

КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ВІДМІННОСТІ ПЕРЕБІГУ УСКЛАДНЕНОГО І НЕУСКЛАДНЕНОГО КАШЛЮКА У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

І.В. Дибас

Резюме. Досліджено клінічно-лабораторні особливості перебігу кашлюка у 27 дітей віком 1–24 міс. Неускладнений перебіг виявлено у 9 дітей, кашлюк з респіраторними ускладненнями (бронхіти, пневмонії, ателектази) у 18 хворих. Встановлено, що ці ускладнення більш часто розвивалися у дітей з важким перебігом захворювання; чинниками ризику ускладнень є підвищений вміст специфічних імуноглобулінів до кашлюкового токсину в сироватці крові, тривалий лімфоцитоз, гіпертермія, колонізація дихальних шляхів патогенною мікрофлорою.

Ключові слова: кашлюк, імуноглобуліни, ускладнення

Кашлюк – це високо контагіозний респіраторний синдром зумовлений *Bordetella pertussis*, який може призвести до ураження дихальної, нервової та імунної систем. Більшість клінічних симптомів кашлюка можна пояснити як пошкодженням збудником клітин епітелію дихальних шляхів, так і інтенсивною продукцією *B. Pertussis* низки токсинів, основним з яких є кашлюкний токсин, який вважається найбільш вірулентним протеїном. Цьому токсину притаманні численні біологічні властивості (зокрема підвищує чутливість тканин до гістаміну, зумовлює дисфункцію лімфоцитів (стимулює секрецію інсуліну), через які реалізуються основні симптоми захворювання. Найбільш загрозливим є кашлюк для дітей перших двох років життя, у яких перебіг захворювання характеризується як численними ускладненнями, так і високою летальністю [1].

Мета дослідження: виявити клініко-імунологічні ознаки та чинники розвитку ускладнень кашлюку в дітей раннього віку.

Матеріали та методи

Досліджували клінічні і серологічні особливості перебігу кашлюка у 27 дітей (13 хлопчиків та 14 дівчаток) віком 1–24 міс., які перебували на стаціонарному лікуванні у Львівській обласній інфекційній клінічній лікарні впродовж 2012–2013 рр. Діагноз «кашлюк» підтверджений наявністю специфічних антитіл IgM та IgG до кашлюкового токсину у крові, які визначали методом ІФА з використанням імуноферментних тест-систем виробництва Legal Manufacturer DRG Instruments (Німеччина). Рівень секреторного IgA з ротової рідини

хворих досліджували методом ІФА (комерційними тест-системами виробництва Вектор «Бест» (Росія)). Наявність бронхо-легеневих ускладнень підтверджено рентгенологічно. Важкість перебігу кашлюка оцінено за 0–20 бальною шкалою запропонованою *M.-P. Preziosi, E. Halloran* [6]. Діти були розділені на дві групи, до першої групи включено 9 дітей з неускладненим перебігом кашлюка, до другої групи увійшли 18 дітей з кашлюком, при якому були діагностовано респіраторні ускладнення (бронхіти, пневмонії) і/або енцефалопатії. Всі діти, які увійшли до вибірки, не були вакцинованими протикашлюковою вакциною. Аналіз проводився за 102 показниками, включаючи епідеміологічні, результатами клінічних та лабораторних досліджень. Статистичний аналіз здійснювали з використанням програм MS Excel, Statistica 8.

Результати дослідження та їх обговорення

Діти групи 1 поступали у стаціонар в середньому на $16,44 \pm 9,60$ день хвороби, хворі групи 2 потребували госпіталізації швидше – на $14,83 \pm 6,04$ день захворювання. Вік на час звернення у стаціонар дітей групи 1 в середньому становив $11,33 \pm 2,58$ міс., групи 2 – $8,11 \pm 2,58$ міс. Водночас було виявлено, що у групі 1 відсоток дітей віком до 12 міс. складас $44,4\%$, в групі 2 – $72,2\%$. Хоча середня маса при народженні у дітей обох груп достовірно не відрізнялася і становила відповідно $3238,89 \pm 287,65$ г та $3136,11 \pm 451,23$ г, у групі 2 питома вага дітей, народжених з масою менше 3000 г становила $50,0\%$ ($22,2\%$ з яких були народжені з масою <2500 г) порівняно з $33,3\%$ дітей у групі 1 (народжених з масою <2500 г у цій групі не було). На догоспітальному етапі репризи частіше спостерігалися у дітей групи 2 (у $94,4\%$), порівняно пацієнтами групи 1 (у $77,78\%$). Приступи спазматичного кашлю завершувалися блюванням у $50,0\%$ хворих групи 2, у дітей з групи 1 блювання після кашлю зареєстровано не було. Пацієнти групи 1 не гарячкували (середня температура тіла $36,89 \pm 0,24^\circ\text{C}$), гарячка у дітей групи 2 коливалася в межах $36,6\text{--}39,0^\circ\text{C}$ і всередньому становила $37,13 \pm 0,39^\circ\text{C}$. Окрім вищої температури тіла у пацієнтів групи 2 в період між нападами кашлю виявлено вищу частоту серцевих скорочень і частоту дихання: $136,44$ уд./хв та $37,17 \pm 6,94$ /хв. порівняно з $133,0 \pm 12,89$ уд./хв та $32,56 \pm 5,95$ /хв відповідно у дітей групи 1.

У дітей групи 2 було діагностовано ускладнений перебіг кашлюка, переважали респіраторні ускладнення: бронхіт з обструктивним синдромом (11 пацієнтів – $61,11\%$), пневмонії (6 пацієнтів – $33,33\%$), ателектази легень (2 випадки – $11,12\%$). Розвиток ускладнень супроводжувався наростанням частоти епізодів спазматичного кашлю протягом доби, у цих хворих відмічали в середньому $19,55 \pm 5,05$ епі-

зоди кашлю порівняно з $13,78 \pm 3,85$ у пацієнтів групи 1, при однаковій частоті реприз (44,44% в обох групах). Неврологічні ускладнення – енцефалопатії проявлялися вираженою млявістю, сонливістю (у 13 дітей, 72,22%), підвищеною збудливістю (у 1 дитини, 5,56%), судомним синдромом (у 1 дитини 5,56%).

За результатами комплексної оцінки стану пацієнтів (шкала запропонована *M.-P. Preziosi, E. Halloran*, табл.1), встановлено, що стан дітей групи 2 був на час госпіталізації був вірогідно важчим $10,50 \pm 1,72$ балів порівняно з $8,56 \pm 2,84$ балів, і, хоча важкий стан пацієнтів обох груп утримувався в середньому $5,31 \pm 2,50$ днів, середньо-важкий стан визначений вірогідно довше у дітей з групи 2 (утримувалася в середньому $8,9 \pm 5,30$ днів). Для усіх дітей, які були під спостереженням, було притаманне незначне погіршення стану до 4–5-го дня стаціонарного лікування.

Таблиця 1

Важкість стану пацієнтів

Показник	Група 1	Група 2
Важкість стану при поступленні (бали)	$8,56 \pm 2,84$	$10,50 \pm 1,72$
Важкість стану на 4–5 день перебування в стаціонарі (бали)	$11,11 \pm 3,88$	$10,66 \pm 1,93$
Тривалість важкого стану (дні)	$5,29 \pm 3,47$	$5,35 \pm 2,89$
Тривалість середньоважкого стану (дні)	$4,89 \pm 2,71$	$8,9 \pm 5,30$
Тривалість стаціонарного лікування (дні)	$10,0 \pm 3,25$	$13,61 \pm 4,57$

Аналізуючи зміни в загальному аналізі крові (табл. 2), було з'ясовано, що, хоча середні величини загальної кількості лейкоцитів і лімфоцитів крові у дітей групи 1 і групи 2 на час госпіталізації вірогідно не відрізнялися, абсолютне підвищення рівнів лейкоцитів і лімфоцитів вірогідно частіше виявлено у дітей з ускладненим перебігом кашлюка. При обстеженні в динаміці у дітей групи 2 утримувались достовірно вищі рівні лейкоцитів і лімфоцитів у периферичній крові, так абсолютна кількість лімфоцитів у цих дітей на 5-ту добу лікування становила $8,28 \times 10^9/\text{л}$ ($6,46 - 10,13 \times 10^9/\text{л}$), а лімфоцитоз було діагностовано у 42,1% пацієнтів.

За результатами бактеріологічного дослідження слизу з ротоглотки у 45,6% дітей групи 1 виявлено патогенну та умовно-патогенну флору (*S. viridans*, *S. pneumoniae*, *S. epidermidis*, *S. aureus*), частота виділення

Рівні лейкоцитів і лімфоцитів у периферичній крові (середня величина, 95% довірчий інтервал)

Показник	I група	II група
При госпіталізації		
Лейкоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	14,13 (11,74–16,41)	14,07 (11,74–16,41)
Лімфоцити (%)	60,5 \pm 10,63	57,05 \pm 12,93
Лімфоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	8,95 (3,37–14,52)	8,22 (6,36–10,08)
Частота лейкоцитозу / гіперлейкоцитозу	66,7%	83,3%
Частота лімфоцитозу	30%	47,3%
В динаміці		
Лейкоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	9,57 (4,34–14,08)	12,87 (10,10–15,65)
Лімфоцити (%)	59,5 \pm 4,75	58,86 \pm 11,04
Лімфоцити ($\times 10^9/\text{л}$)	5,72 (2,09–9,34)	8,28 (6,46–10,13)
Частота лейкоцитозу / гіперлейкоцитозу	25%	78,3%
Частота лімфоцитозу	25%	42,1%

бактерій з дихальних шляхів у дітей групи 2 становила 66,7%. Хоча спектр представників виділеної мікрофлори у дітей не відрізнявся, колонізація патогенними стрептококами (в першу чергу *S. pneumoniae*) у пацієнтів у дітей групи 2 була вірогідно вищою.

Відомо, що імунна відповідь при кашлюку формується під дією антигенів кашлюкової палички – кашлюкового токсину, аденілатциклази, фімбріальних протеїнів Fim2 та Fim3 [3, 4]. Антитіла до філаментозного гемаглютиніну, пертактину запобігають адгезії кашлюкової палички до поверхні циліарного епітелію, альвеолярних макрофагів респіраторного тракту, знижуючи імовірність інфікування організму [2]. Титри IgM (антитіла до *Bordetella pertussis*) починають наростати на 1 тиждні хвороби і досягають максимальних значень на 3 тиждень, після чого починають знижуватися. Мінімальні значення IgM можливо виявити на 8-9 тиждні від початку хвороби. Наростання титрів IgG виявляються на початку 4 тижня інфекційного процесу і утримуються на рівні максимальних значень впродовж тривалого часу (6–12 років).

У дітей з ускладненим кашлюком рівень обох специфічних імуноглобулінів до кашлюкового токсину IgM і IgG вірогідно перевищував показники у дітей з групи 1 (неускладнений кашлюк, табл.3). Рівень секреторного sIgA у слині в обстежених дітей був значно вищий від даних, які подають різні автори для здорових дітей цієї вікової групи [5], але відмінностей між рівнями цих імуноглобулінів у дітей групи 1 і групи 2 не було.

Концентрація в крові специфічних антитіл і вміст sIgA в ротовій рідині у обстежених хворих (середня величина, 95% довірчий інтервал)

Показник	I група	II група
IgM (DU/мл)	22,69 (15,43–29,95)	28,10 (23,59–32,57)
IgG (DU/мл)	9,21 (4,79–12,6)	12,21 (8,69–15,63)
sIgA (г/мл)	17,71 (12,18–33,40)	16,11 (8,57–23,6)

Нами виявлено статистично вірогідний негативний кореляційний зв'язок між концентрацією sIgA у слині і важкістю стану пацієнтів при поступленні за шкалою *M.-P. Preziosi, E. Halloran* ($r=-0,348$, $p=0,04$). Методом покрокової багатофакторної регресії встановлено 4 чинники, які достовірно пов'язані з високим ризиком легеневих ускладнень кашлюка у дітей раннього віку. Достовірність регресійної моделі підтверджена величиною індексу $F(4,12)=7,64$ та $p<0,026$. У кінцеву регресійну модель увійшли: рівень лімфоцитів у сироватці крові, визначений на 5 день стаціонарного лікування ($\beta=0,566$), рівень IgG до кашлюкового токсину в крові ($\beta=0,578$), виділення стрептококів з дихальних шляхів ($\beta=0,371$), рівень sIgA у слині ($\beta=-0,216$).

Висновки

Респіраторні ускладнення більш часто розвивалися у дітей з важким перебігом захворювання і, вочевидь, високою концентрацією антигенів і токсинів кашлюкової палички в крові, непрямими маркерами токсинемії були підвищений вміст специфічних імуноглобулінів до кашлюкового токсину в сироватці крові, тривалий лімфоцитоз, гіпертермія; не менш вагомими чинниками ризику ускладнень є колонізація дихальних шляхів коковою мікрофлорою, особливо *S.pneumoniae* а також низька маса дитини при народженні.

Література

1. Ткаченко Т.В. «Крик петуха» или наказание коклюшем / Т.В. Ткаченко / Фармацевт. практик. – 2010. – № 1. – С. 40–43.
2. Чупринина Р.П. Профилактика коклюша: разработка и применение бесклеточной коклюшной вакцины / Р.П. Чупринина, И.А. Алексеева, Н.А. Озерецковский // Журнал микробиологии (ЖМЭИ). – 2006. – № 1. – С. 99–105.
3. Guiso N. Bordetella pertussis and Pertussis Vaccines / N. Guiso // CID. – 2009. – № 49. – P. 1565–9.
4. Masin J. Bordetella protein toxins / J. Masin, P. Sebo, C. Loht // The Comprehensive Sourcebook of Bacterial Protein Toxins. – 2006. – P. 291–309.

5. May M.L. Prospective Evaluation of an Australian Pertussis Toxin IgG and IgA Enzyme Immunoassay / M.L. May, S.A. Doi, D. King [et al.] // Clin Vaccine Immunol. – 2012. – № 19(2). – P. 190–197.

6. Preziosi M.-P. Effects of Pertussis Vaccination on Disease: Vaccine Efficacy in Reducing Clinical Severity / M.-P. Preziosi, E. Halloran // Clinical Infectious Diseases. – 2003. – Vol. 37. – P. 772–779.

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ ТЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОГО И НЕОСЛОЖНЕННОГО КОКЛЮША У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

И.В. Дибас

Резюме. *Исследованы клинико-лабораторные особенности течения коклюша у 27 детей 1 – 24 мес. Болезнь у 9 детей протекала без осложнений, коклюш с респираторными осложнениями (бронхит, пневмония, ателектазы) выявлено у 18 больных. Установлено, что эти осложнения более часто развивались у детей с тяжелым течением заболевания; факторами риска осложнений является повышенное содержание специфических иммуноглобулинов к коклюшному токсину в сыворотке крови, длительный лимфоцитоз, гипертермия, колонизация дыхательных путей патогенной микрофлорой.*

Ключевые слова: *коклюш, иммуноглобулины, осложнения*

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL DIFFERENCES OF COURSE COMPLICATED AND UNCOMPLICATED PERTUSSIS FOR CHILDREN OF EARLY AGE

I.V. Dybas

Summary. *Clinical and laboratory peculiarities of pertussis in 27 children aged 1 – 24 months were analyzed. Pertussis without complications was found in 9 children, respiratory complications of pertussis (bronchitis, pneumonia, atelectasis) revealed in 18 patients. We found that these complications developed more frequently in children with severe disease course; risk factors for complications are higher levels of specific antibodies to pertussis toxin in serum, prolonged lymphocytosis, fever, colonization of respiratory tract by pathogenic organisms.*

Key words: *pertussis, immunoglobulines, complications*