

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.10.3.002>
УДК 616.921.8-036.22-084:614.47 (476)



Федорова И.В.¹, Сергиенко Е.Н.¹ ✉, Высоцкая В.С.², Рыбак Н.А.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Минск, Беларусь

³ Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск, Беларусь

Клинико-эпидемиологические особенности коклюша в Республике Беларусь и современная стратегия вакцинопрофилактики (часть 1)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Федорова И.В. – анализ научного материала, разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, написание текста статьи, составление резюме; Сергиенко Е.Н. – разработка дизайна статьи, написание текста статьи, составление резюме; Высоцкая В.С. – научное редактирование статьи; Рыбак Н.А. – научное редактирование статьи.

Подана: 05.08.2022

Принята: 26.09.2022

Контакты: serhiyenka@yandex.com

Резюме

Введение. Коклюш – высококонтагиозная бактериальная инфекция, вызываемая микробом *Bordetella pertussis*. До введения массовой специфической профилактики большинство людей заражались коклюшем в детском возрасте. Внедрение иммунопрофилактики оказало существенное влияние на эпидемиологический процесс, однако проблема коклюша остается актуальной, поскольку уровень заболеваемости этой вакциноуправляемой инфекцией ежегодно растет, несмотря на широкий охват вакцинацией детского населения. Знание особенностей распространения и течения коклюшной инфекции, циркуляции штаммов *Bordetella pertussis*, факторов патогенности возбудителя и механизмов патогенеза заболевания важно для врачей различных специальностей. Кроме того, существует ошибочное мнение о том, что коклюш – это типично детская инфекция, однако именно взрослые и подростки являются основными источниками инфекции для грудных детей и детей в возрасте до 5 лет.

Цель. Изучение эпидемиологических особенностей коклюша в Республике Беларусь в условиях существующей тактики вакцинопрофилактики.

Материалы и методы. Материалом для изучения параметров многолетней динамики заболеваемости коклюшем явились данные о случаях заболевания этой инфекцией, зарегистрированных на территории Республики Беларусь за период 2011–2020 гг.

Результаты. За последние 10 лет среднемноголетний показатель инцидентности составил $4,9 \pm 0,23$ случая на 100 000 населения. В многолетней динамике заболеваемости установлена выраженная тенденция к росту интенсивности эпидемического процесса, среднемноголетний темп прироста составил 17,5% ($p < 0,05$).

Заключение. Интенсивность эпидемического процесса и показатели заболеваемости имеют тенденцию к росту, несмотря на проводимую более 50 лет вакцинопрофилактику этого заболевания. Наибольшие показатели заболеваемости отмечаются среди детей в возрасте до 1 года и школьного возраста.

Ключевые слова: коклюш, заболеваемость, эпидемиологический процесс, возбудитель, противокклюшная защита

Fedorova I.¹, Serhiyenka E.¹ ✉, Vysotskaya V.², Rybak N.³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

³ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Clinical and Epidemiological Features of Pertussis in the Republic of Belarus and Modern Strategy of Vaccination (Part 1)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Fedorova I. – analysis of scientific material, development of the article design, preparation of the list of references, writing the text of the article, compiling the abstract; Serhiyenka E. – development of the article design, writing the text of the article, compiling the abstract; Vysotskaya V. – scientific editing of the article; Rybak N. – scientific editing of the article.

Submitted: 05.08.2022

Accepted: 26.09.2022

Contacts: serhiyenka@yandex.com

Abstract

Introduction. Pertussis is a highly contagious bacterial infection caused by the microbe *Bordetella pertussis*. Before the introduction of mass specific prevention, most people were infected with whooping cough in childhood. The introduction of immunoprophylaxis has had a significant impact on the epidemiological process; however, the problem of whooping cough remains relevant, since the incidence of this vaccine-controlled infection is increasing annually, despite the wide coverage of vaccinations of the child population. Knowledge of the peculiarities of the spread and course of pertussis infection, the circulation of *Bordetella pertussis* strains, pathogenicity factors of the causative agent and the mechanisms of pathogenesis of the disease is important for doctors of various specialties. In addition, there is a misconception that whooping cough is a typical childhood infection; however, it is adults and adolescents who are the main sources of infection for infants and children under the age of 5.

Purpose. To study epidemiological features of pertussis in the Republic of Belarus under conditions of current vaccine prophylaxis tactics.

Materials and methods. The material for studying the parameters of long-term dynamics of pertussis morbidity was data on cases of this infection registered in the territory of the Republic of Belarus for the period 2011–2020.

Results. Over the past 10 years, the average long-term incidence rate was 4.9 ± 0.23 cases per 100,000 population. In the long-term dynamics of morbidity, a pronounced trend towards increasing intensity of epidemic process was established; the average long-term growth rate was 17.5% ($p < 0.05$).

Conclusion. The intensity of epidemic process and morbidity rates tend to increase despite more than 50 years of vaccine prophylaxis against this disease.

The highest incidence rates are observed among children under the age of 1 year and school age children.

Keywords: pertussis, morbidity, epidemiological process, pathogen, anti-pertussis protection

■ ВВЕДЕНИЕ

Впервые коклюш как заболевание был описан в XVI веке, а в XVII веке Т. Sindeham предложил современное название заболевания. Первой описанной в литературе эпидемией коклюша считалась эпидемия в Париже 1578 г. Возбудитель коклюша (*Bordetella pertussis*) был открыт в 1901 г. Ж. Ж. Борде и О. Жангу, а в 1937 г. выделен микроб, сходный с палочкой коклюша, – *Bordetella parapertussis*. Коклюш до 50-х годов XX века был достаточно распространенной бактериальной инфекцией и регистрировался с частотой 400–450 случаев заболеваний на 100 000 населения, а уже в 60-е годы XX века заболеваемость составила 5–10 на 100 000 населения. В среднем в мире период падения заболеваемости коклюшем завершился в середине 70-х годов, а затем началось «возрождение» коклюшной инфекции: в 80-е годы XX века в ряде государств (США, Австралия, Нидерланды, Канада, Бразилия, Эстония, Швеция, Япония и др.) стали говорить о вспышках, а затем – и об эпидемии коклюша. Причем подъем заболеваемости коклюшем отмечался и в популяциях с высоким уровнем охвата прививками.

Возбудитель коклюша – *Bordetella pertussis* (палочка Борде – Жангу) – в антигенном отношении весьма неоднороден, имеет разнообразные факторы патогенности, что позволяет сохраняться в популяции человека и реализовывать свой эпидемический потенциал. Вирулентные свойства возбудителя определяются способностью продуцировать коклюшный токсин, аденилатциклазный токсин, липополисахаридный эндотоксин, нитевидный (филаментозный) гемагглютинин, дермoneкротический и трахеальный цитотоксины, а также поверхностный белок пертактин и серотип-специфические фимбрии [1]. Большинство перечисленных факторов патогенности являются заявленным компонентом в вакцинах различных биотехнологических платформ. Однако в мире появляются новые антигенные варианты *B. pertussis*, способные уклоняться от индуцированного вакциной иммунного ответа, а также штаммы, которые избыточно продуцируют коклюшный токсин или имеют дефицит пертактина, который присутствует в некоторых вакцинах. В исследовании испанских ученых при проведении типирования штаммов *B. pertussis* за последние 30 лет установлены линии, которые продуцируют вакцинные антигены, отличные от антигенного состава современных вакцин. В эволюции бордетелл выявляются другие виды, вызывающие клинические симптомы, сходные с симптомами *B. pertussis*, для которых применяемые в настоящее время вакцины не эффективны. За последние 20 лет в результате мутаций в гене, кодирующем рибосомную РНК 23S, появились штаммы *B. pertussis*, устойчивые к макролидам [2].

Возбудитель коклюша неустойчив во внешней среде. Сохраняет жизнеспособность в высохшей мокроте несколько часов, в капельном аэрозоле – 20–23 часа. Все больные коклюшем, независимо от тяжести клинических проявлений, представляют опасность как источники инфекции. Особую опасность представляют больные

со стертыми атипичными формами коклюша, значение которых после внедрения активной иммунизации резко возросло. В большинстве случаев диагноз ставится после появления приступообразного кашля; больные, находящиеся в катаральном периоде, остаются в коллективах и активно инфицируют свое окружение. Носительство коклюшной палочки регистрируется только в очагах инфекции. Частота встречаемости носительства низкая и составляет 1–2% у детей старшего возраста, привитых против коклюша и имеющих напряженный иммунитет, и 10–12% у взрослых, ухаживающих за детьми. При коклюше носительство не превышает двух недель и поэтому не имеет существенного эпидемического значения [3].

Заболевший коклюшем при кашле выбрасывает в окружающую среду крупнодисперсный аэрозоль, который оседает вблизи от источника инфекции. Заражение происходит только при непосредственном общении с источником инфекции на расстоянии не более 2 метров. Для реализации аэрозольного механизма передачи необходим тесный и длительный контакт с заболевшим. Базовое репродуктивное число при коклюше составляет в среднем 5,5. В связи с низкой устойчивостью возбудителя в окружающей среде передача коклюшной палочки через контаминированные предметы обихода или третьих лиц практически исключена [4].

По оценочным данным ВОЗ, ежегодно в мире регистрируется от 30 до 50 миллионов случаев коклюша, что приводит более чем к 300 000 смертей. Ребенок восприимчив к коклюшу с первых дней жизни, что обусловлено как недостаточностью материнского иммунитета в связи с отсутствием трансплацентарной передачи протективных специфических антител, так и несостоятельностью факторов местной иммунологической защиты слизистой дыхательных путей (в первую очередь недостаточная выработка секреторного Ig A) [4]. Дети до года особенно уязвимы в первые недели/месяцы жизни, когда риск тяжелого течения заболевания и смерти от коклюша наиболее высок [5]. Так, по данным литературы, на детей в возрасте младше 3 месяцев приходится более 80% случаев смерти от коклюша [6]. Примерно 50% детей с коклюшем в возрасте младше 1 года обращаются в стационар или нуждаются в стационарном лечении [7]. В 2018 г. 42,3% всех случаев госпитализаций по поводу коклюша в США составили дети в возрасте младше 6 месяцев [8].

Особенностями коклюшной инфекции на современном этапе являются следующие:

- «повзросление» коклюша – увеличение удельного веса больных детей в возрастной группе 5–10 лет, так как формирующийся поствакцинальный иммунитет недостаточно напряженный и длительный, и уже к 6–7-летнему возрасту накапливается значительное число не иммунных к коклюшу детей (более 50%);
- подъемы заболеваемости возникают на фоне повышения охвата вакцинацией детей раннего возраста (по вышеуказанной причине);
- возвращение высокотоксичного штамма 1.2.3 (этот серовариант циркулировал и преобладал в допрививочный период), который выделяется в основном от детей раннего возраста, непривитых, с тяжелой формой коклюша;
- увеличение количества атипичных форм коклюша.

Воротами инфекции является слизистая оболочка респираторного тракта. Коклюшные микробы прикрепляются к клеткам мерцательного эпителия, где они размножаются на поверхности слизистой оболочки, не проникая в кровоток (рис. 1).

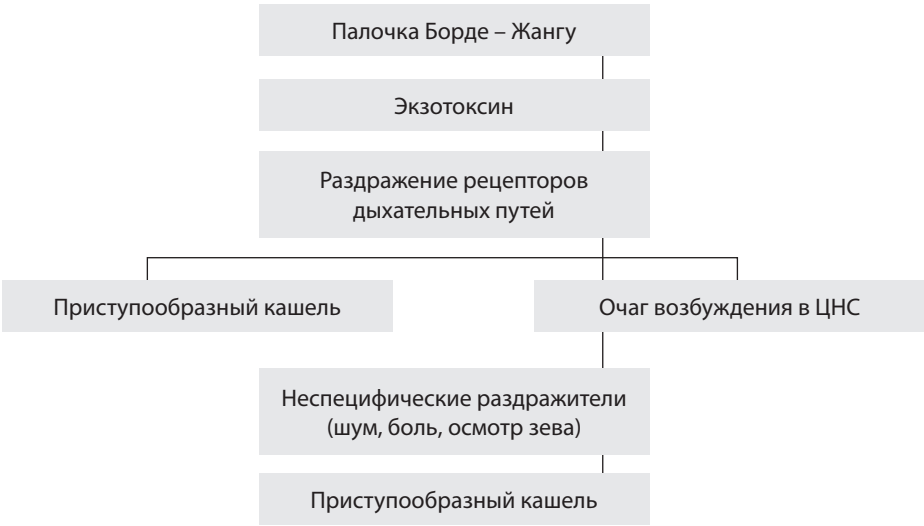


Рис. 1. Патогенез коклюша
Fig. 1. Pathogenesis of whooping cough

На месте внедрения возбудителя развивается воспалительный процесс, угнетается деятельность ресничного аппарата клеток эпителия и увеличивается секреция слизи. В дальнейшем происходит изъязвление эпителия дыхательных путей и очаговый некроз. Патологический процесс наиболее выражен в бронхах и бронхиолах, менее выраженные изменения развиваются в трахее, гортани и носоглотке. В генезе судорожных приступов имеет значение сенсibilизация организма к токсинам коклюшной палочки. Постоянное раздражение рецепторов дыхательных путей обуславливает развитие приступообразного кашля и приводит к формированию доминанты (очага возбуждения) в дыхательном центре. Вследствие этого типичные приступы спазматического кашля могут быть вызваны и неспецифическими раздражителями. Из доминантного очага возбуждение может иррадиировать и на другие отделы нервной системы, например на сосудодвигательный (повышение АД, спазм сосудов). Иррадиацией возбуждения объясняется также появление судорожных сокращений мышц лица и туловища, рвоты и других симптомов коклюша.

Перенесенный коклюш у детей, как и вакцинация, не обеспечивает напряженного пожизненного иммунитета, поэтому возможны повторные заболевания. Длительность различных видов противококлюшного иммунитета представлена в таблице.

Длительность противококлюшной защиты в зависимости от источника иммунитета [9]
Duration of anti-pertussis protection depending on the source of immunity [9]

Источник иммунитета	Длительность защиты, лет
Натуральная инфекция	4–20
Цельноклеточная коклюшная вакцина	4–14
Бесклеточная коклюшная вакцина	3–10

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эпидемиологических особенностей коклюша в Республике Беларусь в условиях существующей тактики вакцинопрофилактики и определение основных направлений по совершенствованию профилактических стратегий, обеспечивающих защиту от коклюша на протяжении всей жизни.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для изучения параметров многолетней динамики заболеваемости коклюшем явились данные о случаях заболевания этой инфекцией, зарегистрированных на территории Республики Беларусь (РБ) за период 2011–2020 гг. Эпидемиологический профиль коклюша изучался за период с января 2019 г. по май 2022 г. на основании данных обо всех зарегистрированных случаях ($n=1254$) в регионах РБ и учтенных в персонифицированной базе данных «Единая информационная система санитарно-эпидемиологической службы». Для исследования эпидемиологических параметров коклюша применяли методы эпидемиологической диагностики – ретроспективный эпидемиологический анализ, описательно-оценочные методы и статистический метод. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием компьютерных программ IBM SPSS Statistics 19.0, Microsoft Excel.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении параметров проявлений эпидемического процесса коклюша в РБ установлено, что за последние 10 лет среднемноголетний показатель инцидентности составил $4,9 \pm 0,23$ случая на 100 000 населения. В многолетней динамике заболеваемости установлена выраженная тенденция к росту интенсивности эпидемического процесса, среднемноголетний темп прироста составил 17,5% ($p < 0,05$) (рис. 2). В 2021 г. в РБ зарегистрировано 13 пациентов с коклюшем, что не является

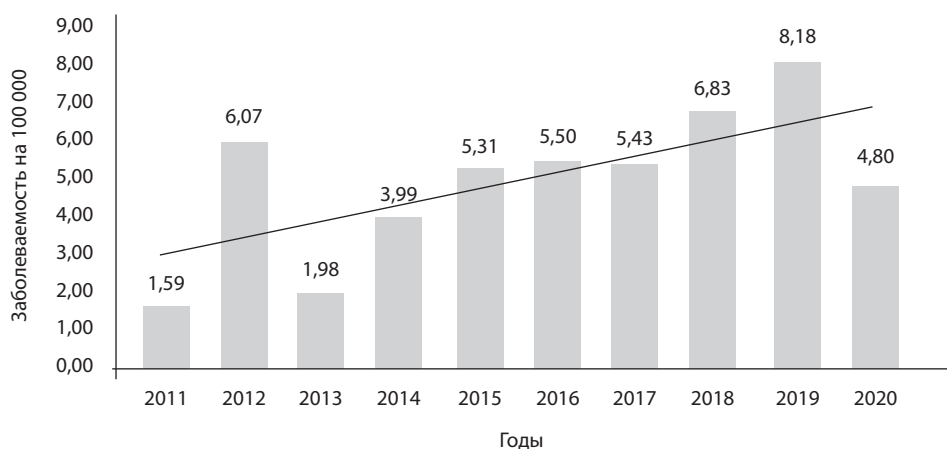


Рис. 2. Многолетняя динамика заболеваемости коклюшем в Республике Беларусь за период 2011–2020 гг.

Fig. 2. Long-term dynamics of whooping cough morbidity in the Republic of Belarus for the period 2011–2020

отражением закономерностей в интенсивности эпидемического процесса эндемичного коклюша в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

При изучении клинико-эпидемиологических параметров коклюша среди 1254 случаев, зарегистрированных в РБ с 2019 г. по май 2022 г., установлено, что в эпидемический процесс вовлекались все возрастные группы населения. Однако максимальный риск инфицирования возбудителем коклюша сохранялся у детей 0–2 лет, показатель заболеваемости в данной группе составил 5,6 случая на 10 тыс. населения и был в 1,5–2,2 раза выше, чем у детей 3–6 лет, 7–10 лет и 11–14 лет. В возрастной структуре заболевших удельный вес заболевших детей 0–2 лет составил 24,1% (ДИ 21,8–26,5), 3–6 лет – 17,1% (ДИ 15,2–19,3), 7–10 лет – 27,5% (ДИ 25,1–30,0), 11–14 лет – 16,7% (ДИ 14,8–18,9). Доля подростков 15–17 лет и лиц старше 18 лет составила 6,0% (ДИ 4,8–7,4) и 8,5% (ДИ 7,1–10,2) соответственно (рис. 3). Всего за изучаемый период в РБ заболело коклюшем 173 пациента в возрасте 0–11 месяцев, из них 28,9% составили дети первых двух месяцев жизни.

В структуре клинических форм коклюша по степени тяжести доля пациентов с легким течением составила 26,6% (ДИ 20,3–25,0), со среднетяжелым – 76,8% (ДИ 74,4–79,0), с тяжелым – 0,6% (ДИ 0,3–1,2). За период с 2019 г. по май 2022 г. было зарегистрировано 8 пациентов с тяжелым течением: 7 детей в возрасте 0–12 месяцев, не привитых в течение первого года жизни, и один привитый 8-летний ребенок.

При анализе прививочного статуса детей до года (n=172) установлено, что 75,0% заболевших детей были не привиты по разным причинам (отказ от вакцинации, наличие противопоказаний или не достигли возраста вакцинации). Доля детей, привитых первичным вакцинальным комплексом (3 дозы), составила 9,3%, с незаконченным курсом вакцинации (1 или 2 дозы) – 13,4%, привитых с нарушением интервалов между дозами – 2,3% (рис. 4). Отсутствие вакцинации у детей первого года жизни является основной причиной формирования высокого риска инфицирования возбудителем коклюша. Также следует обратить внимание на то, что удельный вес детей, заболевших коклюшем в первые месяцы жизни и не достигших возраста вакцинации, составил 15,7%.

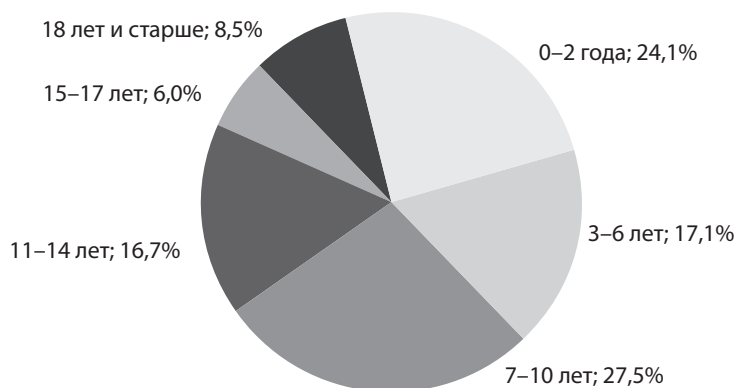


Рис. 3. Возрастная структура заболевших коклюшем в Республике Беларусь за период с 2019 г. по май 2022 г. (n=1254)

Fig. 3. Age structure of pertussis cases in the Republic of Belarus for the period from 2019 to May 2022 (n=1254)



Рис. 4. Прививочный статус заболевших коклюшем детей до года в Республике Беларусь за период с 2019 г. по май 2022 г. (n=172)

Fig. 4. Vaccination status of children under one year with pertussis in the Republic of Belarus for the period from 2019 to may 2022 (n=172)

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема коклюша сохраняет актуальность для практического здравоохранения, так как, несмотря на проводимую более 50 лет вакцинопрофилактику этого заболевания, интенсивность эпидемического процесса и показатели заболеваемости имеют тенденцию к росту. Наибольшие показатели заболеваемости отмечаются среди детей в возрасте до 1 года и школьного возраста, что может быть сопряжено как с увеличением тяжести течения заболевания и летальности, так и с развитием атипичных, клинически не выраженных форм, тем самым это может привести к отсутствию настороженности клиницистов в отношении этой инфекции.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nieves D.J., Heininger U. Bordetella pertussis. *Microbiol Spectr.* 2016;4(3). doi: 10.1128/microbiolspec.EI10-0008-2015
2. González-López J.J., Álvarez Aldeán J., Álvarez García F.J. Epidemiology, prevention and control of pertussis in Spain: New vaccination strategies for lifelong protection. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2022;40:195–203.
3. Schellekens J., von König C.H., Gardner P. Pertussis sources of infection and routes of transmission in the vaccination era. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(5 Suppl):19–24.
4. Kretzschmar M., Teunis P.F., Pebody R.G. Incidence and reproduction numbers of pertussis: estimates from serological and social contact data in five European countries. *PLOS Med.* 2010;7(6):e1000291.
5. Edwards K.M., Decker M.D. *Pertussis vaccines.* Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.
6. CDC. *Pertussis.* Washington, DC: Public Health Foundation. 2015.
7. CDC. *Pertussis (whooping cough): fast facts.* Available at: <https://www.cdc.gov/pertussis/fast-facts.html> (accessed 23 July 2022).
8. CDC. *2018 final pertussis surveillance report.* Available at: <https://www.cdc.gov/pertussis/downloads/pertuss-surv-report-2018-508.pdf> (accessed 23 July 2022).
9. Wendelboe A.M. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(5):58–61.