

Т.А. Романенко

## ВПЛИВ СЕРОТИПОВОГО ПЕЙЗАЖУ ЗБУДНИКА КАШЛЮКУ НА ЕПІДЕМІЧНИЙ ПРОЦЕС КАШЛЮКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

*Аналіз циркуляції бактерій роду *Bordetella* у Донецькій області за 1989-2009 рр. показав, що переважали *B. pertussis* (76,6 %). Останнім часом підвищилась частота виділення *B. parapertussis*. Серед збудників кашлюку домінував сероваріант 1.0.3 (83,8 %). З роками відбувається скорочення його циркуляції та зростання усіх інших серотипів *B. pertussis*. На другому місці за частотою виділення був варіант 1.2.3. Виявлена тенденція збігу його активації з епідемічними підйомами захворюваності на кашлюк. Моніторинг серотипового пейзажу *B. pertussis* є важливою складовою частиною епідеміологічного нагляду за кашлюком.*

**Ключові слова:** кашлюк, збудник, серологічні варіанти, захворюваність, моніторинг.

Ефективний контроль і управління епідемічним процесом (ЕП) кашлюку можливі лише при здійсненні дієвого епідеміологічного нагляду. Він передбачає вивчення проявів ЕП (паразитарної системи) кашлюкової інфекції на всіх рівнях взаємодії збудника кашлюку та організму людини згідно з функціонально-морфологічною структурою ЕП (клітинно-генетичному, організменому, екосистемному, соціально-екосистемному) [1].

Вивчення закономірностей виникнення, розвитку та результату ЕП на клітинно-генетичному рівні паразитарної системи займає провідне місце, бо є основою для з'ясування кардинальних проблем класичної епідеміології [2]. Встановлення значення біологічного чинника (збудника), його мінливості, здатності існувати в персистентній та інфекційно-активній формі дозволило повніше пояснити ряд механізмів і проявів ЕП, таких як циклічність, періодичність, сезонність активації ЕП, виникнення ендемічних і екзогенних епідемій.

Зміни фено- і генотипових властивостей збудника впливають на прояви ЕП (паразитарної системи, інфекційного захворювання) на організменому, екологічному (опосередкованому через механізм передачі) і соціальному рівнях. Вивчен-

ня біологічних властивостей збудника дозволить своєчасно скласти прогноз розвитку ЕП, пояснити недостатню ефективність діючих програм боротьби з інфекційними хворобами та розробити нові більш ефективні заходи.

У цьому контексті вивчення фено- і генотипових властивостей збудника кашлюку є актуальною проблемою сьогодення. Планова імунізація дітей проти кашлюку в нашій країні сприяла різкому зниженню захворюваності, тяжкості клінічної картини, появі атипичних форм хвороби. Циркуляція збудника кашлюку в імунному колективі в умовах багаторічної вакцинопрофілактики певним чином вплинула і на його біологічні властивості. Дослідниками була встановлена широка циркуляція штамів зі слабкою патогенністю та імуногенністю, однак зберігалися штами, які мають яскраво виражені патогенні та імуногенні властивості [3, 4]. Ці штами виділялись від хворих із маніфестними формами кашлюку переважно у роки епідемічних підйомів.

У доступній літературі частіше трапляються результати вивчення циркуляції різних серологічних варіантів кашлюкового мікробу, які також мають значення у прогнозуванні тенденції розвитку ЕП кашлюку. *B. pertussis* має 8 аглютиногенів (термолабільних капсульних антигенів, що виявляються в реакції аглютинації), провідними з яких є 1-й, 2-й, 3-й. Залежно від їх взаємокомбінації прийнято виділяти 4 серологічних типи (варіанти) *B. pertussis* – 1.2.0, 1.0.3, 1.2.3 і 1.0.0. Вони відрізняються за вірулентністю. В останнє десятиліття переважають серовари 1.0.3 і 1.2.0, які виділяються від щеплених дітей з легким і атипичним перебігом хвороби. Сероваріант 1.2.3, так званий «дикий штам», як правило, виділяється від нещеплених хворих з тяжкою і середньої тяжкості формою хвороби, насамперед у дітей раннього віку [5, 6]. Помічено зміни серологічного пейзажу на різних територіях. У С.-Петербурзі в 1998 р. частота виділення сероварів 1.2.0 і 1.0.3 була приблизно

однаковою (45 і 49 % відповідно), а вже наступного року питома вага варіанту 1.2.0 зменшилась до 20 %, тоді як серовара 1.0.3 – зросла до 71 % [7]. У Харківській області в 1976-1980 рр. аглютиногенний склад штамів був представлений сероварами 1.0.3 – 93,7 %, 1.2.3 – 6,1 %, 1.2.0 – 0,3 % [4].

Мета даної роботи полягає у вивченні розповсюженості серологічних варіантів кашлюкового мікроба в сучасний період багаторічної планової вакцинопрофілактики та визначенні їх впливу на епідемічний процес кашлюку.

### Матеріали і методи

У роботі застосовані мікробіологічний, епідеміологічний, статистичний методи дослідження. Використовувались статистичні звіти про інфекційну захворюваність і щепленість Донецької обласної санітарно-епідеміологічної станції (форми 2, 5, 6 державної статистичної звітності), дані бактеріологічних лабораторій області про результати проведення лабораторних досліджень на кашлюк за 1989-2009 рр. Бактерії роду *Bordetella* ідентифікували згідно діючих директивних документів: «Инструкция по бактериологическому и серологическому исследованию при коклюше и паракклюше» МОЗ СРСР, 1983 р., наказу МОЗ України № 169 від 15.04.2005 р. «Про затвердження методичних вказівок з мікробіологічної діагностики кашлюку та паракашлюку».

Аналіз широти циркуляції різних серологічних варіантів збудника кашлюку у східному регіоні України представлено у порівнянні за три періоди, які характеризувались різними епідеміологічними проявами кашлюку та відрізнялися тактикою профілактичних заходів. А саме: I період (1989-1993 рр.) – на фоні планової вакцинопрофілактики АКДП-вакциною показники захворюваності коливались від 6,2 до 12,4 на 100 тис. населення і мали тенденцію до зниження; II період (1994-2002 рр.) – динаміка захворюваності стабілізувалась на рівні 0,5-5,8 на 100 тис. населення, для профілактики використовувалась АКДП-вакцина; III період (2003-2009 рр.) – рівень і тенденція захворюваності збереглися такими ж, для профілактики запроваджено ацелюлярну кашлюкову вакцину АакДП [8, 9]. Всього було обстежено 1005 осіб з підозрою на кашлюк, а саме: 393 – у I періоді, 278 – у II та 334 – у III. Виділено 690 культур мікроорганізмів роду *Bordetella* і проаналізовано серотиповий пейзаж 594 культур збудників *B. pertussis*, у тому числі у I періоді – 204, у II – 210, у III – 180 сероваріантів.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено за допомогою методів медичної статистики, багатомірного математичного аналізу і математичного моделювання [10].

### Результати досліджень та їх обговорення

За весь період, що був проаналізований, серед виділених у Донецькій області бактерій роду *Bordetella* переважали збудники кашлюку *B. pertussis*, частка яких коливалась від 60,0 до 97,8 %, в середньому становила 86,1 %. Друге місце за частотою виділення займав збудник паракашлюку. Його ідентифікували майже кожного року, за винятком 1989 і 1997 рр. Частка *B. parapertussis* у I період в середньому становила (4,2±1,2) %. У II період середній показник підвищився до (12,5±2,1) % (p<0,05). Протягом III періоду продовжилась тенденція до збільшення частки ідентифікованих мікроорганізмів цього виду: щорічно він займав від 11,1 до 37,5 % серед виділених штамів бордетел. Середній показник частоти виділення *B. parapertussis* у 2003-2009 рр. склав (19,2±2,7) % та був у 4,8 разу (p<0,05) вищим порівняно з I періодом, та в 1,6 разу (p<0,05) – з II періодом. Третій вид мікроорганізмів роду бордетела *B. bronchiseptica* виділявся у Донецькому регіоні не постійно, а в окремі роки (1989 р. – 2,2 %, 2000 р. – 1,5 %). Останнім часом цей мікроб ідентифікували у 2004-2007 рр. поспіль з частотою 1,4-4,4 %, у 2009 р. його виділили у 7,7 % культур бордетел. Частка виділення *B. bronchiseptica* у III періоді становила в середньому (4,3±1,3) %. Тобто, на фоні домінуючої частоти виділення *B. pertussis* виявлено тенденцію до збільшення широти циркуляції *B. parapertussis* та *B. bronchiseptica*.

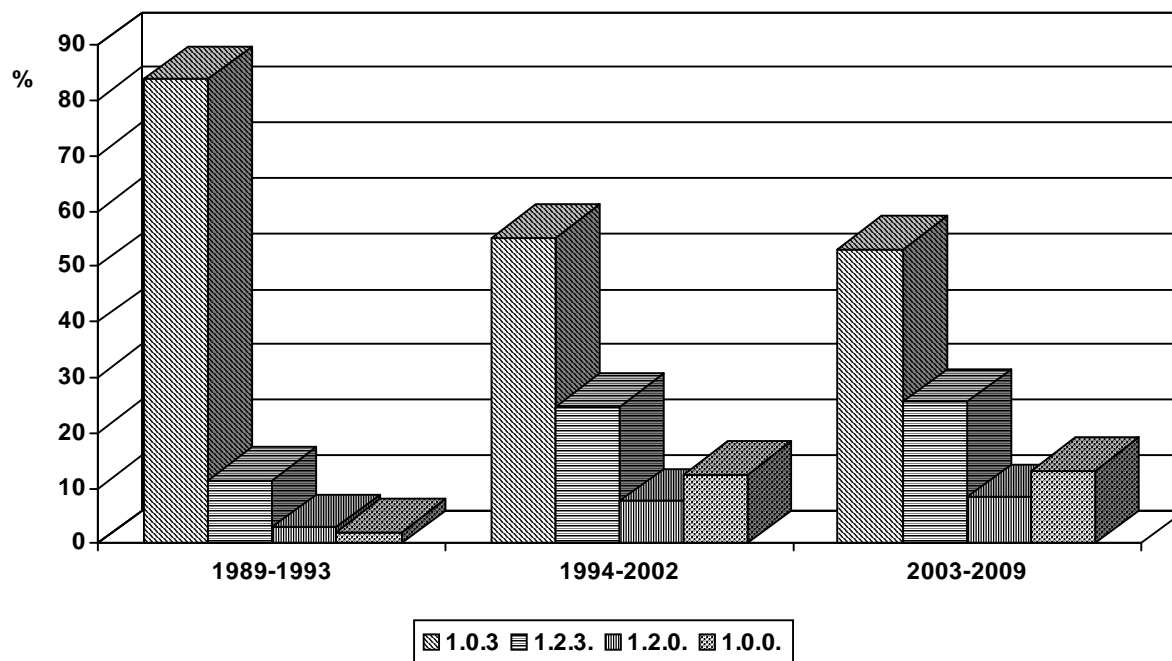
Різні серологічні варіанти *B. pertussis* циркулювали з неоднаковою частотою (мал. 1). В епідемічному процесі кашлюку у Донецькій області найчастіше був задіяний серотип *B. pertussis* 1.0.3 – 33,3-94,4 % позитивних результатів обстежених осіб у різні роки – (64,6±1,9 % в середньому за 1989-2009 рр.). У I період питома вага його виділення у серотиповому пейзажі *B. pertussis* була найвищою (83,8±2,6 %) і коливалась від 44,4 до 94,4 % ідентифікованих збудників кашлюку. З 1994 до 2002 рр. відбулося зниження частки сероваріанту 1.0.3 до (55,2±3,4) %, тобто у 1,52 разу (p<0,05).

В останні роки тенденція до зменшення широти циркуляції сероваріанту 1.0.3 збереглась, він становив в середньому лише (53,0±3,9) % серед усіх ідентифікованих мікробів *B. pertussis*. Якщо цей серотип переважав у I періоді протягом усіх років, за винятком одного (1993 р.), то у II періоді він не був домінуючим вже протягом двох років (1997, 1999 рр.), а у III періоді – протягом чотирьох років.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

На другому місці за частотою виділення знаходився серологічний варіант 1.2.3. У 1989-1993 рр. його частка в етіологічній структурі збудників кашлюку складала  $(11,3 \pm 2,2) \%$ , у 1994-2002 рр. вона збільшилась у 2,2 разу ( $p < 0,05$ ) і досягла  $(24,8 \pm 3,0) \%$ . В останні роки цей рівень

зберігся і становив  $(25,6 \pm 3,4) \%$ . В окремі роки (1991, 1995, 1996) збудники серотипу 1.2.3 не виділялись зовсім. У 1993, 1999, 2003-2005 рр. їх частка була вищою за інші сероваріанти і досягала 50,0 %.



Мал. 1. Серотиповий пейзаж *B. pertussis* у Донецькій області в 1989-2009 рр.

Кашлюковий мікроб сероваріанту 1.0.0 ідентифікували в 1989-1993 рр. рідше за збудників інших сероварів – у середньому  $(2,0 \pm 0,9) \%$  серотипового пейзажу *B. pertussis*. Темп зростання інтенсивності його виділення був найвищим. З роками його частка досягла  $(12,4 \pm 2,3) \%$  у II періоді і  $(13,1 \pm 2,6) \%$  у III періоді, тобто підвищилась у 6,2 і 6,6 разу відповідно. У 2003-2009 рр. серотип 1.0.0 зустрічався кожного року у межах 4,4-53,9 %. Було два роки, коли він переважав усі інші циркулюючі серовари: 1997 р. – 53,3 %, 2008 р. – 53,9 %. У 1994 р. і 2005 р. його частка була однаковою із домінуючими серотипами 1.0.3 і 1.2.3.

Рідше за інші серологічні різновидності *B. pertussis* виділявся сероваріант 1.2.0: від 3,3 до 18,8 % у різні роки, в середньому – 2,9, 7,6 та 8,3 % у I, II і III періоди відповідно. Протягом шести років (1991, 1992, 2001, 2002, 2005, 2008 рр.) його не було зовсім. Тобто, в усі проаналізовані проміжки часу частка серологічного типу *B. pertussis* 1.0.3 була найвищою серед інших типів.

У 1994-2002 рр., що характеризувались низьким рівнем захворюваності на кашлюк без тенденції до росту чи спаду на фоні багаторічного використання для профілактики АКДП-вакцини, відбулись чіткі зміни у серотиповому пейзажі, які полягали у скороченні циркуляції сероваріанту 1.0.3 в 1,5 разу (з 83,8 % у I період до 55,2 % у II період) та збільшенні поширеності інших сероварів: 1.2.3 – у 2,3 разу (з 11,3 до 24,8 % в аналогічні періоди), 1.0.0 – у 6,6 разу (з 2,0 до 12,4 %), 1.2.0 – у 2,9 разу (з 2,9 до 7,6 %). Збільшилась кількість років, у які домінував не сероваріант 1.0.3, а інші серотипи: 1.2.3 – протягом 5 років, 1.0.0 – протягом 3 років.

У 2003-2009 рр., незважаючи на впровадження для щеплень проти кашлюку нової ацелюлярної вакцини, збереглися незмінними стабільна тенденція у динаміці епідемічного процесу та тенденція циркуляції кашлюкового мікроба, яка полягала в подальшому зниженні частоти виділення серотипу 1.0.3 та збільшенні

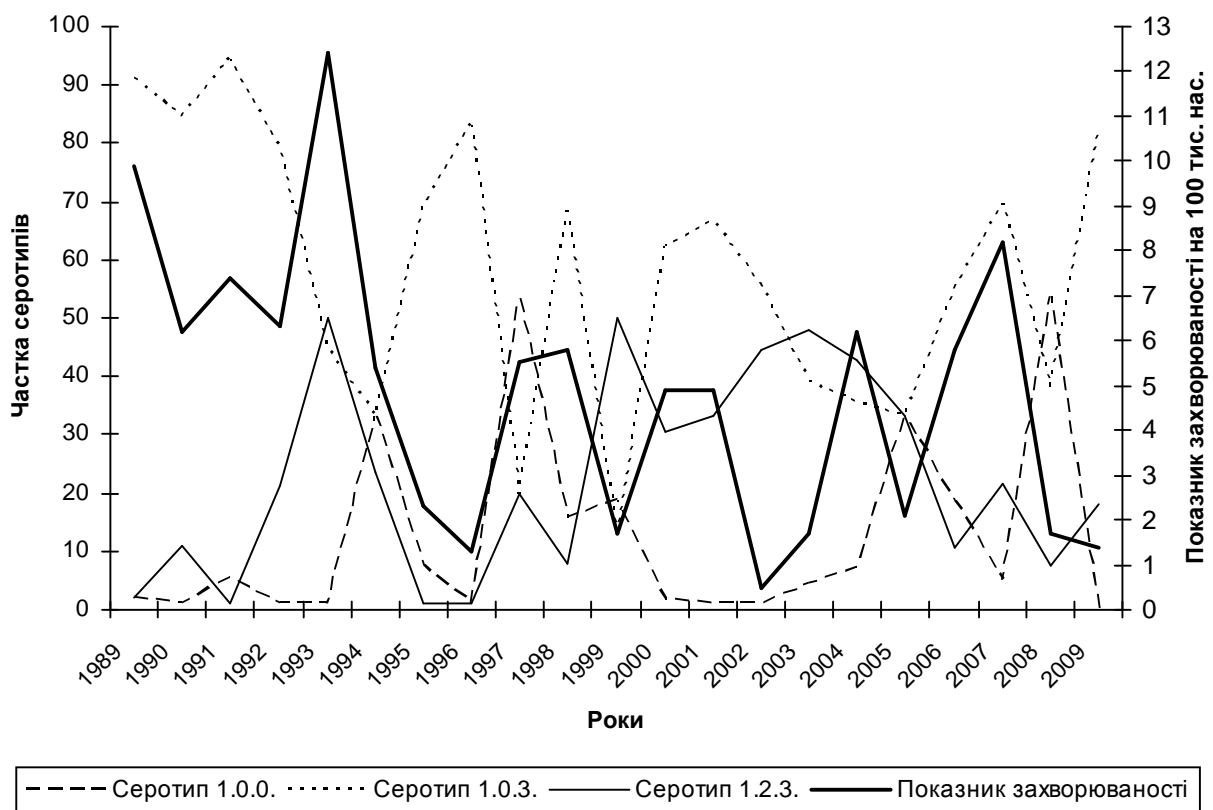
## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

усіх інших серотипів *B. pertussis*. Цей факт потребує подальших спостережень і пояснень. Можливо, відсутність впливу нової тактики імунопрофілактики пов'язана з накопиченням ще невеликої частки населення, що отримало АаКДП-вакцину.

Виявлене в окремі роки домінування серотипу 1.2.3 можна розцінити як прогностичний критерій епідемічного неблагополуччя з кашлюку, бо зіставлення динаміки циркуляції різних сероваріантів кашлюкового мікроба за багаторічний пері-

од з динамікою захворюваності на кашлюк у Донецькій області дозволило виявити особливості впливу серологічного пейзажу збудника кашлюку на епідемічний процес (мал. 2).

На фоні домінуючої циркуляції *B. pertussis* 1.0.3 динаміка захворюваності мала циклічні коливання з підйомами кожні 2-4 роки. Особливістю було те, що деякі епідемічні піки захворюваності супроводжувались зростанням частоти виділення серотипу 1.2.3, а в окремі роки навіть переважанням його над іншими серотипами.



Мал. 2. Динаміка захворюваності на кашлюк і циркуляції різних серотипів *B. pertussis*.

Так, в 1993 р. інтенсивний показник зріс до 12,4 на 100 тис. населення з рівня 6,3 у 1992 р. При цьому частка виділених сероваріантів 1.2.3 підвищилась з 21,4 до 50,0 % і була вищою за інші серотипи. А зниження рівня захворюваності у 1994-1996 рр. співпадало зі зниженням рівня виділення серотипу 1.2.3 до 0 %. Наступний підйом у 1997 р. до 5,5 випадків на 100 тис. населення супроводжувався зростанням питомої ваги вказаного типу збудника до 20,0 % після двох років відсутності. Підвищення захворюваності у 2000 р.

виникло на фоні переважання сероваріанту 1.2.3 (50,0 %) у 1999 р. та високої питомої ваги (30,4 %) у 2000 р. Встановлені особливості збереглися і в останній період, зокрема у 2004 і 2007 рр.

Тож в окремі роки відмічається тенденція до збігу збільшення частоти виділення серологічного варіанту 1.2.3 з підйомами захворюваності на кашлюк. Це потребує подальшого вивчення, бо є вкрай несприятливою ознакою для перебігу епідемічного процесу кашлюкової інфекції. На думку деяких дослідників, переважання 1.2.3 над збуд-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ником 1.0.3 свідчить про можливість переходу кашлюку у групу некерованих інфекцій, коли епідемічний процес підтримується нещепленим населенням [6]. Така прогностична ознака підтверджена перебігом епідемічного процесу кашлюку в Донецькій області у 2003-2004 рр., коли серотип 1.2.3 домінував над іншими серологічними варіантами (47,8-42,9 %), рівень захворюваності зріс з 0,53 у 2002 р. до 6,2 на 100 тис. населення у 2004 р., частка нещеплених у структурі захворілих становила 42,9-57,5 %. Тож впроваджена на такому епідемічному фоні нова тактика імунізаційної тактики кашлюку із застосуванням ацелюлярної вакцини була своєчасною.

### Висновки і пропозиції

1. Аналіз етіологічної структури бактерій роду *Bordetella* у Донецькій області за 1989-2009 рр. встановив збільшення в останні роки широти циркуляції *B. parapertussis* до 19,2 % та *B. bronchiseptica* до 4,3 % на фоні домінуючої частоти виділення *B. pertussis* (76,6 %).

2. У серотиповому пейзажі *B. pertussis* частка збудника кашлюку серотипу 1.0.3 була найвищою (64,8 %), з роками його циркуляція скорочувалась, а усіх інших серотипів *B. pertussis* – зростала. На другому місці за частотою виділення був варіант 1.2.3 (20,2 %), потім 1.0.0 (8,8 %) і рідше за інші виділявся 1.2.0 (6,2 %).

3. Виявлена тенденція впливу на прояви епідемічного процесу змін серологічного пейзажу збудника кашлюку. Епідемічні підйоми кашлюку в окремі роки співпадали з активізацією серотипу 1.2.3.

4. Стеження за епідемічним процесом кашлюку на клітинному рівні шляхом моніторингу змін серотипового пейзажу збудника дозволить своєчасно і більш об'єктивно прогнозувати розвиток епідемічної ситуації та оцінювати ефективність профілактичних заходів.

### Література

1. Черкасский Б.Л., Беляев Е.Н. Взаимосвязь систем эпидемиологического надзора и социально-гигиенического мониторинга // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 329-341.
2. Фролов А.Ф., Задорожна В.И. Молекулярная эпидемиология и эпидемический процесс // Клинико-эпидемиологические аспекты борьбы та профилактики инфекционных и неинфекционных хвороб серед дітей і дорослих: Матеріали міжнар. наук.-практ. конф. (Харків, 8-9.04.2010 р.). – Харків, 2010. – С. 17-21.

3. Курова Н.Н. Молекулярно-биологическая характеристика *B. pertussis*, циркулирующих в период подъема заболеваемости, и совершенствование лабораторной диагностики: Автореф. дис. ... к.мед.н. – С-Пб, 2004. – 21 с.

4. Рыженко И.М. Биологические свойства возбудителя коклюша и его роль в эпидемическом процессе в условиях многолетней специфической профилактики: Автореф. дисс. ... к.мед.н. – Киев, 1982. – 17 с.

5. Клиника коклюша и серологические варианты коклюшного микроба в современных условиях / Попова О.П., Петрова М.С., Чистякова Г.Г. и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2005. – № 1. – С. 44-46.

6. Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Ценева Г.Я. Эволюция коклюшной инфекции у детей. – СПб: ЭЛБИ-СПб, 2005. – 191 с.

7. К вопросу о повышении эффективности бактериологического метода диагностики коклюшной инфекции / Зверькина Н.Н., Ценева Г.Я., Курова Н.Н. и др. // Клинико-лаб. диагн. – 2002. – № 2. – С. 44-45.

8. Результаты вивчення динаміки захворюваності на кашлюк населення різного віку / Романенко Т.А., Денисенко В.І., Біломеря Т.А. та ін. // Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни: матеріали науково-практ. конф. – Львів, 2008. – Вип. 6. – С. 19-23.

9. Реактогенність нових комбінованих вакцин для профілактики кашлюку / Чудна Л.М., Поліщук О.І., Гриневич О.Й. та ін. // Кашлюк: епідеміологія, клініка та профілактика – сучасний стан / за ред. О.П. Сельникової, Л.М. Чудної, О.Й. Гриневич. – К., 2004. – С. 68-74.

10. Применение статистических методов в эпидемиологическом анализе / Савилов Е.Д., Мамонтова Л.М., Астафьев В.А., Жданова С.Н. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 112 с.

## INFLUENCE OF PERTUSSIS AGENTS SEROLOGICAL STRUCTURE ON THE EPIDEMIC PROCESS OF WHOOPING-COUGH INFECTION

T.A. Romanenko

**SUMMARY.** The analysis of *Bordetella* species circulation in the Donetsk region in 1989-2009 showed predominance of *B. pertussis* (76,6 %). Lately, frequency of *B. parapertussis* circulation grew. Serotype 1.0.3 prevailed among pertussis agents (83,8 %). The tendency to reduction of its circulation and increase of all other serotypes of *B. pertussis* is exposed. On the second place by frequency of selection there was the variant 1.2.3. The tendency to the coincidence of his activation with epidemic morbidity rates of whooping-cough is revealed. Monitoring of the serotype variation of *B. pertussis* is an important component of pertussis epidemiological supervision.

**Key words:** whooping-cough, pertussis agent, serological variants, morbidity, monitoring.

Отримано 27.08.10 р.