

Е.Г. Фисенко¹, В.А. Логотько², И.Н. Глинская¹, Л.А. Волосарь¹, А.К. Тихон¹,
С.Ф. Кретова¹, И.И. Войтович¹, И.Г. Германенко², Г.Н. Чистенко², В.Л. Колодкина³

ИММУНОСТРУКТУРА К КОКЛЮШУ СРЕДИ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ Г. МИНСКА

Государственное учреждение «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии»¹,
Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»²,
Государственное учреждение «Научно-исследовательский институт
эпидемиологии и микробиологии»³

*Реферат. Изучена иммуноструктура к коклюшу среди детского населения 2-14 лет г. Минска. С учетом критериев использованной тест-системы, удельный вес серопозитивных лиц среди общего числа обследованных составлял 83,5%. Установлена стабильная тенденция уровня серопозитивных лиц в различных возрастных группах, что свидетельствует о наличии скрытой циркуляции *B. pertussis*. Полный курс иммунизации против коклюша с соблюдением интервалов между вакцинациями обеспечивал формирование полноценного поствакцинального иммунитета на 5-6 лет. У привитых детей было отмечено атипичное течение коклюша, что затрудняло своевременную диагностику заболевания. Обоснована целесообразность дальнейшего совершенствования тактики лабораторной диагностики коклюша и оценки целесообразности введения второй ревакцинации.*

Ключевые слова: коклюш, иммуноструктура, *B. pertussis*, серопозитивные, дети, вакцинация

E.G. Fisenko, V.A. Logotko, I.N. Glinskaya, L.A. Volosar, A.K. Tikhon, S.F. Kretova, I.I. Voitovich, I.G. Germanenko, G.N. Chistenko, V.L. Kolodkina
IMMUNOSTRUKTURA OF PERTUSSIS AMONG CHILDREN IN MINSK

*Abstract. Immunostuctura to pertussis among children 2-14 years was studied in Minsk. Taking into account the criteria used by the test-system, the proportion of seropositive individuals among the total number studied was 83,5%. Stable trend of the level of seropositive individuals in different age groups was established. It's indicate the presence of a hidden circulating of *B. rertussis*. A full course of immunization against pertussis with established*

intervals between vaccination provides the formation of a full specific immunity for 5-6 years. Vaccinated children were observed for atypical whooping cough, which hampered the timely diagnosis of the disease. Proved the desirability of further improvement of laboratory diagnosis of pertussis, tactics, and assess the feasibility of introducing a second booster.

Key words: pertussis, immunostruktura, B. pertussis, seropositive, children, vaccination.

В г. Минске реализован «Проект по совершенствованию лабораторной диагностики и тактики вакцинопрофилактики коклюша». В рамках проекта осуществлялось изучение уровня распространенности коклюша среди различных возрастных групп населения путем обследования целевых групп с использованием лабораторных методов: бактериологического, ПЦР, серологического (назофарингеальных мазков в ПЦР, сывороток крови в ИФА на наличие IgG к коклюшному токсину).

Материалы и методы. Одновременно было проведено изучение иммуноструктуры к коклюшу. Для серологического обследования на напряженность иммунитета к коклюшу были определены возрастные группы детского населения и количество пациентов, подлежащих обследованию. Отбор пациентов осуществлялся методом случайной выборки. Исследовано 316 сывороток крови от лиц в возрасте 2-14 лет: от 22 до 28 сывороток в каждом возрасте.

Исследование сывороток крови на наличие и количество IgG к коклюшному токсину и филаментозному гемагглютинуину провели методом ИФА с использованием тест-системы ИФА R-Voirpharm (страна – производитель Германия), в которой микротитровальная плашка сорбирована антигенами B.pertussis - токсином/гемагглютинином. Оценка проводилась в соответствии со стандартами, предусмотренными данной ИФА-тест-системой: серопозитивными считались лица, у которых уровень IgG был 18 и более МЕ/мл, лицами с сомнительным уровнем – при уровне IgG от 14 до 18 МЕ/мл, серонегативным - при уровне IgG менее 14 МЕ/мл.

Определяли частоту признаков, под которой понимали долю случаев, при которых встречался изучаемый признак. Для каждой частоты рассчитывали 95% доверительные интервалы (95%ДИ) [1]. Определяли эпидемическую тенденцию с помощью метода выравнивания по уравнению линейной зависимости по параболе первого порядка. Эпидемическую тенденцию характеризовали по её направленности и скорости изменений показателей динамического ряда. Тенденцию считали стабильной при Tпр от 0 до ± 1% [1]. Для оценки достоверности различий долей рассчитывали критерий Пирсона χ^2 . Если расчетное значение критерия χ^2 было меньше критического значения критерия χ^2 для уровня значимости 0,05 ($\alpha < 0,05$), то различия считали статистически значимыми [2]. При проведении расчетов использовали программу IBM SPSS Statistics 19,0.

Результаты и обсуждение. С учетом критериев использованной тест-системы, удельный вес серопозитивных лиц среди общего числа обследованных составлял 83,5% (95%ДИ 79,6%-87,4%) и значимо не отличался в отдельных возрастных группах ($\chi^2=24,719$, $\alpha=0,421$, т.е. $\alpha > 0,05$) (рисунок 1).

По данным научных исследований, защитный уровень противокклюшных антител снижается через 5-7 лет после законченного курса вакцинации и однократной ревакцинации [4, 7]. С учетом принятой в нашей стране схемы иммунизации (трехкратной вакцинации в возрасте 3, 4 и 5 месяцев, однократной ревакцинации в возрасте 18 месяцев) и минимальной длительности сохранения защитного уровня антител (5 лет) [7], в возрастных группах детей 6 лет и старше удельный вес серопозитивных лиц должен снижаться. Полученные результаты изучения иммуноструктуры свидетельствуют о том, что удельный вес

серопозитивных лиц в возрастной группе 6 лет и старше не снижается, а имеет стабильную тенденцию, Tпр.=+0,45% (рисунок 2).

Ежегодное верифицированное количество случаев коклюша за период 1995-2011 гг. (рисунок 3) - в среднем до 30 случаев, максимальное в 1996 г. – 67 случаев, минимальное в 2005 г. – 8 случаев - не могли оказать такого бустерного эффекта. Поэтому, полученные результаты изучения напряженности иммунитета к коклюшу косвенно свидетельствуют о наличии скрытой циркуляции возбудителя. Наличие длительно кашляющих пациентов заставляет проводить поиск более чувствительных диагностических тестов.

Необходимо отметить, что антитела к коклюшному токсину и пертактину продуцируются только в присутствии B. pertussis и указывают на защиту против инфекции [4, 5]. В то время как антитела к филаментозному гемагглютинуину вырабатываются также в ответ на перекрестно реагирующие антигенные структуры таких возбудителей как B. parapertussis, Chlamydia, Mycoplasma pneumoniae и другие и сохраняются более длительное время, чем антитела к коклюшному токсину [6]. Поэтому, использование данной тест-системы, в которой определяли IgG к коклюшному токсину и филаментозному гемагглютинуину, вероятно дает дополнительные объяснения причины, по которой

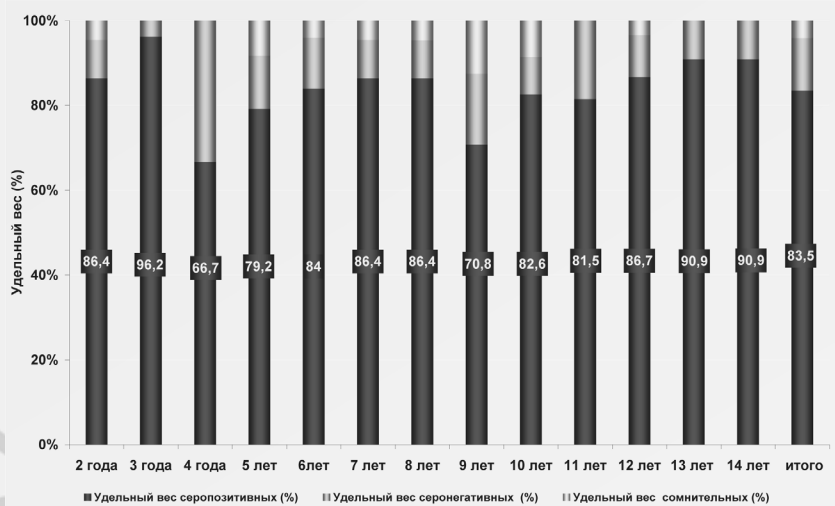


Рисунок 1. Иммуноструктура к коклюшу среди детей различных возрастов г. Минска в 2011 г.

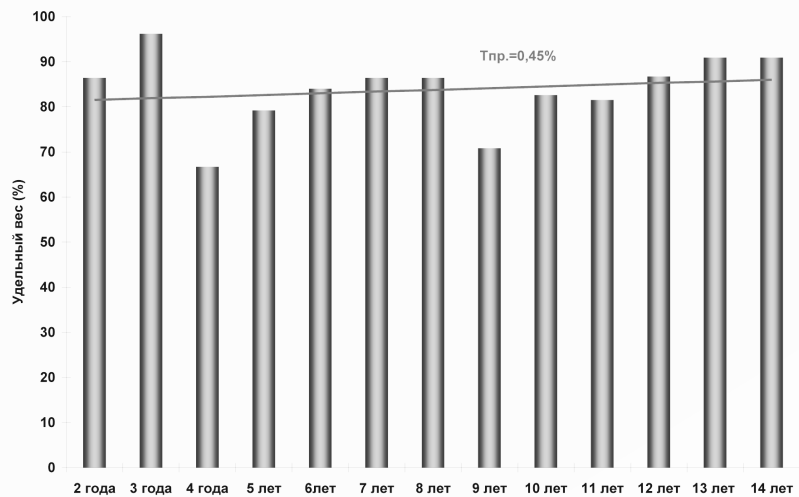


Рисунок 2. Тенденция удельного веса серопозитивных к коклюшу лиц среди детей различных возрастов г. Минска в 2011 г.

Оригинальные научные публикации

отсутствует снижения защитных уровней антител в возрастной группе 6 лет и старше. Для более углубленного изучения ситуации целесообразно проведение дополнительных исследований с использованием стандартизированных тест-систем к различным антигенам (отдельно к коклюшному токсину, пертактину и филаментозному гемагглютинину).

Для оценки полученных результатов серологического исследования была проведена группировка по возрастным группам 2-6 лет (дети, посещавшие детские дошкольные учреждения), 7-10 лет (дети, посещавшие начальную школу) и 11-14 лет (дети, посещавшие среднюю школу). Статистически значимых различий между долями серопозитивных в возрастных группах 2-6 лет, 7-10 лет и 11-14 лет не установлено ($\chi^2=6,289$, $\alpha=0,179$, т.е. $\alpha>0,05$).

Полученные результаты серологического обследования показали, что в возрастной группе 2-6 лет удельный вес серопозитивных лиц составлял 82,3% (95%ДИ 75,4%-89,2%) (рисунок 4).

В структуре прививочного анамнеза серопозитивных детей в возрасте 2-6 лет, преобладали дети, привитые по схеме согласно возрасту 88,2% (95%ДИ 81,9%-94,4%). Среди серонегативных лиц удельный вес привитых по схеме детей (10 человек) составлял 55,6% (95%ДИ 32,7%-78,55). Наиболее вероятно, что индивидуальные особенности системы иммуногенеза этих детей не позволили сформироваться длительному специфическому иммунному ответу. Среди детей 2-3 лет серонегативными были только не привитые против коклюша дети.

В группе детей в возрасте 7-10 лет удельный вес серопозитивных составлял 81,3% (95%ДИ 73,3%-89,3%) (рисунок 5).

7-10 лет г. Минска в 2011 г. (с учетом критериев использованной тест-системы)

В структуре прививочного анамнеза серопозитивных детей 85,1% (95%ДИ 77,0%-93,1%) преобладали дети, привитые по схеме согласно возрасту. Аналогичная ситуация отмечена и среди серонегативных детей, что наиболее вероятно связано с утратой поствакцинального иммунитета (после завершения курса иммунизации прошло 5 лет и более).

В группе школьников 11-14 лет удельный вес серопозитивных лиц составлял 87,1% (95%ДИ 72,7-89,9%).

В рамках реализации Проекта с целью лабораторного подтверждения диагноза была налажена система отбора пациентов целевых групп, сбора и исследования биоматериала. Результаты, полученные за период 2010 – пять месяцев 2012 г. показали, что с учетом эпидемиологической связи в 9,1% случаев (95% ДИ 3,43% – 14,75%) у длительно кашляющих детей был подтвержден диагноз коклюша и в 5,1% случаев (95%ДИ 0,74% - 9,36%) – диагноз паракоклюша. Лабораторно подтвержденные случаи коклюша и паракоклюша получены также при обследовании контактных лиц как детей, так и взрослых и составили на коклюш 10,4% (5 из 48), на паракоклюш – 2,1% (1 из 48).

Анализ заболеваемости коклюшем населения г. Минска, проведенный по зарегистрированным случаям за 2010 -2011 гг. (83 случая, из них 1 случай у взрослого) показал, что в общей структуре заболевших 61,4% (95%ДИ 51,1%-71,8%) приходился на детей в возрасте до 6 лет. Из них основную долю (66,7%, 95%ДИ 54,3%-79,1%) составляли случаи среди не привитых про-

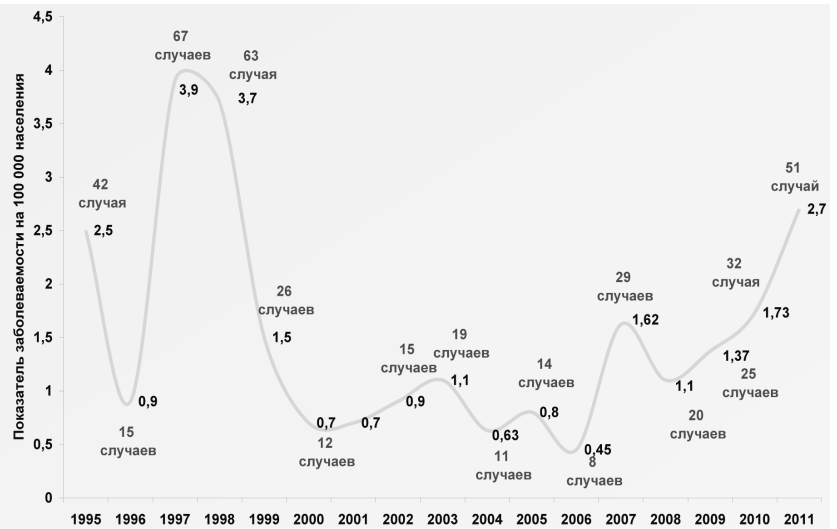


Рисунок 3. Динамика заболеваемости коклюшем в г. Минске за период 1995-2011 гг.

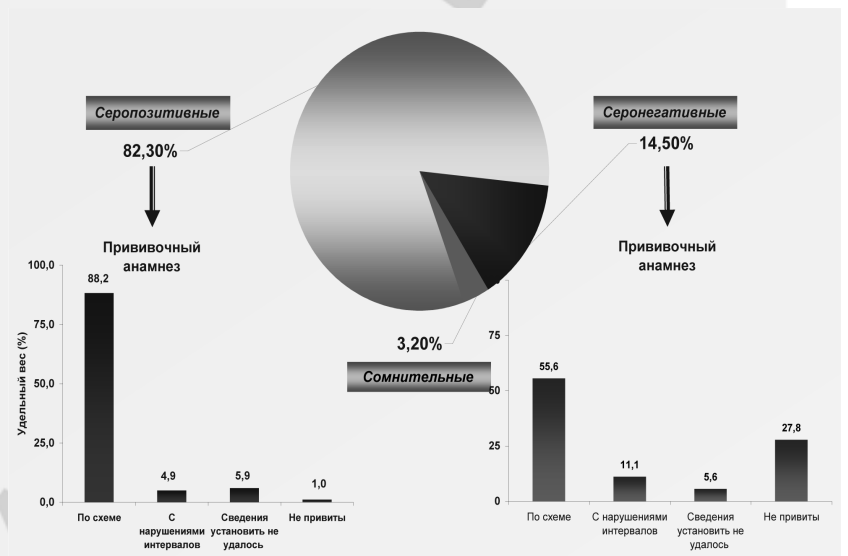


Рисунок 4. Удельный вес серопозитивных, сомнительных и серонегативных к коклюшу лиц и прививочный анамнез в отношении коклюша у обследованных детей возрастной группы 2-6 лет г. Минска в 2011 г.

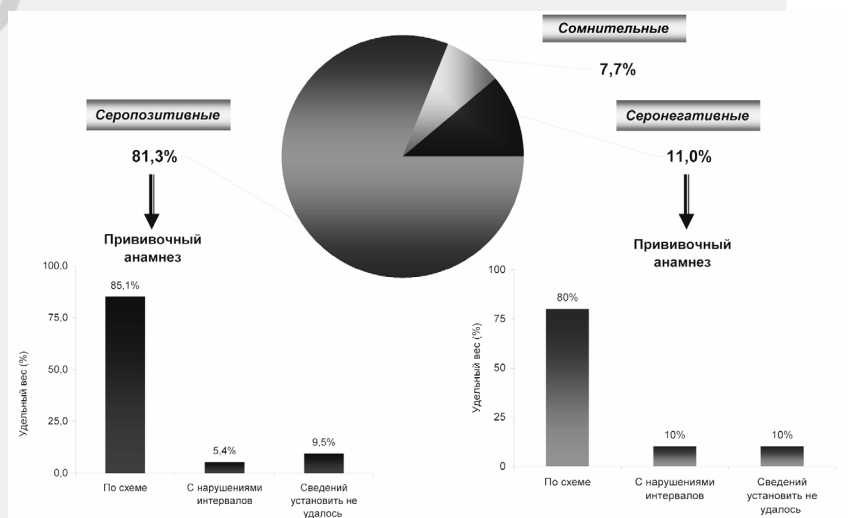


Рисунок 5. Удельный вес серопозитивных и серонегативных лиц к коклюшу и прививочный анамнез в отношении коклюша у обследованных детей возрастной группы

Оригинальные научные публикации

тив коклюша детей, у которых заболевание протекало, как правило, в типичной форме. Наиболее опасной данная инфекция была для детей первого года жизни (особенно первых месяцев), источником инфекции для которых являлось ближайшее окружение – старшие дети в семье, а также «кашляющие» взрослые. У таких детей коклюш протекал с приступами апноэ, которые провоцировались любым неспецифическим раздражителем, нередко, с манифестацией в ночное время, повышая риск неблагоприятного исхода. При этом отмечено, что у привитых детей коклюш протекал, в основном, в стертой форме. Ведущим симптомом являлся длительный малопродуктивный кашель. Типичные приступы с репризами отсутствовали. Атипичное клиническое течение коклюша не позволяло предположить заболевание, а используемый стандартный метод диагностики (бактериологический) являлся малоинформативным. В тоже время следует отметить, что даже слабый поствакцинальный иммунитет способствовал более легкому течению инфекции, без развития осложнений и с быстрым купированием патологических признаков.

Таким образом, проведено изучение структуры серопозитивных и серонегативных лиц к коклюшному токсину и филаментозному гемагглютинуину среди детского населения 2-14 лет г.Минска. С учетом критериев использованной тест-системы, удельный вес серопозитивных лиц среди общего числа обследованных составлял 83,5% и значимо не отличался в отдельных возрастных группах. Проводимая вакцинация и однократная ревакцинация про-тив коклюша позволяли предупреждать наиболее тяжелые и осложненные случаи заболевания на период жизни ребенка, когда риск тяжелого течения коклюша и связанных с ним осложнений достаточно высок. На основании данных о заболеваемости коклюшем и структуре серопозитивных и серонегативных к ко-

клюшу среди детей в возрастных группах 7-14 лет можно сделать предположение о скрытой активной циркуляции *B. pertussis* среди детей данной возрастной когорты. Наличие не выявленных случаев способствует, преимущественно, стертой клинической картине заболевания у привитых детей. Целесообразно дальнейшее совершенствование системы лабораторной диагностики коклюша и проведение оценки эпидемиологической и экономической эффективности внедрения второй ревакцинации.

Литература

1. Гланц, С. Медико-биологическая статистика : пер. с англ. / С Гланц . — М. : Практика, 1998. — 459 с.
2. Ретроспективный эпидемиологический анализ : учеб-метод. пособие / М.М. Адамо-вич [и др.] ; под ред. Г.Н. Чистенко. — Минск : БГМУ, 2002. — 95 с.
3. Фесенко, М.В. Протективная эффективность пертактинсодержащих бесклеточных АКДС-вакцин. / М.В. Фесенко, Л.С. Намазова // Вопросы современной педиатрии. - 2008. - Т.7. -С. 1-4.
4. A search for serological correlates of immunity to *Bordetella pertussis* cough / J.D. Cherry, J. Gornbein, U. Heininger, K.Stehr // *Vaccine*. - 1998. - №16(20). - P. 1901-1906.
5. Antibodies to filamentous haemagglutinin of *Bordetella pertussis* and protection against whoopingcough in schoolchildren / Q. He, M.K. Viljanen, R.M. Olander [et al] // *J Infect Dis*. - 1994.-V. 170, №3. - P. 705-708.
6. Barenkamp, S.J. Cloning, expression and DNA sequence analysis of genes encoding nontypeable *Haemophilus influenzae* high-molecular-weight surface-exposed proteins related to filamentous hemagglutinin of *Bordetella pertussis* / S.J. Barenkamp, E. Leininger // *Infect Immun*. - 1992. - V. 60, № 4. - P. 1302-1313.
7. Heininger, U. *Pertussis* / U. Heininger // *The Pediatric Infectious Disease Journal*. - 2012. - Vol.31, №1. - P. 78-79.

Поступила 5.06.2012