирм «Цитокин» (Россия) и «Вектор-Бест» (Россия). Параметры функционирования цитокиновой сети больных коклюшем сравнивали с показателями здоровых детей.

Для определения статистической достоверности полученных данных использовали критерий *t* Стьюдента и непараметрический критерий Манна—Уитни.

## Результаты и обсуждение

Анализ клинических особенностей показал, что при сочетании коклюша с риновирусной инфекцией сохранялся характерный для него симптомокомплекс. Выраженность отдельных симптомов соответствовала среднетяжелой форме коклюша у 19 (95%) наблюдаемых больных, а у одного ребенка заболевание протекало в тяжелой форме. Сроки заболевания на момент поступления в стационар соответствовали концу 2-й недели — 3-й неделе у 10 (50±11,2%) больных, 4-й неделе — у 8 (40±10,9%) детей, 5-й неделе — у 2 (10±6,7%).

В результате тщательного анализа анамнеза заболевания установлено, что присоединение риновирусной инфекции к течению коклюша отмечалось с 1-й недели болезни у 8 (40±10,9%) детей, со 2-й — у 10 (50±11,2%). Единичными были случаи, соответствовавшие 3-й и 4-й неделям болезни. Сочетанное течение коклюша с риновирусной инфекцией сопровождалось повышением температуры тела до 38–39 °С у 6 (30±10,2%) детей, выше 39 °С — у 1 (5,0±4,9%). Субфебрильная температура наблюдалась у 4 (20,0±8,9%) больных, а у 9 (45,9±11,1%) пациентов была нормальной. Катаральный синдром был представлен явлениями ринита у всех детей, причем у 15 (75,0±9,7%) в виде слизистых выделений, а у 5 (25,0±9,7%) — заложенности носа. При объективном осмотре у всех больных выявлена гиперемия в зеве различной степени выраженности: умеренная — у 14 (70±10,2%), яркая — у 6 (30±10,2%). Реакции периферических лимфатических узлов в наших наблюдениях не отмечено. Обращало внимание, что катаральный синдром сохранялся длительно, затрудняя диагностику коклюша и при типичном его течении, служа причиной поступления 50% больных в более поздние сроки заболевания.

Клиническими примерами могут служить истории болезни ребенка Т., 9 мес и его брата И., 5 лет, которые находились на стационарном лечении с 11.02.19 по 16.02.19

**Клинический случай 1.** Из анамнеза известно, что ребенок Т., 9 мес, не привитый против коклюша (отказ родителей), заболел 20.01.19, когда появились насморк, редкий кашель. Наблюдался педиатром с диагнозом: острая респираторная вирусная инфекция, получал симптоматическую терапию, но кашель усиливался. С 28.01.19 отмечался приступообразный кашель, больше ночью, иногда со рвотой, с тенденцией к учащению приступов. Повторно осмотрен педиатром, к лечению добавлен супракс. Наряду с этим с учетом эпидемиологической ситуации в семье (у брата 5 лет, тоже не привитого против коклюша, отмечался длительный кашель более 3 нед) педиатром рекомендовано обследование для выявления коклюша методом ПЦР. В результате у обоих детей был выделен фрагмент генома *Bordetella pertussis*. Для дальнейшего лечения дети были направлены в ИКБ №1 с диагнозом: коклюш. При поступлении у ребенка 9 мес обращали внимание частые (до 16–19 раз в сутки) приступы кашля с выраженной гиперемией лица. Ребенок вялый, аппетит снижен. Объективно: необильные слизистые выделения из носа, умеренная гиперемия в зеве. В легких жесткое дыхание. Со 2-го дня пребывания в стационаре отмечались подъемы температуры тела до субфебрильной, изменилась аускультативная картина в легких, свидетельствующая о развитии обструктивного синдрома. При рентгенологическом исследовании 12.02.19 очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Общий анализ крови от 11.02.19: гемоглобин 128 г/л, лейкоциты 28,1 тыс., с/я — 20%, лимфоциты — 70%, моноциты — 8%, эозинофилы — 2%, СОЭ 10 мм/ч. При исследовании слизи из носоглотки методом ПЦР выделен антиген риновируса. В результате обследования методом иммуноферментного анализа выявлены специфические антитела к коклюшным антигенам: IgM — 8, IgG — 58, IgA — 7 ед/мл, что подтверждало сочетанное течение коклюша с риновирусной инфекцией. Комплекс терапии включал паглюферал-1, ингаляции с пульмикортом, бутамирата цитрат, кислородотерапию, капли в нос. На фоне терапии самочувствие улучшилось, приступы кашля стали реже и короче. С клиническим улучшением по настоянию мамы ребенок выписан на амбулаторное долечивание.

У брата мальчика, 5 лет, также выделен антиген риновируса методом ПЦР, а при серологическом исследовании выявлены специфические антитела к коклюшным антигенам: IgM — 25, IgG — 60, IgA — 16 ед/мл. Клинико-рентгенологическая картина свидетельствовала о течении среднетяжелой формы коклюша в ассоциации с риновирусной инфекцией, также осложненной бронхитом.

Представленные истории болезни демонстрируют семейный очаг коклюша в сочетании с риновирусной инфекцией, с осложненным течением. Необходимо отметить, что сопутствующая инфекция послужила причиной несвоевременной диагностики коклюша при наличии его характерного симптомокомплекса.

Как показали наши наблюдения, при сочетанном течении коклюша с риновирусной инфекцией удельный вес больных с бронхолегочными осложнениями был достаточно высоким. Так, у 11 ( $55,0 \pm 11,1\%$ ) детей развивались бронхиты, среди которых преобладали дети младшего возраста: 4 детей младше 1 года, 5 детей — в возрасте 1–3 лет, а 2 — в возрасте 5 лет. У 3 больных младше 1 года бронхит протекал с обструктивным синдромом. В группе пациентов с бронхитами микст-инфекция коклюша, наряду с риновирусом, у 1 ребенка сочеталась с метапневмовирусом, у второго — с коронавирусом.

Пневмонии осложняли течение микст-инфекции коклюша с риновирусной инфекцией у 4 ( $20,0 \pm 8,9\%$ ) больных, среди которых 2 в возрасте 1 года 2 мес, 1 ребенок — 2 лет 11 мес и 1 ребенок — 9 лет. Рентгенологическая картина в 2 случаях свидетельствовала о развитии левосторонней пневмонии (в 1 — нижне-долевой, в 1 — сегментарной), в другом — правосторонней полисегментарной, а в третьем — двусторонней. Особенности в их течении нами не выявлены. У всех больных пневмония протекала в среднетяжелой форме, с положительной клинико-рентгенологической, динамикой лабораторных показателей на фоне комплексной терапии коклюша, дополненной парентеральным введением антибиотиков.

**Клинический пример 2.** Ребенок Р., 2 года 11 мес. Находилась на стационарном лечении с 27.09.19 по 10.10.19 с диагнозом: коклюш, среднетяжелая форма. Риновирусная инфекция. Левосторонняя очаговая пневмония в нижней доле. Из анамнеза заболевания известно, что заболела 5.09.19, когда появился кашель, 6.09.19 — насморк. На фоне самостоятельного симптоматического лечения (капли в нос, отвар ромашки) кашель усиливался, с 11.09.19 приобрел приступообразный характер. Осмотрена педиатром, установлен диагноз: острая респираторная вирусная инфекция, рекомендованы бутамират цитрат, виферон-1. С 18.09.19 после повторного осмотра в связи с отсутствием положительной динамики назначен вильпрофен, но сохранялся мучительный кашель, в связи с чем направлена на стационарное лечение.

При поступлении в стационар 27.09.19 обращал внимание приступообразный кашель, до 10–15 раз в сутки (со слов мамы), с выраженной гиперемией лица. Приступы при этом в последние дни были продолжительными. Девочка была вялой, сонливой. При объективном осмотре отмечались гиперемия в зеве, затруднение носового дыхания, в легких жесткое дыхание. В приемном покое проведено рентгенографическое обследование, в результате чего выявлена

левосторонняя очаговая пневмония в нижней доле. Таким образом, клинико-anamnestические данные, результаты осмотра и рентгенографического исследования позволили судить о течении среднетяжелой формы коклюша в сочетании с острой респираторной вирусной инфекцией, осложненной пневмонией.

При обследовании в анализе крови, несмотря на поздние сроки поступления, сохранялись изменения, характерные для больных коклюшем (общий анализ крови от 27.09.19: гемоглобин 117 г/л, лейкоциты 20,1 тыс., с/я — 30%, лимфоциты — 52%, моноциты — 9%, эозинофилы — 9%, СОЭ — 10 мм/ч). При исследовании слизи из носоглотки методом ПЦР выделен антиген риновируса. В результате обследования методом ИФА выявлены специфические антитела к коклюшным антигенам: IgM — 70, IgG — 80, IgA — 35 ед/мл.

На фоне комплексной терапии (цефтриаксон внутримышечно, амброксол, паглюферал-1, аципол) состояние улучшилось. На рентгенограмме грудной клетки от 4.10.19 выявлено полное восстановление прозрачности слева. В общем анализе крови от 2.10.19: гемоглобин 131 г/л, лейкоциты 12,6 тыс., п/я — 2%, с/я — 22%, лимфоциты — 72%, моноциты — 3%, эозинофилы — 1%, СОЭ — 4 мм/ч. В удовлетворительном состоянии девочка выписана домой.

В целом гематологические показатели при микст-инфекции коклюша с риновирусной инфекцией были характерны для основного заболевания у всех больных. Так, у 18 ( $90,0 \pm 6,7\%$ ) из них отмечался лейкоцитоз, у 16 ( $80,0 \pm 8,9\%$ ) — лимфоцитоз. Клинический диагноз был подтвержден лабораторными тестами: методом ПЦР у 8 ( $40,0 \pm 10,9\%$ ) детей, иммуноферментным анализом — у 12 ( $60,0 \pm 10,9\%$ ).

С целью оценки особенностей клеточного звена иммунного ответа проведен анализ субпопуляционного состава лимфоцитов. Установлено, что у 7 ( $41,2 \pm 11,9\%$ ) детей уровень Т-хелперов (CD3+CD4+) был ниже возрастной нормы, а у 10 ( $58,8 \pm 11,9\%$ ) находился в пределах нормы. Содержание цитотоксических лимфоцитов (CD3+CD8+) находилось в пределах нормальных показателей у большинства больных — 12 ( $70,6 \pm 11,0\%$ ) детей, у 4 ( $23,5 \pm 11,0\%$ ) было повышено, лишь у 1 ( $5,9 \pm 5,7\%$ ) ребенка понижено. Этими показателями было обусловлено преобладание детей с нормальным соотношением CD4/CD8, отмеченным у 12 ( $70,6 \pm 11,0\%$ ) больных, лишь у 5 ( $29,4 \pm 11,0\%$ ) оно было ниже нормы. Содержание В-клеток (CD3-CD19+) превышало нормальные показатели у 12 ( $70,6 \pm 11,0\%$ ) детей, что согласовывалось со сроками обследования (преимущественно 3–4-я неделя заболевания), когда отмечается активация гуморального ответа. Ранее в наших публикациях мы указывали на характерное снижение количества NK-клеток (CD3-CD16+CD56+) у больных коклюшем при всех вариантах течения — как моно-, так и микст-инфекции [1]. Среди больных коклюшем в ассоциации



с риновирусной инфекцией содержание НК-клеток также было снижено у 14 ( $82,4 \pm 9,2\%$ ) детей, и лишь у 3 ( $17,6\%$ ) находилось в пределах нормы.

В связи с тем, что характер иммунного реагирования при инфекционном процессе в значительной мере определяется особенностями функционирования цитокиновой системы, представлял интерес анализ продукции отдельных цитокинов у больных коклюшем при сочетании с риновирусной инфекцией. В результате оценки продукции лимфоцитами провоспалительных цитокинов обращал внимание низкий уровень продукции как интерферона- $\gamma$ , так и интерферона- $\alpha$ . Особенно высоким был удельный вес детей с низким уровнем продукции интерферона- $\gamma$  — 17 ( $94,4 \pm 22,6\%$ ) больных, причем во всех возрастных группах. Крайне низкие показатели отмечались у больных на фоне микст-инфекции коклюша с риновирусной инфекцией с развитием бронхолегочных осложнений, находясь в пределах  $10\text{--}110$  пг/мл (норма  $4336 \pm 1361$  пг/мл). Необходимо отметить, что все эти больные были младше 1 года. Уровень интерферона- $\alpha$  был низким у 11 ( $61,1 \pm 11,5\%$ ) детей, а у 7 ( $38,9 \pm 11,5\%$ ) был выше возрастных норм ( $p > 0,05$ ).

Обращало внимание, что у 17 ( $94,5 \pm 22,6\%$ ) детей продукция ИЛ-8 превышала возрастную норму. Активация продукции этого цитокина была обусловлена, видимо, наличием воспалительных процессов в бронхолегочной системе у значительного числа пациентов при анализируемом варианте микст-инфекции. Считаем целесообразным напомнить, что при коклюше как моноинфекции продукция ИЛ-8 снижена за счет его ингибирования коклюшным токсином [5]. Характер продукции ИЛ-6 свидетельствовал, что у 11 ( $64,7 \pm 11,3\%$ ) детей показатели были выше возрастной нормы, у 3 ( $16,7 \pm 8,8\%$ ) соответствовала норме, а у 4 ( $22,2 \pm 9,8\%$ ) были ниже. Ввиду того, что в нашей работе больные преимущественно были обследованы на 3–4-й неделе болезни, активная продукция этого цитокина у большинства больных подтверждает его свойства как кофактора при дифференцировке В-лимфоцитов, необходимого

для этапа активации гуморального ответа в эти сроки у больных коклюшем. При оценке продукции ИЛ-1 $\beta$  установлено, что преобладали дети с показателями, превышающими возрастные нормы —  $58,3 \pm 11,6\%$ , а у  $41,7 \pm 11,6\%$  детей показатели были ниже нормы. Индуцированная продукция фактора некроза опухоли альфа была низкой у 13 ( $76,5 \pm 31,6\%$ ) детей, что характерно для больных коклюшем.

Анализ продукции противовоспалительных цитокинов показал, что содержание ИЛ-10 было повышено у 15 ( $83,3 \pm 8,8\%$ ) детей, у 2 ( $11,1 \pm 7,4\%$ ) находилось в пределах нормы, лишь у 1 ( $5,6 \pm 5,4\%$ ) было ниже нормы ( $p < 0,001$ ). Продукция ИЛ-4 у 7 ( $41,2 \pm 11,7\%$ ) детей была выше возрастной нормы, а у 10 ( $58,8 \pm 11,7\%$ ) — ниже нормы. Результаты исследований коррелируют с закономерностями цитокиновой регуляции при коклюше, представленными нами ранее и свидетельствовавшими, что начало периода спазматического кашля сопровождается активацией продукции противовоспалительных цитокинов, обеспечивающих специфический гуморальный ответ [17, 18].

## Заключение

Исследование показало, что сочетанное течение коклюша и риновирусной инфекции у детей способствует негладкому течению заболевания, частому развитию бронхолегочных осложнений, преимущественно бронхитов, которые у детей младше 1 года могут сопровождаться бронхообструктивным синдромом. В результате клинко-иммунологических сопоставлений установлено, что при данном варианте микст-инфекции в основном сохранялись закономерности, свойственные клеточному звену и цитокиновому профилю иммунного ответа у больных коклюшем. К наиболее характерным изменениям относятся низкое содержание НК-клеток и продукция интерферона- $\gamma$  и интерферона- $\alpha$ . Особенности продукции других цитокинов определялись сроками болезни и наличием бронхолегочных осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Попова О.П., Мазанкова Л.Н., Бляхер М.С., Скирда Т.А. Коклюш у детей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020; 64. [Popova O.P., Mazankova L.N., Blyakher M.S., Skirda T.A. Pertussis in children. Moscow: GEOTAR-Media, 2020; 64. (in Russ.)]
2. Бабаченко И.В. Коклюш у детей. Санкт-Петербург: Наука, 2014; 175. [Babachenko I.V. Pertussis in children. Sankt-Peterburg: Nauka, 2014; 175. (in Russ.)]
3. Краснов В.В., Ильяненок К.Ф., Павлович Л.Р., Кузмичева М.В. Коклюш у детей первого года жизни. Детские инфекции. 2018; 17(1): 12–17. [Krasnov V.V., Ilyanenk K.F., Pavlovich L.R., Kuzmicheva M.V. Pertussis in infants. Detskie infektsii 2018; 17(1): 12–17. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072-8107-2018-17-1-12-17
4. Попова О.П. Современные аспекты коклюша у детей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 184. [Popova O.P. Modern aspects of pertussis in children. Moscow: GEOTAR-Media, 2017; 184. (in Russ.)]
5. Васюнина А.В., Краснова Е.И., Панасенко Л.М. Коклюш у детей. Лечащий врач 2011; 10: 55–60. [Vasyunina A.V., Krasnova E.I., Panasenko L.M. Whooping cough in children. Attending physician. 2011; 10: 55–60. (in Russ.)]
6. Кокорева С.П., Илунина Л.М., Макарова А.В. Течение коклюша в современных условиях. Лечение и профилактика. 2018; 8(4): 31–35. [Kokoreva S.P., Ilunina L.M., Makarova A.V. Pertussis course in modern conditions. Lechenie i profilaktika 2018; 8(4): 31–35: 184. (in Russ.)]
7. Халунко Е.А. Клинико-эпидемиологические особенности коклюша в сочетании с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), у детей раннего возраста. Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева (Бишкек) 2011;

- 4: 77–80. [Khalupko E.A. Clinical and epidemiological features of pertussis in combination with acute respiratory viral infections in young children. Vestnik KGMA im. I.K. Akhunbaeva (Bishkek) 2011; 4: 77–80. (in Russ.)]
8. Николаева С.В., Хлыповка Ю.Н., Музыка А.Д., Усенко Д.В., Шабалина С.В., Медкова А.Ю., и др. Эволюция острых респираторных вирусных инфекций сочетанной этиологии у детей. РМЖ 2020; 12: 66–70. [Nikolaeva S.V., Khlypovka Yu.N., Muzyka A.D., Usenko D.V., Shabalina S.V., Medkova A.Yu. et al. Evolution of acute respiratory viral coinfections in children. RMZh 2020; 12: 66–70. (in Russ.)]
9. Исаева Е.И., Козулина И.С., Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Вартамян Р.В. Этиологическая структура заболеваемости ОРВИ у взрослых и детей. Инфекция и иммунитет. Материалы X съезда ВНПОЭМП, Москва, 12–13 апреля 2012 г. 2012; 2: 1–2: 396. [Isaeva E.I., Kozulina I.S., Kolobukhina L.V., Merkulova L.N., Vartanyan R.V. Etiological structure of acute respiratory illnesses in adults and children. Materialy X S'ezda VNPOEMP. Moskva, 2012: 396. (in Russ.)]
10. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф., Чешик С.Г., Вартамян Р.В., Яблонская К.П. Метапневмовирусная и бокавирусная респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей. Детские инфекции 2015; 14: (2): 5–11. [Harlamova F.S., Kladova O.V., Uchaykin V.F., Cheshik S.G., Vartanyan R.V., Yablonskaya K.P. Metapneumovirus and bocavirus respiratory infections in the structure of SARS in children. Detskie infektsii 2015; 14: (2): 5–11. (in Russ.)] DOI: 10.22627/2072-8107-2015-14-2-5-11
11. Каннер Е.В., Крутихина С.Б., Горелов А.В. Бокавирусная инфекция у детей на современном этапе. Обзор литературы. Медицинский Совет 2017; 5: 34–37. [Kanner E.V., Krutikhina S.B., Gorelov A.V. Bocavirus infection in children at current state. A literature review. Meditsinskiy sovet 2017; 5: 34–37. (in Russ.)] DOI: 10.21518/2079-701X-2017-5-34-37
12. Козулина И.С., Самсыгина Г.А., Исаева Е.И., Легкова Т.П., Шевченко Н.Н., Донин И.М., Павлов С.А. Бокавирус – новый инфекционный агент в этиологии острых респираторных заболеваний в детском возрасте. Педиатрия 2009; 88(6): 51–54. [Kozulina I.S., Samsygina G.A., Isaeva E.I., Legkova T.P., Shevchenko N.N., Donin I.M., Pavlov S.A. Bocavirus – new infectious agent in the etiology of acute respiratory diseases in children. Pediatriya 2009; 88: (6): 51–55. (in Russ.)]
13. Макарова А.В., Васильева О.В., Волкова А.А., Черкасова О.А. Риновирусная инфекция у детей. Прикладные информационные аспекты медицины. 2019; 22: (4): 8–11. [Makarova A.V., Vasilyeva O.V., Volkova A.A., Cherkasova O.A. Rhinovirus infection in children Prikladny'e informatsionny'e aspekty meditsiny 2019; 22: (4): 8–11. (in Russ.)]
14. Осидак Л.В. Острые респираторные вирусные инфекции: практическое руководство для врачей. СПб.: Информ-Мед, 2010; 216. [Osidak L.V. Acute respiratory infections in children and adolescents: a practical guide for doctors. Sankt-Peterburg- InformMed, 2010; 216. (in Russ.)]
15. Ferreira A., Williams Z., Donniger H., Schalkwyk E.M., Bardin P.G. Rhinovirus is associated with severe asthma exacerbations and raised nasal interleukin-12. Respiration. 2002; 69: 136–142. DOI: 10.1159/000056316
16. Midulla F., Scagnolari C., Bonci E., Pierangeli A., Antonelli G., De Angelis D. et al. Respiratory syncytial virus, human bocavirus and rhinovirus bronchiolitis in infants. Arch Dis Child 2010; 95: (1): 35–41. DOI: 10.1136/adc.2008.153361
17. Saiki-Macedo S., Valverde-Ezeta J., Cornejo-Tapia A., Castillo M.E., Petrozzi-Helasvuo V., Aguilar-Luis M.A. et al. Identification of viral and bacterial etiologic agents of the pertussis-like syndrome in children under 5 years old hospitalized. BMC Infect Dis 2019; 19(1): 75. DOI: 10.1186/s12879-019-3671-6
18. Frassanito A., Nenna R., Nicolai A., Pierangeli A., Tozzi A.E., Stefanelli P. et al. Infants hospitalized for Bordetella pertussis infection commonly have respiratory viral coinfections. BMC Infect Dis 2017; 17(1): 492. DOI: 10.1186/s12879-017-2567-6
19. Попова О.П., Скирда Т.А., Федорова И.М., Котелева С.И. Особенности специфического гуморального ответа и цитокиновой регуляции при коклюше у детей. Эпидемиология и инфекционные болезни 2015; 20(5): 42–48. [Popova O.P., Skirda T.A., Fedorova I.M., Koteleva S.I. Features of the specific humoral response and cytokine regulation in whooping cough in children. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni 2015; 20(5): 42–48. (in Russ.)]
20. Попова О.П., Бляхер М.С., Федорова И.М., Котелева С.И., Капустин И.В. Возрастные аспекты цитокинового профиля иммунного ответа при коклюше у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(3): 84–90. [Popova O.P., Blyakher M.S., Fedorova I.M., Koteleva S.I., Kapustin I.V. Age-related aspects of cytokine profile of immune response in children with pertussis. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii 2020; 65(3): 84–90. (in Russ.)] DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-3-84-90

Поступила: 27.01.21

Received on: 2021.01.27

# Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

# Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.