

КАШЛЮК У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ: КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

I.V. Дибас

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Кафедра дитячих інфекційних хвороб (зав. - проф. О.Б.Надрага)

Реферат

В Україні і багатьох країнах Європи, незважаючи на досить значне охоплення населення профілактичною вакцинацією, у дітей захворюваність на кашлюк і надалі займає провідне місце.

Мета. Проаналізувати клінічний перебіг та особливості імунної відповіді у дітей раннього віку, хворих на кашлюк.

Матеріал і методи. Проведено аналіз клінічних і серологічних особливостей перебігу кашлюка у дітей віком 1-24 міс., які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні впродовж 2012-2013 рр. Діти були розділені на три групи, залежно від рівнів специфічних антитіл до кашлюкового токсину в сироватці крові. Рівень специфічних антитіл у крові пацієнтів визначали методом ІФА з використанням імуноферментних тест-систем виробництва Legal Manufacturer DRG Instruments (Німеччина). Статистичний аналіз проводився за 102 показниками, включаючи епідеміологічні чинники, результати клінічних та лабораторних досліджень.

Результати й обговорення. Усі діти, які увійшли до вибірки, не були вакциновані. Підвищення температури тіла частіше спостерігалось у пацієнтів з високими рівнями IgM до кашлюкового токсину (група 2). У дітей з підвищеною концентрацією сироваткових протикашлюкових антитіл (IgM, IgG) виявлено вірогідне підвищення вмісту лейкоцитів і лімфоцитів у переферійній крові (група 2 та група 3), проте випадки гіперлейкоцитозу спостерігалися лише в дітей групи 1. При розподілі дітей за важкістю стану, встановлено, що більш важкий перебіг кашлюка асоціюється із вищим рівнем загальної кількості лейкоцитів та абсолютної кількості лімфоцитів у крові. Виявлено залежність важкості перебігу кашлюка від концентрації IgM та IgG до кашлюкового токсину, зміни в концентраціях специфічних сироваткових імуноглобулінів залежно від тривалості захворювання.

Висновок. Для важкого перебігу кашлюка у дітей раннього віку характерними є підвищення концентрації специфічних імуноглобулінів та достовірно вищі рівні лейкоцитів, лімфоцитів у периферичній крові дітей.

Ключові слова: діти, кашлюк, антитіла, кашлюковий токсин

Abstract

PERTUSSIS IN INFANTS: CLINICAL AND SEROLOGICAL CHARACTERISTICS

I.V. DYBAS

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

Aim. In Ukraine and many European countries, despite relatively significant coverage by preventive vaccination,

the incidence of pertussis in young children remains high. The aim of this study was to analyze the clinical course of pertussis in infants and features of the immune response.

Methods. The clinical and serological characteristics of pertussis in children aged 1-24 months were analysed. All patients were hospitalized in the Lviv Regional Infectious Diseases Hospital during 2012-2013. The children were divided into three groups, depending on the serum levels of specific antibodies to pertussis toxin. The serum levels of specific antibodies were determined by ELISA test kits. Statistical analysis was carried out on 102 variables, including epidemiological data, clinical results, and laboratory tests.

Results. None of the observed children was vaccinated. Temperature elevation was significantly more common in patients with positive levels of pertussis toxin IgM (group 2). In patients with increasing antibody levels, higher levels of white blood cells and lymphocytes (group 2 and group 3) were found, but cases of hyperlymphocytosis were observed only in children in group 1. For more severe disease, higher total leukocyte counts and absolute lymphocyte counts were typical. There was a relationship between the severity of pertussis and levels of IgM and IgG to pertussis toxin. The changes in the concentrations of specific antibodies were found to depend on disease duration.

Conclusions. A more severe disease course was characterized by increased concentrations of specific antibodies and significantly higher levels of leukocytes and lymphocytes in the peripheral blood.

Keywords: children, pertussis, antibodies, pertussis toxin

Вступ

В Україні і багатьох країнах Європи, серед т.з. "көрваних інфекцій" у дітей, кашлюк і надалі займає чільне місце, незважаючи на досить значне охоплення населення профілактичною вакцинацією. Найбільшу небезпеку кашлюк представляє для дітей першого року життя, у цих пацієнтів перебіг захворювання часто тривалий, ускладнений. В основі патогенезу кашлюку, як і у більшості інфекційних хвороб, окрім впливу бактерійних чинників, їх антигенів, токсинів, велика роль належить особливостям імунної відповіді, що, в основному, спричиняє адаптивні або дисадаптивні реакції макроорганізму.

Матеріал і методи

Проведено аналіз клінічних і серологічних особ-

ливостей перебігу кашлюка у 40 дітей (21 хлопчиків та 19 дівчаток) віком 1 - 24 міс., які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні впродовж 2012-2013 рр. Важкість перебігу кашлюка оцінено за 0-20 бальною шкалою запропонованою M.-P. Preziosi, E. Halloran [9]. Діти були розділені на три групи, залежно від рівнів специфічних антитіл до кашлюкового токсину в сироватці крові. До групи 1 увійшло 6 пацієнтів з типовим перебігом кашлюка (нападоподібний кашель, що триває більше 2 тижнів з репризами, апное, блюванням, виділенням в'язкого харкотиння наприкінці приступу) та від'ємними рівнями IgM та IgG до кашлюкового токсину, до групи 2 - 13 дітей з кашлюком і позитивними рівнями Ig M, групу 3 склав 21 пацієнт з кашлюком із позитивними рівнями IgM та IgG. Рівень специфічних антитіл (IgM, IgG до кашлюкового токсину) у крові пацієнтів визначали методом ІФА з використанням імуноферментних тест-систем виробництва Legal Manufacturer DRG Instruments (Німеччина). Результати серологічних досліджень, згідно рекомендацій виробника, оцінено за 3-и ступеневою шкалою: 0,0-8,9 DU/мл, 9,0-11,0 DU/мл та більше 11,1 DU/мл, що дозволило сформувати групи серопозитивних і серонегативних осіб. Аналіз проводився за 102 показниками, включаючи епідеміологічні чинники, результати клінічних та лабораторних досліджень. Статистичний аналіз проводився з використанням програм Statistica 5.0, MS Exel, отримані дані з нормальним розподілом представлені у вигляді середніх величин та SD. Дані, з розподілом відмінним від нормального, подані у вигляді Me (95 % довірчий інтервал). При оцінці непараметричних даних застосовано U-критерій Манна-Уїтні. Вірогідність різниці відсотків між групами оцінено за критерієм χ^2 . Оцінка параметричних даних визначалася за допомогою t-критерію Стьюдента. Вірогідною вважали різницю показників при $p < 0,05$.

Результати й обговорення

Усі діти з кашлюком були госпіталізовані в період спазматичного кашлю. З епіданамнезу відомо, що пацієнти, які увійшли до вибірки, не були щеплені протикашлюковою вакциною (крім 1 випадку де вакцинація проведена не в повному обсязі, з порушенням календаря). За даними нашого дослі-

дження контакт з хворою на кашлюк старшою дитиною зареєстровано у 12 обстежених пацієнтів (30 %); контакт з дитиною, яка тривало кашляє - у 13 (32,5%) хворих, контакт з дорослим, який тривало кашляє - у 9 (22,5 %) пацієнтів; дані епідеміологічного анамнезу не вдалося з'ясувати у 6 (15 %) дітей. Періодичність епідемічних підйомів захворюваності на кашлюк знаходиться в межах 2-4 років [5], і, за дослідженнями минулого десятиріччя, залежить від інтенсивності приросту кількості хворих у віковій групі 5-6 років. Саме ці хворі стають основним джерелом кашлюкової інфекції для дітей раннього віку [1, 2, 3, 10].

Пацієнти вірогідно не відрізнялися масою при народженні, так середня маса при народженні дітей групи 1 була $3293,33 \pm 299,44$ г, групи 2 - $3261,54 \pm 356,80$ г, а групи 3 - $3016,67 \pm 509,60$ г. 20 (50 %) дітей на момент захворювання знаходилися на грудному (в т.ч. змішаному) вигодуванні. Аллергологічний анамнез обтяжений у 5 (12,5%) пацієнтів, усі вони належать до групи 2.

Середній вік дітей групи 1 на момент госпіталізації становив $6,00 \pm 1,73$ міс., групи 2 - $15,27 \pm 3,71$ міс., групи 3 - $12,81 \pm 4,36$ міс. Менший вік дітей, які увійшли у групу 1, був передумовою їх швидкої госпіталізації у стаціонар при виникненні перших ознак захворювання.

Зокрема діти групи 1 були госпіталізовані на $10,2 \pm 6,83$ день хвороби, групи 2 - на $13,77 \pm 4,95$ день, групи 3 - на $14,25 \pm 8,62$ день від появи перших симптомів кашлюка. При поступленні у 28 (70%) дітей виявлено набряк обличчя, пастозність, неврологічні симптоми (млявість). У 39 (97,5 %) дітей спостерігалася репризи, епізоди апное було встановлено у 10 (25%) дітей, які виникали як на догоспітальному етапі, так і під час перебування в стаціонарі. Тривалість періоду, протягом якого виникали репризи у дітей групи 1 становив $10,40 \pm 9,07$ діб, групи 2 - $12,45 \pm 3,77$ діб, групи 3 - $13,00 \pm 5,12$ діб. У 14 (35,0%) дітей напад кашлю закінчувався блюванням. Підвищення температури тіла частіше спостерігалось у дітей групи 2, серед цих пацієнтів гіпертермію виявлено у 61,54%, а температура тіла у цих немовлят в середньому становила $37,02 \pm 0,84^\circ\text{C}$, у пацієнтів групи 1 та групи 3 гіпертермію діагностовано значно рідше 33,33% та 19,04%, відповідно температура тіла на час госпіталізації в середньому була $36,97 \pm 0,50^\circ\text{C}$ та $36,83 \pm 0,83^\circ\text{C}$.

Таблиця 1

Важкість стану дітей за шкалою M.-P.Presiosi, E.Halloran ($M \pm SD$)

Показник	Група 1	Група 2	Група 3
Важкість стану при госпіталізації (в балах)	6,5±2,51	10,27±2,79 *	9,81±2,42 \$
Важкість стану в динаміці (в балах)	8,33±3,78	12,27±3,79 *	10,52±3,40

* - група 1 - група 2 - $p < 0,05$, \$ - група 1 - група 3 - $p < 0,05$

При оцінці важкості дітей за шкалою M.-P.Presiosi, E.Halloran [9] найважчий стан на час госпіталізації спостерігався у дітей групи 2. В динаміці (в середньому на $8,1 \pm 3,46$ день від часу госпіталізації) у дітей групи 1 - групи 3 стан по-гіршувався, це погіршення пов'язане з появою нових симптомів хвороби - блювання, апноє, а також розвитком бронхо-легеневих ускладнень, що є закономірним, оскільки більшість дітей госпіталізовані на початковій стадії періоду спазматичного кашлю, проте найважчий стан і надалі був притаманний дітям групи 2 (табл. 1).

За результатами загального аналізу крові у 76,92% дітей групи 2 і у 57,14% групи 3 виявлено лейкоцитоз. В групі 1 в загальна кількість лейкоцитів в середньому була $10,92 \pm 0,87 \times 10^9 / \text{л}$, в цій групі 11,76% дітей діагностовано гіперлейкоцитоз (кількість лейкоцитів перевищувала $30,000 \times 10^9 / \text{л}$); в групі 2 лейкоцитоз в середньому становив $19,59 \pm 4,69 \times 10^9 / \text{л}$ ($p < 0,01$). У дітей з групи 3 загальна кількість лейкоцитів в середньому була $13,26 \pm 1,41 \times 10^9 / \text{л}$, а гіперлейкоцитоз не спостерігався. На момент госпіталізації у дітей виявлено достовірне підвищення вмісту лімфоцитів в периферичній крові, в середньому цей показник у пацієнтів групи 2 становив $14,40 \pm 2,86 \times 10^9 / \text{л}$ натомість рівень абсолютної кількості лімфоцитів у групі 1 і групі 3 був достовірно нижчим ($p < 0,05$), і становив $7,09 \pm 1,08 \times 10^9 / \text{л}$ та $7,96 \pm 1,15 \times 10^9 / \text{л}$. Швидкість осідання еритроцитів в усіх пацієнтів була в ме-

жах вікової норми (табл. 2). Виявлення в гемограмі хворого лейкоцитозу з лімфоцитозом при нормальніх показниках ШОЕ багато вчених вважають важливою діагностичною ознакою кашлюкової інфекції [4].

Показники загального аналізу крові було оцінено при поступенні в лікарню та в динаміці лікування, в середньому через 8,1 днів від початку стаціонарного лікування. При розподілі обстежених дітей за важкістю стану на час госпіталізації було встановлено, що для більш важкого перебігу кашлюка притаманні вірогідно вищі рівні загальної кількості лейкоцитів, абсолютної кількості лімфоцитів у периферичній крові як на момент першого дослідження крові так і в динаміці. У дітей з важким перебігом хвороби виявлено і вірогідно вищі концентрації специфічних імуноглобулінів IgM, IgG в сироватці крові (табл. 3).

Відомо, що при кашлюку у формуванні імунної відповіді беруть участь деякі антигени кашлюкової палички, зокрема кашлюковий токсин, аденоілатциклаза, фімбріальні протеїни Fim2 та Fim3 [6]. Середні титри IgM (антитіла до *Bordetella pertussis*) починають нарости на 1 тижні хвороби і досягають максимальних значень на 3 тиждень, після чого починають знижуватися. Мінімальні значення IgM можливо виявити на 8-9 тижні від початку хвороби. Наростання титрів IgG виявляються на початку 4 тижня захворювання і утримуються на рівні максимальних значень впродовж тривалого часу. Натомість

Таблиця 2

Результати загального аналізу крові у дітей групи 1 - групи 3

Показник	Група 1			Група 2			Група 3		
	М	-95% ДІ	+95% ДІ	М	-95% ДІ	+95% ДІ	М	-95% ДІ	+95% ДІ
Гемоглобін ($\text{г}/\text{л}$)	97,0	83,93	110,07	115,08	101,37	128,78	118,70 \$	111,30	126,10
Лейкоцити ($10^9/\text{л}$)	10,92	8,67	13,16	19,59*	9,38	29,81	13,26 #	10,30	16,22
Еозинофіли (%)	2,2	1,16	3,24	3,60 *	1,18	6,02	2,46	1,10	3,81
Паличкоядерні (%)	3,17	1,94	4,39	4,69*	3,01	6,37	5,40 \$	3,30	7,50
Сегментоядерні (%)	22,83	1,59	44,08	24,77	18,98	30,56	26,95	20,74	33,16
Лімфоцити (%)	64,50	45,67	83,33	61,15	55,20	67,11	58,30	50,47	66,13
Лімфоцити ($10^9/\text{л}$)	7,09	5,72	8,46	14,40*	1,59	27,21	7,96 #	4,29	11,63
Моноцити (%)	4,83	1,30	8,37	7,00	4,77	9,23	5,25	4,15	6,35
ШОЕ ($\text{мм}/\text{год}$)	4,50	2,91	6,09	5,75	2,78	8,72	6,45	4,07	8,83

* - група 1 - група 2 - $p < 0,05$, \$ - група 1 - група 3 - $p < 0,05$, # - група 2 - група 3 - $p < 0,05$

Таблиця 3

Абсолютна кількість лейкоцитів, лімфоцитів, концентрації імуноглобулінів M та G до кашлюкового токсину, залежно від важкості хвороби ($M \pm SD$)

Показник	Важкість за шкалою (бали)	
	≤6 (середня важкість)	? 6 (важкий перебіг)
Лейкоцити (I обстеження, $\times 10^9/\text{л}$)	9,90 \pm 0,36	15,41 \pm 1,89 *
Лімфоцити (I обстеження, $\times 10^9/\text{л}$)	5,50 \pm 1,14	9,54 \pm 1,22 *
Лейкоцити (II обстеження, $\times 10^9/\text{л}$)	7,13 \pm 1,84	12,11 \pm 0,99 *
Лімфоцити (II обстеження, $\times 10^9/\text{л}$)	5,01 \pm 1,39	7,52 \pm 0,66
Ig M (DU/мл)	13,37 \pm 4,74	21,68 \pm 1,87 *
Ig G (DU/мл)	5,84 \pm 3,18	10,03 \pm 1,07 *

* - $p < 0,05$

поствакцинальні антитіла циркулюють близько 3-4 років, після чого починається поступове зниження напруженості імунітету досягаючи мінімальних значень через 6 років.

Материнські протикашлюкові антитіла починають проникати через плаценту з 16 тижня вагітності. Проте, за даними літератури, 62,5% новонароджених не мають гуморального протикашлюкового імунітету, а ще 16,9 % дітей мають умовно-захисні титри антитіл, і є сприйнятливими до цієї інфекції. Лише 4 % дітей 6-місячного віку мають захисні антитіла проти кашлюка. [8].

Частота виявлення протикашлюкових антитіл в різних вікових групах залежить від охоплення щепленнями та інтенсивності циркуляції збудника в загальній популяції. Найвищі титри IgG спостерігаються у дітей 2-5 років з поступовим зниженням у старших вікових групах. Найнижчі показники у дітей 6-7 років та 9-13 років [11].

Ми спробували з'ясувати, як змінюється концентрація сироваткових імуноглобулінів IgM та IgG до кашлюкового токсину, залежно від тривалості захворювання. Серед дітей, що були обстеженні на специфічні антитіла, впродовж перших 10 днів від появи симптомів захворювання специфічний IgM виявлено у 85%, а IgG - у 55% хворих. У пацієнтів, які пізніше звернулися на стаціонарне лікування (на 20 і більше днів хвороби) частота виявлення підвищеного вмісту IgM не змінилась і становила 84%, проте IgG до каш-

люкового токсину було виявлено вже у 69% осіб. Для усіх дітей були характерні високі концентрації IgM в сироватці крові, рівень яких в середньому становив 19,02- 21,2 DU/мл, однак рівень IgG у дітей на 10- 20 і день від початку хвороби виявився вірогідно нижчим, ніж у дітей, у яких забір крові було проведено до 10 дня та понад 20 день захворювання (табл. 4).

Тривалість стаціонарного лікування в групі 1 була найдовшою і становила 17,4 \pm 4,12 днів; в групі 2 - 11,46 \pm 4,71 днів, в групі 3 - 13,17 \pm 1,67 днів. Важкий стан у дітей групи 1 утримувався протягом 13,0 \pm 3,43 діб, у дітей групи 2 та групи 3 цей період був вірогідно коротшим, і становив відповідно 7,58 \pm 3,75 та 7,08 \pm 3,38 діб ($p < 0,05$).

Ускладнення кашлюка - пневмонія, обструктивний бронхіт, ателектаз легень спостерігалися у 20 (50,0%) осіб, з них: 3 (50,0%) дітей групи 1, 8 (61,54%) пацієнтів групи 2 та у 9 (42,86%) хворих групи 3. Таким чином, можна стверджувати, що розвиток ускладнень при кашлюку не залежить від рівнів специфічних антитіл, а, згідно літературних даних, частота легеневих ускладнень знаходитьться в межах 45,5-96% і в основному залежить від віку дитини [7].

Висновки

1. Важкий перебіг кашлюка діагностовано серед дітей раннього віку, у яких виявлено високі рівні IgM у сироватці крові, натомість у пацієнтів з од-

Таблиця 4

Рівні імуноглобулінів M та G у дітей групи 2 і групи 3

Тривалість хвороби	Показник	Середнє значення (DU/мл)	- 95% ДІ	+ 95% ДІ
Менше 10 днів	Ig M	22,10	14,27	29,93
	Ig G	11,69	7,28	16,10
10-20 днів	Ig M	24,49	13,75	35,3
	Ig G	7,93	2,32	13,54
Більше 20 днів	Ig M	24,14	15,39	32,89
	Ig G	13,5	8,04	18,96

ночасним підвищенням IgM та IgG кашлюк перебігав значно легше. Okрім підвищення концентрації специфічних імуноглобулінів для важкого перебігу захворювання були характерними значно вищі рівні лейкоцитів і лімфоцитів у периферичної крові.

2. Розвиток легеневих ускладнень кашлюка не залежав від важкості перебігу захворювання, рівнів лейкоцитів і лімфоцитів у крові, рівнів специфічних імуноглобулінів.

Література

1. Bamberger E., Lahat N., Gershtein V. et al .Diagnosing Pertussis: The Role of Polymerase Chain Reaction. IMAJ 2005;7:351-354.
2. Forsyth K.D., Campins-Marti M. et al. New pertussis Vaccination Strategies beyond Infancy: Reommendations by the Global Pertussis Initiative. CID 2004;39:1802-1809.
3. Heininger U., Klish K., Stehr K. Clinical Findings in Bordetella pertussis Infections: Results of a Prospective Multicenter Surveillance Study Pediatrics 1997;6(100):1-7.
4. Kramarev S.O. Children pertussis: modern look on the deseases. Zdorovja Ukrayiny 2008;4/1:15-17. Ukrainian (Крамарев С.О. Коклюш у дітей: сучасні погляди на захворювання. Здоров'я України 2008; 4/1: 15-17).
5. Lapij F.I. Relevance of effective protection against pertussis. Zdorovje rebionka 2010;3: 84-86. Ukrainian (Лапий Ф.И. Актуальность эффективной защиты против коклюша. Здоровье ребенка. 2010;3: 84-86).
6. Masin J., Sebo P., Loht C. Bordetella protein toxins. The Comprehensive Sourcebook of Bacterial Protein Toxins, Elsevier 2006, 291-309.
7. Nadraga O.B., Dasho M.B. Pertussis in infants. Zdorovje rebionka 2009; 4(19):90-94. Ukrainian (Надрага О.Б., Дашо М.Б. Кашлюк у дітей перших місяців життя. Здоровье ребенка 2009;4(19): 90-94).
8. Podavlenko A.P., Kozlova S.S., Ryzkova N.V. Serbinenko T.M., Moskalenko T.P. Studying of antipertussis humoral immunity in pregnant and their newborns. Infekcijni hvoroby 2011;2(64): 16-20. Ukrainian (Подаваленко А.П., Козлова С.С. Рижкова Н.В., Сербіненко Т.М., Москаленко Т.П. Вивчення протикашлюкового імунітету у вагітних та їхніх новонароджених. Інфекційні хвороби 2011;2(64): 16-20).
9. Preziosi M.-P., Halloran E. Effects of Pertussis Vaccination on Disease: Vaccine Efficacy in Reducing Clinical Severity. Clinical Infectious Diseases 2003;37: 772-779.
10. Romanenko T.A. Determination of the age groups at risk in the incidence of pertussis in the modern period. Universytetska klinika 2008;2: 113-117 Ukrainian (Романенко Т.А. Визначення вікових груп ризику захворюваності на кашлюк у сучасний період. Університетська клініка 2008;2: 113-117).
11. Romanenko T.A. Psaryov V.M., Tishchenko V.V., Khatynska Zh.V., Romanenko V.R. Epidemiological situation and immunological structure of the population regarding pertussis in Summy region. Zdorovje rebionka 2012;1(36): 44-48. Ukrainian (Романенко Т.А., Псарьов В.М., Тищенко В.В., Хатинська Ж.В., Романенко В.Р. Епідемічна ситуація та імунологічна структура населення щодо кашлюка в Сумській області. Здоровье ребенка 2012;1(36): 44-48).