

И.В. Бабаченко¹, Н.Н. Курова², Г.Я. Ценева²¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия² НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург

Коклюшная инфекция в условиях антигенного дрейфа *Bordetella pertussis*

В РАБОТЕ ПРИВЕДЕНЫ ДАННЫЕ, ОТРАЖАЮЩИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРОТИПОВ *BORDETELLA PERTUSSIS* В САНКТ-ПЕТЕРБУРГЕ, А ТАКЖЕ ДИНАМИКУ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВОЗБУДИТЕЛЯ В ПЕРИОД 1990–2004 ГГ. ОПИСАНА ДИНАМИКА СМЕНЫ ДОМИНИРУЮЩИХ СЕРОТИПОВ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ ОТ 1.2.3. В 1990–2000 ГГ. ДО 1.0.3. В 2002–2004 ГГ., А ТАКЖЕ ПОСТЕПЕННОЕ ИЗМЕНЕНИЕ ХРОМОСОМНОЙ ДНК БОРДЕТЕЛЛ С III НА IV ЭФПП-ГРУППУ И ПЕРТАКТИНА (PRN) С 1-ГО НА 2-Й ТИП (АНТИГЕННЫЙ ДРЕЙФ). АНАЛИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ И ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ У 138 ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ КОКЛЮШЕМ, ВЫДЕЛЯВШИХ ШТАММЫ *BORDETELLA PERTUSSIS* СЕРОТИПОВ 1.2.3. И 1.2.0. (93 ЧЕЛОВЕКА), А ТАКЖЕ *BORDETELLA PERTUSSIS* СЕРОТИПОВ 1.0.3 (45 ЧЕЛОВЕК) ПОКАЗАЛ, ЧТО БИОЛОГИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ШТАММОВ *BORDETELLA PERTUSSIS*, НЕ ВЛИЯЯ НА КЛИНИЧЕСКУЮ КАРТИНУ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ВЫЗЫВАЕТ ИЗМЕНЕНИЯ ТЯЖЕСТИ И ТЕЧЕНИЯ КОКЛЮШНОЙ ИНФЕКЦИИ. ШТАММЫ КОКЛЮШНОЙ ПАЛОЧКИ СЕРОТИПА 1.0.3., IV ЭФПП-ГРУППЫ, PRN 2 АССОЦИИРОВАНЫ С БОЛЕЕ РЕДКИМ РАЗВИТИЕМ ТЯЖЁЛЫХ ФОРМ ЗАБОЛЕВАНИЯ (В 2,5 РАЗА), А ТАКЖЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (ЗАДЕРЖЕК ДЫХАНИЯ И КОКЛЮШНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ). У БОЛЬНЫХ ОТСУТСТВОВАЛИ УГРОЖАЮЩИЕ ЖИЗНИ ОСЛОЖНЕНИЯ (ОСТАНОВКА ДЫХАНИЯ И СУДОРОЖНЫЙ СИНДРОМ).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КОКЛЮШ, ДЕТИ, АНТИГЕННЫЙ ДРЕЙФ *BORDETELLA PERTUSSIS*, БИОЛОГИЧЕСКАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ШТАММОВ, СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КОКЛЮША.

24

Контактная информация:

Бабаченко Ирина Владимировна,
кандидат медицинских наук,
доцент кафедры инфекционных
заболеваний у детей Санкт-Петербургской
государственной педиатрической
медицинской академии
Адрес: 194100, Санкт-Петербург,
ул. Литовская, д. 2,
тел. (812) 245-61-88
Статья поступила 16.05.2006 г.,
принята к печати 18.07.2006 г.

Коклюшная инфекция остаётся актуальной проблемой даже в условиях высокого охвата детского населения профилактическими прививками вакциной АКДС. Показатель заболеваемости в Санкт-Петербурге значительно превышает среднереспубликанский показатель (в 2005 г. 29,05 и 3,24 на 100 000 населения, соответственно). Другой важной проблемой является вовлечение в эпидемический процесс привитых детей. В Санкт-Петербурге с 2002 г. на фоне высокого охвата детского населения прививками АКДС (более 95%) в структуре заболевших коклюшем привитые дети составляют 48,7–53,6%. Это значительно превышает уровень 1990-х годов, когда соответствующий показатель составлял 14,5% в 1993 г. и 22,4% в 1999 г.

Параллельно с ростом заболеваемости среди привитых детей происходили изменения серотипов выделенных в городе возбудителей коклюша. Если в 1990-е годы доля коклюшной палочки серотипа 1.0.3 в Санкт-Петербурге составляла 43–70%, то в 2001 г. этот показатель превысил 80%, а с 2003 г. — 90%, что значительно выше процента заболевших вакцинированных детей, с которыми ассоциировалось выделение этого штамма [1, 2].

За время, прошедшее от начала всеобщей иммунизации, в популяции *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) кроме фенотипических произошли изменения в участках генома, ответственных за смену антигенных детерминант (антигенный дрейф) [3]. В 1990-е годы в ряде публикаций из разных стран мира (США, Голландии, Италии, Англии, Франции, Финляндии и др.) было показано, что современная популяция *B. pertussis* неоднородна по структуре генома (данные

I.V. Babachenko¹, N.N. Kurova², G.Ya. Tseneva²¹ Saint Petersburg State Pediatric Medical Academy² Research Institute for Epidemiology and Mikrobiologi named named after Pasteur, Saint-Petersburg

Pertussis infection amidst antigenic drifting of *Bordetella pertussis*

THE ARTICLE DEALS WITH THE DATA, WHICH MANIFESTS THE CHANGE IN THE SEROTYPES OF *BORDETELLA PERTUSSIS* IN ST. PETERSBURG, AS WELL AS DYNAMICS OF BIOLOGICAL PROPERTIES OF THE CAUSATIVE AGENT WITHIN 1990–2004. THE RESEARCHERS HAVE DESCRIBED THE DYNAMICS OF DOMINATING SEROTYPE CHANGES AMONG THE HOSPITAL PATIENTS FROM 1.2.3. BETWEEN 1990–2000. UP TO 1.0.3. BETWEEN 2002–2004, AS WELL AS GRADUAL CHANGE OF CHROMOSOMAL DNA OF *BORDETELLAE* FROM III TO IV AND PERTAKTIN (PRN) FROM 1 TO TYPE 2 (ANTIGENIC DRIFTING). ANALYSIS OF THE CLINICAL PICTURE AND TREATMENT OF THE DISEASE AMONG 138 CHILDREN, SUFFERING FROM PERTUSSIS, PRODUCING STRAINS OF *BORDETELLA PERTUSSIS* OF SEROTYPES 1.2.3. AND 1.2.0. (93 PEOPLE) ALONG WITH *BORDETELLA PERTUSSIS* OF SEROTYPES 1.0.3 (45 PEOPLE) SHOWED THAT BIOLOGICAL STRAIN MUTABILITY OF *BORDETELLA PERTUSSIS* CAUSES CHANGES IN SEVERITY AND CLINICAL COURSE OF PERTUSSIS INFECTION, WITHOUT EFFECTING THE CLINICAL PICTURE OF THE DISEASE. STRAINS OF PERTUSSIS BACILLA OF SEROTYPES 1.0.3., IV (DURING ELECTROPHORESIS IN PULSATING GEL EFPP-GROUP, PRN 2 ARE ASSOCIATED WITH RARER DEVELOPMENT OF THE SEVERE ILLNESS FORMS (BY 2.5 TIMES), AS WELL AS SPECIFIC COMPLICATIONS (BREATH-HOLDING AND PERTUSSIS ENCEPHALOPATHY). THE PATIENTS HAD NO LIFE THREATENING COMPLICATIONS (RESPIRATORY STANDSTILL AND CONVULSIVE DISORDER).

KEY WORDS: PERTUSSIS, CHILDREN, ANTIGENIC DRIFTING OF *BORDETELLA PERTUSSIS*, BIOLOGICAL STRAIN MUTABILITY, SPECIFIC COMPLICATIONS OF PERTUSSIS.

электрофореза в пульсирующем поле (ЭФПП) и строению гена пертактина (*prn*), по данным секвенирования) [4–7]. Кроме того, циркулирующие штаммы отличались от вакцинных и циркулировавших в 1960-е годы по ЭФПП-профилям, структуре генов пертактина и S1-субъединицы коклюшного токсина (*ptxS1*). Из современных штаммов *B. pertussis*, выделенных в Санкт-Петербурге в 1998–2000 гг., две трети отличались от штаммов 1960-х годов (в том числе используемых при производстве вакцины АКДС) по ЭФПП-профилям и структуре гена пертактина, 100% — по структуре гена *ptxS1* (аллель А у современных штаммов, В и D у вакцинных и выделенных в довакцинальный период), что соответствовало мировым тенденциям [1, 8]. В последние годы (2001–2004) происходило дальнейшее накопление этих изменений в циркулирующей популяции бордетелл (неопубликованные данные).

Цель работы: выявить клинические особенности течения коклюшной инфекции в связи с гено- и фенотипической изменчивостью возбудителя.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 138 больных в возрасте от 3 нед до 17 лет с бактериологически подтвержденным диагнозом «коклюш», лечившихся в период 1990–2004 гг. в городских детских инфекционных больницах Санкт-Петербурга: № 3 (до 1999 г.) и № 5 (с 1999 г.). Для изучения зависимости особенностей течения заболевания от серотипа штамма дети были распределены на две группы: 1-я группа (n = 93) — пациенты, от которых выделены штаммы серотипов 1.2.3. (n = 81) и 1.2.0. (n = 12), 2-я группа (n = 45) — больные, от которых выделены штаммы серотипа 1.0.3. Группы сопоставимы по возрастному составу и вакцинальному статусу (более 95% составляли непривитые пациенты). При бактериологическом обследовании на наличие другой патогенной микрофлоры ротоглотки роста возбудителей не обнаружено. При серологическом обследовании у всех больных исключены также хламидийная и микоплазменная инфекции. Серотипирование штаммов *B. pertussis* проводилось согласно «Инструкции по бактериологическому и серологическому исследованиям при коклюше и паракоклюше» (МЗ СССР, 1984 г.). Проведение ЭФПП, секвенирование генов пертактина и S1-субъединицы коклюшного токсина проводили по методикам, описанным F.R. Mooi et al. (2000) [9].

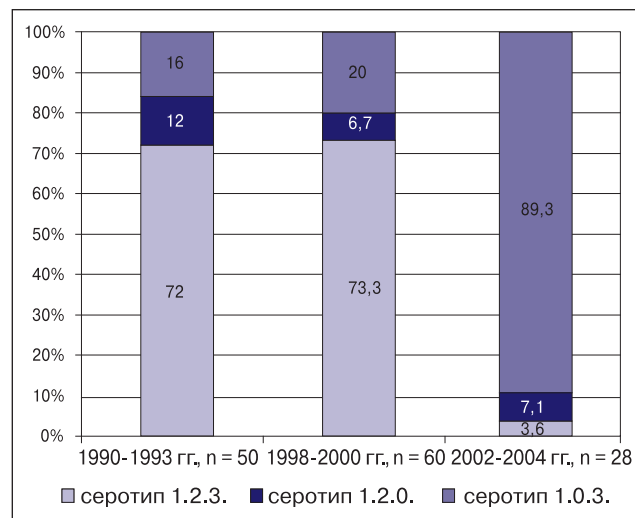
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ вакцинального статуса госпитализированных больных с коклюшем выявил продолжающуюся тенденцию роста доли привитых детей. Если в 1990–1993 гг. (до развития эпидемии коклюша в России и в Санкт-Петербурге в 1994 г.) привитые дети среди госпитализированных больных коклюшем составляли 19,5%, то в 1998–2000 гг. (в постэпидемический период) — 29%, а в 2002–2004 гг. — уже 38%.

Известно, что вакцинальный статус населения может влиять на антигенную структуру циркулирующей популяции *B. pertussis* [10]. Серотипирование позволяет выявить тип продуцируемых штаммом внеклеточных филаментозных белков-адгезинов — фимбрий (Fim). У штаммов *B. pertussis* есть гены, кодирующие как Fim 2, так и Fim 3; этот штамм может продуцировать фимбрию 2, 3 или оба типа одновременно. В популяциях с низким охватом вакцинацией преобладают штаммы с Fim 2, тогда как циркулирующие среди вакцинированных бактерии чаще экспрессируют Fim 3 [10]. Распределение по серотипам штаммов, выделенных от госпитализированных больных в разные годы, представлено на рис. 1. Видно, что соотношение серо-

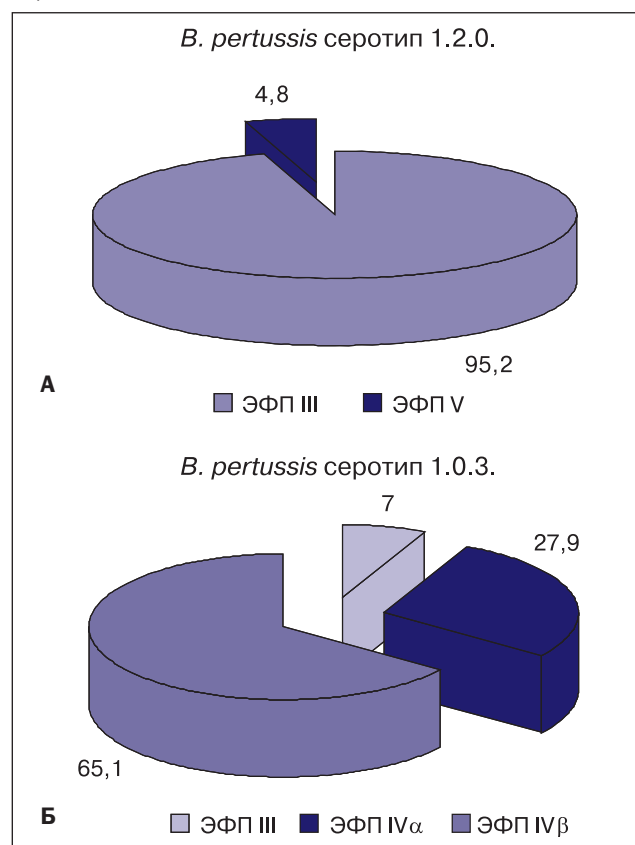
типов штаммов, выделенных в доэпидемический (1990–1993 гг.), когда болели в основном непривитые дети, и постэпидемический (1998–2000 гг.) периоды было сопоставимым. В последние годы в структуре высеваемых бордетелл преобладают штаммы серотипа 1.0.3. (89,3%; $p < 0,001$) на фоне существенного снижения доли «дикого штамма» (1.2.3.) ($p < 0,001$) (рис. 1), что соответствует изменениям серотипов *B. pertussis* в Санкт-Петербурге.

Рис. 1. Серотипы *B. pertussis*, выделенных от больных, госпитализированных в 1990–2004 гг.



При анализе соотношения серотипов и ЭФПП-групп *B. pertussis* удалось выявить, что штаммы серотипа 1.2.0. преимущественно относятся к III группе (рис. 2 А), а серотипа 1.0.3. — к III, IVα и IVβ группам, причём, в 93% случаев — к IV группе (рис. 2 Б).

Рис. 2. Электрофоретические профили (ЭФП) *B. pertussis* разных серотипов, %



Штаммы, выделенные в довакцинальную эру, вакцинные штаммы и ряд штаммов, циркулировавших в период после начала вакцинации, содержали *prn* 1 типа. Этот аллель *prn* содержало также большинство изученных нами штаммов III ЭФПП-группы и половина исследованных штаммов IV α ЭФПП-группы. Все штаммы, отнесенные к группе IV β , содержали ген *prn* 2 типа, что соответствует данным литературы [11]. Учитывая, что во Франции в 1990-е годы происходило постепенное снижение доли штаммов группы IV α при одновременном нарастании числа штаммов группы IV β , а также тот факт, что в исследуемой нами группе IV α почти половина штаммов содержит ген *prn* 1, можно предположить, что эта ЭФПП-группа является переходной. В настоящее время известно, что штаммы, продуцирующие Fim 2 и 3, вызывают более тяжёлые формы заболевания, однако отсутствуют сведения о влиянии молекулярно-генетической изменчивости на клиническую картину и течение коклюшной инфекции [2, 12].

Оценка возможной взаимосвязи биологической изменчивости *B. pertussis* с клинической картиной и течением коклюшной инфекции проводилась на основании сопоставления клинко-лабораторных характеристик двух групп больных коклюшем детей: 1-я группа включала 93 ребёнка, выделивших штаммы *B. pertussis* 1.2.3 и 1.2.0, 2-я группа — из 45 детей, выделивших *B. pertussis* 1.0.3. Все пациенты, имевшие штаммы *B. pertussis* серотипов 1.2.3, наблюдались нами в начале и середине 1990-х годов, серотипов 1.2.0 и 1.0.3 — во все периоды исследования. Клинический анализ показал, что в обеих группах пациентов преобладали среднетяжёлые формы заболевания (70 и 80% в обеих группах соответственно) (рис. 3). У больных 1-й группы тяжёлые формы болезни встречались статистически достоверно чаще (30% по сравнению с 13%, $p < 0,001$). У больных 2-й группы, в отличие от 1-й группы, регистрировали лёгкие и атипичные (стёртые и abortивные) формы заболевания. Сопоставление частоты и характера кашля у больных обеих групп представлено в таблице. Из таблицы видно, что статистически достоверные различия выявлены у наблюдаемых больных только по частоте развития отёчного синдрома и цианоза лица или носогубного треугольника во время кашля ($p < 0,001$ и $p < 0,05$, соответственно), хотя у части детей адекватный учёт частоты кашля был затруднен из-за различия сроков госпитализации и начала патогенетической терапии.

Существенные различия в исследуемых группах больных выявлены при анализе частоты и характера специфических осложнений коклюша (рис. 4). Нарушения ритма дыхания (задержки и остановки) у больных 1-й группы отмечались в 1,6 раза чаще (18,1%), чем у пациентов 2-й группы (11,1%, $p < 0,05$). При этом ни у одного ребёнка 2-й группы не отмечались остановки дыхания, в то время как в 1-й группе они регистрировались у 4,4% больных. Признаки коклюшной энцефалопатии (нарушения сна, вялость, снижение аппетита, тремор конечностей) отмечались у 8,8 и 4,4% больных соответственно, однако судорожный синдром имел место только у больных 1-й группы (3,3%). Достоверных различий в частоте встречаемости геморра-

Рис. 3. Взаимосвязь серотипов *B. pertussis* с типом и тяжестью коклюша, %

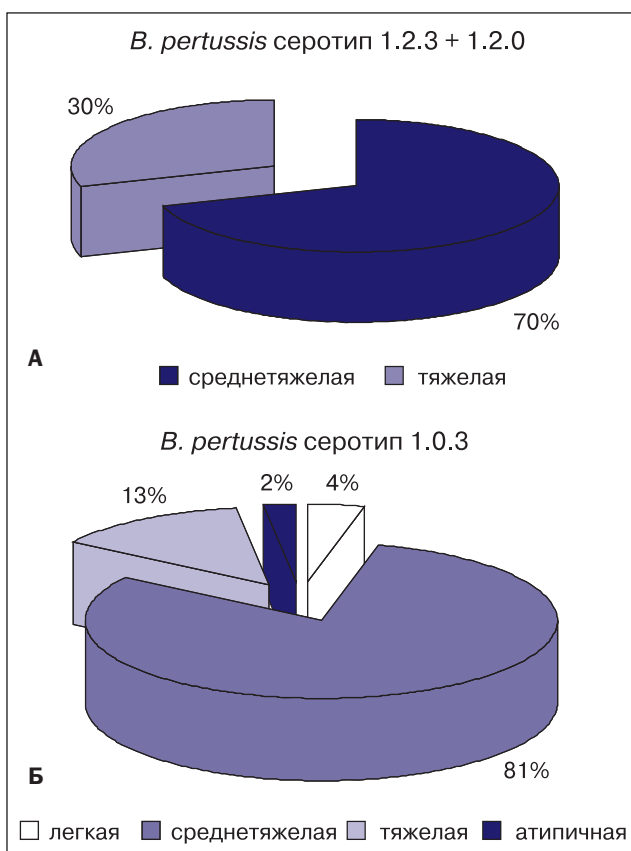
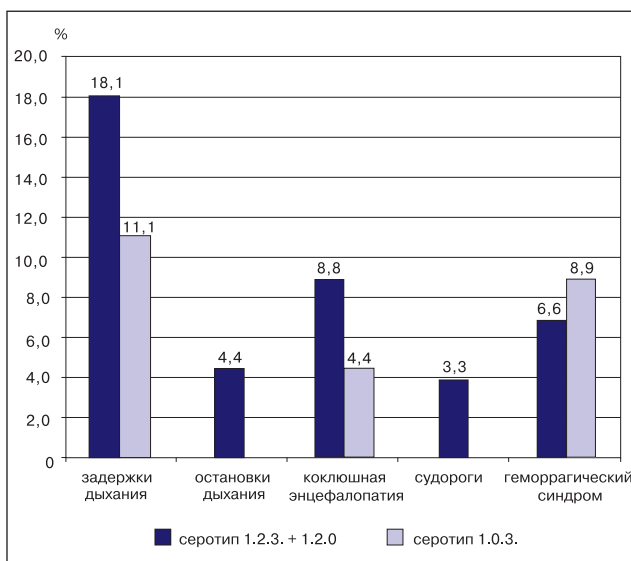


Рис. 4. Взаимосвязь серотипов *B. pertussis* с частотой и характером специфических осложнений коклюша



гического синдрома не отмечено. Менее выраженные отличия наблюдались у госпитализированных больных по частоте неспецифических осложнений. Пневмонии ослож-

Таблица. Частота основных клинических симптомов коклюша у обследованных больных

Группы	Число больных n = 130	Частота приступов кашля в сутки, (%)			Симптомы, сопровождавшие кашель, (%)			
		< 10 раз	10–20 раз	> 20 раз	цианоз	репризы	рвота	отёк лица
1	85	23,5	65,9	10,6	19,8*	76,8	55,3	34,1**
2	45	20,0	68,9	11,1	13,3	68,9	54,4	15,6

* — $p_{1,2} < 0,05$; ** — $p_{1,2} < 0,001$.

няли течение коклюша у 30,1% больных 1-й группы и 21,1% 2-й группы; бронхиты — у 50,5 и 37,8%, соответственно. Однако у пациентов 1-й группы отмечались такие специфические осложнения коклюшной пневмонии, как ателектаз, пневмоторакс, плеврит, в то время как у больных 2-й группы они не регистрировались. Характерные для коклюша гематологические изменения (лейкоцитоз за счёт лимфоцитоза) имели место у 66,3% больных 1-й группы и у 50% — 2-й. Относительный лимфоцитоз отмечался у больных обеих групп с одинаковой частотой (90,7 и 88,2%, соответственно).

Аналогичное сопоставление клинических характеристик заболевания в группе больных, от которых были выделены штаммы *B. pertussis* серотипа 1.0.3 в различные периоды времени: 1990–2000 гг. (20 человек) и 2003–2004 гг. (25 больных), показало, что в настоящее время имеется тенденция к более лёгкому течению коклюша. В последние годы у детей реже отмечаются тяжёлые формы болезни (15,5% в 1990–2000 гг. по сравнению с 12% в 2003–2004 гг.), а также отёчный синдром, характеризующий тяжесть заболевания (20% по сравнению с 12%, соответственно). В период 2003–2004 гг. снизилась частота регистрации специфических осложнений даже среди больных,

от которых выделяли штаммы *B. pertussis* 1.0.3. Задержки дыхания регистрировали у 8% больных в 2003–2004 гг. по сравнению с 15% у болевших в 1990–2000 гг., геморрагический синдром — у 4 и 15% соответственно, пневмонии — у 12 и 30%, соответственно ($p < 0,05$).

Как показали результаты исследования, в условиях высокого охвата детей прививками АКДС возбудитель коклюша претерпел существенные гено- и фенотипические изменения. Клинический анализ свидетельствует, что биологическая изменчивость *B. pertussis*, в частности, преобладание в последние годы штаммов серотипа 1.0.3., ЭФПП-группы IV, *prn* 2 ассоциирует с уменьшением тяжести течения коклюшной инфекции. Наблюдаемое в последние годы на фоне высокого охвата детей вакцинацией накопление генных мутаций в структуре ДНК, определяющих смену серотипов бордетелл, а также ЭФПП-групп и типов пертактина между серотипами (и даже в пределах одного серотипа), вероятно, приводит к снижению патогенности циркулирующих штаммов коклюшной палочки. Эти изменения хотя и не меняют основных клинических проявлений заболевания, однако, создают предпосылки для уменьшения частоты и изменения характера специфических осложнений, что способствует снижению тяжести коклюшной инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Курова Н.Н. Молекулярно-биологическая характеристика циркулирующих *Bordetella pertussis*, циркулирующих в период подъёма заболеваемости, и совершенствование лабораторной диагностики коклюша. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2003. — 23 с.
2. Попова О.П., Петрова М.С., Чистякова Г.Г. и др. Клиника коклюша и серологические варианты коклюшного микроба в современных условиях // Эпидемиол. и инфекц. болезни. — 2005. — № 1. — С. 44–46.
3. Семёнов Б.В., Захарова Н.С., Мазурова И.К. Подъём заболеваемости коклюшем на фоне массовой вакцинации. Гипотезы, объясняющие этот феномен // Микробиол. — 2003. — № 6. — С. 70–73.
4. Van Loo I.H.M., van der Heide G.J., Nagelkerke N.J.D. et al. Temporal Trends in the Population Structure of *Bordetella pertussis* during 1949–1996 in a Highly Vaccinated Population // J. Infect. Dis. — 1999. — № 179. — P. 915–923.
5. Mooi F.R., van Oirschot H., Heuvelman K. et al. Polymorphism in the *Bordetella pertussis* virulence factors P69/pertactin and pertussis toxin in the Netherlands: temporal trends and evidence for vaccine-driven evolution // Infect. Immun. — 1998. — № 66. — P. 670–675.
6. Mooi F.R., He Q., van Oirschot H., Mertsola J. Variation in the *Bordetella pertussis* virulence factors pertussis toxin and pertactin in vaccine strains and clinical isolates in Finland // Infect. Immun. — 1999. — V. 67, № 6. — P. 3133–3134.
7. Hardwick T.H., Cassiday P., Weyant R.S. et al. Changes in predominance and diversity of genomic subtypes of *Bordetella pertussis* isolated in the United States, 1935–1999 // Emerg. Infect. Dis. — 2002. — V. 8, № 1. — P. 44–49.
8. Бабаченко И.В., Курова Н.Н., Ценева Г.Я. Молекулярно-генетические и клинические особенности коклюшной и паракоклюшной инфекций в Санкт-Петербурге // Эпидемиол. и инфекционные болезни. — 2005. — № 6. — P. 41–45.
9. Mooi F.R., Hallander H., von Konig C.H.W., Hoet B., Guiso N. Epidemiological typing of *Bordetella pertussis* isolates: recommendations for a standard methodology // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2000. — V. 19. — P. 174–181.
10. Preston N.W. Essential immunogens in human pertussis: the role of fimbriae. Developments in Biological Standardization. — 1983. — № 51. — P. 137–141.
11. Weber C., Boursaux-Eude C., Coralie G. et al. 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. — P. 4396–4403.
12. Попова О.П., Селезнева Т.С., Милукова В.И. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюшной инфекции в современных условиях // Эпидемиол. и инфекц. болезни. — 1999. — № 3. — P. 24–26.

Знаменательные и юбилейные даты из истории медицины 2006 года

В 1881 г. А.И. Шмидтом проведена первая в России лапаротомия по поводу перитонита.

В 1881 г., 225 лет назад, А.И. Шмидтом была успешно проведена первая в России операция лапаротомии по поводу перитонита. Перитонит долго оставался тяжёлым, фатальным и неизбежным осложнением у больных с проникающими ранениями и закрытыми травмами живота, а также при гнойно-воспалительных

заболеваниях органов брюшной полости. Хирург Вегнер в 1876 г. сказал: «Я и мои современники воспитаны в страхе перед Богом и перитонитом». Лечение перитонита оставалось в то время уделом терапевтов. Впервые наиболее полно описал перитонит Н.И. Пирогов в 1865–1866 гг. в своем труде «Начала военно-полевой хирургии», но и он не рекомендовал раненным в живот вскрывать брюшную полость во избежание развития воспале-

ния брюшины и летального исхода. Первая успешная операция по поводу перитонита была выполнена в 1879 г. Трейцем. Вторая успешная в мире и первая в России операция лапаротомии была проведена Шмидтом в России. В 1890 г. М.Р. Осмоловский в своей диссертации «О лечении перитонита с разрезом живота» описывает уже 180 клинических наблюдений, в которых было применено оперативное лечение перитонита.