

**ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава РФ**  
**Кафедра детских инфекционных болезней**

# **Коклюш у детей**

**A37.0**

# **Коклюш**

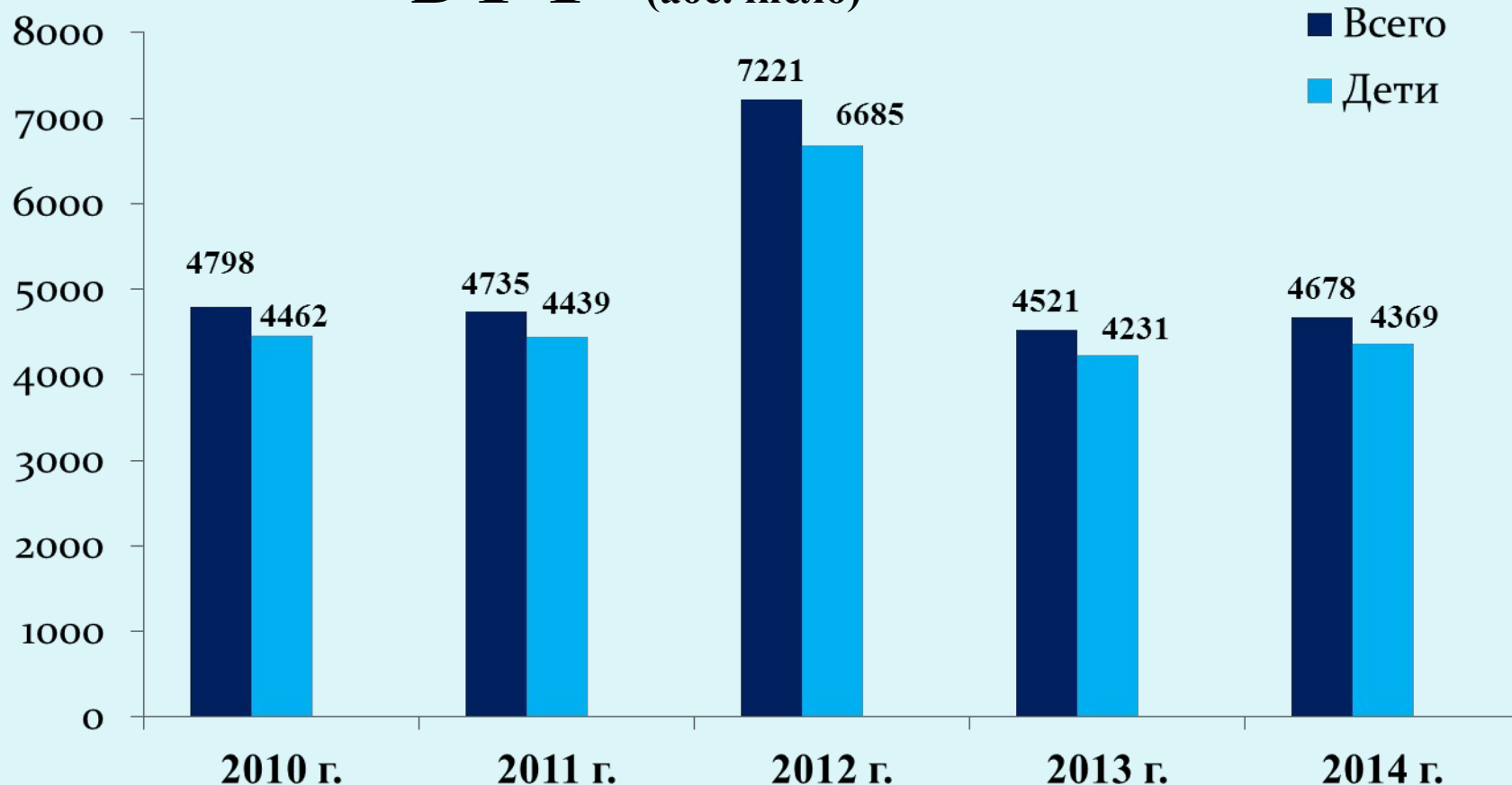
**Острая антропонозная инфекция с  
воздушно-капельным  
механизмом передачи,  
характеризующаяся  
циклическим течением и  
длительно сохраняющимся  
приступообразным кашлем**

# **Актуальность проблемы**

- **Введение в практику вакцинации против коклюша резко снизило уровень заболеваемости как в нашей стране, так и за рубежом, однако заболеваемость остается достаточно высокой**



# Заболееваемость коклюшем в РФ (абс.число)



# Актуальность проблемы

- **Причины сохранения достаточно высокой заболеваемости:**
  - ✓ **Неоправданно широкий спектр противопоказаний к проведению прививок (и, как следствие, снижение коллективного иммунитета)**
  - ✓ **Высокий уровень заболеваемости детей раннего возраста**
  - ✓ **Ограниченное влияние существующей АКДС-вакцины на эпидемический процесс**
  - ✓ **Возможность заболевания привитых против коклюша лиц**

# **Актуальность проблемы**

- **Рост заболеваемости подростков и взрослых**
- **Поздняя обращаемость**
- **Несвоевременные сроки диагностики, начала терапии, госпитализации и изоляции больных**
- **Ошибки клинической диагностики**
- **Низкий уровень лабораторной диагностики**
- **Возможность летальных исходов среди детей первого года жизни**

## Данные ВОЗ:

- ежегодно в мире заболевают коклюшем около 60 000 000 человек,
- **умирает ~ 1 000 000 детей**, преимущественно в возрасте до 1 года

# Этиология коклюшной инфекции

## Возбудитель – *Bordetella pertussis*

- Грамотрицательные аэробные бактерии
- Оптимальные условия роста – t 37°C
- Требовательны к питательным средам (казеиново-угольный агар)
- Неустойчивы во внешней среде
- Факторы патогенности:
  - ✓ Термостабильный токсин (коклюшный токсин)
  - ✓ Термолабильный токсин
  - ✓ Трахеальный цитотоксин
  - ✓ Филаментозный гемагглютинин
  - ✓ Липополисахарид
  - ✓ Ферменты патогенности: коагулаза, гиалуронидаза, лецитиназа и др.
- Сложность антигенного состава
- Неоднородность серологического состава

Чувствительность к антибиотикам:

- макролиды
- Аминопенициллины
- Левомецетин
- аминогликозиды
- цефалоспорины



**Массовая иммунизация детского населения АКДС-вакциной сопровождается изменчивостью циркулирующих серовариантов на генетическом уровне.**

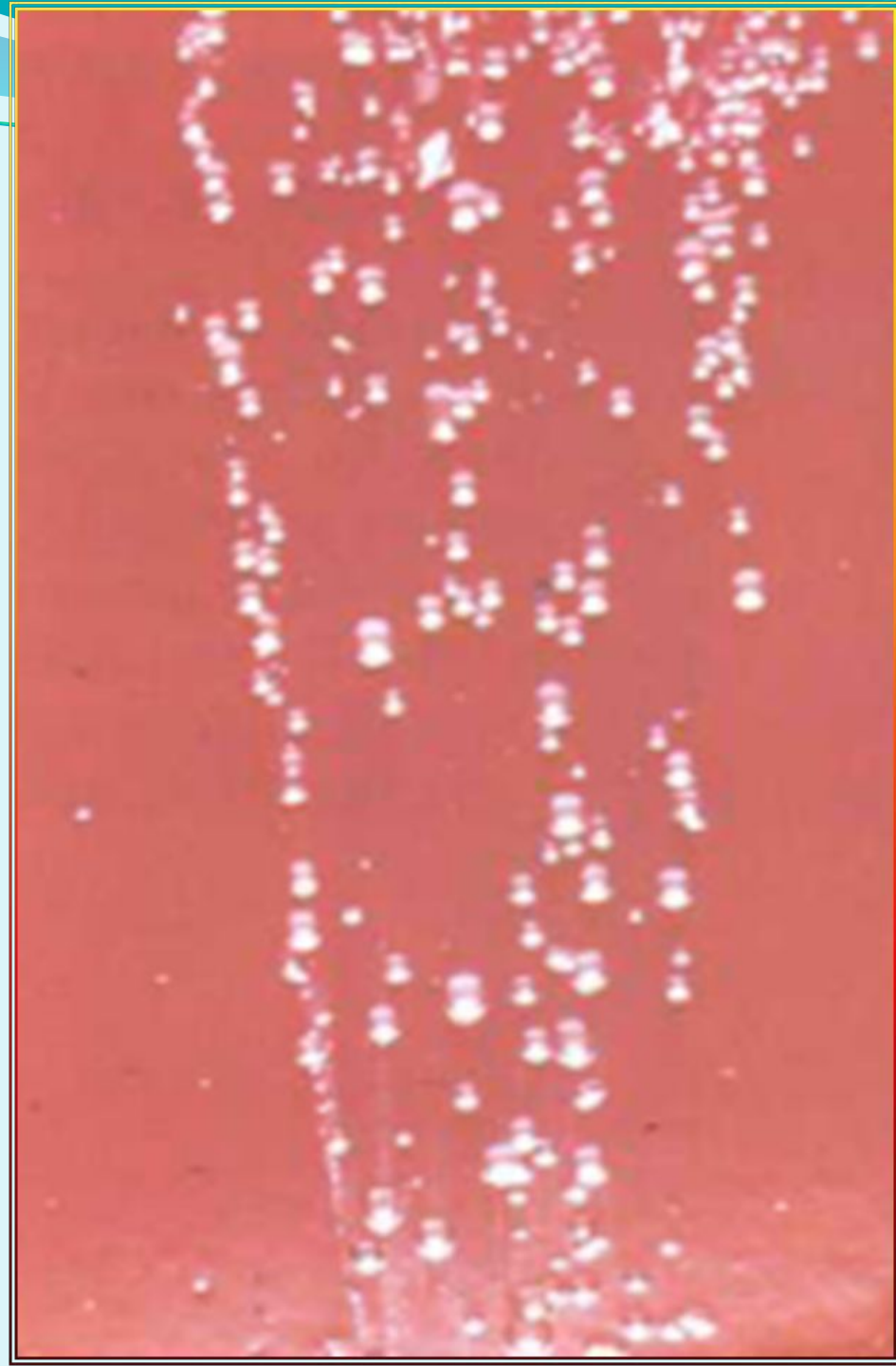
**Появление измененных серовариантов приводит к селекции устойчивых клонов в отношении АКДС-вакцины и их доминированию в циркулирующей микробной популяции, в частности, увеличению доли серовариантов 1.0.3 и 1.2.0 (менее вирулентные)**

**«Механизм направленной саморегуляции микробной популяции»**

**В.Д. Беляков и соавт.,**

**1987г.**

**Колонии *Bordetella pertussis*  
на среде Борде-Жангу**



# Эпидемиология коклюша

- **Источник – больной (атипичными формами!), носитель (?)**
- **Механизм передачи – воздушно-капельный**
- **Формирование очагов (внутрисемейные, в ДДУ)**
- **Максимальная восприимчивость – дети до года**
- **Максимальная заболеваемость – дети в возрасте от 3 до 6 лет**
- **Рост заболеваемости подростков и взрослых**
- **Группы риска по возможности развития коклюша – дети с ИДС, больные с хроническими очагами воспаления в носоглотке и других ЛОР-органах, больные оппортунистическими инфекциями**
- **Сезонность – осенне-зимняя**
- **Иммунитет – типоспецифический, стойкий**

# **Патогенез коклюша**

# **Патогенез коклюша**

**Адгезия и колонизация реснитчатого эпителия дыхательных путей**

# Патогенез коклюша

## Адгезия и колонизация реснитчатого эпителия дыхательных путей

*На адгезию и колонизацию  
влияют:*

- *патогенный потенциал возбудителя*
- *состояние эпителия слизистой ротоглотки,*
- *«исходный» уровень колонизационной резистентности слизистой,*
- *состояние микробиоценоза слизистой ротоглотки (связь с развитием микстинфекции, тяжелой формы, осложнений)*

# **Патогенез коклюша**

**Адгезия и колонизация реснитчатого эпителия дыхательных путей**

# Патогенез коклюша

**Адгезия и колонизация реснитчатого эпителия верхних дыхательных путей**



**На месте адгезии -  
воспаление, цилиастаз,  
кровоизлияния, некроз  
(подслиз. слой  
трахеобронхиального дерева)**



# Патогенез коклюша

Адгезия и колонизация реснитчатого эпителия дыхательных путей



На месте адгезии -  
воспаление, цилиастаз,  
кровоизлияния, некроз  
(подслиз. слой  
трахеобронхиального дерева)

*Существует тесная  
корреляционная связь  
выраженности  
деструктивных  
изменений слизистой  
ротоглотки с тяжестью  
течения заболевания*

*Образование слизисто-  
гнойного экссудата  
приводит к закрытию  
просвета мелких бронхов*

# Патогенез коклюша

Адгезия и колонизация реснитчатого эпителия верхних дыхательных путей

На месте адгезии -  
воспаление, цилиастаз,  
кровоизлияния, некроз  
(подслиз. слой  
трахеобронхиального дерева)

Ателектаз, эмфизема  
легких

# Патогенез коклюша

Адгезия и колонизация реснитчатого эпителия верхних дыхательных путей

На месте адгезии -  
воспаление, цилиастиаз,  
кровоизлияния, некроз  
(подслиз. слой  
трахеобронхиального дерева)

Ателектаз, эмфизема  
легких

Выделение токсических вирулентных  
субстанций

# Патогенез коклюша

Адгезия и колонизация реснитчатого эпителия дыхательных путей

На месте адгезии -  
воспаление, цилиастиаз,  
кровоизлияния, некроз  
(подслиз. слой  
трахеобронхиального дерева)

Ателектаз, эмфизема  
легких

Выделение токсических вирулентных  
субстанций

*Наибольшее  
значение имеет  
коклюшный  
токсин*

# Патогенез коклюша

Адгезия и колонизация реснитчатого эпителия дыхательных путей

На месте адгезии -  
воспаление, цилиастаз,  
кровоизлияния, некроз  
(подслиз. слой  
трахеобронхиального дерева)

Ателектаз, эмфизема  
легких

Выделение токсических вирулентных  
субстанций

Глубокие  
изменения в  
рецептивных зонах  
кашлевого  
рефлекса

# Патогенез коклюша

Адгезия и колонизация реснитчатого эпителия верхних дыхательных путей

На месте адгезии -  
воспаление, цилиастаз,  
кровоизлияния, некроз  
(подслиз. слой  
трахеобронхиального дерева)

Ателектаз, эмфизема  
легких

Выделение токсических вирулентных  
субстанций

Глубокие  
изменения в  
рецептивных зонах  
кашлевого  
рефлекса

Афферентная  
импульсация в области  
кашлевого и  
дыхательного центров

# Патогенез коклюша

Адгезия и колонизация реснитчатого эпителия дыхательных путей

На месте адгезии -  
воспаление, цилиастаз,  
кровоизлияния, некроз  
(подслиз. слой  
трахеобронхиального дерева)

Ателектаз, эмфизема  
легких

Выделение токсических вирулентных  
субстанций

Глубокие  
изменения в  
рецептивных зонах  
кашлевого  
рефлекса

Афферентная  
импульсация в области  
кашлевого и  
дыхательного центров

Воздействие  
непосредствен  
но на  
кашлевой и  
дых. центры

# Патогенез коклюша

Адгезия и колонизация реснитчатого эпителия верхних дыхательных путей

На месте адгезии -  
воспаление, цилиастаз,  
кровоизлияния, некроз  
(подслиз. слой  
трахеобронхиального дерева)

Ателектаз, эмфизема  
легких

Выделение токсических вирулентных  
субстанций

Глубокие  
изменения в  
рецептивных зонах  
кашлевого  
рефлекса

Афферентная  
импульсация в области  
кашлевого и  
дыхательного центров

Воздействие  
непосредствен  
но на  
кашлевой  
дых. центры

Патологический очаг возбуждения в продолговатом мозге  
(кашлевой, дыхательный, сосудодвигательный центры)



## **1. Формирование гипоксии:**

- **Нарушение ритма дыхания**
- **Нарушение бронхиальной проходимости**
- **Изменение утилизации кислорода в клеточном метаболическом цикле**

## **2. Энцефалитические расстройства:**

- **Гипоксия**
- **Циркуляторные нарушения**
- **Отек головного мозга**

## **3. Поражение ССС:**

- **Возбуждение сосудодвигательного центра**
- **Спазм сосудов**
- **Повышение АД**
- **Повышение сосудистой проницаемости**
- **Геморрагический синдром**

# **Классификация коклюша**

(Нисевич Н.И., Учайкин В.Ф., 1990)

## **I. По форме:**

1. Типичная
2. Атипичная:
  - а) стертая
  - б) субклиническая

## **II. По тяжести процесса:**

1. Легкая
2. Среднетяжелая
3. Тяжелая

## **III. По течению заболевания:**

1. Острое
2. Затяжное

## **IV. По характеру осложнений:**

1. Специфические: ателектаз, эмфизема, пневмония
2. Неспецифические: инфекция мочевыводящих путей, отит, дисбактериоз и др.

## **V. Микст-инфекция**

# Клиника

**Инкубационный период (7-14 дней)**

**Продромальный период - катаральный (7-14 дней)**

**Период разгара - спазматического кашля  
(7-14 дней у привитых, 1-2 мес. у непривитых)**

**Период реконвалесценции (2-3 нед.)**

# Клиника катарального периода

(7-14 дней)

- **Катаральный синдром:**
  - ✓ **кашель** сухой с нарастанием частоты и интенсивности
  - ✓ Ринит, фарингит (у 1/3 больных, выражены слабо и быстро без лечения исчезают)
- **Общеинфекционный синдром (не более, чем у 50% больных):**
  - ✓ кратковременный (1-2 дня) субфебрилитет
  - ✓ слабовыраженные симптомы интоксикации (1-2 дня)
- **Физикальные изменения со стороны органов дыхания отсутствуют**
- **Отсутствие эффекта от проводимой симптоматической терапии**

# Опорные диагностические признаки периода спазматического кашля

(1-2 мес. у непривитых)

- **Нормальная температура тела**
- **Кашель:**
  - ✓ **влажный**
  - ✓ **приступообразный**
  - ✓ **с репризами (свистящий вдох)**
  - ✓ **аура (факультативный признак)**
  - ✓ **частота от 5 до 40-50 приступов в сутки**

# Внешний вид больного во время приступа кашля



## ● **Внешний вид больного во время приступа**

**кашля:**

- ✓ **Гиперемия кожи лица**
- ✓ **Одутловатость лица**
- ✓ **Слезотечение**
- ✓ **Набухание подкожных вен шеи, лица**
- ✓ **Максимальное высовывание языка**
- ✓ **Цианоз (периоральный, разлитой)**

- **Окончание приступа кашля:**
  - ✓ **рвота, срыгивания**
  - ✓ **выделение вязкой мокроты**





## ● Внешний вид больного в межприступном периоде:

- ✓ Одутловатость лица
- ✓ Цианоз (периоральный, разлитой)
- ✓ Петехиальная сыпь на коже лица и шеи,
- ✓ Кровоизлияния в склеры
- ✓ Язвочка на уздечке языка



- **Нарушения со стороны органов дыхания:**

- ✓ **непостоянные сухие и влажные разнокалиберные хрипы, исчезающие после кашля,**
- ✓ **эмфизема,**
- ✓ **дизритмия дыхания,**
- ✓ **приступы апноэ (у детей раннего возраста),**
- ✓ **ателектазы**

## **Нарушения со стороны ЦНС:**

- **Церебрастенический синдром:**

- ✓ **Гиподинамия**

- ✓ **Нарушение сна**

- **Энцефалопатия (у детей раннего возраста с тяжелой формой заболевания):**

- ✓ **Беспокойство**

- ✓ **Судорожная готовность**

- ✓ **Судороги**

- ✓ **Нарушение сознания**

- ✓ **Очаговая с-ка**

## • **Нарушения со стороны ССС:**

- ✓ **Бледность кожных покровов**
- ✓ **Цианоз губ и акроцианоз**
- ✓ **Похолодание конечностей**
- ✓ **Кратковременное повышение артериального давления,**
- ✓ **Приглушенность тонов сердца,**
- ✓ **Систолический шум (факультативный признак)**
- ✓ **Расширение границ сердца (факультативный признак)**

# **Период реконвалесценции**

**(2-3 нед.)**

- **Изменение кашля:**
  - ✓ **Постепенное угасание приступообразного характера**
  - ✓ **Трансформация из влажного в сухой**
  - ✓ **Исчезновение реприз**
- **Провокация приступов кашля физической или эмоциональной нагрузкой**

# Критерии тяжести коклюша

- Частота приступов судорожного кашля
- Наличие, частота и продолжительность приступов апноэ
- Частота рвоты при кашле
- Состояние ребенка в межприступном периоде
- Признаки гипоксии
- Степень нарушения деятельности ССС
- Явления энцефалопатии
- Наличие осложнений



# Осложнения коклюша

- **Специфические:**
  - ✓ **Пневмония**
  - ✓ **Ателектаз**
  - ✓ **Эмфизема легких**
  - ✓ **Подкожная эмфизема**
  - ✓ **Энцефалопатия**
  - ✓ **Энцефалит**
  - ✓ **Пупочная грыжа**
  - ✓ **Геморрагический конъюнктивит...**

- **Неспецифические:**

- ✓ **Пневмония**

- ✓ **Инфекция мочевыводящих путей**

- ✓ **Отит**

- ✓ **Дисбактериоз кишечника...**

# Коклюш у детей раннего возраста

- **Причины заболевания:**
  - ✓ **Отсутствие врожденного иммунитета**
  - ✓ **Отсутствие прививок против коклюша (до 3-х месячного возраста)**
  - ✓ **Неблагоприятный преморбидный фон (ПП ЦНС, врожденные инфекции) – временное противопоказание для вакцинации**
  - ✓ **Физиологический иммунный дефицит, вторичный ИДС**
  - ✓ **Семейный контакт со старшими детьми, больными коклюшем**

# **Особенности коклюша у детей раннего возраста**

- **Укорочение инкубационного периода до 4-7 дней**
- **Укорочение катарального периода до 4-8 дней**
- **Удлинение периода спазматического кашля до 50-60 дней**
- **Превалирование среднетяжелых и тяжелых форм**
- **Отсутствие реприз**
- **Частые дыхательные расстройства, приступы синкопального апноэ**
- **Частое развитие осложнений**

- **Большая вероятность развития коклюшной энцефалопатии/энцефалита**
- **Волнообразное течение**
- **Частое развитие микст – инфекций, суперинфекция герпесвирусами, RS-вирусами, аденовирусами, хламидиями, микоплазмами, стафилококками, пневмококками и другими возбудителями**

# **Коклюш у привитых**

## **Почему болеют привитые?**

- **Изменения антигенного состава коклюшной палочки, образование новых вариантов-клонов, изменение типовой специфичности**
- **«Ускользание» коклюшной палочки от приобретенных факторов иммунной защиты**
- **Ослабление специфического иммунитета**

# Особенности коклюша у привитых

- Развитие заболевания в старшем возрасте. Наибольшее число заболевших регистрируется среди детей, получивших последнюю прививку 5 и более лет назад (изменение Нац. календаря прививок?!)
- Развитие легких, атипичных форм (80 - 90% )
- Репризы и рвота в периоде спазматического кашля наблюдаются достаточно редко

# **Особенности коклюша у привитых**

- **Геморрагический и отечный синдромы не характерны**
- **Редкое развитие осложнений**
- **Трудности клинической диагностики**
- **В периферической крови определяется незначительный относительный лимфоцитоз**
- **Серологическое обследование констатирует более ранний рост титра специфических антител**



# Принципы диагностики коклюшной инфекции

- Клиническая
- Эпидемиологическая
- Лабораторная

# **Клиническая диагностика**

- Выделение ведущего клинического синдрома**
- Определение перечня заболеваний, сопровождающихся этим синдромом**
- Проведение дифференциальной диагностики**

# Катаральный период

- Ведущий синдром – «Кашель»
- Перечень заболеваний, подлежащих исключению:
  - ✓ Коклюш
  - ✓ Паракоклюш
  - ✓ Грипп
  - ✓ Парагрипп
  - ✓ Риновирусная инфекция
  - ✓ RS-инфекция
  - ✓ Аденовирусная инфекция
  - ✓ Хламидиоз
  - ✓ Микоплазменная инфекция
  - ✓ Корь (период продромы)
  - ✓ Краснуха
  - ✓ Легионеллез...

# **С-мы, настораживающие в отношении коклюша**

- **Нарастающий по интенсивности и частоте кашель**
- **Отсутствие эффекта от симптоматической терапии**
- **Слабо выраженный/отсутствующий и быстро купирующийся общеинфекционный синдром**
- **Слабо выраженные и быстро проходящие другие катаральные явления у трети больных, либо их отсутствие**
- **Отсутствие каких-либо изменений со стороны органов дыхания**
- **Отсутствие признаков поражения других органов и систем**

# Период спазматического кашля

- Ведущий синдром – «Длительный, приступообразный кашель»
- Перечень заболеваний, подлежащих исключению:
  - ✓ Коклюш
  - ✓ Паракоклюш
  - ✓ Иностранное тело в дыхательных путях
  - ✓ Хламидийная инфекция
  - ✓ Микоплазменная инфекция
  - ✓ Обструктивный бронхит
  - ✓ Муковисцидоз (бронхолегочная форма)
  - ✓ Туберкулезный бронхоаденит
  - ✓ Опухоль средостения
  - ✓ Бронхиальная астма....

# **С-мы, настораживающие в отношении коклюша**

- **Наличие продромального периода**
- **Отсутствие общеинфекционных с-мов**
- **Наличие реприз**
- **Наличие рвоты, отделение вязкой мокроты**
- **Связь кашля с внешними факторами**
- **Характерный внешний вид больного**
- **Непостоянные физикальные изменения в легких**
- **Отсутствие эффекта от проводимой терапии...**

# **Эпидемиологическая диагностика**

- Выявление среди контактных длительно кашляющих лиц**

# Лабораторная и инструментальная диагностика

- **Общеклинические исследования:**
  - ✓ **ОАК: лейкоцитоз, лимфоцитоз, СОЭ норм.**  
(степень выраженности изменений зависят от периода заболевания, тяжести)
  - ✓ **КОС крови, газы крови**
- **Консультация специалистов: ЛОР-врача, невролога, реаниматолога, окулиста (по показаниям)**
- **Рентгенограмма органов грудной клетки**



# Расшифровка этиологии заболевания

## I. Бактериологический метод

- метод «заднеглоточного тампона» (сухой, влажный)
- метод «кашлевых пластин»

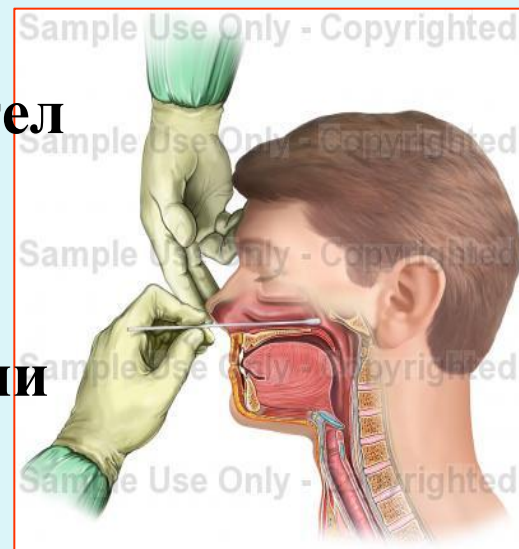
*Низкий процент положительных ответов (поздние соки забора материала, высокая требовательность возбудителя к средам, доставке материала)*

## II. ПЦР диагностика

## III. Реакция латекс-агглютинации

## IV. Определение противокклюшных антител методами РНГА и РА в парных сыворотках; ИФА

## V. Реакция непрямой иммунофлюоресценции



# Оценка РНИФ

- **Экспрессность (2-2,5 часа с момента забора материала)**
- **Чувствительность ( $10^3 - 10^5$  м.кл./1 мл исследуемого материала)**
- **Специфичность (93,6%)**
- **Информативность (выявление клеток возбудителя, утратившие способность к репродукции на питательных средах)**

*СПб, 2006, Кветная А.С.*

# Примеры оформления диагноза

1. Коклюш, типичная, легкая форма, острое течение
2. Коклюш, типичная, среднетяжелая форма, острое течение  
*Осложнения:* правосторонняя сегментарная пневмония, ДН I ст.

# Лечение коклюша

## 1. Госпитализация

### Клинические показания:

- средняя и тяжелая форма;
- осложненная форма;
- тяжелые сопутствующие заболевания, независимо от степени тяжести коклюша;
- дети первых двух лет жизни, не привитые против коклюша.

### Эпидемические показания:

- дети из закрытых детских учреждений (дет. дом, дом ребенка), общежитий и т. п.,
- социально неблагополучных семей.

**2. Этиотропная терапия – в катаральном периоде, на 1-2 неделе спазматического кашля, при осложненной форме**

- **Макролиды**
- **ЦФ 2-3 поколения**
- **Аминопенициллины**

# **Разработка и внедрение средств этиотропной терапии коклюша *привели:***

## **К СНИЖЕНИЮ**

- **тяжести заболевания**
- **показателей летальности**
- **количества осложнений**

## **К ИЗМЕНЕНИЮ**

- **структуры осложнений в сторону  
неспецифических**

3. **Режим** – создание покоя, аэротерапия (прогулки на свежем воздухе, частое проветривание)
4. **Диета** – дробное питание
5. **Уход** – глаза, слизистая ротовой полости

## **6. Патогенетическая терапия**

- **Оксигенотерапия** (зависит от формы тяжести)
- **Противокашлевые препараты** (при сухом кашле)
- **Бронхолитики, муколитики, мукоурегуляторы** (при влажном кашле)
- **Противовоспалительные ср-ва** (эреспал, умкалор)
- **Седативные препараты** (фенобарбитал, седуксен, валериана, пустырник)
- **Сосудистые и ноотропные препараты**



## • **Метаболическая терапия**

### • **По показаниям:**

- ✓ **Дезинтоксикация (обильное питье, инфузионная терапия),**
- ✓ **ангиопротекторы,**
- ✓ **глюкокортикоиды,**
- ✓ **в/в иммуноглобулины,**
- ✓ **антигистаминные препараты,**
- ✓ **ингибиторы протеаз**

### • **Физиолечение:**

- ✓ **Ингаляции,**
- ✓ **электрофорез на воротниковую зону с аминазином**

### • **Дыхательная гимнастика, вибрационный массаж гр.клетки**

### • **Лечение осложнений**

# План диспансерных мероприятий

- В детский коллектив допускается по выздоровлении и окончании срока изоляции – 25 дней с момента заболевания
- Осмотр врачом КИЗ через 1 мес,
- По показаниям – консультации невролога, пульмонолога
- Лечебное питание
- Освобождение от профилактических прививок на 1 мес. при неосложненном течении заболевания, на 2 мес. – при развитии осложнений
- Иммунокорригирующие препараты – по показаниям
- Препараты метаболической реабилитации
- Адаптогены растительного происхождения
- Больным, перенесшим тяжелую форму – ноотропы, сосудистые препараты
- Дыхательная гимнастика, массаж грудной клетки

# Профилактика

## ● Сроки вакцинации:

V1 - 3 мес., V2 - 4,5 мес., V3 - 6 мес., R - 18 мес.

## Вакцинные препараты:

Цельноклеточные: АКДС (Россия)

ТЕТРАКОК (Франция) – АКДС+ ИПВ

Ацеллюлярные: ИНФАНРИКС (Англия) – АаКДС

ПЕНТАКСИМ (Франция) – АаКДС+  
ИПВ+НіВ

# Преимущества ацеллюлярных вакцин

- **Высокая безопасность (по сравнению с АКДС-вакциной с цельноклеточным коклюшным компонентом не содержат ЛПС бактериальной мембраны)**
- **Меньше противопоказаний**
- **Высокая эффективность**

# **Экстренная профилактика коклюша у контактных непривитых детей**

- **иммуноглобулин человеческий нормальный – двукратно с интервалом 24 ч в разовой дозе 3 мл**
- **химиопрофилактика с использованием макролидов – в возрастных дозах – 14 дней (азитромицин – 5 дней)**



**Благодарю за внимание!**

# **Особенности коклюша на современном этапе**

- **Превалирование легких форм коклюша**
- **Редкое развитие коклюшной энцефалопатии**
- **Частое формирование микст-инфекций ( у 50 - 80% больных)**
- **У больных с микст-инфекциями частое развитие осложнений со стороны органов дыхания**
- **Снижение летальности до 1,3 %**

# Благоприятное течение

- **Отсутствие деструктивных изменений, высокие показатели колонизационной резистентности ротоглотки, низкий индекс адгезии возбудителя, высокая фагоцитарная активность поли- и мононуклеаров по отношению к возбудителю, высокие показатели ЭЛА, компенсированная степень микробиологических изменений слизистой, высокий уровень IgA в секрете слизистой ротоглотки являются показателями благоприятного течения коклюша.**



# Тяжелое течение

**Выраженные деструктивные процессы, регистрация эозинофилов, низкие показатели колонизационной резистентности слизистой, высокий индекс адгезии возбудителя и УПМ, снижение фагоцитарной активности поли- и мононуклеаров, снижение уровня ЭЛА ядер эпителиоцитов, развитие глубоких микроэкологических нарушений на слизистой, отсутствие или низкий уровень IgA в секрете слизистой ротоглотки – параметры неблагоприятного течения коклюша как у «привитых», так и непривитых детей.**

- **чрезмерные реакции и осложнения на предшествующую вакцинацию;**
- **заболевания нервной системы с прогрессирующим течением;**
- **афебрильные судороги в анамнезе;**
- **злокачественные болезни крови, новообразования, системные прогрессирующие заболевания;**
- **анафилактический шок, рецидивирующий отек Квинке, сывороточная болезнь.**