

УДК: 616.921.8-053.4-036:612.017.1

## **Клинико-иммунологические особенности коклюша у детей раннего возраста на современном этапе**

Кирсанова Т. А.

В статье приведена клинико-иммунологическая характеристика коклюша у детей раннего возраста. Клиническая картина современного коклюша характеризуется незначительными симптомами интоксикации, наличием приступообразного кашля, чаще в ночное время суток, заканчивающийся отхождением вязкой мокроты, рвотой, иногда с репризами; коробочным оттенком легочного звука, жестким дыханием, наличием проводных или сухих свистящих хрипов над поверхностью легких. В периферической крови больных детей выявляется лейкоцитоз, лимфоцитоз, ускоренная СОЭ. В острый период заболевания отмечается увеличение содержания цитокинов, снижение уровня субпопуляций лимфоцитов CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> на фоне физиологического уровня CD8<sup>+</sup> и CD19<sup>+</sup>, а также угнетения факторов местного иммунитета.

Ключевые слова: *коклюш, дети, ранний возраст, клиническая картина, системный иммунитет, местный иммунитет.*

## **Clinical and immunological peculiarities of whooping cough at children of early age in modern stage**

Kirsanova T. A.

The article show clinical and immunological peculiarities of whooping cough at children of early age. Clinical manifestation of modern whooping cough characterized by light symptoms of intoxication, paroxysmal cough, more often at night and finished discharge of viscous sputum or vomiting, sometimes with reprints; at percussion — box sound, at auscultation — rigid breathing with dry rales. In peripheral blood — leukocytosis, lymphocytosis, accelerated ESR. Increased level of cytokines, decreased level of subpopulations of CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> lymphocytes against a background of physiological level of CD8<sup>+</sup> and CD19<sup>+</sup>, decreased level of factors of local immunity.

Keywords: *whooping cough, children, early age, clinical manifestation, common immunity, local immunity.*

## Введение

До настоящего времени регистрируется высокая заболеваемость коклюшем среди детей раннего возраста, у которых отмечается наиболее высокий риск развития тяжелых и осложненных форм заболевания [1]. Для современного коклюша по-прежнему характерны периодические подъемы заболеваемости, хотя и с меньшей степенью интенсивности [2, 4].

В настоящее время патогенез коклюша связывают с действием экзотоксина (коклюшного токсина, лимфоцитозстимулирующего фактора и гистаминсенсibiliзирующего фактора) коклюшной палочки на основные популяции клеток крови и особенно лимфоцитов. Иммунный ответ развивается по смешанному Th1/Th2 типу [7]. Особенностью реактивности больных коклюшем раннего возраста является несостоятельность адаптивных возможностей клеточного звена иммунитета, что проявляется субпопуляционным дисбалансом: низким относительным числом Т-хелперов, специфических Т-киллеров, НК и их клеток предшественников на фоне более выраженного лимфоцитоза, который обусловлен увеличением числа функционально незрелых 0-лимфоцитов [3]. Изменение в клеточном звене иммунитета опосредуют особенности цитокинового профиля детей раннего возраста, которые проявляются в угнетении индуцированной продукции IL2, IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  на фоне их высокой сывороточной концентрации, что свидетельствует о несостоятельности иммуноцитов больных коклюшем [9]. Что касается гуморального звена, то известно, что достоверно значительно повышается уровень IgG [5, 9].

Поскольку важным компонентом развития заболевания является прикрепление возбудителя к клеткам мерцательного эпителия дыхательных путей, то важная роль в защите от коклюша принадлежит и местному иммунитету, представленному секреторным IgA [6,7]. Однако роль факторов как клеточного, так и гуморального иммунитета изучена недостаточно, также отсутствуют в литературе сведения о роли местного иммунитета в защите от коклюшной инфекции, что обуславливает необходимость данного исследования.

Цель исследования: изучить особенности клинико-лабораторной характеристики коклюша и функционирования системного и местного иммунитета детей раннего возраста, больных коклюшем.

## Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 48 детей возрастом двух-трех лет, из них 28 детей, больных коклюшем, и 20 здоровых детей, составивших контрольную группу.

Верификация диагноза осуществлялась путем проведения детям трехкратного бактериологического исследования слизи ротоглотки, а также серологического исследования (реакция агглютинации) сыворотки крови с коклюшным диагностикумом в динамике заболевания. Наряду с клиническим и общепринятыми лабораторно-инструментальными методами исследования использовались специальные иммунологические: определение количественного содержания интерлейкинов (ИЛ) в сыворотке крови детей (-1, -4, фактор некроза опухоли (ФНО)) (твердофазный иммуноферментный метод); субпопуляций лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>) (метод моноклональных антител); уровня секреторного иммуноглобулина А (sIgA) (твердофазный иммуноферментный метод) и активности лизоцима (нефелометрический метод по В.Г. Дрофейчуку) в мокроте. Иммунологические исследования детям проводились дважды (в остром периоде и в периоде реконвалесценции).

## Результаты исследования и их обсуждение

Проанализированы случаи коклюша у 28 детей, наблюдавшихся в районных поликлиниках г. Харькова. Клиническая картина коклюша характеризовалась симптомами, которые представлены в табл. 1.

Таблица 1 — Клинико-лабораторные признаки коклюша у детей

Признак	Всего	
	абс.	%
Лихорадка до 38,0° С	12	42,9
Приступообразный кашель	28	100
Частота кашля:		
до 10 раз в сутки	16	57,1
10—15 раз в сутки	12	42,9
Наличие репризов	11	39,3
Наличие рвоты	17	60,7
Коробочный оттенок легочного звука	7	25,0
Жесткое дыхание	23	82,1
Проводные хрипы	5	17,9
Сухие свистящие хрипы	7	25,0
Периферическая кровь: лейкоцитоз	22	76,6

лимфоцитоз	16	57,1
ускоренная СОЭ	8	28,6

Повышение температуры тела в пределах субфебрильных цифр (до 38,0<sup>0</sup>С) было зарегистрировано у 12 больных (42,9%). У всех больных в течение трех-пяти недель заболевания отмечался приступообразный кашель, чаще в ночное время суток, заканчивающийся отхождением вязкой мокроты. У 16 больных (57,1%) частота кашля не превышала 10 раз в сутки, у 12 (42,9%) — 10—15. У 11 детей (39,3%) на фоне приступа кашля наблюдались репризы. У 17 больных (60,7%) отдельные приступы кашля заканчивались рвотой. У 7 детей (25,0%) при проведении перкуссии легких отмечался коробочный оттенок легочного звука, у 23 (82,1%) — жесткое дыхание при аускультации, у 5 (17,9%) — наличие проводных хрипов, у 7 (25,0%) — единичных сухих свистящих хрипов над всей поверхностью легких.

В периферической крови больных коклюшем выявлены: лейкоцитоз у 22 (76,6%), лимфоцитоз у 16 (57,1%), ускоренная СОЭ у 8 (28,6%).

При анализе цитокинового статуса больных в острый период заболевания отмечено, что уровень всех интерлейкинов был значительно выше показателей детей контрольной группы: уровень ИЛ-1 $\square$  превышал показатели здоровых в 6 раз, ИЛ-4— 3,5 раза, ФНО  $\square$  — 3 (табл. 2).

*Таблица 2 — Содержание интерлейкинов (пг/мл) и субпопуляций лимфоцитов (%) в крови детей с коклюшем в острый период заболевания*

Показатель	Здоровые дети (M $\pm$ m)	Больные коклюшем (M $\pm$ m)	Достоверность (p)
ИЛ-1 $\square$ (пг/мл)	26,4 $\pm$ 2,31	156,6 $\pm$ 2,18	p $\leq$ 0,001
ИЛ-4 (пг/мл)	25,24 $\pm$ 2,41	87,5 $\pm$ 1,82	p $\leq$ 0,001
ФНО $\square$ (пг/мл)	34,65 $\pm$ 2,31	72,6 $\pm$ 2,22	p $\leq$ 0,001
CD3 <sup>+</sup> , %	60,6 $\pm$ 1,24	56,4 $\pm$ 0,81	p $\leq$ 0,02
CD4 <sup>+</sup> , %	36,3 $\pm$ 0,84	33,5 $\pm$ 0,89	p $\leq$ 0,05
CD8 <sup>+</sup> , %	25,7 $\pm$ 0,77	24,8 $\pm$ 0,95	p $\geq$ 0,1
CD19 <sup>+</sup> , %	17,3 $\pm$ 0,81	16,4 $\pm$ 0,88	p $\geq$ 0,1

У больных коклюшем в острый период заболевания отмечается выраженное снижение уровня CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> в сравнении с показателями здоровых детей, на фоне физиологического содержания CD8<sup>+</sup> и CD19<sup>+</sup> (табл. 2).

Анализируя показатели местного иммунитета в остром периоде заболевания, выявлено, что активность лизоцима и уровень секреторного иммуноглобулина у больных детей был несколько ниже, чем у группы сравнения (табл. 3).

*Таблица 3 — Показатели местного иммунитета детей с коклюшем в острый период заболевания*

Показатель	Здоровые дети (M±m)	Больные коклюшем (M±m)	Достоверность (p)
Лизоцим (г/л)	0,45±0,18	0,37±0,02	p ≥ 0,1
sIg A (г/л)	0,91±0,24	0,87±0,03	p ≥ 0,1

В динамике в периоде ранней реконвалесценции отмечалось снижение уровня всех исследуемых цитокинов, однако содержание их в крови все еще значительно превышало физиологические показатели: уровень ИЛ-1 □ был повышен в 3 раза, ИЛ-4 — 2,5 раза, ФНО □ — 2 раза (табл. 4).

*Таблица 4 — Содержание интерлейкинов (пг/мл) и субпопуляций лимфоцитов (%) в крови детей с коклюшем в периоде реконвалесценции*

Показатель	Здоровые дети (M±m)	Больные коклюшем (M±m)	Достоверность (p)
ИЛ-1 □ (пг/мл)	26,4±2,31	84,2±1,63	p ≤ 0,001
ИЛ-4 (пг/мл)	25,24±2,41	63,9±2,45	p ≤ 0,001
ФНО □ (пг/мл)	34,65±2,31	59,1±2,19	p ≤ 0,001
CD3 <sup>+</sup> , %	60,6±1,24	56,6±1,29	p ≤ 0,05
CD4 <sup>+</sup> , %	36,3±0,84	33,1±1,0	p ≤ 0,05
CD8 <sup>+</sup> , %	25,7±0,77	25,3±0,71	p ≥ 0,1
CD19 <sup>+</sup> , %	17,3±0,81	16,8±0,78	p ≥ 0,1

Содержание субпопуляций CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> лимфоцитов в периоде реконвалесценции было ниже показателей здоровых детей и оставалось практи-

чески на уровне показателей острого периода, уровень CD8<sup>+</sup> и CD19<sup>+</sup> лимфоцитов был в пределах физиологического (табл. 5).

В периоде реконвалесценции уровень лизоцима и секреторного иммуноглобулина А у больных детей был ниже, чем у детей контрольной группы, и практически не отличался от данных острого периода (табл. 5).

*Таблица 5 — Показатели местного иммунитета больных детей в периоде ранней реконвалесценции*

Показатель	Здоровые дети (M±m)	Больные коклюшем (M±m)	Достоверность (p)
Лизоцим (г/л)	0,45±0,18	0,38±0,02	p ≥ 0,1
sIg A (г/л)	0,91±0,24	0,88±0,03	p ≥ 0,1

## **Выводы**

1. Клиническая картина современного коклюша характеризуется незначительными симптомами интоксикации, наличием приступообразного кашля, чаще в ночное время суток, заканчивающийся отхождением вязкой мокроты, рвотой, иногда с репризами; коробочным оттенком легочного звука, жестким дыханием, наличием проводных или сухих свистящих хрипов над поверхностью легких. В периферической крови больных детей выявляется лейкоцитоз, лимфоцитоз, ускоренная СОЭ.

2. На протяжении всего периода заболевания отмечается увеличение содержания цитокинов, снижение уровня субпопуляций лимфоцитов CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> на фоне физиологического уровня CD8<sup>+</sup> и CD19<sup>+</sup>, а также угнетения факторов местного иммунитета (лизоцима и секреторного иммуноглобулина А).

## **Список литературы**

1. Панасенко Л.М., Краснова Е.И., Васютин А.В. Коклюш у детей: Методические рекомендации // Новосибирск. 2010. – 21 с.
2. Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Ценева Г.Я. Эволюция коклюшной инфекции у детей // Санкт-Петербург. Изд-во ЭЛБИ. 2005. – 192 с.
3. Тимченко В.Н., Каплина Т.А., Яров Н.Э. и др. Коклюшная инфекция у детей в современных условиях // Детские инфекции. – 2009. – №3. – С. 28—30.

4. Davis J.P Clinical and economic effects of pertussis outbreaks // Journal of pediatrician infectious diseases. – 2006. – V. 24. – P.109—116.
5. Delma J. Nieves, Jasjit Singh, Negar Ashouri et al. Clinical and laboratory features of Pertussis in infants at the onset of California epidemic // Journal of pediatricians. – 2011. – Volume 159. – P. 1044-1046.
6. Frumkin K. Pertussis and persistent cough: practical, clinical and epidemiologic issues // Journal of emergency medicine. – 2013. – Volume 44, Issue 4. – P. 889-895.
7. Rothstein E., Edwards K. Health burden of pertussis in adolescents and adults // Journal of pediatrician infectious diseases. – 2000. – V. 24. – P.44—47.
8. Smith C., H. Vyas Early infantile pertussis: increasingly prevalent and potentially fatal // European journal of pediatrician. – 2010. – V. 159. – P. 898—900.
9. Versteegh F.G., Mooi-Kokenberg E.A., Schellekens J.F., Roord J.J. Bordetella pertussis and mixed infectious // Minerva pediatrician. – 2006. – V. 58, № 2. – P. 131—137.