

# Коклюш (pertussis) – съвременно състояние и проблеми

Д-р Атанас Мангърров, г.м.

Детско отделение със сектор за интензивно лечение, СБАЛИПБ „Проф. Иван Киров“, София

Описание на коклюш (пертусис) се среща в документи още от 14 век, но се счита, че първото подробно и ясно описание на заболяването е дадено от Vaillou през 1640 г. Наименованието pertussis, означаващо „силна кашлица“, е използвано за пръв път от Sydenham през 1679 г.<sup>17</sup> Причинител на коклюша е Bordetella pertussis – силно контагиозен Грам (-) кокобактерий. Заболяването е типична антропоноза. Източник и резервоар на инфекцията са болните, особено тези със субклинични форми, и здравите заразители. Предава се по въздушно-капков път. Инкубационният период е от 1 до 3 седмици (средно около 1 седмица). Патогенните свойства на причинителя се обуславят от антигени, които причиняват както локално увреждане на клетките, така и системни реакции. В лабораторни условия се култивира трудно.<sup>1, 3, 4, 17, 21</sup>

До въвеждането на имунизацията за пертусис средната годишна честота на съобщаваните случаи е около 150/100000, с циклични пикове на всеки 2–5 години.<sup>12, 17</sup> Поради непълното оповестяване, вероятно действителната честота е била много по-висока. След въвеждането на ваксинацията за коклюш в САЩ през 1940 г. заболяемостта спада с над 98% до по-малко от 1/100000 към 1970 г., като от 1980 г. насам се наблюдава бавно увеличение на случаите от 2.5/100000 през 1993 г. до 8.5/100000 през 2004 г.<sup>6</sup>

В доваксиналната ера коклюшът е бил заболяване на детската, но не и на кърмаческата възраст, поради наличието на пасивна защита от майчини антитела през първата година от живота. Така например при едно проучване от 1916 г. 60.2 % от болните с коклюш са били на възраст 1–5 години и само 19.4 % на възраст под 1 година.<sup>17, 25</sup> Тъй като по онова време повечето възрастни са прекарвали коклюш в детството си и периодично са били в контакт с болни в по-късната си възраст, те са имали достатъчно висок резидуален имунитет.

Въвеждането на целоклетъчната ваксина през 40-те години намалява грастично честотата на заболяването, но предизвиква и промяна във възрастовата му структура. Поради това, че ваксината осигурява ограничена продължителност на имунна защита (пог 12 години), напълно имунизирани деца са най-защитени, докато при възрастните имунитетът е слаб до липсващ и няма пасивно предаване на антитела на новородените. В резултат най-слабо защитени и най-изложени на риск от заболяване се оказват кърмачетата без или с незавършен курс имунизации за коклюш. Създаваният от ваксината имунитет не е напълно изграден през първата година от живота. Не се изгражда и групов имунитет, който да предпазва непълно имунизирани кърмачета. Пертусисът е единственото включено в имунизационния календар заболяване, при което се увеличават както общия брой на случаите (най-големият брой случаи на коклюш от 1959 г. насам в САЩ – над 25 000, е отбелязан през 2004 г.), така и броят на смъртните случаи – за САЩ от 4 случая през 1996 г. до 17 през 2001 г., почти изключително сред кърмачета. Независимо от ваксинацията, честотата на коклюш при деца под 1-годишна възраст се увеличава от 34.2/100000 през 1980 г. до 51.1/100000 през 1990 г., или увеличение с 49%.<sup>12, 16, 26</sup> През 2003 г. най-висока честота на коклюш е отбелязана при кърмачета под 6-месечна възраст (103.1/100000) и юноши на 10–19-годишна възраст (11.1/100000).<sup>11, 27</sup> При липса на бустерни имунизации извън детската възраст практически всички младежи и възрастни са възприемчиви към инфекцията, като това не се дължи на засилена вирулентност или резистентност на причинителя. По данни на CDC (Centers for Disease Control and Prevention) от 29134 обявени случаи на коклюш между 1997 и 2000 г. 49% са сред лица над 10 години. Данни от 2004 г. показват, че 34% от съобщаваните случаи или 30/100000 са сред тийнейджъри. Това означава, че ваксинирани в детството тий-

нейджъри и възрастни, при които имунитетът е намален, се превръщат в основен резервоар и източник на инфекцията.<sup>6, 7, 9, 13</sup>

### Клинична картина

Симптомите на коклюша се развиват в три стадия: катарален, конвулсивен (пароксизмален) и конвалесцентен.

Катаралният стадий се характеризира с неспецифични симптоми на катар на горните дихателни пътища – кашлица, хрема, фебрилитет. Диагностичиране на заболяването в този стадий само по клинични признаци е практически невъзможно. След около 1-2 седмици болните преминават в конвулсивния стадий, характеризира се със спазматична кашлица с пристъпен пароксизмален характер (серия от кашляния в хода на едно издишване, последвани от специфичен инспираторен звук – реприз). Пароксизмите могат да бъдат съпроводени с цианоза и повръщане. В края на катаралния и през конвулсивния стадий се наблюдават характерни промени в кръвната картина – левкоцитоза с лимфоцитоза. При кърмачета под 6-месечна възраст заболяването може да протече с тежка кашлица с различна продължителност, лошо хранене, апнея или брадикардия, без типичните кашлични пароксизми. Конвалесцентният стадий включва бавно затихване на пароксизмите, като кашлицата може да продължи до няколко месеца.<sup>1, 2, 3, 4, 12, 17</sup> Подобните на простуда симптоми в катаралния стадий са често припознавани като банална остра инфекция на горните дихателни пътища. При персистиране на кашлицата или поява на пароксизми диференциалната диагноза включва причинители, свързани с придобита в обществото пневмония (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) и коклюш. Коклюшът е най-заразен през катаралния и ранния конвулсивен стадий.

### Усложнения

Заболяването от коклюш може да доведе до необходимост от хоспитализация, до развитие на пневмония, дехидратация, загуба на тегло, нарушения в съня, гърчове и по-рядко до енцефалопатия и смърт. Тези усложнения варират според възрастта на болния. Повечето хоспитализирани с коклюш са на възраст под 1 година. Децата в ранна кърмаческа възраст са изложени на най-висок риск от вторична бактериална пневмония, която е най-честата причина за свързана с коклюш смърт.<sup>13, 21</sup>

До дехидратация и недохранване се стига при деца, главно кърмачета, при които кашлицата ограничава приема на храна и течности. Церебралната хипоксия, в резултат на тежки пароксизмални кашлични пристъпи, може да доведе до гърчове и енцефалопатия. Понякога, като късна последица от прекаран в кърмаческа възраст коклюш, се наблюдава белодробна хипертензия.<sup>6, 21</sup>

### Атипично протичане

Редица фактори могат да променят обичайния ход на заболяването и да доведат до атипично, трудно за разпознаване протичане. При деца с пълен имунизационен курс протичането е по-кратко в сравнение с тези без или с незавършен курс имунизации.<sup>2, 4, 28</sup> Колкото по-малко е детето, толкова по-тежки са пароксизмалните кашлични пристъпи. Момчетата над 3-годишна възраст могат да имат по-тежки пароксизми от момчетата на същата възраст.<sup>28</sup> Понякога в кърмаческата възраст пароксизмите могат изобщо да липсват. Младешите и възрастните са често с минимални прояви на заболяването и ако не се лекуват са основен източник на инфекция. За отбелязване е, че, независимо от атипичните прояви, при внимателно снета анамнеза повечето възрастни описват пароксизмални кашлични пристъпи.<sup>9</sup>

Стадий	Продължителност (седмици)	Симптоми	Коментар
Катарален	1–2	Сълзене от очите, слаб фебрилитет, отпадналост, конюнктивит, ринорея, непродуктивна кашлица в късната фаза	Постепенно начало, прогресивно влошаване се симптоми
Пароксизмален (конвулсивен)	1–6	Пароксизми (кашлични епизоди по време на едно издишване), последвани от инспираторен реприз, цианоза и повръщане. При кърмачета под 6-месечна възраст (особено новородени): апнея, брадикардия, продължителна кашлица, лошо хранене, липса на пароксизми	Пик през втората седмица, загуба на тегло, левкоцитоза, лимфоцитоза
Конвалесцентен	2–12	Пароксизмите постепенно затихват, но се възобновяват при респираторни инфекции	Нормализиране на кръвната картина

Табл. 1. Стадии на пертусис<sup>12</sup>

Тест	Чувствителност (%)	Специфичност (%)	PPV	NPV	Коментари
Културелно изследване	15	100	100	88	Изисква специална културелна среда; отнема 7-12 дни за получаване на резултати; до 80% чувствителност само в ранен стадий на заболяването; чувствителността се влияе от антибиотичното лечение. CDC препоръчва използване заедно с PCR за потвърждаване на диагноза пертусис
PCR	94	97	84	99	Бърз тест (1-2 дни), скъп; не се влияе от антибиотици; няма универсално приет тест; трудно достъпен; CDC препоръчва използването му заедно с културелно изследване за потвърждаване на диагнозата пертусис
Директна флуоресцентна микроскопия	52	98	83	92	Изисква специално обучен персонал; бърз тест, висок процент фалшиво положителни резултати; може да се използва при негативни култури; не се препоръчва от CDC
Серология	Променлива	Променлива	-	-	Няма всеобщо приет тест; не е стандартизиран, не се препоръчва от CDC

Табл. 2. Диагностични тестове за коклюш<sup>12</sup>

### Диагностика

Използваните за диагностика на коклюша тестове са посочени в табл. 2. Въпреки че всеки тест има предимства и недостатъци, основно значение има правилното му изпълнение. Вземането на материал от назофаринкса е по-ефективно от вземането на гърлен секрет или назален секрет. Тампонът (от дакронови влакна, не от памук, чиито влакна съдържат токсични за бордетелите мастни киселини) трябва да бъде вкаран към основата на носа и да престои в задната част на фаринкса поне 10 секунди преди да бъде изваден. Смивовете от назофаринкса улавят повече бактерии от простото вземане на секрет, като при това полученият материал може да бъде разделен на части за различни тестове, но техническото изпълнение е далеч по-трудно.<sup>4, 6, 8</sup>

### Културелно изследване

*Bordetella pertussis* се култивира трудно. Необходимо е директна инокулация в агар или внимателно пренасяне в транспортна среда преди посявката.<sup>8, 17</sup> Културелното изследване се нуждае от 7–12 дни за потвърждаване на растеж и е с ниска чувствителност при започната антимикробна терапия.<sup>8, 17, 21</sup> Поради високия процент фалшиво-негативни резултати, тази техника е лош потвърдителен тест при самостоятелно използване в напреднал стадий на болестта.<sup>8, 12, 17, 25</sup>

### PCR тест

PCR тестът е сходен по специфичност, но по-чувствителен от културелното изследване за откриване на *Bordetella pertussis* в по-късните фази на болестта.<sup>15, 20</sup> Той е бърз тест (1–2 дни) и не се влияе от антимикробната терапия.<sup>10</sup>

Поради възможността за фалшиво положителни резултати CDC (Centers for Disease Control and Prevention) препоръчва съвместното културелно и с PCR изследване на съмнителните за коклюш болни.<sup>8</sup>

### Директна имунофлуоресцентна микроскопия

Директната имунофлуоресцентна микроскопия е традиционен тест за откриване на *Bordetella pertussis*. Той е бърз и с висока специфичност, но чувствителността му е по-ниска от тази на PCR, като при това се нуждае от специално обучен персонал. CDC (Centers for Disease Control and Prevention) не препоръчват използването му. У нас почти не се използва.<sup>3, 8, 25</sup>

### Серологично изследване

Серологичното тестване има за цел да установи сигнификантна вариация (поне 4-кратно покачване) на титъра на антителата имуноглобулини IgM, IgG и IgA срещу съответните вирулентни фактори на *Bordetella pertussis* в острата и конвалесцентната фаза на заболяването. Необходимо е вземане на проби в двете фази на заболяването. Най-голяма специфичност се постига с ELISA, при която се измерват нивата на IgG и IgA антителата към пертусисния токсин. Сигнификантно увеличение на титрите (8Е или 4-кратно) между острата и конвалесцентната фаза е диагностично за инфекция с *Bordetella pertussis*. Факторите, които могат да повлияят върху резултатите от серологичните тестове, са предшестващо прилагане на ваксина или предишна инфекция.<sup>28</sup> При болни с повторно заразяване се наблюдава бързо повишаване на титъра на антителата, като

често титърът е вече максимален по време на вземането на първата проба, което прави серологичната диагноза почти невъзможна. Серологичните тестове най-често се използват при епидемиологични проучвания. Клиничното им използване се затруднява от вариабилността на резултатите и липсата на стандартизирани китове. У нас често това е единственият достъпен тест. Тълкуването на резултатите при съмнителни за коклюш болни изисква клиничен опит и мислене. В САЩ клиничното използване на серологични тестове за коклюш не се препоръчва от CDC (Centers for Disease Control and Prevention).<sup>12, 25</sup>

### Оповестяване на случаите

Коклюшът е заболяване, подлежащо на задължително оповестяване. Табл. 3 представя възприетите от CDC определения за случаи на коклюш. Препоръчва се оповестяване и на съмнителните по клинична картина случаи на коклюш.<sup>8, 12</sup>

### Лечение

Ефективността на антихистаминовите препарати, кортикостероидите, бета-агонистите и имуноглобулините при коклюш е неясна, като всички тези средства имат сериозни странични действия. Едно системно проучване<sup>23</sup> дава много малко доказателства в подкрепа на използването им. За антибиотиците е

доказано, че не намаляват нито продължителността, нито тежестта на заболяването, но имат значение от епидемиологична гледна точка, като намаляват разпространението на причинителя. Тъй като коклюшът е силно заразен се препоръчва антибиотична профилактика на контактните.<sup>3, 8, 12</sup>

### Антибиотично лечение

Американската академия по педиатрия (AAP) препоръчва 14-дневен курс еритромицин за лечение на коклюш, въпреки че някои проучвания показват, че и 7-дневен курс може да бъде достатъчно ефективен.<sup>14</sup> Еритромицин дава гастроинтестинални смущения (гадене, повръщане, диария), увеличава риска от пилорна стеноза при деца под 2-месечна възраст. Новите макролиди (азитромицин, кларитромицин) имат сходни показатели за ерадикация на бактериите, но с по-малко странични ефекти. CDC препоръчва еритромицин, азитромицин или кларитромицин като предпочитани средства, като при новородени се препоръчва само азитромицин, тъй като клиничните данни показват, че той е най-безопасен за тази група. За TMP/SMX е доказано, че намалява предаването на коклюшните бактерии от човек на човек и е алтернативно лечение при болни с алергия към макролиди. За антибиотици като ампицилин липсва потвърждение, че намаляват разпространението или симптомите на коклюша.<sup>12, 19, 27</sup> Табл. 4 обобщава антибиотичните терапии при коклюш.

### Профилактика

Около 80% от възприемчивите към коклюш заболяват след близък контакт с инфектиран член на семейството.<sup>4, 12, 25</sup> Изследвания на контактни в семейството показват, че инфекцията е много разпространена, дори и без клинични прояви. Ако пациентите не са лекувани през катаралния стадий, те се считат за заразни до три седмици след края на конвулсивния стадий или до 5 дни от започването на антибиотичното лечение. CDC и AAP препоръчват антибиотична профилактика за контрол на епидемични взривове от коклюш.<sup>3, 8, 12, 25</sup> Подобен подход е противоречив, като липсват системни проучвания за оценка на ефективността на профилактиката за предотвратяване на нови случаи на коклюш. Оптималните дози и продължителността на антибиотичната профилактика са неустановени, но CDC препоръчва същите дози и продължителност, както при лечение (табл. 4). Така е и у нас.<sup>3</sup> При наличие на добро покритие с пертусисна ваксина антибиотична

Случай	Определение
<b>Клиничен</b>	Остра кашлица в продължение на 14 дни + един от следните симптоми: пароксизмална кашлица, повръщане след закашляне, реприз, липса на друга причина за кашлицата, или при епидемична обстановка: остро започнала кашлица в продължение на над 14 дни
<b>Потвърден</b>	Заболяването покрива критериите за „клиничен случай“ + едно от следните: положителен PCR; епидемиологична връзка с лабораторно потвърден (PCR или културелно) случай или остро заболяване с кашлица, независимо от продължителността, и позитивна култура на <i>B. pertussis</i>
<b>Вероятен</b>	Заболяването отговаря на критериите за „клиничен случай“ + всички изброени: отрицателен PCR, отрицателно културелно изследване за <i>B. pertussis</i> ; липса на епидемиологична връзка с лабораторно потвърден (PCR или културелно) случай

Табл. 3. Определение на CDC за коклюш<sup>12</sup>

Антибиотик	Доза	Коментар
<b>Erythromycin</b>	40-50 мг/кг/24 ч, разделени на 4 приема дневно за 14 дни (максимална дневна доза 2 г)	14-дневният курс се приема за стандартен, но 7-дневният курс може да има същия ефект за ерадикация на <i>Bordetella pertussis</i> ; страничните ефекти от гастроинтестиналния тракт (гагене, повръщане, диария) ограничават прилагането му; може да причини пилорна стеноза у кърмачета.
<b>Azythromycin</b>	При кърмачета на и под 5-месечна възраст: 10 мг/кг/24 ч за 5 дни (макс. доза 500 мг/24 ч) При деца над 5-месечна възраст: единична доза 10 мг/кг/24 ч (максимална доза 500 мг/24 ч) за ден 1, последвани от единична доза от 5 мг/кг/24 ч за 2 до 5 ден (максимална доза 250 мг/24 ч).	Има същият ефект за ерадикация на <i>Bordetella pertussis</i> като 14-дневният курс с Erythromycin, но с по-малко странични ефекти и по-добра поносимост; предпочитано лекарство от CDC за новородени (другите посочени антибиотици не се препоръчват за тази възрастова група); няма одобрение от FDA за пертусис.
<b>Clarithromycin</b>	15 мг/кг/24 ч, разделени на 2 приема за 7 дни (максимална дневна доза 1 г)	Има същият ефект за ерадикация на <i>Bordetella pertussis</i> като 14-дневният курс Erythromycin, но с по-малко странични ефекти и по-добра поносимост; няма одобрение от FDA за пертусис.
<b>TMP/SMX</b>	8/40 мг/кг/24 ч от TMP/SMX, разделени на два приема за 14 дни (максимална доза 320/1600 мг/24 ч)	Използва се само като алтернатива при алергия към макролиди; противопоказан при бременност, кърмене и кърмачета под 2-месечна възраст.

Табл. 4. Антибиотично лечение при коклюш<sup>12</sup>

профилактика следва да се препоръчва само за тези, които са в много близък контакт с болни от коклюш и най-вече непълно имунизирани деца или възрастни, намиращи се в близък контакт с високо-рискови деца.<sup>8, 12, 25</sup> Въпреки че имунизацията за коклюш е намалила значително разпространението му, осигуряваната от нея защита е краткотрайна и непълна. Имунитетът започва да намалява 4 до 12 години след ваксинацията, което прави младежите и възрастните възприемчиви към инфекцията.<sup>29</sup> По тази причина новородените и непълно имунизирани кърмачета са особено възприемчиви към коклюш, тъй като не получават достатъчно антители от неимунните си майки.

Ефективността на целоклетъчните ваксини за коклюш се оценява на около 85%.<sup>22</sup> Сравнително редките странични реакции включват хипотонично-хипореспонсивни епизоди, фебрилитет, гърчове и анафилаксия. Съвременните ацелуларни ваксини имат по-малко странични ефекти и сходна ефективност. Съвременният епидемиологичен подход към коклюша включва намаляване на риска от инфекция в кърмаческата възраст чрез ранно разпознаване и лечение на възрастните, както и имунизацията им. Бустерните имунизации предизвикват изработване на антители, които намаляват със същата скорост, както след естествена инфекция с *Bordetella pertussis*. У нас от 2008 г. се въведе реимунизация на 6–7 години с комбинирана ваксина за дифтерия тетанус, ацелуларен коклюш и полиомиелит. Очаква се намаляване на заболе-

ваемостта и леталитета от коклюш. Необходимо са проучвания, за да се установи доколко това е така.

#### Литература

1. Ангонова Л., Пертусис, паранептусис и пертусисоподобен синдром. *Практ. пег.* 2005, 2, 6–8.
2. Зозиков В., К. Кузмов, Коклюш, В: Ръководство по заразни болести, под ред на проф. Св. Бърдаров, Мед и физк., София, 1985; 402–410.
3. Нормативни актове и инструктивни материали за борба със заразните и паразитни болести. МЗ-Столична ХЕИ 2000.
4. Тихолова М., И. Митов, З. Кълвачев, Г. Каменов – Коклюш, В: *Инфекциозни болести под ред на доц. М. Тихолова*, София, 2008; 38–41.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis deaths—United States, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:616–8.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis—United States, 1997–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002; 51:73–6.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55:1–43.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the control of pertussis outbreaks. 2000 (amendments made in 2005 and 2006).
9. De Serres G, Shadmani R, Duval B, Boulianne N, Dery P, Douville FM, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis* 2000; 182:174–9.
10. Edelman K, Nikkari S, Ruuskanen O, He Q, Viljanen M, Mertsola J. Detection of *Bordetella pertussis* by polymerase chain reaction and culture in the nasopharynx of erythromycin-treated infants with pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:54–7.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.