

Л.С. Намазова, А.К. Геворкян, Е.А. Галеева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Является ли коклюш проблемой для российской педиатрии, и можем ли мы его победить?

В СТАТЬЕ ОБОСНОВАНЫ СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА КОКЛЮША У ДЕТЕЙ 2–14 ЛЕТ С ДЛИТЕЛЬНЫМ КАШЛЕМ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО ПРИ ОТСУТСТВИИ ДРУГИХ ПРИЧИН ХРОНИЧЕСКОГО КАШЛЯ, КОКЛЮШ ВЫЯВЛЯЮТ БОЛЕЕ ЧЕМ В ПОЛОВИНЕ СЛУЧАЕВ (52,5%). У БОЛЬШИНСТВА ДЕТЕЙ 2–4 ЛЕТ ВОЗНИКНОВЕНИЕ КОКЛЮША СВЯЗАНО С НАРУШЕНИЕМ СХЕМЫ ВАКЦИНАЦИИ ИЛИ НЕОБОСНОВАННЫМ ОТКАЗОМ РОДИТЕЛЕЙ ОТ ЕЁ ПРОВЕДЕНИЯ (ЧТО ЧАСТО ОБУСЛОВЛЕНО БОЯЗНЬЮ РЕАКТОГЕННОСТИ ЦЕЛЬНОКЛЕТОЧНОЙ КОКЛЮШНОЙ ВАКЦИНЫ). У ДЕТЕЙ 5–14 ЛЕТ ЧАСТОТА КОКЛЮША ПРИБЛИЗИТЕЛЬНО ОДИНАКОВА КАК СРЕДИ ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПО НАЦИОНАЛЬНОМУ КАЛЕНДАРЮ, ТАК И СРЕДИ НЕЗАВЕРШИВШИХ КУРС ВАКЦИНАЦИИ, ЧТО В ОБОИХ СЛУЧАЯХ МОЖЕТ БЫТЬ СВЯЗАНО С ОСЛАБЛЕНИЕМ ИММУНИТЕТА В СИЛУ ДЛИТЕЛЬНОГО ПЕРИОДА ВРЕМЕНИ, ПРОШЕДШЕГО ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ПОСЛЕДНЕЙ ДОЗЫ ВАКЦИНЫ. СДЕЛАНЫ ВЫВОДЫ О НЕОБХОДИМОСТИ ВВЕДЕНИЯ ВТОРОЙ РЕВАКЦИНИРУЮЩЕЙ ДОЗЫ ПРОТИВ КОКЛЮША В 6 ЛЕТ, БОЛЕЕ ШИРОКОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БЕСКЛЕТОЧНЫХ ВАКЦИН ПРИ РЕВАКЦИНАЦИИ ВСЕХ ДЕТЕЙ, А ТАКЖЕ ПРИ ПЕРВИЧНОЙ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ ГРУПП РИСКА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КОКЛЮШ, ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА, ВАКЦИНЫ, ДЕТИ.

6

Контактная информация:

Намазова Лейла Сеймуровна,
доктор медицинских наук, профессор,
главный врач консультативно-
диагностического центра
Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62
тел. (495) 134-03-92
Статья поступила 18.04.2006 г.,
принята к печати 26.07.2006 г.

Кашель — наиболее частая причина обращений больных (не только детей, но и взрослых) за амбулаторной помощью [1]. Кроме того, жалобы на хронический кашель часто являются причиной госпитализации больных. Кашель — произвольный или непроизвольный рефлекторный толчкообразный форсированный звуочный выдох; хроническим кашлем считают, если он сохраняется более 2 нед. Причины возникновения кашля многочисленны и включают острые и хронические воспалительные заболевания дыхательных путей (острые респираторные инфекции, бронхиты, пневмонию, бронхоэктатическую болезнь), болезни ЛОР-органов (аденоидит, ринит, синуситы), бронхиальную астму, опухоли бронхов и лёгких, интерстициальные болезни лёгких, заболевания желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь), нарушения со стороны центральной нервной системы (психогенный кашель), сердечно-сосудистой системы (сердечную недостаточность, тромбоэмболию лёгочной артерии), инфекционные заболевания (коклюш, туберкулёз), а также побочные эффекты лекарственных средств.

Приблизительный алгоритм действий врача по выявлению той или иной причины хронического кашля у детей может быть следующим [1].

1. Исключить острые респираторные инфекции.
2. Исключить патологию ЛОР-органов.
3. Исключить бронхиальную астму.
4. Исключить патологию желудочно-кишечного тракта.
5. Исключить остальные редкие причины длительного кашля.

При этом возникает вопрос, действительно ли коклюш является редкой причиной хронического кашля у детей, или этот диагноз необходимо исключать на начальных стадиях диагностического процесса?

Согласно данным официальной статистики, после введения вакцинации против коклюша, дифтерии и столбняка в начале 60-х гг. XX века, заболеваемость в стране резко снизилась (рис. 1). Тем не менее и в настоящее время абсолют-

L.S. Namazova, A.K. Gevorkyan, Ye.A. Galeeva

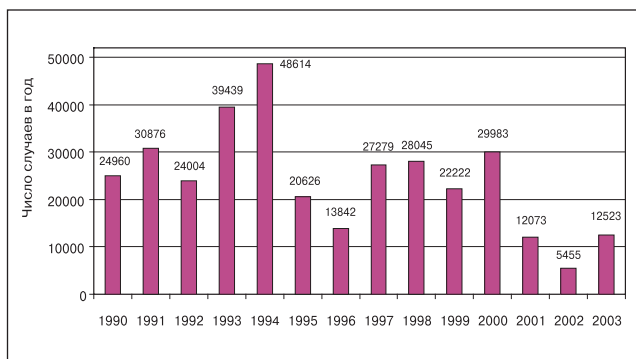
Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Is pertussis a problem for the Russian pediatrics? Can we overcome it?

THE AUTHOR PRESENTS SEROLOGICAL CRITERIA FOR VERIFICATION OF PERTUSSIS IN CHILDREN 2–14 YEARS WITH CHRONIC COUGH. THE PERTUSSIS WAS CLINICALLY AND SEROLOGICALLY CONFIRMED IN 52,5% CHILDREN WITH CHRONIC COUGH IN ABSENCE OF OTHER COMMON CAUSES OF COUGH. THE MOST CHILDREN AGED 2–4 YEARS HAD VIOLATION FROM RECOMMENDED VACCINATION SCHEDULE OR REJECTION FROM PERTUSSIS VACCINATION. IN ELDER GROUPS THE FREQUENCY OF PERTUSSIS WAS EQUAL IN CHILDREN VACCINATED ACCORDING TO NATIONAL IMMUNIZATION CALENDAR AND WITH VIOLATION FROM THE CALENDAR. THE AUTHOR CONCLUDES ABOUT NECESSITY TO INTRODUCE SECOND BOOSTER DOSE OF PERTUSSIS VACCINE IN AGE 6 YEARS AND ABOUT WIDE USING OF ACCELLULAR VACCINES AS FOR BOOSTER AS FOR PRIMARY VACCINATION OF CHILDREN FROM RISK GROUPS.

KEY WORDS: PERTUSSIS, DIAGNOSTICS, PROPHYLAXIS, VACCINES, CHILDREN.

Рис. 1. Заболеваемость коклюшем в России



ное количество зарегистрированных заболевших продолжает оставаться неоправданно высоким. Более того, по всей видимости, ещё больше случаев заболевания остаются незарегистрированными.

В 2004–2005 гг. было проведено исследование (Russian Pertussis Study), посвящённое оценке распространённости коклюша среди детей с хроническим кашлем. Исследование проводили в несколько этапов. На первом этапе определяли серологические критерии для верификации диагноза коклюша. Были получены средние популяционные данные о концентрации IgG антител к коклюшному токсину (anti-PT IgG) в сыворотке крови у 360 здоровых детей, обратившихся за плановой амбулаторной медицинской помощью. На втором этапе была оценена распространённость коклюша среди детей, обратившихся за медицинской помощью по поводу хронического/длительного кашля в 4 центрах России (Москве, Волгограде, Томске и Новокузнецке). Для верификации диагноза коклюша применяли серологические критерии. На третьем этапе был изучен вакцинальный статус 1500 детей, проживающих в 5 регионах России (Москве, Санкт-Петербурге, Волгограде, Томске и Новокузнецке), для чего в каждом из них случайным образом были отобраны 300 амбулаторных карт детей разного возраста (по 100 для возрастных групп 2–4, 5–9 и 10–17 лет). Информация о сроках введения всех доз коклюшной вакцины, причинах отказа и/или прекращения вакцинации была перенесена в специально разработанную регистрационную форму.

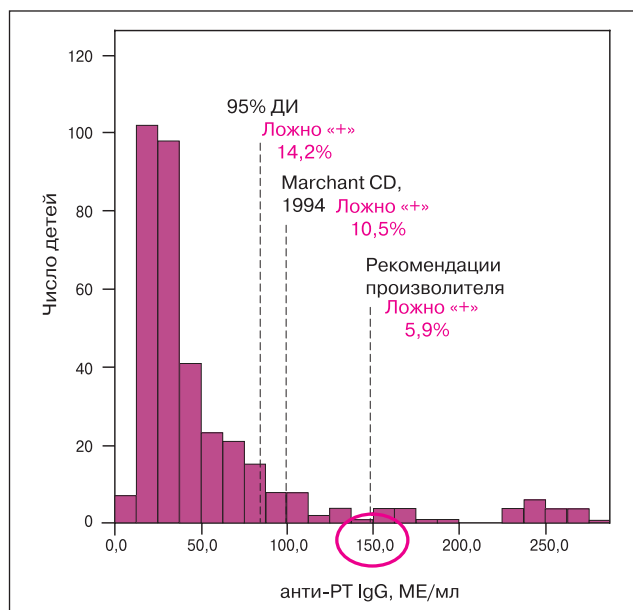
Бактериологические критерии постановки диагноза коклюша традиционно считают высоко специфичными, но недостаточно чувствительными. В связи с этим всё более широкое применение находят серологические критерии верификации этой болезни. Традиционно используемый метод парных сывороток (возрастание или снижение титра anti-PT IgG в 4 раза и более при двукратном определении с интервалом в 4–6 нед) имеет небольшое клиническое значение и применяется относительно редко. Ранее была доказана возможность верификации диагноза по результатам однократного серологического исследования [2]. При этом величина пограничного значения концентрации anti-PT IgG в сыворотке крови зависит от состава применявшихся коклюшных вакцин, схем вакцинации, времени, прошедшего с момента введения последней дозы коклюшной вакцины и других факторов [3].

На первом этапе исследования была определена концентрация anti-PT IgG у 360 здоровых детей в возрасте 2–14 лет. Для исследования использовали образцы сыворотки крови, полученные у практически здоровых детей, обратившихся для проведения диспансерного осмотра или планового клинико-лабораторного обследования

(исследование проведено при одобрении независимого этического комитета). У детей отсутствовали острые и клинически значимые хронические заболевания дыхательных путей, сердечно-сосудистой системы, печени, почек; последняя вакцинация против коклюша проводилась более чем за 6 мес до тестирования.

Установлено, что у подавляющего большинства детей концентрация anti-PT IgG в сыворотке крови находилась в диапазоне от 10 до 80 МЕ/мл (рис. 2). При использовании пограничного значения равного 150 МЕ/мл, частота ложно-положительных результатов составляет приблизительно 5%. Использование данного пограничного значения anti-PT IgG (150 МЕ/мл) также рекомендовано компанией-производителем тест-систем [4].

Рис. 2. Уровень anti-PT IgG в сыворотке крови у здоровых детей



На втором этапе исследования была изучена распространённость коклюша среди детей 2–17 лет с хроническим кашлем (дети, обратившиеся к пульмонологу или аллергологу по поводу кашля, сохраняющегося более 14 дней, у которых на момент обследования не было лихорадки и отсутствовали другие очевидные причины хронического кашля). Таким образом, проведённое обследование исключило диагнозы пневмонии, бронхита, ринита, синусита, аденоидита, бронхиальной астмы и туберкулёза лёгких. Кроме того, никто из детей не принимал лекарственных препаратов, способных вызвать хронический кашель (ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и β -адреноблокаторов). У родителей всех детей было получено письменное информированное согласие на забор и серологическое исследование двух образцов сыворотки крови (с интервалом в 4 нед).

В качестве серологических критериев постановки диагноза коклюш использовали: 1) повышение концентрации anti-PT IgG более 150 МЕ/мл в первом образце крови; 2) возрастание или снижение концентрации anti-PT IgG антител в 4 раза и более при двукратном исследовании с интервалом в 4 нед.

По результатам проведённого серологического исследования коклюшную инфекцию выявили у 52,5% детей (табл. 1) (в 27,7% случаев диагноз был поставлен по результатам однократного тестирования, в 24,8% — на основании существенного изменения титра anti-PT IgG в парных сыворотках).

Таблица 1. Число детей с коклюшем среди детей с хроническим кашлем

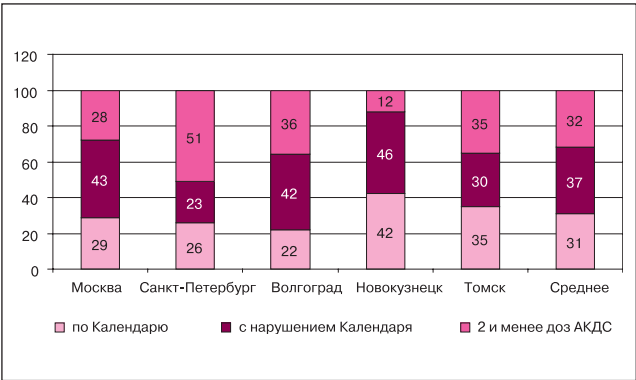
Центр	Число детей с хроническим кашлем	Число детей с коклюшем	На основании 1-й пробы крови	На основании изменения титра	Бактериологически
Москва	27	20 (74%)	6	14	0
Волгоград	30	8 (26%)	6	2	0
Новокузнецк	40	34 (85%)	24	10	0
Томск	40	10 (25%)	2	8	0
ВСЕГО	137	72 (52,5%)	38 (27,7%)	34 (24,8%)	0

Полученный показатель представляется весьма вероятным с учётом результатов, приводимых зарубежными исследователями. При хроническом кашле у взрослых коклюш выявляют у 12–32% пациентов [5–7]. При этом в аналогичных исследованиях не проводили предварительного исключения других заболеваний, которые могли быть причиной хронического кашля.

При изучении вакцинального статуса у детей с серологически подтверждённым коклюшем установлено (табл. 2), что в группе детей в возрасте 2–4 лет у подавляющего большинства пациентов (6 из 7) курс вакцинации не был завершён (то есть они получили 3 и менее дозы вакцины, содержащей коклюшный компонент). У более старших детей (5–9 и 10–14 лет) коклюш с одинаковой частотой выявляли как среди вакцинированных пациентов, так и среди тех, кто не получил полный курс вакцинации.

На третьем, заключительном этапе исследования был изучен вакцинальный статус 1500 случайно отобранных детей из 5 регионов России. В зависимости от статуса первичной вакцинации все дети были отнесены к одной из трёх групп: 1) вакцинированные в соответствии с Национальным календарем (первичная вакцинация в 3, 4, 5 и 6 мес с интервалом между дозами в 4–11 нед; 2) вакцинированные с нарушением Национального календаря (интервал между введением доз вакцины 12 нед и более); 3) частично вакцинированные/не вакцинированные (получившие 2 дозы АКДС и менее). В зависимости от наличия ревакцинации дети были разделены на 2 подгруппы (получившие и не получившие ревакцинирующей дозы).

Рис. 3. Охват первичной вакцинацией АКДС детей 10–14 лет



Выяснилось, что охват первичной вакцинацией АКДС существенно различается у детей 10–14, 5–9 и 2–4 лет (рис. 3–5). При этом отсутствие ревакцинирующей дозы было наиболее значимым среди детей старшей группы. Следует отметить, что среди отказов от вакцинации среди пациентов 10–14 лет наиболее часто указывались неврологические заболевания (в последующем изъятые из списка противопоказаний к вакцинации), а среди детей 5–9 и 2–4 лет увеличилась частота отказов в связи с негативным решением родителей или без объяснения причины. При этом примерно у четверти детей вакцина АКДС была заменена на вакцину, не содержащую коклюшного компонента. Вызывает интерес тот факт, что ни у одного из 1500 детей

Рис. 4. Охват первичной вакцинацией АКДС детей 5–9 лет

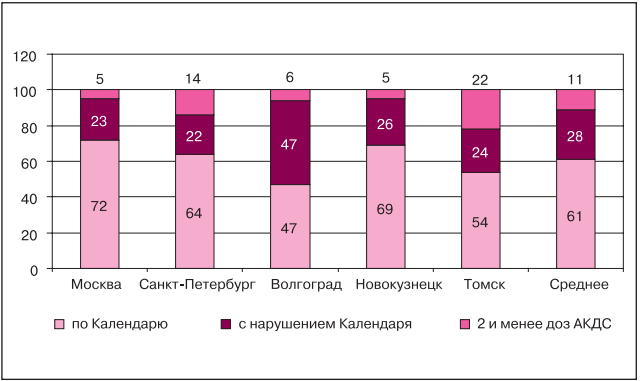


Рис. 5. Охват первичной вакцинацией АКДС детей 2–4 лет

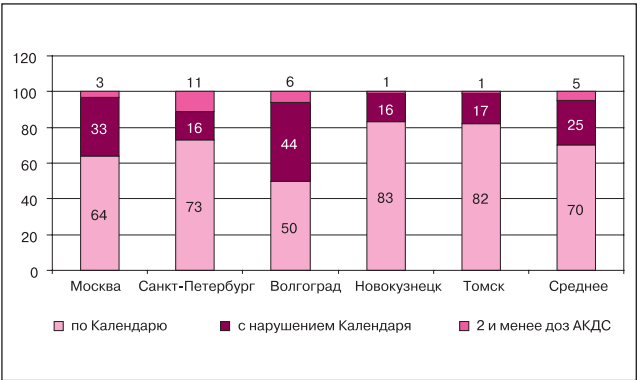


Таблица 2. Вакцинальный статус детей с серологически подтверждённым коклюшем

	Дети 2–4 лет	Дети 5–9 лет	Дети 10–14 лет
Привитые по Календарю	1 (1,4%)	15 (20,8%)	17 (23,6%)
Получившие 3 и менее доз АКДС	6 (8,3%)	16 (22,2%)	17 (23,6%)

(даже не полностью или вовсе не привитых от коклюша) не было зарегистрировано ни одного случая заболевания коклюшем.

Какими могут быть возможные стратегии профилактики коклюша в свете всего вышеизложенного?

Во-первых, необходимо увеличить охват курсом первичной вакцинации детей с сопутствующими заболеваниями, а также детей, родители которых опасаются применять цельноклеточные вакцины. В обоих случаях этого можно достичь за счёт более широкого применения бесклеточных вакцин.

Во-вторых, необходима замена цельноклеточной коклюшной вакцины на бесклеточную при проведении ревакцинации детей против коклюша, дифтерии и столбняка в возрасте 1 года, что уже сделано в большинстве стран Европы и США [8].

Наконец, возможно введение второй ревакцинирующей дозы против коклюша. Сроки проведения второй ревакцинации в разных странах варьируют (4–6, 12–13, 15–17 лет, табл. 3). Вероятно, в России наиболее подходит для проведения второй ревакцинации возраст 6 лет, что позволит снизить заболеваемость коклюшем у детей 6–12 лет.

Таким образом, коклюш представляет реальную проблему российской педиатрии, решение которой необходимо и вполне реально.

Таблица 3. Схемы введения бустерных доз в мире

Страна	Возраст бустера
Германия	15 мес, 11–18 лет
Австралия	18 мес, 4 года
Австрия	16–18 мес, 6 лет, 13–14 лет
Бразилия	15–18 мес, 5–6 лет
Канада	18 мес, 4–6 лет
Дания	–
Испания	18 мес, 4–6 лет
Финляндия	20–24 мес
Франция	16–18 мес, 11–13 лет
Греция	18 мес, 4 года
Голландия	11 мес
Великобритания	4–5 лет
Италия	5 лет
Норвегия	–
Португалия	18 мес, 5–6 лет
Швеция	–
США	15–18 мес, 4–6 лет

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lawler W.R. An Office Approach to the Diagnosis of Chronic Cough // American Family Physician. — 1998. — V. 58, № 9. — P. 678–684.
2. de Melker H.E., Versteegh F., Conyn M. et al. Specificity and sensitivity of high level of immunoglobulin G antibodies against Pertussis Toxin in a single serum sample for diagnosis of infection with Bordetella Pertussis // Journal of clinical microbiology. — 2000. — V. 38, № 2. — P. 800–806.
3. Cherry J.D. Epidemiological, clinical and laboratory aspects of pertussis in adults // CID. — 1999. — V. 28 (Suppl.2). — S112–117.
4. Instructions for use PERTUSSCAN PT-G. Euro-Diagnostica. 2003. — 16 p.
5. Wright S.W., Edwards K.M., Decker M.D. Pertussis infection in adults with persistent cough // JAMA. — 1995 — V. 273, Issue 13. — P. 1044–1046.

6. Gilberg S., Njamkero E., Parent du Chatelet I. et al. Evidence of Bordetella Pertussis infection in adult presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage // Journal of Infection Diseases. — 2002. — V. 186. — P. 415–423.
7. Qiushui He, Viljanen M.K., Arvilommi H. et al. Whooping Cough caused by Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis in an immunized population // JAMA. — 1998. — V. 280, № 7. — P. 635–637.
8. Pertussis vaccines. WHO position paper // Weekly epidemiological record. — 2005. — №4. — P. 29–40. Available at: <http://www.who.int/wer>