

DOI 10.36074/logos-20.09.2024.053

ЙМОВІРНА ЧАСТОТА КАШЛЮКОВИХ ІНФЕКЦІЙ: СЕРОЛОГІЧНА ПОШИРЕНІСТЬ ТА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ

**Смілянська Майя Володимирівна¹, Волянський Андрій Юрійович²,
Дідоренко Тетяна Павлівна³, Большакова Галина Михайлівна⁴,
Голубка Ольга Вадимівна⁵**

1. канд. мед. наук, старший науковий співробітник
УКРАЇНА

ORCID ID: 0000-0002-7781-7903

2. д-р. мед. наук
УКРАЇНА

ORCID ID: 0000-0002-6868-6702

3. ДУ "Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України", УКРАЇНА
ORCID ID: 0009-0005-95741294

4. кандидат медичних наук, доцент
УКРАЇНА

ORCID ID: 0000-0002-1151-0562

5. кандидат медичних наук, Кафедра мікробіології,
бактеріології, вірусології та мікології ННМУ
НТУ «Харківський політехнічний інститут», УКРАЇНА

ORCID ID: 0009-0008-9690-6208

Анотація Аналіз порівняння частоти коклюшних інфекцій, оціненої з використанням даних про серологічну поширеність, із захворюваністю на кашлюк, заснованої на зареєстрованих випадках серед населення дозволить краще оцінити тягар кашлюку, а також вплив вакцинації. Тенденція до зростання захворюваності на кашлюк серед дорослих викликає занепокоєння, особливо з урахуванням того, що може підвищити ризик зараження новонароджених та нещеплених дітей, які наражаються на найбільший ризик значної захворюваності, госпіталізації та смерті через кашлюк. Необхідно оцінити тривалість захисту, що забезпечується вакцинацією, як серед дорослого населення загалом, так і серед груп ризику. Такі дані життєво важливі для розробки раціональних, ефективних програм ревакцинації дорослих проти кашлюка.

Інфекція *B.pertussis* часто зустрічається у дітей раннього віку та підлітків/дорослих; останні часто є причиною передачі кашлюку дітям раннього віку. *B. pertussis* продовжує циркулювати серед дорослого населення України. У людей похилого віку, як правило, протягом життя були безсимптомні інфекції *B. pertussis*, а вплив імуностаріння та варіантів вислизання на ефективність ревакцинації у цій групі населення невідомий. Дані недавнього аналізу користі проведення ревакцинації дорослих проти правця та дифтерії порушили питання про обґрунтованість їх комбінування з ревакцинаціями проти кашлюку та потенційної необхідності в окремій вакцині проти кашлюку для дорослих.

Існуюча система нагляду може недооцінювати справжню захворюваність на кашлюк у старших вікових групах, тому програму імунізації слід удосконалити, щоб забезпечити захист від кашлюку підлітків та молодих людей. Цей висновок має кілька значень для майбутніх профілактичних стратегій, включаючи необхідність підвищення обізнаності лікарів про кашлюк та його можливі різні прояви, важливість курсу первинної вакцинації, включаючи ревакцинацію в підлітковому віці, а також необхідність рекомендувати ревакцинацію дорослим. Наявні дані вказують на значне збільшення циркуляції *B. pertussis* серед дорослих в Україні; отже, цілком імовірно, що встановлена законом система повідомлення недооцінює реальну захворюваність на кашлюк. Ці результати мають значення для нових профілактичних стратегій.

Кашлюк — циклічне захворювання, пік якого припадає на кожні 3–5 років, при цьому останній циклічний підйом припав на 2016 рік, а останній великий спалах — на 2012 рік [1]. Заходи втручання, прийняті для контролю поширення COVID-19 у період з березня 2020 року до липня 2021 року, також вплинули на інші інфекційні захворювання, включаючи кашлюк. Отже, активність кашлюку була виключно низькою з квітня 2020 року і зберігалася на низькому рівні до літа 2023 року, коли кількість випадків захворювання почала зростати. Загальні цифри у 2023 році залишалися нижчими, ніж у допандемічні роки. Сучасні світові тенденції захворюваності на кашлюк виглядають наступним чином: під час пандемії Ковіду відмічалось зниження кількості хворих через карантинні заходи, однак після їх відміни відбулось різке зростання. При цьому найбільша частка хворих відмічається не у немовлят, а серед дітей віком 10-14 років, які проходили курс вакцинації. Наприклад, в Данії більшість хворих була вакцинована раніше не менше 4 разів, а летальні випадки фіксувались навіть серед людей похилого віку. В Україні за перший квартал 2024 року було виявлено 1006 випадків захворювання на кашлюк, що в 20 разів більше за той

SECTION 18.

SCIENCES MÉDICALES ET SANTÉ PUBLIQUE

же період 2023 року, коли було виявлено лише 49 хворих. Це може бути пов'язано як з циклічністю захворювання, так і з вкрай недостатнім рівнем охоплення щепленнями серед дітей – лише 55,9% вакциновані за календарем. Також наразі доволі складно сформувати реалістичну картину щодо інфекційної захворюваності через умови військового часу, бо не всі звертаються за медичною допомогою, через що випадки кашлюку у підлітків та дорослих майже не фіксуються. При цьому проведені раніше епідеміологічні дослідження показують, що доросле населення цілком може бути вразливим до кашлюку. Насправді хворих на кашлюк може бути набагато більше, адже не всі звертаються із кашлем за медичною допомогою, а лікуються самостійно і симптоматично. Наприклад, в Угорщині 85% дорослих є серонегативними по відношенню до інфекції, у Туреччині – 60,4%, а у Львівській області, що окремо досліджувалася на предмет стійкості імунітету, приблизно 50% людей є чутливими до захворювання. Діагностику ускладнює те, що часто у дорослих хвороба протікає у вигляді безсимптомного носійства, а у стадії клінічних проявів симптоми часто можуть бути атиповими з менш вираженим надсадним кашлем і наявністю супутньої патології.

Для більш точної оцінки тягаря кашлюку в Україні клінічного діагнозу недостатньо, особливо у вакцинованих та дорослих людей з атиповими проявами. Необхідно провести лабораторне підтвердження кашлюку, наполегливо рекомендоване Європейським центром профілактики та контролю захворювань. Для кашлюку поки що не встановлено міжнародно визнаних корелятив захисту. Рекомендується використовувати тест-системи які призначені для якісного і кількісного визначення специфічних антитіл класу IgG до антигену РТ (кашлюковий токсин) *Bordetella pertussis* у сироватці крові людини методом ІФА. Використання тест-систем для виявлення такого антигену кашлюкового мікробу, як РТ (кашлюковий токсин), обґрунтовано тим, що кашлюковий токсин є основним чинником патогенності *Bordetella pertussis*. Він має високу імуногенність, впливає на клітини-мішені. За літературними даними, у хворих з бактеріологічно підтвердженим діагнозом кашлюку при оцінці імунної відповіді на різні антигени *Bordetella pertussis* найбільш виражені зміни були виявлені у вмісті саме кашлюкового токсину (РТ).

У глобальному масштабі захворюваність на кашлюк зростає навіть у країнах, що досягли високих показників охоплення вакцинацією [2]. Питання неадекватного епідеміологічного нагляду за кашлюком у всіх вікових груп є предметом широких міжнародних дебатів [3]. Оцінка впливу цієї патології утруднена низкою чинників. До них відноситься той факт, що в багатьох

країнах відсутня адекватна система нагляду, і тому повідомлення про клінічно підозрілі випадки не здійснюється своєчасно. Крім того, в країнах, що розвиваються, часто відсутні адекватні лабораторні можливості, а доступ до біомолекулярних методів не завжди можливий. Нарешті, часто відсутня клінічна підозра, і, зокрема, малосимптомні форми не діагностуються. Поєднання неповної реєстрації, недостатньої діагностики та затримки повідомлення призводить до неповної оцінки епідеміології кашлюку та поганого сприйняття ризику, пов'язаного з цим серйозним інфекційним захворюванням, яке можна запобігти за допомогою вакцинації. Дослідження серопревалентності використовувалися в різних контекстах для оцінки захворюваності на інфекційні захворювання серед населення з метою уникнути проблем, що виникають при аналізі даних повідомлень, які, як згадувалося вище, часто пов'язані з недооцінкою та недостатньою діагностикою [4]. Наприклад, дослідження, проведене в Нідерландах, показало, що зростання даних серопревалентності було більшим, ніж зростання повідомлень. Автори вважали, що цей факт свідчить про неоптимальне використання лабораторної діагностики і, отже, нерозпізнавання багатьох випадків. Оскільки багато випадків коклюшу у дітей мають клінічні ознаки, схожі з ознаками інших респіраторних інфекцій, якщо діагностика кашлюку заснована виключно на клінічній підозрі, то, за оцінками, близько 20% випадків не ідентифікуються. Декілька досліджень показали, що фактична захворюваність на кашлюк істотно вища, ніж та, яка виводиться з офіційних повідомлень. У Данії дослідження серопревалентності дозволило дослідникам оцінити, що захворюваність серед дорослих була у 4613 разів вищою, ніж цифри, отримані із системи повідомлень [5]. Аналогічні результати було отримано у Польщі, де оцінка недоповіді становила загалом 61 раз; у деталях співвідношення між даними серопревалентності та повідомленнями склало 4 у віковій групі 3–5 років та 167 у віковій групі 65–69 років [6]. У Китаї реальна захворюваність на вибірці з більш ніж 160 000 осіб була у 16 разів вищою, ніж за лікарняними звітами, і в 43 рази вищою, ніж за лікарняними повідомленнями у віковій групі 15–69 років. Загалом лише близько 5% підтверджених випадків кашлюку були правильно діагностовано при першому відвідуванні лікаря [7]. В Естонії дослідження серопревалентності, проведене серед осіб старше 20 років, дозволило дослідникам оцінити реальну захворюваність, яка виявилася у 915 разів вищою, ніж та, яка була отримана із системи оповіщення [8]. У Англії дослідження, проведене у період 2006–2010 років. серед дорослих (>50 років), показало, що захворюваність була в 42-105 разів вищою, ніж повідомляли лікарі на основі клінічних даних [9]. Інше

SECTION 18.

SCIENCES MÉDICALES ET SANTÉ PUBLIQUE

дослідження, проведене в США серед осіб віком <50 років, з використанням різних методів оцінило реальну захворюваність на кашлюк, підкресливши значні рівні недообліку. У порівнянні з діагностованими випадками кашлюку за МКХ-9, фактор недооцінки склав 58-93 рази [10].

Було проведено цікаве дослідження з метою оцінки ступеня недообліку випадків кашлюку Італії. Було проведено аналіз для порівняння частоти інфекцій кашлюком, оціненої з використанням даних серопревалентності, із захворюваністю кашлюком на основі зареєстрованих випадків серед італійського населення. З цією метою частка суб'єктів, які мали анти-PT ≥ 100 МО/мл (що свідчить про інфекцію *B. pertussis* протягом останніх 12 місяців), порівнювалася із зареєстрованим рівнем захворюваності серед італійського населення віком ≥ 5 років, поділеного на дві вікові групи (6-14 та ≥ 15 років), отриманим з бази даних Європейського центру профілактики та контролю захворювань (ECDC). Рівень захворюваності на кашлюк серед італійського населення віком ≥ 5 років, зареєстрований ECDC у 2018 році, становив 6,75/100 000 у віковій групі 5-14 років та 0,28/100 000 у віковій групі ≥ 15 років. Частка суб'єктів, включених до цього дослідження з анти-PT ≥ 100 МО/мл, склала 0,95% у віковій групі 6-14 років та 0,97% у віковій групі ≥ 15 років. Оціночна частота кашлюкових інфекцій, заснована на серопревалентності, була приблизно в 141 і 3452 рази вищою за зареєстровану захворюваність у віковій групі 6-14 років та у віковій групі ≥ 15 років відповідно. Кількісна оцінка недообліку може дозволити краще оцінити тягар кашлюку, а також вплив вакцинації, що триває [11].

Наразі, поки в Україні триває воєнний стан та бойові дії, не має можливості отримати реальні дані про розповсюдження кашлюку та його серопревалентність. А тож, ми можемо екстраполювати дані інших країн на оцінку ситуації з кашлюком в Україні на теперішній час.

Зважаючи на відсутність чітко встановлених серологічних рівнів PT-IgG МО/мл для захисту від кашлюкової інфекції, на основі попередніх досліджень було вибрано такі порогові значення. Рівні анти-PT IgG визначали за допомогою тесту ELISA. Межа виявлення склала 5 МО/мл (міжнародні одиниці на мілілітр). Титри PT-IgG 50–99 МО/мл, які вважаються показником інфекції протягом останніх кількох років, та титри PT-IgG ≥ 100 МО/мл, які вважаються показником нещодавньої інфекції (тобто протягом останнього року). Був проведений аналіз для порівняння частоти коклюшних інфекцій, оціненої з використанням даних про серологічну поширеність, із захворюваністю на кашлюк, заснованої на зареєстрованих випадках серед населення, що дозволить краще оцінити тягар кашлюку, а також вплив вакцинації, що триває.

Таким чином, пропонується наступну трактовку серологічних значень РТ-IgG МО/мл: 5 МО/мл – граничний титр; 50–99 МО/мл - інфекція протягом останніх 3-5 років; ≥ 100 МО/мл – інфекція протягом останнього року. Клінічне значення серопозитивних суб'єктів з високим титром анти-РТ IgG заслуговує на подальший розгляд. Фактично, результати вище 100 МО/мл анти-РТ IgG у підлітків та дорослих наголошують на можливу роль цих суб'єктів як джерел інфекції, що підтверджує необхідність використання бустерів.

Кашлюк має кілька помітних наслідків, викликаючи економічний тягар, збільшуючи навантаження на медичні заклади та знижуючи якість життя. В останні роки спостерігається тенденція до збільшення випадків кашлюку серед дітей старшого віку та дорослих. Для підвищення імунітету та захисту вразливих груп населення було запропоновано стійкий підхід до вакцинації, але в доказах щодо вакцинації дорослих, які необхідні для обґрунтування такої політики, залишаються прогалини. Прогалини включають: справжню захворюваність на кашлюк і його ускладнення у дорослих; регіональні відмінності у розпізнаванні та звітності про захворювання; і частоту тяжких захворювань, госпіталізацій та смертей у людей похилого віку. Необхідні якісніші дані про ефективність/результативність вакцинації проти кашлюку у дорослих, тривалість захисту та фактори, що призводять до поганого охоплення вакцинацією. Усунення критичних прогалин у доказах допоможе виділити важливі галузі невирішених потреб та обґрунтувати важливість вакцинації дорослих проти кашлюку. Пропонується стійкий (довічний) підхід до вакцинації проти кашлюку, який дозволяє підвищити імунітет та знизити тягар захворювання у всіх вікових групах, одночасно допомагаючи знизити ризик передачі інфекції нещепленим дітям та іншим уразливим групам населення. Нездатність розпізнати кашлюк має критичні наслідки, оскільки своєчасна діагностика, ізоляція та лікування кашлюку необхідні для зниження передачі інфекції вразливим групам населення та мінімізації можливих ускладнень захворювання. Більше того, кашлюк є відносно тривалим, але часто само обмежується захворюванням у підлітків і дорослих, тому існує велика сіра зона з точки зору реєстрації захворювання. Тенденція до зростання захворюваності на кашлюк серед дорослих викликає занепокоєння, особливо з урахуванням того, що зміщення піку захворюваності у бік жінок дітородного віку може підвищити ризик зараження новонароджених та нещеплених дітей, які наражаються на найбільший ризик значної захворюваності, госпіталізації та смерті через кашлюк. Необхідно оцінити тривалість захисту, що забезпечується вакцинацією, як серед дорослого населення загалом, так і серед груп ризику. Такі дані життєво

SECTION 18.

SCIENCES MÉDICALES ET SANTÉ PUBLIQUE

важливі для розробки раціональних, ефективних програм ревакцинації дорослих проти кашлюка.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

- [1] WHO. Pertussis. Available online: https://www.who.int/health-topics/pertussis#tab=tab_1 (accessed on 11 December 2022).
- [2] European Centre for Disease Prevention and Control. Laboratory Diagnosis and Molecular Surveillance of *Bordetella pertussis*; ECDC: Stockholm, Sweden, 2022.
- [3] Chen, C.C.; Balderston McGuiness, C.; Krishnarajah, G.; Blanchette, C.M.; Wang, Y.; Sun, K.; Buck, P.O. Estimated incidence of pertussis in people aged <50 years in the United States. *Hum. Vaccines Immunother.* 2016, 12, 2536–2545.
- [4] Gill, C.J.; Gunning, C.E.; MacLeod, W.B.; Mwananyanda, L.; Thea, D.M.; Pieciak, R.C.; Kwenda, G.; Mupila, Z.; Rohani, P. Asymptomatic *Bordetella pertussis* infections in a longitudinal cohort of young African infants and their mothers. *eLife* 2021, 10, e65663.
- [5] Rønn, P.F.; Dalby, T.; Simonsen, J.; Jørgensen, C.S.; Linneberg, A.; Krogfelt, K.A. Seroepidemiology of pertussis in a cross-sectional study of an adult general population in Denmark. *Epidemiol. Infect.* 2014, 142, 729–737.
- [6] Stefanoff, P.; Paradowska-Stankiewicz, I.A.; Lipke, M.; Karasek, E.; Rastawicki, W.; Zasada, A.; Samuels, S.; Czajka, H.; Pebody, R.G. Incidence of pertussis in patients of general practitioners in Poland. *Epidemiol. Infect.* 2014, 142, 714–723.
- [7] Huang, H.; Zhu, T.; Gao, C.; Gao, Z.; Liu, Y.; Ding, Y.; Sun, J.; Guo, L.; Liu, P.; Chen, D.; et al. Epidemiological features of pertussis resurgence based on community populations with high vaccination coverage in China. *Epidemiol. Infect.* 2015, 143, 1950–1956.
- [8] Jogi, P.; Oona, M.; Toompere, K.; Lutsar, I. Estimated and reported incidence of pertussis in Estonian adults: A seroepidemiological study. *Vaccine* 2015, 33, 4756–4761.
- [9] Wilkinson, T.M.; Van den Steen, P.; Cheuvart, B.; Baudson, N.; Dodet, M.; Turriani, E.; Harrington, L.; Meyer, N.; Rondini, S.; Taddei, L.; et al. Seroprevalence of *Bordetella pertussis* infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease in England: Analysis of the AERIS Cohort. *COPD J.* 2021, 18, 341–348.
- [10] Chen, C.C.; Balderston McGuiness, C.; Krishnarajah, G.; Blanchette, C.M.; Wang, Y.; Sun, K.; Buck, P.O. Estimated incidence of pertussis in people aged <50 years in the United States. *Hum. Vaccines Immunother.* 2016, 12, 2536–2545.
- [11] Grassi, T.; Bagordo, F.; Savio, M.; Rota, M.C.; Vitale, F.; Arghittu, A.; Sticchi, L.; Gabutti, G.; Sero-Epidemiological Study Group. Sero-epidemiological study of *Bordetella pertussis* in the Italian general population. *Vaccines* 2022, 10, 2130.