

14. Jia N., Jiang J.-F., Huo Q.-B. et al. *Rickettsia sibirica* subspecies *BJ-90* as a cause of human disease. *N. Engl. J. Med.* 2014; 369 (12): 1176–8.

Поступила 04.06.14
Received 04.06.14

Сведения об авторах:

Шпынов Станислав Николаевич, доктор мед. наук, ученый секретарь, ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, проф. каф. микробиологии, вирусологии и иммунологии Омской государственной медицинской академии, e-mail: stan63@inbox.ru; **Решетникова Татьяна Александровна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. зоонозных инфекций ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора; **Пеньевская Наталья Валерьевна**, доктор мед. наук, зав. каф. фармацевтической технологии с курсом биотехнологии «Омской государственной медицинской академии»; **Абрамова Наталья Валерьевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. зоонозных инфекций ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора; **Кумпан Людмила Валерьевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. зоонозных инфекций ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.921.8-053.2-078

Попова О.П.¹, Борисова О.Ю.¹, Петрова М.С.¹, Грачёва Н.М.¹, Абрамова Е.Н.², Пименова А.С.¹, Гадуа Н.Т.¹

КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СОПОСТАВЛЕНИЯ ПРИ КОКЛЮШЕ У ДЕТЕЙ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

ФБУН «Московский научно-исследовательский институт им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, 125212, Москва, ул. Адмирала Макарова, 10

*Клинико-микробиологические сопоставления проводились, начиная с 1990-х годов, и были посвящены изучению взаимосвязи серотипового пейзажа циркулирующих штаммов *B. pertussis* с тяжестью клинического течения коклюша. Исследования, проведенные в 2000-е годы, показали, что среди пациентов, у которых идентифицированы штаммы *B. pertussis* серотипа 1.0.3, значительно увеличился удельный вес детей с тяжелыми формами болезни по сравнению с 1990-ми годами, достигая $43,2 \pm 5,0\%$ против $18,6 \pm 3,6\%$ ($p < 0,001$). Анализ зависимости клиники коклюша от генотипических свойств *B. pertussis* проведен у 83 больных, среди которых преобладали дети в возрасте до 1 года ($77,1 \pm 4,6\%$ больных). Генотипирование штаммов *B. pertussis* проведено с помощью двух схем мультилокусного секвенирования - MAST1 и MAST2. В результате изучения влияния генотипических свойств возбудителя коклюша на клинические проявления инфекции установлено, что наиболее тяжелое течение болезни вызывают штаммы *B. pertussis* генотипов 932 MAST1, 319 MAST2 и 329 MAST2. В работе представлен тщательный анализ симптоматики продромального периода и спазматического кашля, проведенный в двух группах детей: с тяжелой и среднетяжелой формой коклюша. При коклюше, вызванном штаммами *B. pertussis* генотипов 932 MAST1, 319 MAST2 и 329 MAST2, наиболее выражены были симптомы, определяющие тяжесть течения коклюшной инфекции.*

Ключевые слова: коклюш; *Bordetella pertussis*; коклюшный микроб; серотип; генотип; симптом, кашель; апноэ.

Popova O.P.¹, Borisova O.Yu.¹, Petrova M.S.¹, Gracheva N.M.¹, Abramova E.N.², Pimenova A.S.¹, Gadua N.T.¹

CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL COMPARISONS IN WHOOPING COUGH IN CHILDREN UNDER MODERN CONDITIONS

Moscow Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky of the Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, 10, Ul. Admirala Makarova, Moscow, Russian Federation, 125212

*Comparative researches have been performing since 1990th years, and were devoted to the study of the interrelationship of serotype landscape of circulating *B. pertussis* strains with the severity of clinical course of whooping cough. The researches performed in the 2000th years, showed that in patients with identified strains of *B. pertussis* serotype 1.0.3, the proportion of children with heavy forms of an illness, in comparison with the 1990th years considerably increased, reaching $43,2 \pm 5,0\%$, against $18,6 \pm 3,6$. The analysis of the dependence of clinical picture manifestations of whooping cough from the genotypes of *B. pertussis* has been performed in 83 patients, among them children at the age up to 1 year ($77,1 \pm 4,6\%$ of patients) prevailed. Genotyping of strains of *B. pertussis* was carried out with the help of two schemes of multilocus antigen sequence typing (MAST1 and MAST2). As a result of the study of the influence of genotypic properties of *B. pertussis* strains on clinical manifestations of an infection the most severe course of disease was established to be caused by strains of *B. pertussis* of genotypes 932 MAST1, 319 MAST2 and 329 MAST2. In work there is presented the careful analysis of symptomatology of the prodromal period and the spasmodic cough, performed in 2 groups of children with the severe and moderate form of whooping cough. In whooping cough caused by *B. pertussis* strains of genotypes 932 MAST1, 319 MAST2 and 329 MAST2, there are most pronounced symptoms determining the severity of the course of infection.*

Key words: whooping cough, *Bordetella pertussis*, serotype; genotype; symptom, cough; apnoe.

Коклюш не теряет свою значимость в детской инфекционной патологии. Многолетние наблюдения за больными коклюшем показали, что особенности

течения этой инфекции определяются рядом факторов, среди которых большое значение имеют биологические свойства коклюшного микроба [1–3].

При исследовании штаммов *B. pertussis* с 1990-х годов в Европе и Америке было выявлено, что в последовавший за введением вакцинации период произошли изменения в генетической структуре воз-

Для корреспонденции (correspondens to): **Попова Ольга Петровна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. клинического отдела, e-mail: doctorpopova@yandex.ru

будителя, а именно в структуре генов, кодирующих основные факторы патогенности. В ряде стран появление штаммов *B. pertussis* с измененной генетической структурой совпало с подъемом заболеваемости [9–14]. Молекулярно-генетический мониторинг возбудителя коклюша, проводимый в последние годы в различных странах, а также в нашей стране, показал, что штаммы *B. pertussis* подвержены генетической вариабельности [4–8]. Возникли предположения, что одной из причин поддержания эпидемического процесса при коклюше может являться изменчивость возбудителя, лежащая в основе его адаптации к меняющимся условиям циркуляции. Вместе с тем, до настоящего времени отсутствуют исследования, посвященные анализу клинических особенностей течения коклюшной инфекции в зависимости от генотипических свойств *B. pertussis*.

В связи с этим целью нашей работы явилось изучение влияния генотипических свойств штаммов *B. pertussis* на клинические проявления коклюша в современных условиях.

Материалы и методы

Изучение зависимости тяжести клинического течения коклюшной инфекции от серотипов выделенных штаммов *B. pertussis* проведено в группе непривитых детей в возрасте до 6 мес в сравнительном аспекте: у 170 больных, находившихся на стационарном лечении в 1990-е годы, и у 123 больных – в 2000-е годы. Анализ взаимосвязи генотипических свойств коклюшного микроба и клинических проявлений коклюша основывается на наблюдениях за 83 больными коклюшем, госпитализированными в 2009–2012 гг. в ИКБ № 1 Москвы. Возрастная структура пациентов была представлена следующим образом: детей в возрасте до 1 года было 64 (77,1 ± 4,6%), 1–3 лет – 14 (16,9 ± 4,1%), 4–6 лет – 2 (2,4 ± 1,7%), 7–14 лет – 3 (3,6 ± 2,0%). Следует отметить, что среди детей в возрасте до 1 года преобладали больные 1-го полугодия жизни, составившие 75,6 ± 4,7% (48 детей). По тяжести течения коклюшной инфекции больные были распределены следующим образом: 31 (37,3 ± 5,3%) ребенок переносил тяжелую форму, 47 (56,6 ± 5,4%) – среднетяжелую и 5 (6,0 ± 2,6%) – легкую. При анализе прививочного анамнеза установлено, что значительная часть детей (74 ребенка – 88,7 ± 4,3%) была не привита против коклюша, 3 (3,6 ± 2,0%) ребенка были привиты не полностью и лишь 6 (7,2 ± 2,8%) детей привиты согласно Национальному календарю прививок.

Изучение фенотипических и генотипических свойств штаммов *B. pertussis* проводилось в лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора (руководитель лаборатории – доктор мед. наук О.Ю. Борисова). Генотипические свойства штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем, были изучены с помощью двух схем мультилокусного секвенирования ДНК

(Multilocus antigen sequence typing) – MAST1 и MAST2. Обе схемы генотипирования основаны на секвенировании фрагментов генов, кодирующих основные факторы патогенности возбудителя коклюша, с последующей идентификацией, согласно международным базам данных генотипов EMBL/GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez>) и PubMLST (<http://www.mlst.net/>), аллельному профилю и секвенс-типу, определяющему генотип каждого штамма. MAST1-генотип идентифицировали путем изучения аллельных комбинаций фрагментов трех генов *prn-ptxP-tcfA*: гена *prn*, кодирующего основной адгезин возбудителя коклюша – белок пертактин; промоторной *ptxP*-области коклюшного токсина, влияющей на интенсивность и количество продукции основного фактора патогенности возбудителя – коклюшного токсина; гена *tcfA*, кодирующего уникальный фактор патогенности возбудителя – фактор колонизации трахеи. MAST2-генотип идентифицировали путем изучения аллельных комбинаций также фрагментов трех генов *ptxP-fim3-prn*: промоторной *ptxP*-области коклюшного токсина; гена *fim3*, кодирующего фимбриальный Fim3-белок, и гена *prn*, кодирующего белок пертактин. Включение данных генетических детерминант обусловлено тем, что каждая из последовательностей представлена двумя и более аллельными вариантами, т. е. обладает достаточной степенью полиморфизма. Применение двух модификаций MAST обусловлено тем, что используемые ранее схемы генотипирования не обладали достаточной степенью информативности и не позволяли оценить генетическую вариабельность циркулирующей популяции штаммов *B. pertussis*. Кроме того, многочисленные исследования, проведенные в различных странах мира [10–14], показали растущую в последние годы функциональную значимость таких детерминант патогенности, как промоторная *ptxP*-область коклюшного токсина, изменения в которой влияют на экспрессию оперона *ptx* и продукцию коклюшного токсина, а также детерминант адгезии и колонизации – пертактине, в гене *prn* которого выявлены наиболее значимые мутационные изменения не только в количестве мутаций, но и в их функциональной значимости, и фимбриального Fim3-белка, отвечающего за прикрепление возбудителя и запуск инфекционного процесса.

Результаты и обсуждение

Анализ влияния биологических свойств возбудителя на течение коклюша в нашей клинике проводится начиная с 1990-х годов. Исследования были посвящены изучению влияния серотипового пейзажа циркулирующих штаммов коклюшного микроба на клинические проявления коклюша. Клинические наблюдения показали, что как в 1990-е, так и в 2000-е годы у больных преимущественно выделяли штаммы *B. pertussis* серотипа 1.0.3 – у 118 (69,4 ± 3,5%) и у 95 (77,2 ± 3,8%) больных соответственно. Результаты клинико-микробиологических сопостав-

Таблица 1

Клинические формы коклюша и серотипы штаммов *B. pertussis*

Годы исследования	Серотип штаммов <i>B. pertussis</i>	n	Форма коклюша					
			тяжелая		среднетяжелая		легкая	
			абс.	% (M ± m)	абс.	% (M ± m)	абс.	% (M ± m)
1990-е	1.0.3	118	22	18,6 ± 3,6	82	69,5 ± 4,2	14	11,9 ± 2,9
	1.2.3	52	22	42,3 ± 6,8	24	46,1 ± 6,9	6	11,5 ± 4,4
	1.2.0							
Итого...		170	44	25,9 ± 3,3	106	62,4 ± 4,7	20	11,7 ± 2,4
2000-е	1.0.3	95	41	43,2 ± 5,0*	48	50,5 ± 5,1	6	6,3 ± 2,5
	1.2.3	28	10	35,7 ± 9,0	16	57,1 ± 9,3	2	7,1 ± 4,8
	1.2.0							
Итого...		123	51	41,5 ± 4,4	64	52,0 ± 4,5	8	6,5 ± 2,2

Примечание. * – статистически значимые различия ($p < 0,001$).

Таблица 2

Характеристика генотипов штаммов *B. pertussis*, выделенных у больных коклюшем в 2009–2012 гг.

Модификации секвенирования	Генотип	2009 г.		2010 г.		2011 г.		2012 г.	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
MAST 1	232	12	63,2 ± 11,1	10	90,9 ± 8,7	9	39,1 ± 10,2	11	36,7 ± 8,8*
	332	5	26,3 ± 10,1	-	-	-	-	-	-
	932	2	10,5 ± 7,1	1	9,1 ± 8,7**	14	60,8 ± 10,2**	19	63,3 ± 8,8***
MAST 2	312	-	-	7	63,6 ± 14,5	5	21,7 ± 8,6	5	16,7 ± 6,8
	319	4	21,1 ± 9,4	-	-	4	17,4 ± 7,9	10	33,3 ± 8,6
	322	9	47,4 ± 11,5	-	-	-	-	5	16,7 ± 6,8
	323	2	10,5 ± 7,0	-	-	-	-	-	-
329		4	21,1 ± 9,4	4	36,4 ± 14,5	14	60,9 ± 10,2	10	33,3 ± 8,6

Примечание. Звездочки – статистически значимые различия: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

лений, полученные в 1990-е годы, совпали с мнением других исследователей и свидетельствовали о том, что заболевания, вызванные так называемыми допрививочными штаммами *B. pertussis* серотипов 1.2.3 и 1.2.0, протекают тяжелее, чем заболевания с выделением штаммов серотипов 1.0.3 и 1.0.0. Так, в группе детей, переносивших коклюш, вызванный штаммами *B. pertussis* серотипа 1.2.3, у 42,3 ± 6,8% больных заболевание протекало в тяжелой форме, у 46,1 ± 6,9% – в среднетяжелой и у 11,5 ± 4,4% – в легкой. В то же время больные, у которых заболевание было вызвано штаммами *B. pertussis* серотипа 1.0.3, переносили инфекцию в тяжелой форме в 18,6 ± 3,6% случаев, в среднетяжелой – в 69,5 ± 4,2% и легкой – в 11,9 ± 2,9% случаев (табл. 1). В 2000-е годы было продолжено изучение взаимосвязи серотиповой принадлежности выделенных культур возбудителя на тяжесть клинического течения коклюша. Установлено, что среди пациентов, у которых идентифицированы штаммы *B. pertussis* серотипа 1.0.3, значительно увеличился удельный вес детей с тяжелыми формами болезни по сравнению с 1990-ми годами, достигая 43,2 ± 5,0% против 18,6 ± 3,6% ($p < 0,001$). Среднетяжелые формы болезни в этой

группе детей переносили 50,5 ± 5,1% и легкие – 6,3 ± 2,5% больных. Сравнительный анализ соотношения клинических форм у детей, коклюш у которых был вызван *B. pertussis* серотипами 1.2.3 и 1.2.0, достоверной статистической разницы по сравнению с 1990-ми годами не выявил.

В связи с тем что в последние годы появилось много данных, расширивших представление о возбудителе коклюшной инфекции и причинах, объясняющих усиление вирулентных свойств *B. pertussis*, нами были продолжены исследования. А также учитывая, что в последние годы большое внимание уделяется изменениям генотипических свойств *B. pertussis*, было проведено изучение влияния генотипических свойств возбудителя на особенности клинического течения коклюша.

При генотипировании штаммов *B. pertussis*, выделенных у больных, находившихся в стационаре в период 2009–2012 гг., выявлено, что если в 2009–2010 гг. у значительного числа больных выделяли штаммы *B. pertussis* генотипа 232 MAST1 (у 63,2 ± 11,1 – 90,9 ± 8,7% больных), то в 2011–2012 гг. преобладающим генотипом в отличие от предыдущих лет становится генотип 932 MAST1 (у 60,8 ± 10,2

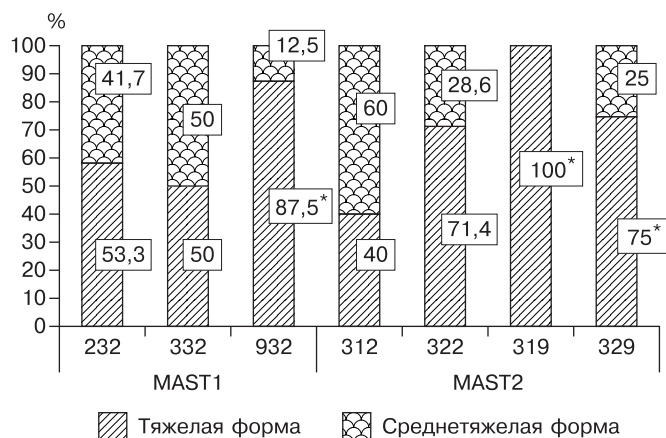


Рис. 1. Зависимость клинических форм коклюша от генотипов штаммов *B. pertussis*.

* – статистически значимые различия при $p < 0,05$.

– $63,3 \pm 8,8\%$ больных) (табл. 2). Сравнительный анализ генотипов MAST2 показал, что в 2009-2010 гг. преобладающим был генотип 322 MAST2 (у $45,0 \pm 11,1 - 47,4 \pm 11,5\%$ детей). В 2011 г. у значительного числа больных ($60,9 \pm 10,2\%$) был идентифицирован генотип 329 MAST2, а в 2012 г. с одинаковой частотой были выделены генотипы 329 и 319 MAST2 (у $33,3 \pm 8,6\%$ больных), реже – другие генотипы.

С целью исключения влияния прежде всего возрастного фактора и вакцинального анамнеза предварительный анализ проведен у детей в возрасте до 3 мес. В результате исследований установлено, что коклюш, вызванный штаммами *B. pertussis* генотипа 932 MAST1, протекал значительно чаще в тяжелой форме – у $87,5 \pm 11,7\%$ против $12,5 \pm 11,7\%$ средне-

тяжелых форм ($p < 0,001$) (рис. 1). Достаточно высоким был удельный вес тяжелых форм и при коклюше, когда были идентифицированы штаммы *B. pertussis* генотипа 232 MAST1, составившие $58,3 \pm 14,2\%$ против $41,7 \pm 14,2\%$ среднетяжелых форм.

В группе детей, у которых идентифицированы штаммы *B. pertussis* генотипа 319 MAST2, оказалось, что у всех детей при коклюше, вызванном этим генотипом, заболевание протекало в тяжелой форме. Последний единичный случай летального исхода у 2-месячного ребенка в 2012 г. был связан именно с этим генотипом, заболевание протекало с тяжелой энцефалопатией, выраженным геморрагическим синдромом, гиперлейкоцитозом до $90 \cdot 10^9$ г/л.

Обращало на себя внимание, что штаммы *B. pertussis* генотипа 329 MAST2 вызывали также чаще тяжелые формы коклюша – у $75 \pm 21,7\%$ больных. В то же время среди детей, у которых идентифицированы штаммы *B. pertussis* генотипа 312 MAST2, преобладали среднетяжелые формы заболевания, составившие $60,0 \pm 21,9\%$.

Большой интерес представлял характер различных клинических проявлений коклюша в зависимости от генотипических свойств коклюшного микроба. С этой целью нами проведен сравнительный анализ симптомокомплекса коклюша также с использованием двух модификаций мультилокусного секвенирования ДНК – MAST1 и MAST2. В результате клинического анализа симптоматики продромального периода достоверных различий не выявлено. Для тяжелых форм коклюша было характерно укорочение этого периода до 3–4 дней, при среднетяжелых формах этот период удлинялся до 5–7 дней.

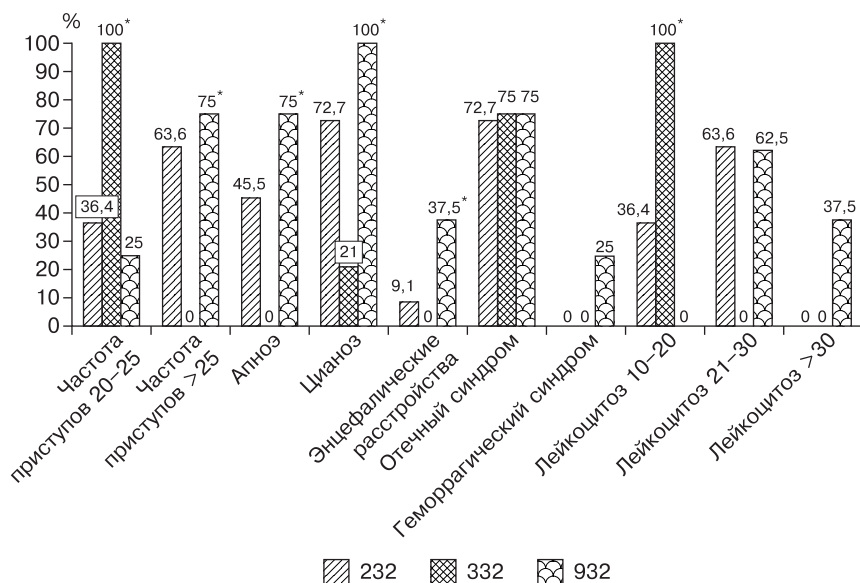


Рис. 2. Частота основных клинических проявлений у детей с тяжелой формой коклюша в зависимости от генотипических свойств штаммов *B. pertussis* (MAST1).

* – статистически значимые различия при $p < 0,05$.

Тщательный анализ симптоматики периода спазматического кашля проведен в двух группах детей: с тяжелой и среднетяжелой формой коклюша. Из данных, представленных на рис. 2, видно, при коклюше, вызванном штаммами *B. pertussis* генотипа 932 MAST1, были наиболее выражены симптомы, определяющие тяжесть клинического течения коклюшной инфекции. У $75,0 \pm 15,3\%$ детей частота приступов превышала 25 раз в сутки. У всех детей приступы сопровождалась цианозом лица, апноэ отмечалось у $75,0 \pm 15,3\%$ детей. Энцефалические расстройства возникали у $37,5 \pm 17,1\%$ детей. Тяжелые приступы кашля приводили к утомлению, нарушению самочувствия, снижению аппетита у всех детей. В некоторых случаях наблюдалась анорексия, послужившая поводом для назначения зондового питания. Изменения в анализах крови характеризовались повышением числа

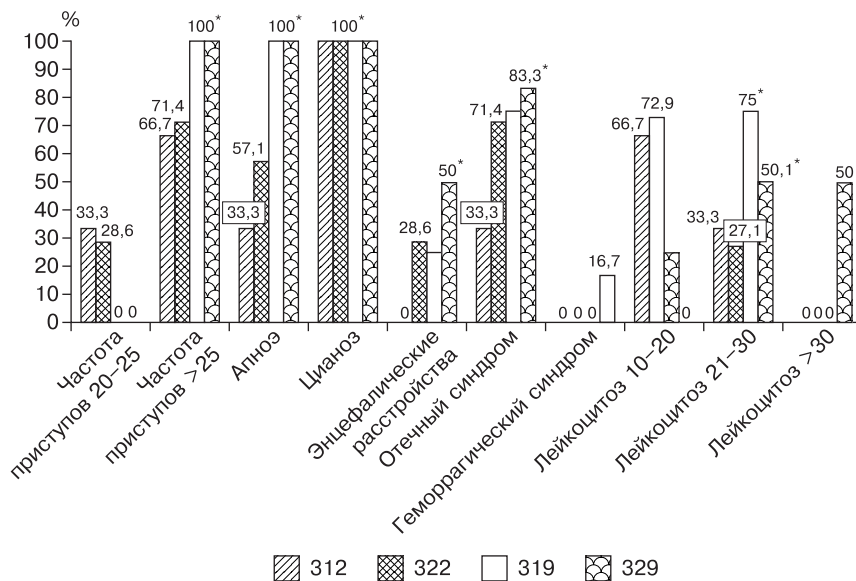


Рис. 3. Частота основных клинических проявлений у детей с тяжелой формой коклюша в зависимости от генотипических свойств штаммов *B. pertussis* (MAST2).

* – статистически значимые различия при $p < 0,05$.

лейкоцитов до $21-30 \cdot 10^9/\text{л}$ у значительного числа детей ($62,5 \pm 17,0\%$), а у $37,5 \pm 17,1\%$ больных отмечен лейкоцитоз выше $30 \cdot 10^9/\text{л}$. Вместе с тем заболевание коклюшем в группе детей, у которых идентифицированы штаммы *B. pertussis* генотипа 232 MAST1, реже сопровождалось апноэ и значительно реже, чем в группе детей с генотипом 932 MAST1, осложнялись энцефалическими нарушениями ($9,1 \pm 8,7\%$ больных).

В группе больных с тяжелой формой коклюша, у которых заболевание было вызвано штаммами *B. pertussis* генотипов 319 и 329 MAST2, обращало на себя внимание наиболее тяжелое клиническое течение коклюша (рис. 3). Апноэ, зачастую повторные, наблюдавшиеся у всех детей, приводили к развитию энцефалических расстройств при коклюше, вызванном штаммами *B. pertussis* генотипа 329 MAST2, у половины пациентов ($50,0 \pm 20,4\%$). В этой группе детей чаще и более был выражен отечный синдром ($75,2 \pm 21,6$ и $83,3 \pm 15,0\%$), в то время как удельный вес таких детей среди больных коклюшем, вызванным генотипом 312 MAST2, составил $33,5 \pm 27,2\%$ ($p > 0,05$).

При изучении влияния генотипических свойств коклюшного микроба на клинические проявления у больных со среднетяжелой формой также были выявлены некоторые различия. Прежде всего обращало на себя внимание, что среднетяжелые формы значительно чаще вызывались штаммами *B. pertussis* генотипа 232 MAST1 (у $63,3 \pm 8,8\%$ больных) и генотипами 312 и 322 MAST2 практически с одинаковой частотой ($33,3 \pm 8,6$ и $30,0 \pm 8,4\%$ больных соответственно).

При оценке симптоматики установлено, что проявления коклюша были наиболее выражены при

инфекции, вызванной так же, как и у больных с тяжелой формой, штаммами *B. pertussis* генотипов 932 MAST1, 319 MAST2 и 329 MAST2. В этой группе больных частота приступов находилась в пределах 20–25 раз в сутки у большинства детей. У некоторых детей приступы кашля сопровождались цианозом губ, носогубного треугольника, который в отличие от тяжелых форм носил кратковременный характер. Более постоянным был отечный синдром, который развивался у $52,3 \pm 11,4$ и $80,0 \pm 17,9\%$ детей. Гематологические показатели коррелировали с клиническими данными. Наибольший удельный вес с повышением количества лейкоцитов до $21-30 \cdot 10^9/\text{л}$ отмечен у больных, выделивших штаммы *B. pertussis* генотипа 329 MAST2, составивших $80,0 \pm 12,6\%$. Обращает на себя внимание, что удельный вес таких детей был достаточно высоким и среди больных

коклюшем, вызванным штаммами *B. pertussis* генотипа 322 MAST2 ($77,8 \pm 13,8\%$ больных).

Вместе с тем наши исследования показали, что генотипические свойства коклюшного микроба не оказывали влияния на характер бронхолегочных изменений. Ателектазы наблюдались только при тяжелых формах коклюша в виде единичных случаев при коклюше, вызванном штаммами *B. pertussis* генотипов 232 MAST1, 932 MAST1 и 322 MAST2.

Таким образом, биологические свойства коклюшного микроба по-прежнему являются одним из важных факторов, определяющих особенности течения коклюша у детей. Проведенные нами клинико-микробиологические сопоставления показали, что в современных условиях существенное влияние на клинические проявления коклюша оказывают генотипические свойства коклюшного микроба. Наиболее тяжелое течение коклюшной инфекции вызывают штаммы *B. pertussis* генотипов 932 MAST1 и 319, 329 MAST2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаченко И.В., Курова Н.Н., Ценева Г.Я. Молекулярно-генетические и клинические особенности коклюшной и паракклюшной инфекций в Санкт-Петербурге. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2005; 6: 41–5.
2. Герасимова А.Г., Петрова М.С., Попова О.П., Цвиркун О.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика современного коклюша. *Информационный бюллетень «Вакцинация»*. 2004; 5 (35): 4–5.
3. Попова О.П., Петрова М.С., Чистякова Г.Г., Солова В.Н., Скачкова В.Г. Клиника коклюша и серологические варианты коклюшного микроба в современных условиях. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2004; 4: 44–6.
4. Бабаченко И.В., Курова Н.Н., Ценева Г.Я. Коклюшная инфекция в условиях антигенного дрейфа *B. pertussis*. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5(6): 24–7.
5. Борисова И.Э., Селезнева Т.С. Антигенный дрейф коклюш-

- ного микроба. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2008; 1 (38): 39–44.
6. Борисова О.Ю., Мазурова И.К., Захарова Н.С., Гадуа Н.Т., Скачкова В.С., Салова Н.Я. и др. Молекулярно-генетический мониторинг штаммов *B. pertussis*, выделенных в различные периоды эпидемического процесса коклюшной инфекции. В кн.: *Материалы четвертой Международной конференции «Идеи Пастера в борьбе с инфекциями», 2–4 июня 2008 г., Санкт-Петербург*. СПб.; 2008: 7.
 7. Ивашинникова Г.А. *Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *B. pertussis* и совершенствование микробиологического мониторинга коклюшной инфекции*: Дисс.... канд. мед. наук. М.; 2013.
 8. Fry N.K., Neal S., Harrison T.G., Miller E., Mathews R. et al. Genotypic variation the *Bordetella pertussis* virulence factors pertactin and pertussis toxin in historical and recent clinical isolates in the United Kingdom *Infect. and Immun.* 2001; 69: 5520–8.
 9. Hardwick T.H. Changes in predominance and diversity of genomic subtypes of *Bordetella pertussis* isolated in the United States, 1935–1999. *Emerg. Infect. Dis.* 2002; 8: 44–9.
 10. Mooi F.R. Polymorphism in the *Bordetella pertussis* virulence factors P.69/pertactin and pertussis toxin in the Netherlands: temporal trends and evidence for vaccine-driven evolution. *Infect. and Immun.* 1998; 66: 670–5.
 11. Litt D.J., Neal S.E., Fry N.K. Changes in genetic diversity of the *Bordetella pertussis* population in the United Kingdom between 1920 and 2006 reflect vaccination coverage and emergence of a single dominant clonal type. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47(3): 680–8.
 12. Mooi F.R. *Bordetella pertussis* and vaccination: the persistence of a genetically monomorphic pathogen. *J. Infect. Genet. Evol.* 2010; 10(1): 36–49.
 13. van Loo I.H.M., Heuvelman K.J., King A.J., Mooi F.R. Multilocus sequence typing of *Bordetella pertussis* based on surface protein genes. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40: 1994–2001.
 14. Weber C., Boursaux-Eude C., Coralie G., Caro V., Guiso N. Polymorphism of *Bordetella pertussis* isolates circulating for the last 10 years in France, where a single effective whole-cell vaccine has been used for more than 30 years. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 4396–403.
 5. Borisova I.E., Selezneva T.S. Antigenic drift of the pertussis microbe. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2008; 1(38): 39–44. (in Russian)
 6. Borisova O.Yu., Mazurova I.K., Zakharova N.S., Gadua N.T., Skachkova V.S., Salova N.Ya. et al. Molecular genetic monitoring of *B. pertussis* strains revealed in different periods of the epidemic process of the pertussis infection [In: *Materialy chetvortoy mezhdunarodnoy konferentsii "Idei Pastera v bor'bu s infektsiyami", 2–4 iyunya 2008, Sankt-Petersburg*]. St. Petersburg; 2008: 7. (in Russian)
 7. Ivashinnikova G.A. *Molecular Genetic Characterization of *B. pertussis* and Improvement of Microbiological Monitoring of the Pertussis Infection*. Moscow; 2013. (in Russian)
 8. Fry N.K., Neal S., Harrison T.G., Miller E., Mathews R. et al. Genotypic variation the *Bordetella pertussis* virulence factors pertactin and pertussis toxin in historical and recent clinical isolates in the United Kingdom *Infect. and Immun.* 2001; 69: 5520–8.
 9. Hardwick T.H. Changes in predominance and diversity of genomic subtypes of *Bordetella pertussis* isolated in the United States, 1935–1999. *Emerg. Infect. Dis.* 2002; 8: 44–9.
 10. Mooi F.R. Polymorphism in the *Bordetella pertussis* virulence factors P.69/pertactin and pertussis toxin in the Netherlands: temporal trends and evidence for vaccine-driven evolution. *Infect. and Immun.* 1998; 66: 670–5.
 11. Litt D.J., Neal S.E., Fry N.K. Changes in genetic diversity of the *Bordetella pertussis* population in the United Kingdom between 1920 and 2006 reflect vaccination coverage and emergence of a single dominant clonal type. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47(3): 680–8.
 12. Mooi F.R. *Bordetella pertussis* and vaccination: the persistence of a genetically monomorphic pathogen. *J. Infect. Genet. Evol.* 2010; 10(1): 36–49.
 13. van Loo I.H.M., Heuvelman K.J., King A.J., Mooi F.R. Multilocus sequence typing of *Bordetella pertussis* based on surface protein genes. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40: 1994–2001.
 14. Weber C., Boursaux-Eude C., Coralie G., Caro V., Guiso N. Polymorphism of *Bordetella pertussis* isolates circulating for the last 10 years in France, where a single effective whole-cell vaccine has been used for more than 30 years. *J. Clin. Microbiol.* 2001; 39: 4396–403.

REFERENCES

Поступила 19.05.14
Received 19.05.14

1. Babachenko I.V., Kurova N.N., Tseneva G.Ya. Molecular-genetic and clinical peculiarities of the pertussis and para-pertussis infections in St. Petersburg. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2005; 6: 41–5. (in Russian)
2. Gerasimova A.G., Petrova M.S., Popova O.P., Tsvirkun O.V. Clinical and epidemiological characteristic of modern pertussis. *Informatsionnyy byulleten' "Vaksinatziya"*. 2004; 5 (35): 4–5. (in Russian)
3. Popova O.P., Petrova M.S., Chistyakova G.G., Solova V.N., Skachkova V.G. Clinic pertussis and serovars of the pertussis microbe in modern conditions. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni*. 2004; 4: 44–6. (in Russian)
4. Babachenko I.V., Kurova N.N., Tseneva G.Ya. The pertussis infection in the conditions of antigenic drift of *B. pertussis*. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2006; 5 (6): 24–7. (in Russian)

Сведения об авторах:

Борисова Ольга Юрьевна, доктор мед. наук, руководитель лаб. диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций; e-mail: olgborisova@mail.ru; **Петрова Марина Семеновна**, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. клинического отдела; **Грачева Нина Михайловна**, доктор мед. наук, проф., руководитель клинического отдела; **Абрамова Елена Николаевна**, зав. отделением № 2 ГКУЗ ИКБ № 1 ДЗМ Москвы; **Пименова Елена Сергеевна**, мл. науч. сотр. лаб. диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций; **Гадуа Натия Торникеевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций.