

# Особенности применения противокашлевой терапии при коклюше в педиатрической практике

Н.Н. Зверева<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-2699-0439, e-mail: zvereva\_nadezhda@mail.ru

М.А. Сайфуллин<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0003-1058-3193, e-mail: dr\_saifullin@mail.ru

<sup>1</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>2</sup> Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 18

## Резюме

Коклюш – острое высококонтагиозное инфекционное заболевание, основным проявлением которого является длительный приступообразный кашель. Несмотря на наличие вакцинации в национальном календаре вакцинопрофилактики, за последние 10 лет отмечено увеличение заболеваемости коклюшем как в России, так и в мире, что связывается как с отказом родителей от прививок, так и с использованием ацеллюлярной вакцины, индуцирующей ограниченный по времени иммунный ответ. В фазе спазматического кашля тяжесть состояния определяется частотой и интенсивностью кашлевых пароксизмов. На фоне кашля у детей младшего возраста могут развиваться апноэ и гипоксическая энцефалопатия, а у детей старшего возраста и подростков – неврозоподобные реакции, нарушение сна, энурез. Факторы вирулентности бактерий рода *Bordetella* известны, однако патогенез возникновения кашля при коклюше изучен недостаточно. Антибактериальная терапия ускоряет эрадикацию возбудителя, но практически не влияет на продолжительность симптомов. В связи с тяжелым течением коклюша детям первого года жизни часто требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии. Многие общепринятые методы лечения кашля (ингаляции, применение ацетилцистеина, карбоцистеина, кодеинсодержащих препаратов) ухудшают течение коклюша. В этой связи в терапии основное место занимает корректное лечение кашля. В статье приводится обзор основных патогенетических концепций кашля и подходы к терапии: в период навязчивого спазматического кашля для уменьшения частоты и интенсивности кашля рекомендовано применение противокашлевого препарата центрального действия бутамирата, кислородотерапия, отказ от проведения инвазивной ИВЛ при возникающих апноэ и своевременная реабилитация ребенка.

**Ключевые слова:** коклюш, дети, кашель, апноэ, бутамират

**Для цитирования:** Зверева Н.Н., Сайфуллин М.А. Особенности применения противокашлевой терапии при коклюше в педиатрической практике. *Медицинский совет*. 2020;(18):42–47. doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-42-47.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

# Features of antitussive therapy in whooping cough in pediatric practice

Nadezda N. Zvereva<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0003-2699-0439, e-mail: zvereva\_nadezhda@mail.ru

Mukhammad A. Saifullin<sup>1,2</sup>, ORCID: 0000-0003-1058-3193, e-mail: dr\_saifullin@mail.ru

<sup>1</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

<sup>2</sup> Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology; 18, Gamaleya St., Moscow, 123098, Russia

## Abstract

Whooping cough is an acute highly contagious infectious disease, the main manifestation of which is a prolonged paroxysmal cough. Despite the availability of the vaccine, over the past 10 years there has been an increase in the incidence of pertussis in both Russia and the world, which is associated both with the refusal of the parents to vaccinate and with the use of the acellular vaccine that induces a time-limited immune response. In the phase of spasmodic cough, the severity of the condition is determined by the frequency and intensity of cough paroxysms. Against the background of coughing, young children may develop apnea and hypoxic encephalopathy, and older children and adolescents may develop neurosis-like reactions, sleep disturbance, enuresis. Virulence factors for bacteria of the genus *Bordetella* are known, but the pathogenesis of coughing with whooping cough has not been adequately studied. Antibacterial therapy accelerates the eradication of the pathogen, but practically does not affect the duration of symptoms. Due to the severe course of whooping cough, children in the first year of life often require hospitalization in the intensive care unit. Many common methods of treating cough (inhalation therapy, the use of acetylcysteine, carbocysteine, codeine-containing drugs) worsen the course of disease. In this regard, the main place in therapy is the correct treatment of cough. The article provides an overview of the main pathogenetic concepts of coughing and approaches to therapy: during the period of an obsessive spasmodic cough, to reduce the frequency and intensity of coughing, it is recommended to use an antitussive drug with a central effect of butamirate, oxygen therapy, refuse to perform invasive ventilation methods when child has apnea, and rapid rehabilitation of the children.

**Keywords:** whooping cough, *Bordetella*, children, pertussis, apnea, butamirate

**For citation:** Zvereva N.N., Saifullin M.A. Features of antitussive therapy in whooping cough in pediatric practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2020;(18):42–47. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-18-42-47.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## ВВЕДЕНИЕ

Коклюш (*whooping cough*, 100-дневный кашель) – острое инфекционное заболевание, вызываемое бактериями рода *Bordetella*. Для коклюша характерны длительный спазматический кашель, поражение дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем. В распространении инфекции задействован аэрозольный механизм, реализующийся воздушно-капельным путем<sup>1</sup>. Возбудитель коклюша – *Bordetella pertussis* выделена в 1906 г. бельгийскими учеными J. Bordet и O. Gengou. *B. pertussis* считается облигатным антропонозом [1], хотя в эксперименте удавалось получить острую инфекцию *B. pertussis* у приматов [2]. В последующем отдельно была идентифицирована морфологически и генетически сходная *B. parapertussis* и вызывающая коклюшеподобное заболевание у животных *B. bronchiseptica* [3]. В России выделяют две нозологические формы – коклюш и паракоклюш, тогда как в международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) рассматриваются коклюш, вызванный *B. pertussis* (A37.0), коклюш, вызванный *B. parapertussis* (B37.1), коклюш, вызванный другой бордетеллой (B37.8), и коклюш неуточненный (B37.9)<sup>2</sup>.

Традиционно коклюш рассматривается как вакциноуправляемая инфекция: специфическая профилактика коклюша предусмотрена национальным календарем вакцинопрофилактики РФ и включает в себя три введения АКДС-вакцины на первом году жизни с последующей ревакцинацией через 1 год. В связи с реактогенностью цельноклеточной коклюшной вакцины у детей старше 4 лет и взрослых вакцинация и ревакцинация против коклюша в национальном календаре не предусмотрены<sup>3</sup>. Однако, по мнению В.К. Таточенко, уровень охвата вакцинацией против коклюша на текущий момент недостаточен, т. к. часть родителей уклоняется от введения вакцины АКДС, считающейся среди родителей и педиатров наиболее реактогенной [4]. С другой стороны, ацеллюлярные вакцины индуцируют ограниченный во времени иммунный ответ, который постепенно угасает [5]. Снижение иммунитета приводит к повышению заболеваемости коклюшем подростков и взрослых, становящихся источником заболевания для неиммунизированных младенцев [4]. Опыт использования ацеллюлярных вакцин позволил расширить возрастные границы для специфической вакцинации. В настоящее время в ряде стран проводится вакцинация беременных после 20-й нед. гестации с целью предотвращения коклюша у младенцев как у самой уязвимой группы [6, 7]. В ноябре 2019 г. в московский региональный календарь введена дополнительная вакцинация ацеллюлярной

вакциной в возрасте 6 лет<sup>4</sup>. Принятые меры, вероятно, позволят снизить заболеваемость в течение ближайших нескольких лет, значительно увеличившуюся в течение последнего десятилетия и остающуюся высокой как в России, так и в мире [1, 3, 4, 7, 8].

На территории РФ порядок и стандарты оказания медицинской помощи детям, больным коклюшем, регламентированы рядом нормативных документов, на основании которых группой экспертов в 2013 г. созданы клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям, больным коклюшем, пересматриваемые каждые 3 года (последний актуальный пересмотр – в 2019 г.)<sup>5</sup>.

## ПАТОГЕНЕЗ КАШЛЯ ПРИ КОКЛЮШЕ

*Bordetella spp.* производит много факторов вирулентности, из которых в возникновении кашля наиболее значимыми общепризнаны коклюшный токсин (КТ), трахеальный цитотоксин (ТЦТ), дерматонекротический токсин<sup>6</sup> [1, 9]. Выраженность симптомов зависит от ряда факторов, в т. ч. от возраста пациента, силы иммунного ответа и степени бактериальной колонизации. ТЦТ способствует прямому повреждению эпителиоцитов дыхательных путей с нарушением мукоцилиарного клиренса. Это приводит к скоплению секрета в просвете трахеобронхиального дерева и раздражению кашлевых рецепторов. При тяжелом коклюше у детей бактерии колонизируют нижние дыхательные пути и вызывают некротический бронхит, диффузное альвеолярное повреждение, внутриальвеолярное кровоизлияние, отек, лимфангиэктазию, пневмонию и тромбоз сосудов [10]. Легочная гипертензия развивается как косвенный эффект КТ – лимфоцитарного лейкоцитоза, при котором общее количество лейкоцитов может превышать 100 тыс/мкл. При таких показателях происходит агрегация лимфоцитов в легочной сосудистой системе, что приводит к увеличению гемодинамического сопротивления [11]. В отечественных источниках ранее находила поддержку гипотеза доминантного очага (формирования в кашлевом центре активного центра, запускающего кашлевой пароксизм)<sup>7</sup>. Однако в доступных источниках с глубиной поиска 10 лет в библиотеке PubMed упоминания о доминантном фокусе при коклюше не обнаружено. Наиболее распространенное предположение, что ТЦТ-опосредованное повреждение эпителия способствует характерному кашлю при коклюше. Однако проверке данной гипотезы мешает отсутствие соответствующих моделей на животных: в российском исследовании экспериментальное заражение приматов приводило к развитию всех клинико-лабораторных признаков острой инфекции, за исключением специфического кашля [2]. Таким образом, вклад ТЦТ в патогенез коклюша у чело-

<sup>1</sup> Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.2.3162-14. Профилактика коклюша. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/499084787> от 16.12.2019; Клинические рекомендации. Коклюш у детей. Год пересмотра – 2019. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/81b423f4-54db-46be-ab61-eba09a97e09f.pdf>.

<sup>2</sup> Клинические рекомендации. Коклюш у детей. Год пересмотра – 2019. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/81b423f4-54db-46be-ab61-eba09a97e09f.pdf>.

<sup>3</sup> Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

<sup>4</sup> Приказ от 18 ноября 2019 г. №975 «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

<sup>5</sup> Клинические рекомендации. Коклюш у детей. Год пересмотра – 2019. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/81b423f4-54db-46be-ab61-eba09a97e09f.pdf>.

<sup>6</sup> Там же.

<sup>7</sup> Там же.

века также остается неясным. Самой яркой иллюстрацией нашего непонимания патогенеза кашля при коклюше служит цитата J.A. Melvin et al., сделанная в конце глубокого литературного обзора: «Мы до сих пор не знаем, почему инфекция заставляет людей кашлять!» [9].

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА КОКЛЮША

Традиционно в течении коклюша выделяют три стадии: продромальный, спазматического кашля и обратного развития [1]. Продромальный период характеризуется появлением подкашливания на фоне нормальной температуры тела с нарастанием кашля в последующие дни. Появление патогномичных для коклюша пароксизмов кашля определяет переход заболевания в спазматический период. При стертых формах коклюша спазматический кашель может не возникать. Диагноз у таких больных можно поставить только на основании эпидемических и лабораторных данных. С другой стороны, дети, больные стертыми формами, представляют самый большой эпидемический потенциал, сохраняя активный образ жизни и продолжая посещать детские учреждения.

Короткий продромальный период служит признаком тяжелого течения коклюша. Тяжесть течения коклюша определяется частотой и выраженностью кашлевых пароксизмов, наличием или отсутствием апноэ, возникающего на фоне кашля в период спазматического кашля<sup>8</sup> [1, 10]. Пароксизмы увеличиваются по частоте в течение первых 1–2 нед. со стабилизацией на 2–3-й нед. с постепенным снижением после этого. Коклюшный пароксизм возникает внезапно, может быть спровоцирован смехом, плачем, приемом пищи. Наиболее характерно возникновение кашля ночью, во сне. На фоне кашля у ребенка часто возникает рвота [10]. Развитие кашля при надавливании на корень языка может быть использовано в качестве диагностического теста педиатром во время проведения фарингоскопии. При многократных приступах кашля рвота приводит к эксикозу и потере массы тела у ребенка, а высокая нагрузка на дыхательную мускулатуру приводит к ее переутомлению со снижением эффективности кашля и развитием дыхательной недостаточности.

Осложнения коклюша, наиболее частыми из которых являются апноэ и пневмония, могут встречаться в любом возрасте, но общепризнано, что наиболее подверженная осложнениям группа – дети первого года жизни, у которых на фоне коклюша могут развиваться пневмония, гипоксическая энцефалопатия. У младенцев коклюш может часто сопровождаться ко-инфекцией другими респираторными патогенами [8]. У детей старшего возраста на фоне кашля могут развиваться бессонница, потеря массы тела, недержание мочи [12].

<sup>8</sup> Клинические рекомендации. Коклюш у детей. год пересмотра – 2019. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/81b423f4-54db-46be-ab61-eba09a97e09f.pdf>.

## ОСНОВНЫЕ ОШИБКИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ

Назначение антигистаминных препаратов теоретически было обосновано угнетающим воздействием данных препаратов на гистаминовые рецепторы трахеи и бронхов. Однако из-за антихолинергического эффекта происходит и изменение вязкости мокроты, приводящее к ухудшению ее эвакуации [1]. Кроме того, в рандомизированном клиническом исследовании было доказано, что применение дифенгидрамина не приводило к уменьшению продолжительности заболевания [13].

Ингаляционное применение холиноблокаторов также приводит к загустеванию мокроты. Кроме того, раздражающее действие ингаляционного аэрозоля приводит к усилению частоты и интенсивности кашля. Ингаляционное применение  $\beta$ -адреномиметиков (сальбутамола) также не приводило к сокращению частоты пароксизмов [13]. В связи с возможным усилением кашля нежелательна небулайзерная терапия с применением других веществ (хлорид натрия 0,9%, гидрокарбонат натрия и т. д.).

Ранее применяемый для подавления активности кашлевого центра фенобарбитал с 2013 г. включен в перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации<sup>9</sup>, в связи с чем его применение стало практически невозможным и рекомендовано лишь при тяжелых формах коклюша<sup>10</sup>.

Необоснованно назначение кодеин-содержащих противокашлевых препаратов. И хотя кодеин, включенный в перечень наркотических средств, позже был из него выведен<sup>11</sup>, в настоящее время в педиатрической практике не применяется ввиду возрастных ограничений, вероятного привыкания, а также наличия более безопасных препаратов с сопоставимым противокашлевым эффектом.

Одновременное использование противокашлевых препаратов и муколитиков приводит к избыточному скоплению секрета в просвете дыхательного тракта, в связи с чем целесообразно избегать подобной комбинации.

## ОСНОВНЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Основной целью лечения коклюша является эрадикация возбудителя, купирование приступов кашля, предупреждение развития осложнений или их лечение, в т. ч. угрожающих жизни (апноэ, коклюшная энцефалопатия, включающая гипоксический отек мозга и внутримозговые кровоизлияния)<sup>12</sup>. Антибактериальная терапия уменьшает колонизацию *B. pertussis* и контагиозность коклюша, что особенно актуально в ранние сроки заболевания, однако не влияет на выраженность и длительность

<sup>9</sup> Постановление Правительства РФ от 4 февраля 2013 г. №78 «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации».

<sup>10</sup> Клинические рекомендации. Коклюш у детей. Год пересмотра – 2019. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/81b423f4-54db-46be-ab61-eba09a97e09f.pdf>.

<sup>11</sup> Постановление Правительства Российской Федерации от 16 декабря 2013 г. №1159 г. «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации по вопросам, связанным с оборотом наркотических средств и психотропных веществ».

<sup>12</sup> Клинические рекомендации. Коклюш у детей. Год пересмотра – 2019. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/81b423f4-54db-46be-ab61-eba09a97e09f.pdf>.

симптомов заболевания (в частности, приступообразного судорожного кашля)<sup>13</sup>. Общеизвестна эффективность макролидных антибиотиков, позволяющих ослабить симптомы заболевания<sup>14</sup> [1, 3]. По мнению Р.Е. Kilgore, эффективность антибактериальной терапии зависит от стадии коклюша, однако лечение редко проводится достаточно рано, чтобы повлиять на течение заболевания [10].

В спазматической стадии антибактериальная терапия утрачивает свое приоритетное значение, и большее влияние на качество жизни имеет рациональная терапия кашля.

У детей первого года жизни в спазматическом периоде целесообразно раздробить питание на более частые приемы с уменьшением разового объема. Такой прием позволит избежать больших потерь съеденной пищи при возникновении рвоты.

Практика показала, что рациональная оксигенотерапия оказывает выраженное положительное влияние на течение коклюшной инфекции, проявляющееся в уменьшении частоты и тяжести приступов спазматического кашля [8]. При частых и длительных остановках дыхания дети должны переводиться в отделение реанимации. Многолетний опыт наблюдения за больными коклюшем показал, что для купирования апноэ не следует переводить больных коклюшем на пролонгированную ИВЛ.

Хотя в Кокрейновском обзоре не доказано влияние дексаметазона [13], многолетний опыт применения кортикостероидов, в частности гидрокортизона, при тяжелом коклюше сотрудниками МНИЭМ им. Г.Н. Габричевского показал его эффективность в виде уменьшения частоты и длительности пароксизмов кашля, апноэ при тяжелом коклюше [8].

Муколитические препараты назначаются при большом количестве густой мокроты. Разжижение мокроты сопровождается увеличением ее объема, в связи с чем из-за возможного эффекта «затопления» препараты данной группы с осторожностью назначают детям младшего возраста. В клинических рекомендациях представлена схема применения амброксола<sup>15</sup> [3]. Доза амброксола для детей до 2 лет составляет 15 мг/сут, но для детей первых месяцев жизни назначение амброксола в такой дозировке может привести к ухудшению состояния. Препараты на основе ацетилцистеина и карбоцистеина имеют возрастные ограничения и при коклюше не применяются.

При частых приступах, непродуктивном кашле используют противокашлевые препараты центрального действия, угнетающие кашлевой центр в продолговатом мозге и подавляющие кашлевой рефлекс. Предпочтение следует отдавать ненаркотическим противокашлевым средствам центрального действия. Препараты на основе глауцина и декстрометорфана в педиатрической практике не применяются, в т. ч. из-за возможного негативного влияния на ЦНС [14]. В этой связи противокашлевым пре-

паратом выбора у детей остается бутамират<sup>16</sup> [8, 15–17]. Бутамирата цитрат не является ни химически, ни фармакологически родственным с опиатами, но при этом обладает прямым влиянием на кашлевой центр. Бутамирата цитрат быстро гидролизует в плазме три активных метаболита, обладающих противокашлевым действием. Кроме того, он оказывает очень благоприятное воздействие, поскольку снижает сопротивление дыхательных путей, подавляя бронхоспазм и оказывая противовоспалительное действие. Он быстро всасывается после перорального приема, а его терапевтическая концентрация в плазме крови определяется через 5–10 мин после введения независимо от дозы. Все три метаболита связываются с белками плазмы крови, а затем выводятся почками, причем кислые метаболиты в основном в виде глюкуронатов [15].

Основным показанием для применения бутамирата при коклюше является частый непродуктивный кашель (многократные приступы кашля), а его прием направлен на снижение порога возбудимости кашлевого центра. В свою очередь, снижение частоты и интенсивности пароксизмов кашля приводят к уменьшению эпизодов рвоты, улучшению усвоения пищи.

Детям до 3 лет препарат назначается только в виде капель, с 3 до 6 лет – в виде сиропа, а детям школьного возраста можно назначать таблетированные препараты. Стоит обратить внимание на препараты, выпускаемые в различных формах: капли, сироп, таблетки. Дозировки бутамирата приведены в *табл.*

- **Таблица.** Дозировка бутамирата для детей\*
- **Table.** Paediatric butamirate dosing

	Капли 5 мг/мл	Сироп 0,8 мг/мл	Таблетки 20 мг
До 3 лет	2 мес. – 1 год 10 капель × 4 раза 1–3 года 15 капель × 4 раза	Противопоказан	Противопоказаны
3–6 лет	25 капель × 4 раза	10 мл × 3 раза	Противопоказаны
6–9 лет	25 капель × 4 раза	15 мл × 3 раза	20 мг × 2 раза
9–12 лет	Нецелесообразно	15 мл × 4 раза	20 мг × 2 раза
12+ лет	Нецелесообразно		20 мг × 3 раза

\* Используются дозировки из инструкций к препаратам, опубликованных на сайте Государственного регистра лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/>.

Противопоказаниями к приему бутамирата служат возраст до 2 мес., непереносимость компонентов препарата, в т. ч. непереносимость фруктозы. Побочные эффекты возникают редко (менее 1 на 1 000 случаев применения) в виде аллергической сыпи, сонливости, диспепсических расстройств.

Бутамират, как правило, совместим с другими медикаментами, за исключением одновременного назначения с

<sup>13</sup> Клинические рекомендации. Коклюш у детей. Год пересмотра – 2019. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/81b423f4-54db-46be-ab61-eba09a97e09f.pdf>.

<sup>14</sup> Там же.

<sup>15</sup> Там же.

<sup>16</sup> Там же.

отхаркивающими препаратами и муколитиками, в совокупности приводящими к накоплению секрета в бронхолегочном дереве и развитию дыхательной недостаточности.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи со сложившейся неблагоприятной эпидемической ситуацией вероятность встречи с ребенком, больным коклюшем, возрастает не только для педиатров и инфекционистов, а практически для любого врача. В настоящее время не разработано какого-либо вида терапии, способного оборвать течение заболевания, однако дифференцированный подход в зависимости от возраста и стадии заболевания может значительно облегчить состояние ребенка. Необходимо сфокусировать вни-

мание на том, что дети первого года жизни должны быть обязательно госпитализированы с целью кислородного обеспечения, а дети первых 3 мес. жизни – в отделение интенсивной терапии из-за угрозы развития апноэ. При частых изнуряющих пароксизмах кашля с целью снижения чувствительности порога возбуждения необходимо назначение ненаркотических противокашлевых препаратов, из которых предпочтительно применение бутамирата. При стабилизации состояния ребенка, отсутствии апноэ, цианоза лица во время кашля необходима ранняя реабилитация, и прежде всего прогулки на свежем воздухе, благотворность которых при коклюше до настоящего времени неоспорима.



Поступила / Received 02.08.2020

Поступила после рецензирования / Revised 20.08.2020

Принята в печать / Accepted 02.09.2020

## Список литературы

1. Грачева Н.М., Девяткин А.В., Петрова М.С., Борисова О.Ю., Скирда Т.А., Новикова Л.И. и др. Коклюш (клиника, диагностика, лечение). *Полуклиника*. 2016;(3):13–25. Режим доступа: [http://www.poliklin.ru/article2016\\_2\(1\)\\_13.php](http://www.poliklin.ru/article2016_2(1)_13.php).
2. Кубрава Д.Т., Медкова А.Ю., Синяшина Л.Н., Шевцова З.В., Матуа А.З., Конджария И.Г. и др. Экспериментальный коклюш у обезьян. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013;68(8):28–33. doi: 10.15690/vramn.v68i8.720.
3. Diavatopoulos D.A., Cummings C.A., Schouls L.M., Brinig M.M., Relman D.A., Mooi F.R. Bordetella pertussis, the Causative Agent of Whooping Cough, Evolved from a Distinct, Human-Associated Lineage of B. bronchiseptica. *PLOS Pathogens*. 2005;1(4):e45. doi: 10.1371/journal.ppat.0010045.
4. Таточенко В.К. Коклюш – неуправляемая инфекция. *Вопросы современной педиатрии*. 2014;13(2):78–82. doi: 10.15690/vsp.v13i2.975.
5. Plotkin S.A. The Pertussis Problem. *Clin Infect Dis*. 2014;58(6):830–833. doi: 10.1093/cid/cit934.
6. Böhm S., Röbl-Mathieu M., Scheele B., Wojcinski M., Wichmann O., Hellenbrand W. Influenza and pertussis vaccination during pregnancy – attitudes, practices and barriers in gynaecological practices in Germany. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):616. doi: 10.1186/s12913-019-4437-y.
7. Argondizo-Correia C., Rodrigues A.K.S., de Brito C.A. Neonatal Immunity to Bordetella pertussis Infection and Current Prevention Strategies. *J Immunol Res*. 2019;2019:7134168. doi: 10.1155/2019/7134168.
8. Попова О.П. Лечение коклюша у детей: взгляд клинициста. *Лечение и профилактика*. 2016;(4):45–53. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=27524344>.
9. Melvin J.A., Scheller E.V., Miller J.F., Cotter P.A. Bordetella pertussis pathogenesis: current and future challenges. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(4):274–288. doi: 10.1038/nrmicro3235.
10. Kilgore P.E., Salim A.M., Zervos M.J., Schmitt H.J. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):449–486. doi: 10.1128/CMR.00083-15.
11. Carbonetti N.H. Pertussis leukocytosis: mechanisms, clinical relevance and treatment. *Pathog Dis*. 2016;74(7):ftw087. doi: 10.1093/femspd/ftw087.
12. Cortese M.M., Bisgard K.M. Pertussis. In: Wallace R.B., Kohatsu N., Last J.M. (eds.) *Public Health & Preventive Medicine*. 15<sup>th</sup> ed. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008, pp. 111–114. Available at: [https://alraziuni.edu.ye/uploads/pdf/book1/nursing/Public%20Health%20and%20Preventive%20Medicine,%2015th%20ed%20\(2008\).pdf](https://alraziuni.edu.ye/uploads/pdf/book1/nursing/Public%20Health%20and%20Preventive%20Medicine,%2015th%20ed%20(2008).pdf).
13. Bettiol S., Wang K., Thompson M.J., Roberts N.W., Perera R., Heneghan C.J., Harnden A. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;16(5):CD0032572014. doi: 10.1002/14651858.CD003257.pub4.
14. Порсева Н.Ю., Солонина А.В., Ростова Н.Б. О проблемах и алгоритме выписывания рецептов на комбинированные лекарственные препараты, содержащие малые количества наркотических средств и психотропных веществ. *Пермский медицинский журнал*. 2018;35(2):59–67. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-problemah-i-algoritme-vypisyvaniya-retseptov-na-kombinirovannye-lekarstvennye-preparaty-soderzhaschie-malye-kolichestva> от 06.01.2020.
15. Радциг Е.Ю., Богомильский М.Р., Котова Е.Н., Пивнева Н.Д. Новые возможности симптоматической терапии кашля у детей. *Педиатрия*. 2012;91(6):111–116. Режим доступа: [https://pediatriajournal.ru/archive?show=326&section=3562&returnurl=%2Fauthors%2Fshow1683%2Fradtsig\\_E.YU.html](https://pediatriajournal.ru/archive?show=326&section=3562&returnurl=%2Fauthors%2Fshow1683%2Fradtsig_E.YU.html).
16. Делягин В.М. Кашель у детей – лечить или не лечить? *Медицинский совет*. 2018;(2):82–85. doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-82-85.
17. Колосова Н.Г., Шаталова Н.И. Противокашлевые препараты в практике педиатра. *Медицинский совет*. 2017;(9):76–79. doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-76-79.

## References

1. Gracheva N.M., Devyatkin A.V., Petrova M.S., Borisova O.Yu., Skirda T.A., Novikova L.I. et al. Whooping cough (clinic, diagnosis, treatment). *Poloklinika = Policlinic*. 2016;(3):13–25. (In Russ.) Available at: [http://www.poliklin.ru/article2016\\_2\(1\)\\_13.php](http://www.poliklin.ru/article2016_2(1)_13.php).
2. Kubrava D.T., Medkova A.Y., Sinyashina L.N., Shevtsova Z.A., Matus A.Z., Kondzariya I.G. et al. Experimental Whooping Cough of Nonhuman Primate. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013;68(8):28–33. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn.v68i8.720.
3. Diavatopoulos D.A., Cummings C.A., Schouls L.M., Brinig M.M., Relman D.A., Mooi F.R. Bordetella pertussis, the Causative Agent of Whooping Cough, Evolved from a Distinct, Human-Associated Lineage of B. bronchiseptica. *PLOS Pathogens*. 2005;1(4):e45. doi: 10.1371/journal.ppat.0010045.
4. Tatochenko V.K. Pertussis – Infection Not Under Complete Control. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics*. 2014;13(2):78–82. (In Russ.) doi: 10.15690/vsp.v13i2.975.
5. Plotkin S.A. The Pertussis Problem. *Clin Infect Dis*. 2014;58(6):830–833. doi: 10.1093/cid/cit934.
6. Böhm S., Röbl-Mathieu M., Scheele B., Wojcinski M., Wichmann O., Hellenbrand W. Influenza and pertussis vaccination during pregnancy – attitudes, practices and barriers in gynaecological practices in Germany. *BMC Health Serv Res*. 2019;19(1):616. doi: 10.1186/s12913-019-4437-y.
7. Argondizo-Correia C., Rodrigues A.K.S., de Brito C.A. Neonatal Immunity to Bordetella pertussis Infection and Current Prevention Strategies. *J Immunol Res*. 2019;2019:7134168. doi: 10.1155/2019/7134168.
8. Popova O.P. The treatment of whooping cough in children: view of clinician. *Lechenie i profilaktika = Treatment and Prevention*. 2016;4(20):45–53. (In Russ.) Available at: [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_27524344\\_40827309.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_27524344_40827309.pdf).
9. Melvin J.A., Scheller E.V., Miller J.F., Cotter P.A. Bordetella pertussis pathogenesis: current and future challenges. *Nat Rev Microbiol*. 2014;12(4):274–288. doi: 10.1038/nrmicro3235.
10. Kilgore P.E., Salim A.M., Zervos M.J., Schmitt H.J. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):449–486. doi: 10.1128/CMR.00083-15.
11. Carbonetti N.H. Pertussis leukocytosis: mechanisms, clinical relevance and treatment. *Pathog Dis*. 2016;74(7):ftw087. doi: 10.1093/femspd/ftw087.
12. Cortese M.M., Bisgard K.M. Pertussis. In: Wallace R.B., Kohatsu N., Last J.M. (eds.) *Public Health & Preventive Medicine*. 15<sup>th</sup> ed. The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008, pp. 111–114. Available at: [https://alraziuni.edu.ye/uploads/pdf/book1/nursing/Public%20Health%20and%20Preventive%20Medicine,%2015th%20ed%20\(2008\).pdf](https://alraziuni.edu.ye/uploads/pdf/book1/nursing/Public%20Health%20and%20Preventive%20Medicine,%2015th%20ed%20(2008).pdf).
13. Bettiol S., Wang K., Thompson M.J., Roberts N.W., Perera R., Heneghan C.J., Harnden A. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;16(5):CD0032572014. doi: 10.1002/14651858.CD003257.pub4.

14. Porseva N.Y., Soloninina A.V., Rostova N.B. On problems and algorithm of prescribing combined medicinal preparations, containing small quantities of narcotic drugs and psychotropic substances. *Permskiy meditsinskiy zhurnal = Perm Medical Journal*. 2018;35(2):59–67. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-problemah-i-algoritme-vypisyvaniya-retseptov-na-kombinirovannye-lekarstvennye-preparaty-soderzhaschie-malye-kolichestva>.
15. Radzig E.Yu., Bogomilskiy M.R., Kotova E.N., Pivneva N.D. New possibilities for symptomatic treatment of cough in children. *Pediatric Journal named after G.N. Speransky = Pediatrics*. 2012;91(6):111–116. (In Russ.) Available at: [https://pediatricjournal.ru/archive?show=326&section=3562&returnurl=%2Fauthors%2Fshow1683%2FRadtsig\\_E.YU..html](https://pediatricjournal.ru/archive?show=326&section=3562&returnurl=%2Fauthors%2Fshow1683%2FRadtsig_E.YU..html).
16. Delyagin W.M. Cough In Children – Treat Or Not Treat. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(2):82–85. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2018-2-82-85.
17. Kolosova N.G., Shatalina N.I. Antitussive drugs in the children's practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(9):76–79. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-76-79.

#### Информация об авторах:

**Зверева Надежда Николаевна**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: [zvereva\\_nadezhda@mail.ru](mailto:zvereva_nadezhda@mail.ru)

**Сайфуллин Мухаммад Абдулфаритович**, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней у детей, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; старший научный сотрудник лаборатории биологии и индикации арбовирусных инфекций, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; e-mail: [dr\\_saifullin@mail.ru](mailto:dr_saifullin@mail.ru)

#### Information about the authors:

**Nadezda N. Zvereva**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Paediatric Infectious Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: [zvereva\\_nadezhda@mail.ru](mailto:zvereva_nadezhda@mail.ru)

**Mukhammad A. Saifullin**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Paediatric Infectious Diseases, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; Senior Research Associate, Laboratory of Biology and Indication of Arbovirus Infections, Federal Government Budgetary Institution “National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya” of the Ministry of Health of the Russian Federation; 18, Gamaleya St., Moscow, Russia, 123098; e-mail: [dr\\_saifullin@mail.ru](mailto:dr_saifullin@mail.ru)