

На правах рукописи

Басов Артем Александрович

**Эпидемический процесс коклюша на современном этапе**

14.02.02 - эпидемиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук по специальности  
14.02.02 – эпидемиология

Москва – 2016

Работа выполнена в Федеральном бюджетном учреждении науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук

**Цвиркун Ольга Валентиновна**

**Официальные оппоненты:**

**Лялина Людмила Владимировна** - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное бюджетное учреждение науки «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Роспотребнадзора, заведующая лабораторией эпидемиологии инфекционных и неинфекционных заболеваний

**Миндлина Алла Яковлевна** - доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины.

**Ведущая организация:**

Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 г. в «\_\_\_\_\_» на заседании диссертационного совета Д.208.114.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора. (111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора и на сайте института [www.crie.ru](http://www.crie.ru).

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 201.. г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

**Горелов Александр Васильевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Несмотря на низкую заболеваемость, наличие препарата для специфической профилактики и разные схемы иммунизации, коклюш остается проблемой здравоохранения многих стран [Таточенко В.К. 2011 г., Чуприна Р.П. 2012 г.].

Специфическая профилактика коклюша, введенная в практику здравоохранения нашей страны в 1959 году, обусловила снижение заболеваемости и смертности, а также изменение тяжести клинического течения этой инфекции.

Охват вакцинацией против коклюша увеличивался медленно из-за высоких сенсибилизирующих свойств АКДС-вакцины, приводивших к большому числу поствакцинальных осложнений, что проявилось в отсутствии выраженного влияния иммунизации на динамику заболеваемости коклюшем. Отмечалось также сохранение эпидемиологических закономерностей, присущих этой инфекции - периодичность в многолетней и внутригодовой динамике, преимущественное поражение детского населения [Новикова О.М. 1962 г., Демина А.А., 1970 г., Захарова М.С. 1985 г., Сигаева Л.А. 1986 г., Селезнева Е.В. 2003 г.].

Но и в период недостаточного охвата иммунизацией АКДС-вакциной (менее 95%), происходили некоторые изменения в проявлениях эпидемического процесса коклюша по сравнению с довакцинальным периодом. Так, если в период до введения вакцинации чаще болели дети в возрасте от 1 года до 5 лет, то после начала специфической профилактики стала преобладать заболеваемость детей возраста до 1 года и 5-10 лет. Наблюдалось уменьшение в 2 раза пораженности детских учреждений и сокращение очагов с групповыми заболеваниями [Вайсгант Г.А. 1969 г., Кузнецова Л.С. 1979]. Наиболее детально заболеваемость коклюша была изучена в 70-80-х годах прошлого века, что способствовало организации эпидемиологического надзора за инфекцией. Наблюдения в очагах коклюша в организованных коллективах, проведенные сотрудниками лаборатории МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского под руководством д.м.н. Кузнецовой Л.С., позволили оценить не только распространение инфекции в очагах, но и показали неэффективность прививок против коклюша по эпидемическим показаниям, второй ревакцинации АКДС-вакциной и раннего выведения из коллектива кашляющих детей. Обобщение и анализ накопленной информации позволил исследователям совершенствовать профилактические и противоэпидемические мероприятия [Кузнецова Л.С. 1979 г., Е.А. Окиншевич Е.А. 1977 г., Н.М. Коза 1979 г.]. В последующем мы не встретили в литературе работ, посвященных изучению вторичного распространения инфекции коклюша в очагах и оценке противоэпидемических мероприятий.

В целом по Российской Федерации регламентируемый ВОЗ 95% охват прививками против этой инфекции детей к 12 месяцам был достигнут в 2002 году. На фоне высокого охвата прививками против коклюша некоторые исследователи отмечали выраженное снижение заболеваемости, вовлечение в эпидемический процесс школьников, увеличение доли привитых в структуре заболевших [Гореликова Е.В. 2006 г., Северена Е.А., Миндлина А.Я 2010].

В соответствии с нормативно-распорядительными документами, серологический мониторинг состояния специфического противокклюшного иммунитета осуществляется с

2011 года с использованием реакции агглютинации. По данным литературы, реакция агглютинации позволяет определять только суммарные специфические антитела и на сегодняшний день, по мнению некоторых авторов, является морально устаревшей [Гореликова Е.В. 2006 г., Зайцев Е.М. 2013 г.], тогда как более современный иммуноферментный анализ выявляет антитела класса М, G, А. Ограничение серологического мониторинга только одной возрастной группой 3-4 года не позволяет оценить происходящие в иммунологической структуре детского населения изменения.

Длительное время внимание исследователей было сконцентрировано преимущественно на совершенствовании методов лабораторной диагностики коклюша и оптимизации тактики лечения. Накоплена обширная научная информация по биологическим свойствам *B.pertussis*, разработаны новые специфические методы диагностики коклюша [Попова О.П. 2005 г, Мазурова И.К. 2008 г., Зайцев Е.М. 2009 г., Борисова О.Ю. 2010 г.]. Однако в период устойчивого, повсеместного поддержания 95% охвата прививками против коклюша остаются недостаточно изучены состояние противокклюшного иммунитета в разных возрастных группах населения современными лабораторными методами, заболеваемость коклюшем привитых и непривитых у лиц разного возраста, очаговость и др.. Сохранение летальности среди детей раннего возраста, вовлечение в эпидемический процесс школьников младших классов, а так же отсутствие работ, посвященных изучению особенностей современного эпидемического процесса коклюша в нашей стране обусловили актуальность настоящих исследований.

### **Цель исследования**

Изучить закономерности и выявить особенности эпидемического процесса коклюшной инфекции в современных условиях.

### **Задачи исследования**

1. Установить тенденции изменения заболеваемости коклюшем во временном (2000-2014 гг.), территориальном и возрастном аспектах среди привитого и не привитого контингента населения.
2. Определить состояние привитости против коклюша детей во временном и территориальном аспектах и оценить её влияние на динамику заболеваемости.
3. Установить особенности распространения коклюша в организованных детских коллективах.
4. Оценить уровень коллективного иммунитета к коклюшу в разных возрастных группах населения.
5. Оценить возможное влияние второй ревакцинации против коклюша на заболеваемость с помощью формально-логической модели.

### **Научная новизна**

- Впервые показано, что обеспечение стабильно высокого, 95% - ого охвата вакцинацией и ревакцинацией АКДС-вакциной, не менее чем на 85% территорий 2-го административного уровня, обусловило спорадический уровень заболеваемости коклюшем (3,0-5,0 на 100 тыс. нас.), без выраженных подъёмов и спадов.

- Впервые установлено, что в период спорадической заболеваемости коклюшем в 2008-2014 гг. стабильно стала преобладать заболеваемость непривитых детей в возрасте до 1 года, сменив эпидемиологически значимую ранее возрастную группу детей 3-6 лет, имеющих высокий охват вакцинацией.

- Впервые изучены данные о состоянии специфического противокклюшного иммунитета у детей, подростков и взрослых методом иммунно-ферментного анализа.

- Впервые показана возможность выявлять пропущенные случаи коклюша путем обследования на специфические иммуноглобулины класса А (IgA) детей с высоким уровнем IgG антител, выявленных при серологическом мониторинге.

- Впервые показана целесообразность использования молекулярно-генетических методов исследования при обследовании контактных лиц в очагах, для выявления больных коклюшем в разные периоды заболевания.

- Впервые, на основании описательной модели проведена оценка влияния второй ревакцинации против коклюша детей в возрасте 6-7 лет, на возрастную заболеваемость коклюшем, при условии использования вакцины равной по иммуногенности цельноклеточной вакцине, а по реактогенности – бесклеточной вакцине. Показано неизбежное вовлечение в эпидемический процесс взрослых, что значительно затруднит выявление больных коклюшем и не скажется на уменьшении источников инфекции.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Получены новые знания об эпидемическом процессе коклюша в период устойчивого поддержания высокого охвата прививками, которые позволили предложить метод дополнительного слежения за заболеваемостью коклюшем, путем выявления IgA антител к коклюшу у здоровых детей с высоким уровнем IgG антител, что позволяет не только дифференцировать поствакцинальный и постинфекционный иммунитет, но выявить пропущенные ранее случаи болезни.

Подтверждено наличие пропущенных случаев коклюша, в следствии большого количества легких и атипичных форм среди заболевших в очагах инфекции. Научные исследования позволили предложить практическому здравоохранению увеличить медицинское наблюдение за контактными лицами в очагах коклюшной инфекции до 21 дня и использовать для выявления больных, в разные периоды заболевания, в том числе легкими и атипичными клиническими формами, молекулярно-генетические методы исследования (ПЦР - диагностика).

### **Методология и методы исследования**

Методология настоящего исследования основана на современных принципах научного познания и организована в соответствии с поставленной целью. Объектом исследования стал эпидемический процесс коклюша, а предметом исследования - заболеваемость коклюшем. В ходе выполнения работы применялись эпидемиологический, серологический, молекулярно – генетический, математический, статистический, и формально – логический методы исследования.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Достижение и поддержание высокого (95%) охвата прививками против коклюша детей в возрасте до 3-х лет привело к качественным и количественным изменениям параметров эпидемического процесса коклюша:
  - отсутствию выраженных подъёмов и спадов заболеваемости в многолетней динамике;
  - сокращению периода сезонного подъёма заболеваемости и нарушению внутригодовой цикличности;
  - поддержанию заболеваемости непривитыми детьми первого года жизни.
2. Стабилизацию заболеваемости на спорадическом уровне обеспечивает как поствакцинальный, так и постинфекционный иммунитет, что сопровождается одинаково высоким показателем серопозитивных к коклюшному микробу детей, подростков и взрослых.
3. Увеличение периода наблюдения в очаге за лицами, общавшимися с больным коклюшем а также, использование современных молекулярно-генетических лабораторных методов при обследовании контактных лиц на разных сроках существования очага позволяют выявлять больных в разные периоды заболевания.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Проанализированные материалы – 10590 учетных и отчетных форм, 1477 результатов серологических исследований и адекватная статистическая обработка свидетельствуют о достоверности полученных результатов. Научные положения документированы 14 таблицами, 42 рисунками.

Материалы настоящих исследований были использованы при подготовке следующих организационно-методических документов:

- Санитарные правила 3.1.2.3162-14 «Профилактика коклюша»,
- приказ Роспотребнадзора № 947 от 28 декабря 2011 «О совершенствовании эпиднадзора и профилактики дифтерии, столбняка, коклюша»,
- решение коллегии Роспотребнадзора от 16 декабря 2011 «Актуальные вопросы эпиднадзора и профилактики дифтерии, столбняка, коклюша в условиях спорадической заболеваемости»
- информационные письма Управления Роспотребнадзора по Московской области № 1491-06 от 19.03.2012 «О заболеваемости дифтерией и коклюшем в Московской области» и №3543-06 от 09.06.2015 «О состоянии заболеваемости дифтерией и коклюшем на территории Московской области»,
- предложения ФБУН «МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора» во исполнение п. 8.2. Приказа Роспотребнадзора от 28.12.2011 г. № 947 «О совершенствовании эпиднадзора и профилактики дифтерии, столбняка, коклюша»

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на конференциях:

1. 15th International Congress on Infectious Diseases (Бангкок, Таиланд, июнь 2012г.)
2. Конференция «Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения», (г. Пермь, 2013 г.).
3. На ежегодных конференциях общества эпидемиологов и инфекционистов Московской области (г. Москва, 2011, 2012, 2013 и 2014г.)

4. Обучающий семинар для эпидемиологов, вирусологов и инфекционистов (г. Минск, 2015г)
5. VII Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых и специалистов Роспотребнадзора 8 – 10 декабря 2015 года, г. Санкт-Петербург.

#### **Публикации.**

По материалам выполненных исследований опубликовано 4 научные работы, в том числе 3 статьи в журналах, которые рекомендованы ВАК для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

#### **Объем и структура диссертации**

Работа изложена на 167 страницах, иллюстрирована 14 таблицами, 42 рисунками. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, выводов, практических рекомендаций и приложений. Список использованной литературы содержит 220 источника, в том числе 120 отечественных и 100 зарубежных.

#### **Личный вклад автора.**

Автором самостоятельно и в полном объеме выполнены:

- разработка дизайна исследования, разработка дополнительных информационно – аналитических таблиц о заболеваемости коклюшем;
- организация и сбор первичных данных о заболеваемости коклюшем по Московской области;
- обобщение, анализ и статистическая обработка полученных результатов по различным параметрам (динамике, возрастной структуре, пораженности организованных коллективов и очаговости, сезонному распределению случаев и др.);
- эпидемиологическое расследование и организация лабораторного обследования контактных лиц в очагах коклюшной инфекции;
- серологические исследования методом ИФА напряженности противокклюшного иммунитета у здоровых детей. Анализ и обобщение полученных результатов.

### **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

#### **Материалы и методы исследования**

Работа выполнена на базе ФБУН «Московский научно - исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора в рамках отраслевой научно-исследовательской программы «Научные исследования и разработки с целью обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия и снижения инфекционной заболеваемости в Российской Федерации» (на 2011-2015 гг.).

Работа проводилась на модели Московской области, как одной из территорий, определяющих заболеваемость коклюшем в стране.

В работе использовался комплекс методов исследования: эпидемиологические, статистические, серологические и молекулярно-генетические методы исследования

Для оценки эпидемической ситуации по коклюшу в Московской области проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости за период с 2000 по 2014 гг. Для этого были использованы: официальные статистические данные ФЦГЭ Роспотребнадзора и данные официальной учетной и отчетной документации Управления Роспотребнадзора по Московской области за 2000-2014 гг.. За период с 2000-2014 гг. было проанализировано 11 858 источников, из них 10590 статистических отчетов (табл.1), 473 отчета по очагам коклюшной инфекции, 795 разработанных и внедренных в практику информационных таблиц о заболеваемости коклюшем, клиническим формам проявления заболевания. Для анализа демографических показателей Российской Федерации использовались данные Федеральной службы государственной статистики.

Таблица 1. Характеристика и количество исследованных учетных форм

Анализируемая форма учета (отчетности)	Маркировка учетной формы	Кол-во
Форма федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (ежемесячная и годовая) за 2000-2014 гг.	№ 1	195
Форма федерального государственного статистического наблюдения «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» (годовые) за 2000-2014 гг.	№2	15
Форма федерального государственного статистического наблюдения «Сведения о профилактических прививках» (годовые) за 2000-2014 гг.	№5	15
Форма федерального государственного статистического наблюдения «Сведения о контингентах детей, подростков и взрослых, привитых против инфекционных заболеваний» (годовая) за 2000-2014 гг.	№6	15
Ежегодные отчеты 53 территорий Московской области о заболеваемости коклюшем за 2000-2014 гг.	№2	795
Ежемесячные отчеты 53 территорий Московской области о заболеваемости коклюшем за 2000-2014 гг.	№1	9555
<b>ВСЕГО</b>		<b>10 590</b>

Комплексный эпидемиологический анализ проводился по ряду признаков: заболеваемость в различных возрастных группах населения, периодичность, сезонность, пораженность детских учреждений, очаговость, заболеваемость привитых и непривитых против коклюша.

Заболеваемость анализировалась по эпидемическим циклам: 2003-2005, 2006-2010, 2011-2014 гг.

Изучение состояния противокклюшного иммунитета у детей различных возрастов и сопоставление полученных результатов с данными заболеваемости проводились в Московской области в 2010-2014 гг. Серологические исследования методом ИФА



осуществлялись в лаборатории профилактики коклюша и кори эпидемиологического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора.

Было исследовано 1215 сывороток крови детей и подростков, в возрасте от 0 до 17 лет и 262 сыворотки взрослых 18 лет и старше. Все обследованные были вакцинированы и ревакцинированы АКДС-вакциной с соблюдением временных интервалов в соответствии с Национальным календарем прививок, что подтверждалось соответствующими записями в индивидуальных учетных прививочных формах (учетная форма профилактических прививок, амбулаторная карта). Одна сыворотка соответствовала одному человеку.

Для работы использовалась тест-система «Ridascreen /Bordetella pertussis/IgG» и Ridascreen /Bordetella pertussis/IgA» («R-biofarmAMG», Германия). Пороговый уровень для антител класса IgG – 18,1 Ед/мл. Значения «серой зоны» от 14,0 до 18,0 Ед/мл расценивались как отрицательные. Пороговый уровень для антител класса IgA 26 Ед/мл.

При оценке напряженности противокклюшного иммунитета, условно низким уровнем антител был принят уровень 19-30 Ед/мл, средним - 31-50 Ед/мл, высоким - 51-100 Ед/мл, очень высоким - более 100 Ед/мл.

На наличие IgA выборочно было исследовано 140 сывороток детей от 1 до 17 лет с очень высоким уровнем IgG антител (более 100 Ед/мл).

В очагах обследовано методом ПЦР - 317 человек. Материалом для исследования послужили мазки с задней стенки глотки. Обследование проводилось однократно. Исследования проводились в лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора (руководитель лаборатории д.м.н. Борисова О.Ю.).

Математическое моделирование изменения заболеваемости в возрастном аспекте при введении второй ревакцинации против коклюша в 6-7 лет (вакциной с эпидемиологической эффективностью АКДС - вакцины и низкой реактогенностью как у ацеллюлярных вакцин) осуществлялось формально-описательным методом. Прогнозирование проводилось на основе данных серологического исследования, результата расчета заболеваемости привитых и непривитых и при условии достижения 95% охвата второй ревакцинацией против коклюша.

Все материалы были подвергнуты статистической обработке математическими методами, изложенными в основных учебниках и руководствах по медицинской статистике (Черкасский Б.Л., 1990; Брико Н.И., 2006) с использованием лицензированных программных продуктов MicrosoftExcel и MicrosoftWord 2007 персонального компьютера класса IBM PC.

### **Привитость детей против коклюша и оценка её влияния на проявление эпидемического процесса.**

Для поддержания заболеваемости коклюшной инфекцией на спорадическом уровне 3,0-5,0 на 100 тыс. населения, необходимо поддерживать охват вакцинацией и ревакцинацией на уровне не менее 95% от всего населения, подлежащего вакцинации против коклюша. Более того, для достижения длительного, напряженного постпрививочного иммунитета необходимо тщательно соблюдать сроки проведения вакцинации, регламентированные Национальным календарем прививок. Результаты анализа состояния привитости показали, что в целом на территории Московской области

регламентируемый 95%-ый уровень охвата детей законченной вакцинацией АКДС-вакциной в 12 месяцев был достигнут в 2003 году, а ревакцинацией в 24 месяца – в 2005 году (рис.1).

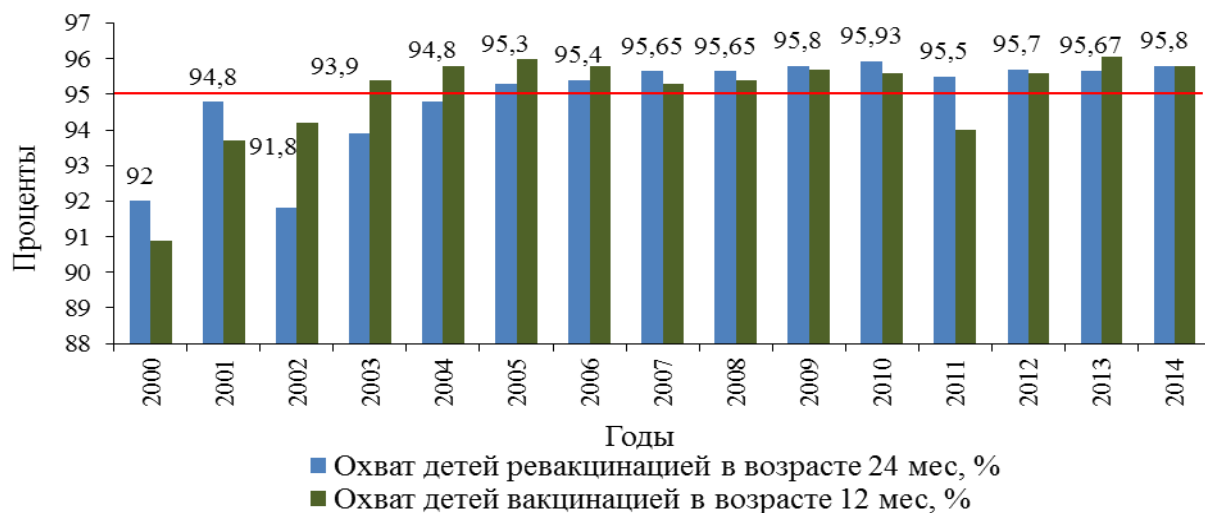


Рисунок 1. Своевременный охват прививками АКДС - вакцины детей в возрасте 12 и 24 месяцев.

Расчет корреляционной связи между своевременностью охвата ревакцинацией в декретированном возрасте и заболеваемостью коклюшем за последние 10 лет выявил достоверную обратную зависимость -  $r_{xy} = -0,8$ ,  $t > 3$

Снижению заболеваемости коклюшем способствовало не только достижение 95% охвата законченной вакцинацией и ревакцинацией АКДС-вакциной в 2005 году, но и увеличения числа территорий второго административного уровня, достигших высокого охвата прививками против коклюша (рис.2). Если из 53 муниципальных образований области, в 2003 году только 26 (50%) имели требуемые показатели охвата вакцинацией против коклюша, то уже в 2009 году их насчитывалось 45 из 53, что составило 84,9%.

Аналогичная ситуация складывалась и с охватом детей ревакцинацией. К 2007 году 95% охват прививками против коклюша наблюдался менее чем на 80% территорий области. В 2014 году – этот показатель увеличился до 90,5%.

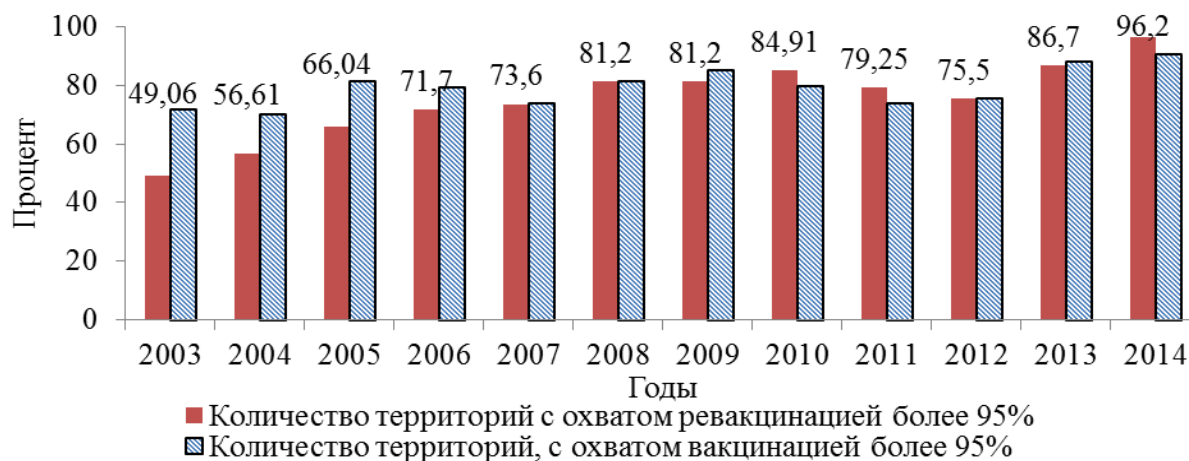


Рисунок 2. Доля территорий Московской области с охватом вакцинацией и ревакцинацией против коклюша более 95%

Результаты проведенного корреляционного анализа выявили сильную обратную корреляционную зависимость, между заболеваемостью коклюшем и изменением доли территорий с показателем охвата ревакцинацией противокклюшной вакциной 95% и выше -  $r_{xy} = -0,8$ ;  $t > 3$ .

Таким образом, тот факт, что большая часть территорий Московской области обеспечивает высокий уровень охвата прививками против коклюша и происходит постепенное увеличение числа территорий с высоким охватом вакцинацией и ревакцинацией, позволяет надеяться на сохранение показателей заболеваемости на низком уровне.

### Особенности эпидемического процесса коклюша в условиях многолетней специфической профилактики

По мере достижения и поддержания высокого уровня привитости детей до 4 лет наметилась тенденция в изменении проявлений эпидемического процесса коклюша. Выявить эти изменения мы попытались на территории Московской области, территории, которая наряду с г. Москва и г. Санкт-Петербургом, определяла основные тенденции заболеваемости в стране. За период наблюдения с 2000 по 2014 гг. в многолетней динамике наблюдалось продолжение тенденции к снижению с ежегодным темпом  $T = -13,0\%$ . Если в 2000 году показатель на 100 тысяч населения составил 27,7, то в последующие годы максимальный показатель последовательно снижался до 14,5 (2003 г.), 7,6 (2007 г.) и 4,4 (2012 г.) (Рис.3), чему способствовало достижение 95% охвата прививками АКДС-вакциной.

Ежегодно заболевало коклюшем от 109 до 1 500 человек.

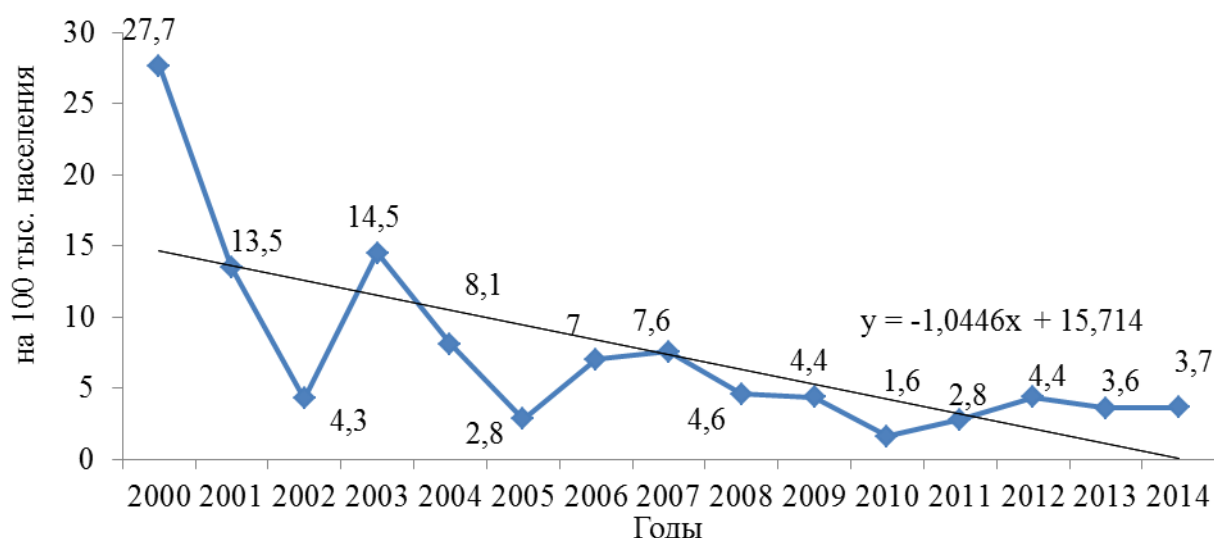


Рисунок 3. Заболеваемость коклюшем в 2000-2014 гг.

В многолетней динамике заболеваемости коклюшем отчетливо выделяются три цикла: два завершённых эпидемических цикла – 2003-2005 гг. и 2006-2010 гг. со среднемноголетними показателями заболеваемости 8,5 и 5,0 на 100 тыс. нас. (рис.4) и

третий начавшийся в 2011 году, находящийся в стадии завершения (среднегодовой показатель заболеваемости 3,7 на 100 тыс.нас.)

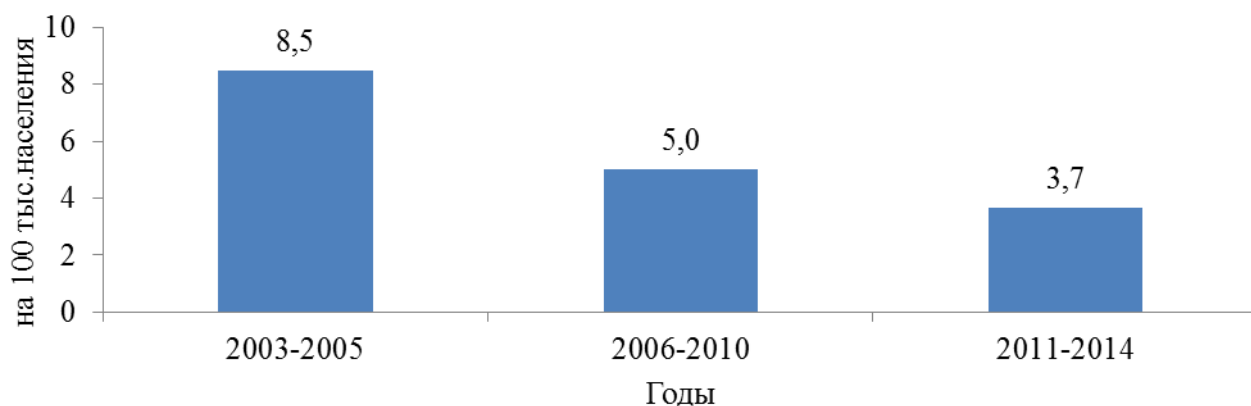


Рисунок 4. Заболеваемость коклюшем по эпидемическим циклам.

Снижение заболеваемости коклюшем в разрезе эпидемических циклов особенно наглядно: среднегодовой показатель заболеваемости в третьем цикле в 2,3 раза ниже аналогичного показателя в первом цикле.

Об устойчивой тенденции к снижению заболеваемости свидетельствует и уменьшение амплитуды колебаний показателей в каждом эпидемическом цикле: от 5,2 раза в первом цикле до 1,5 - в последнем, третьем эпидемическом цикле.

Сохраняющаяся периодичность, при значительно сниженной амплитуде колебаний спадов и подъёмов заболеваемости, естественно обусловлена колебаниями соотношения восприимчивых лиц, накопившихся по разным причинам и не восприимчивых к коклюшному микробу.

Последующее исследование показало, что по муниципальным образованиям Московской области наблюдается неравномерность распределения заболеваемости коклюшем. В целом заболеваемость определялась крупными промышленно-развитыми районами Подмосковья (Долгопрудный, Балашихинский, Люберецкий, Мытищинский, Пушкинский, Раменский), где показатели заболеваемости превышали среднюю заболеваемость по области в 2-5 раз. Можно предположить, что неравномерное распределение заболеваемости по территориям объяснялось не только разным уровнем прививочной работы (за период 2010-2014 гг. охват ревакцинацией в декретированных возрастах был менее 95% в Раменском районе и городском округе Жуковский), но и лучшей диагностикой заболевания в близлежащих к г. Москва районах, за счет наличия коммерческих лабораторий.

Анализ внутригодовой динамики заболеваемости выявил сохранение зимне-весенней сезонности. В период последнего эпидемического цикла продолжительность сезонного подъёма сократилась с 6 месяцев до 4 месяцев, в течение которого переболело 51,2% человек от числа зарегистрированных за год (рис.5 и рис.6).

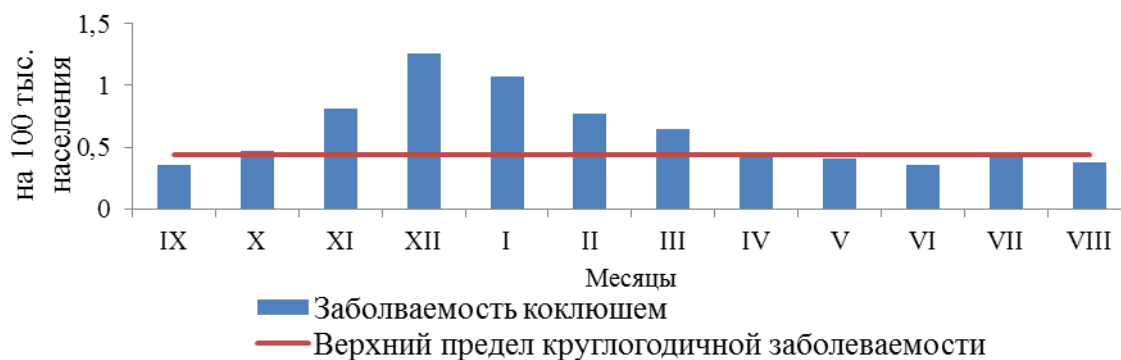


Рисунок 5. Внутригодовая заболеваемость коклюшем в 1 и 2 эпидемических циклах

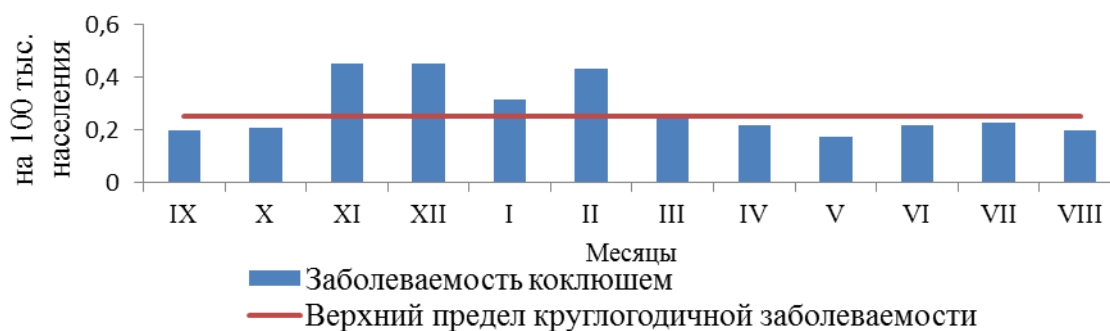


Рисунок 6. Внутригодовая заболеваемость коклюшем в 3 эпидемическом цикле

Наблюдалось снижение амплитуды колебаний показателей заболеваемости – с 3,0 на 100 тыс. нас. в первом и втором эпидемическом циклах, до 1,2 - в третьем. Интересной особенностью последних 4 лет явилось отсутствие территориальных муниципальных образований с непрерывным эпидемическим процессом коклюша в течение года.

Заболваемость коклюшем поддерживалась за счет детского населения, на долю которого приходилось 96%, доля подростков и взрослых составляла соответственно 4%. Следует отметить, что такое соотношение удельного веса заболевших коклюшем детей и взрослых по области сохраняется в течение пятидесяти лет (92-97% от всех заболевших).

Рассматривая доленое распределение коклюшем в группе детей, установлено, что наибольшая доля заболевших приходилась на группу школьников 7-14 лет, удельный вес которой, в общей структуре заболевших коклюшем в среднем за период составил 48,0%. Несколько меньшей была доля заболевших детей в возрасте 3-6 лет – 31,0%. Доля заболевших коклюшем детей в возрастных группах до года и 1-2 года составила соответственно 8,0% и 9,0%.

Возрастная группа 7-14 лет - самая многочисленная по сравнению с группами 1-2 и 3-6 лет, поэтому высокий удельный вес заболевших школьников не характеризует их, как ведущую группу в поддержании эпидемического процесса и высоким риском инфицирования в школах. Это предположение подтвердил и анализ интенсивных показателей заболеваемости коклюшем по эпидемическим циклам (рис.7).

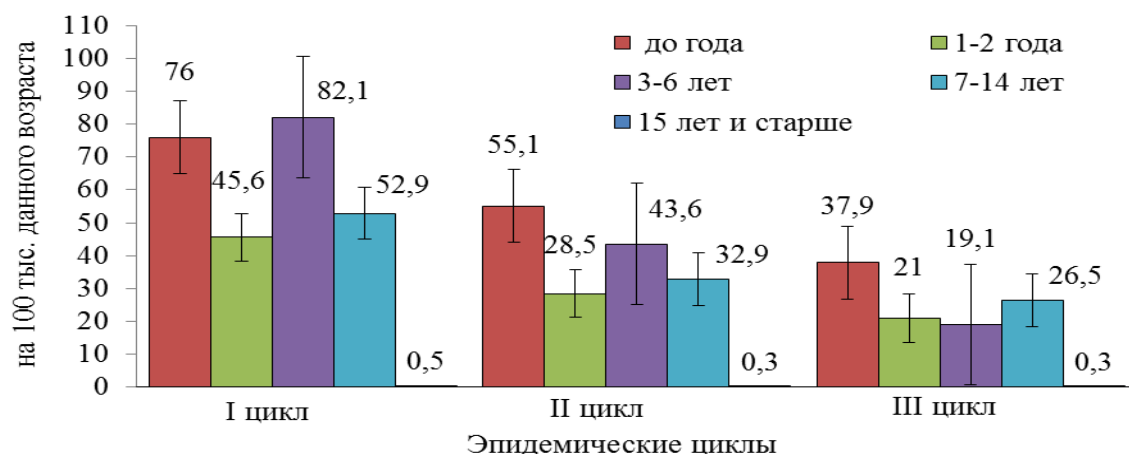


Рисунок 7. Заболеваемость коклюшем лиц разных возрастных групп по эпидемическим циклам

Снижение заболеваемости повлекло за собой перераспределение значимости разных возрастных групп. В первом цикле преобладала заболеваемость детей 3-6 лет – 82,1 на 100 тыс. данного возраста, а самый низкий уровень заболеваемости был в группе детей 1-2 года – 45,6. В результате практически повсеместного достижения высокого охвата прививками АКДС-вакцины в муниципальных образованиях области произошло снижение заболеваемости во всех возрастных группах за счет прямого и опосредованного влияния иммунизации. Так, во втором эпидемическом цикле в 1,9 раз снизилась заболеваемость детей 3-6 лет (43,6 против 82,1 на 100 тыс. данного возраста), в 1,6 раз – детей 1-2 лет (28,5 против 45,6 на 100 тыс. данного возраста) и 7-14 лет (32,5 против 52,9 на 100 тыс. данного возраста) (рис.7).

Следует отметить, что возрастная группа 1-2 года никогда не определяла заболеваемость коклюшем в области, что связано с большим числом привитых детей и высоким индексом эффективности вакцинации в этой возрастной группе.

Менее выраженным в 1,4 раза было снижение заболеваемости в группе детей первого года жизни (55,1 против 76 на 100 тыс. данного возраста), за счет более активного вовлечения в эпидемический процесс непривитых детей. Поэтому, несмотря на сохранение кратности снижения (1,5) в третьем эпидемическом цикле, заболеваемость в этой возрастной группе самая высокая, по сравнению с другими возрастными группами – 37,9 на 100 тыс. данного возраста.

В третьем эпидемическом цикле заболеваемость детей 1-2 лет и 7-14 лет практически стабилизировалась на уровне 21 и 26,5 на 100 тыс. данного возраста. Достоверно значимое снижение заболеваемости наблюдалось в 2,3 раза в возрасте 3-6 лет – 19,1 на 100 тыс. данного возраста. Подростки и взрослые в эпидемическом процессе практически не участвовали, о чем свидетельствовали стабильные в разных периодах показатели заболеваемости - 0,5-0,3 на 100 тыс. данного возраста....

Анализ заболеваемости коклюшем среди организованных и неорганизованных детей до 7 лет не выявил достоверного различия ( $p < 0,05$ ) в долевого распределении заболевших (42% и 58% соответственно) и интенсивных показателях заболеваемости (0,8 и 0,6 на 100 тыс. организованных и неорганизованных детей соответственно).

При сравнении интенсивных показателей заболеваемости организованных и неорганизованных по возрастным группам оказалось, что показатель заболеваемости неорганизованных детей в возрасте от 0 до 2-х лет в 2 раза превышает показатель заболеваемости организованных детей того же возраста - 0,8 и 0,4 на 100 тысяч детей данного возраста соответственно. Это связано с хорошей организацией прививочного дела в дошкольных учреждениях, контролем привитости ребенка при поступлении в ДДУ и высокой эффективностью иммунизации АКДС - вакциной. В тоже время, организованные дети 3-6 лет болели коклюшем в 1,6 раза чаще своих сверстников, не посещающих дошкольное учреждение - 0,8 против 0,5 на 100 тысяч данного контингента соответственно. Возможно, это связано с частым пребыванием организованных детей в коллективах и более активном контакте с окружающими.

Анализ заболеваемости привитых и непривитых против коклюша показал, что достаточно высоки шансы заболеть коклюшем у непривитых детей в возрасте до года и один год, которые расценивались как 5,4:1 и 3,8:1 соответственно. Доля заболевших непривитых составила в этих возрастных группах 84,5% и 79,5% соответственно, что объясняется высокой эффективностью полного курса вакцинации и ревакцинации АКДС - вакциной.

В более старших возрастных группах происходит постепенное перераспределение доли заболевших привитых и непривитых, с уменьшением доли непривитых против коклюша среди заболевших. Так, среди детей в возрасте 2 и 3 лет, доля заболевших непривитых составляла соответственно 42,8% и 52,3 %, снижаясь к 10-11 годам до 9,5% и 7,4%, что, по-видимому, связано с возможными не диагностированными лёгкими и бессимптомными случаями коклюшной инфекцией в школьные годы.

В то же время, в группе лиц, привитых против коклюша, доля которых в общей структуре заболевших с возрастом постепенно увеличивалась, достигая максимальных значений в возрастной группе 7-14 лет - 92,6%.

Динамика интенсивных показателей заболеваемости в разных возрастных группах привитых и непривитых против коклюша соответствовала тенденции распределения долевого участия вышеуказанных групп детского населения (рис.8).

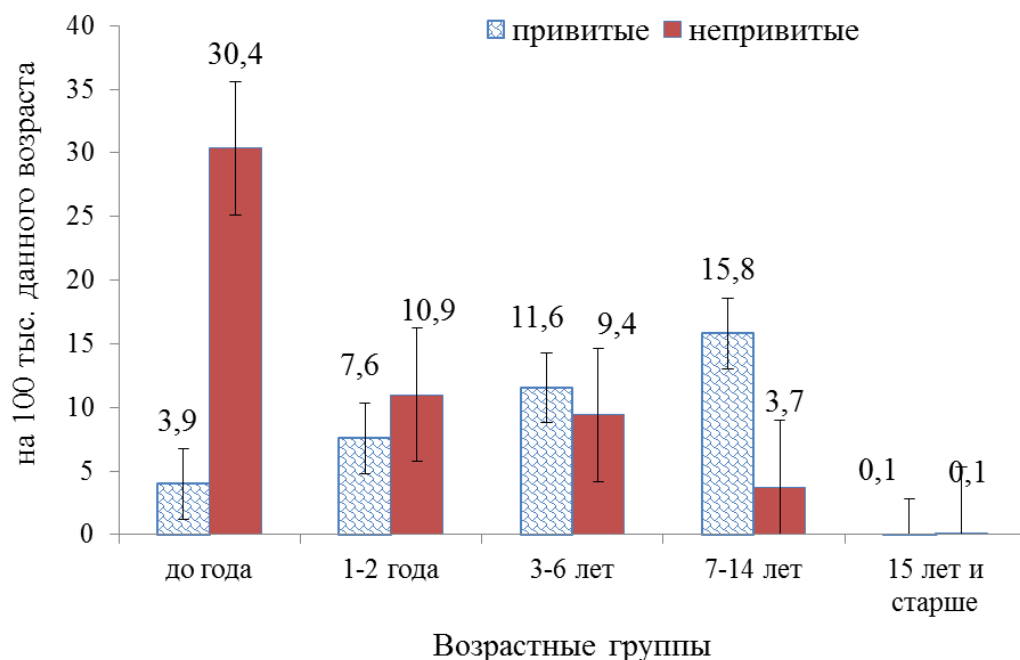


Рисунок 8. Заболеваемость коклюшем разных возрастных групп привитых и непривитых АКДС – вакциной.

Непривитые дети до 1 года болели почти в 8 раз чаще, чем получившие законченный курс вакцинации против коклюша (30,4 против 3,9 на 100 тыс. данного возраста). В этой возрастной группе индекс эффективности вакцинации самый высокий – 7,8. В группе детей 1-2 года индекс эффективности вакцинации снижается до 1,4. Привитые против коклюша болели реже непривитых – 7,6 против 10,9 на 100 тыс. данного возраста. В результате утраты поствакцинального иммунитета и переболевания к 7 годам более 70% непривитых АКДС-вакциной детей, заболеваемость привитых школьников 7-14 лет достоверно превышает заболеваемость непривитых в 4 раза (15,8 против 3,7 на 100 тыс. данного возраста, соответственно).

Анализ заболеваемости в 2015 году выявил некоторый подъем, являющийся продолжением третьего незавершенного эпидемического цикла, начавшегося в 2011 году. При этом заболеваемость оставалась в пределах спорадического уровня. Сохранились основные тенденции, выявленные в третьем эпидемическом цикле во внутригодовой заболеваемости, в повозрастной заболеваемости, заболеваемости организованных и неорганизованных детей, привитых и непривитых против коклюша, тяжести клинического течения болезни. Неизменным осталось и количество территорий второго административного уровня поддерживающих высокий, 95,0% охват вакцинацией и ревакцинацией в декретированных возрастах.

### **Очаговость и пораженность коклюшем детских учреждений**

Анализ очаговости коклюша по местам их формирования показал, что за анализируемый период очаги коклюша регистрировались преимущественно в детских



организованных коллективах (96,4%), где имелись условия для реализации механизма передачи инфекции, тогда как на долю семейных очагов приходилось всего 3,6% (рис.9). Было отмечено, что среди детских коллективов чаще очаги регистрировались в школах - 74,1%, против 21,7% в детских образовательных (дошкольных) учреждениях и 0,7% в детских интернатных учреждениях. Эта долевое распределение полностью отражает изменения заболеваемости коклюшем в возрастном аспекте.

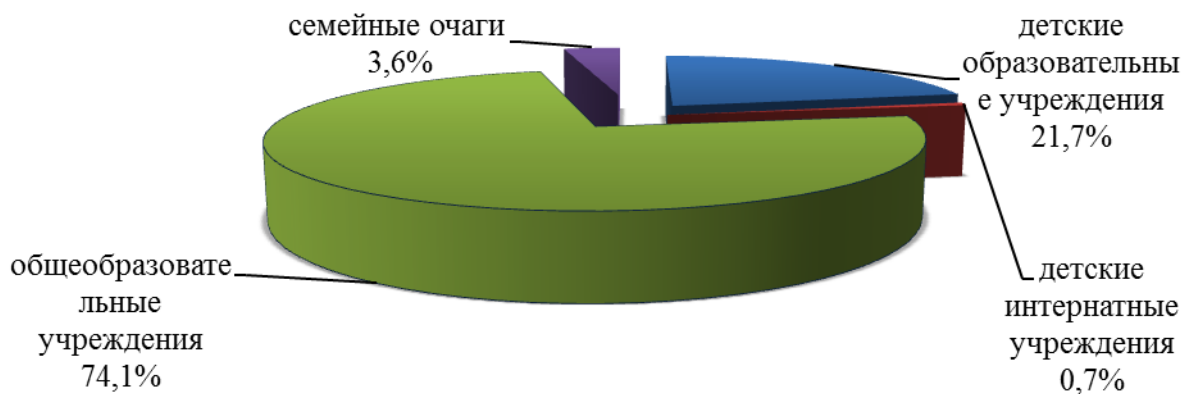


Рисунок 9. Распределение очагов коклюша по местам формирования (2000-2014 гг.).

Преимущественно регистрировались очаги с 1 случаем заболевания, доля которых колебалась от 79,1% (2003 г.) до 89,6% (2007 г.), в среднем составляя 84,1% (рис.10). Преобладание очагов с 1 случаем заболевания коклюшем могло не отражать действительности, поскольку медицинское наблюдение за контактными в очаге осуществлялось 7 дней, тогда как инкубационный период - 21 день. На долю очагов с 2 и более случаями приходилось в среднем - 15,9%, показатель менялся от 10,4% (2007г.) до 20,9% (2003 г.) Вторичное распространение инфекции преобладало, преимущественно, в общеобразовательных учреждениях.

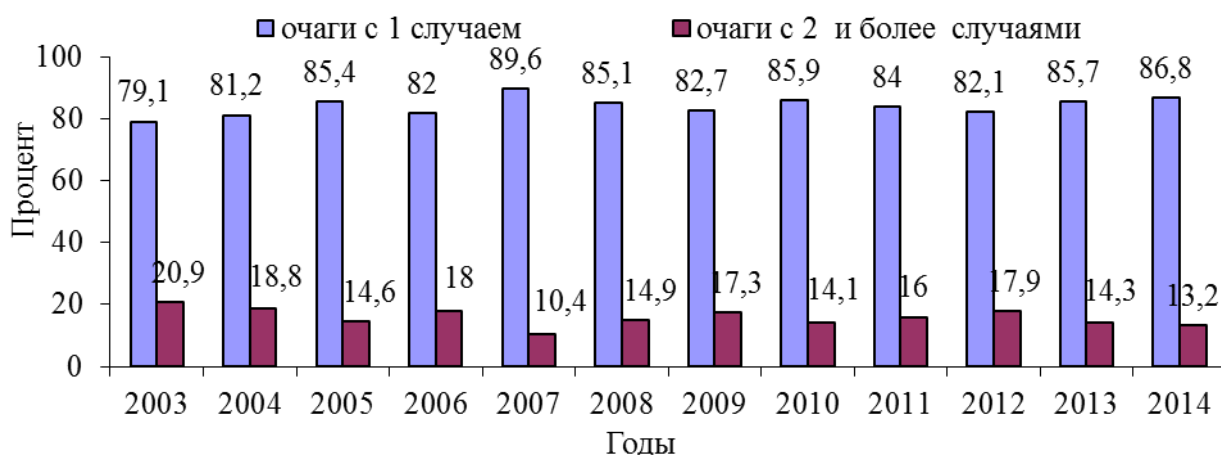


Рисунок 10. Удельный вес очагов коклюша с распространением и без распространения инфекции (2003 - 2014 гг.).

За период 2011-2014 гг. было сформировано 473 очага, из них 71,7% (339) были сформированы в школах. Мы проследили формирование очагов в школах и гимназиях с

высоким охватом (не менее 95%) ревакцинацией АКДС - вакциной с учетом проведенного лабораторного обследования (таб.2)

Таблица 2. Распределение очагов с разной степенью распространения инфекции по видам лабораторного обследования

Очаги	Очаги без лабораторного обследования	Обследованы бактериологическим методом	Обследованы методом ПЦР	Всего
С 1 случаем заболевания	281 84,9%±2,0	46 13,9%±1,9	4 1,2%±0,5	331 100%
С 2 и более	3	2	3	8
Всего очагов	284 83,8%±2,0	48 14,2%±1,9	7 2,1%±0,8	339 100,0%
Число лабораторно обследованных лиц в очагах		845	317	1162
Число заболевших в очагах с распространением	7 20%±6,8	5 14,3%±5,9	23 65,7%±8,0	35 100%

Из 339 очагов 331 (97,6%) не имел распространения инфекции и только в 8 (2,4%) очагах было зарегистрировано 2 и более случаев. В 48 очагах медицинское наблюдение за 1 445 детьми проводили в течение 7 дней после разобщения с заболевшим и осуществляли бактериологическое обследование 845 контактных. В 284 очагах из-за позднего установления диагноза нецелесообразно было обследовать бактериологически школьников, находившихся в контакте с заболевшим коклюшем, и проводить медицинское наблюдение.

В 7 очагах обследовали не только длительно кашляющих (в соответствии с действующими нормативно-распорядительными документами), но и 317 контактных лиц обследовали с использованием метода ПЦР-диагностики на разных сроках существования очага, границы очагов были расширены, и медицинское наблюдение проводилось за 3 875 детьми в течение инкубационного периода (21 день). При обследовании было выявлено 23 больных, что составило 7,3%, тогда как, при бактериологическом обследовании около 1,5 тысяч контактных - всего 0,3% (5 человек).

Если предположить, что метод ПЦР использовался бы в 338 очагах, при обследовании более 10 тысяч контактных лиц, то было бы выявлено более 700 больных коклюшем, в том числе легкими и субклиническими формами. Все это существенно приблизило бы к истинному числу заболевших коклюшем, сократив число возможных пропущенных случаев заболевания.

Только в 1 случае был зарегистрирован очаг, где в течение 2 месяцев заболело 24 человека. Все случаи коклюша были серологически подтверждены. Среди заболевших 9 взрослых и 1 ребенок не привиты против коклюша, 14 детей и подростков имели

ревакцинацию АКДС-вакциной. Принимая во внимание позднюю диагностику и возможность распространения инфекции, за учащимися школы было установлено медицинское наблюдение в течение 21 дня от момента разобщения, тогда как в распорядительных документах 2003 года, предлагалось проведение наблюдения в течение 7 дней. Кашляющие дети в течение 7 и более дней из числа контактных выводились из коллектива и направлялись на диагностическое обследование на коклюш. Характерной особенностью этого очага, явилось ограниченное распространение инфекции среди учеников, тесно общавшихся в классах, на переменах и в столовой, а также вовлечение в эпидемический процесс 9 сотрудников школы, выявленных благодаря обследованию методом ПЦР-диагностики. В результате молекулярно – генетического исследования клинических образцов от контактных лиц в очаге, было выявлено 18 больных в легкой форме и 5 реконвалесцентов, что подтвердило необходимость учитывать при постановке окончательного диагноза не только результаты ПЦР – диагностики, но и клинические проявления заболевания, эпидемиологический анамнез и т.п.. Вторичного распространения коклюша от заболевших взрослых зарегистрировано не было, что подтверждает высокую защищенность коллектива и неполное выявление случаев коклюша.

Кроме того, было установлено, что школьные каникулы, а также выведение кашляющих детей из коллектива не способствовали прерыванию цепочки передачи инфекции, а медицинское наблюдение в течение 7 дней не обеспечило оценку истинного вторичного распространения инфекции.

Исследования в очагах коклюша показали, что более 80% очагов в школах ограничивались 1 случаем заболевания. Клинико-эпидемиологические наблюдения, проведенные в школьных очагах с использованием современных лабораторных (молекулярно-генетических) методов исследования позволили определить особенности формирования очагов коклюша, а увеличение медицинского наблюдения до 21 дня способствовало не только выявлению больных на разных стадиях заболевания, но и цепочек передачи инфекции.

### **Состояние противокклюшного иммунитета в разных возрастных группах населения**

Изучение специфического иммунитета у привитых против коклюша позволяет определить не только эффективность вакцинопрофилактики, но и истинный уровень защищенности от инфекции. Не ограничиваясь оценкой состояния базисного иммунитета у детей 3-4 лет, мы обследовали привитых детей в разных возрастных группах.

Результаты серологического исследования уровня специфического иммунитета у привитых АКДС- вакциной методом ИФА показало, что в среднем  $72,1 \pm 1,3\%$  обследованных лиц имели специфические антитела к этой инфекции. Доля серонегативных результатов составила соответственно  $27,9 \pm 1,3\%$ .

Оценивая показатели распределения по возрастным группам, установлено, что в группе детей в возрасте до 1 года – 1 год, получивших полный курс прививок АКДС – вакцины, выявлено  $85,04 \pm 3,4\%$  сероположительных результатов и только  $14,9 \pm 3,4\%$  детей оказались восприимчивыми к коклюшу (рис.11). При этом, в группе детей до 1 года доля серонегативных результатов была несколько ниже –  $12,8 \pm 3,9\%$ . и, практически, соответствовала критерию эпидблагополучия (10%). Это особенно важно, поскольку в этом

возрасте риск возникновения тяжелых клинических форм заболевания и осложнений достаточно высок.

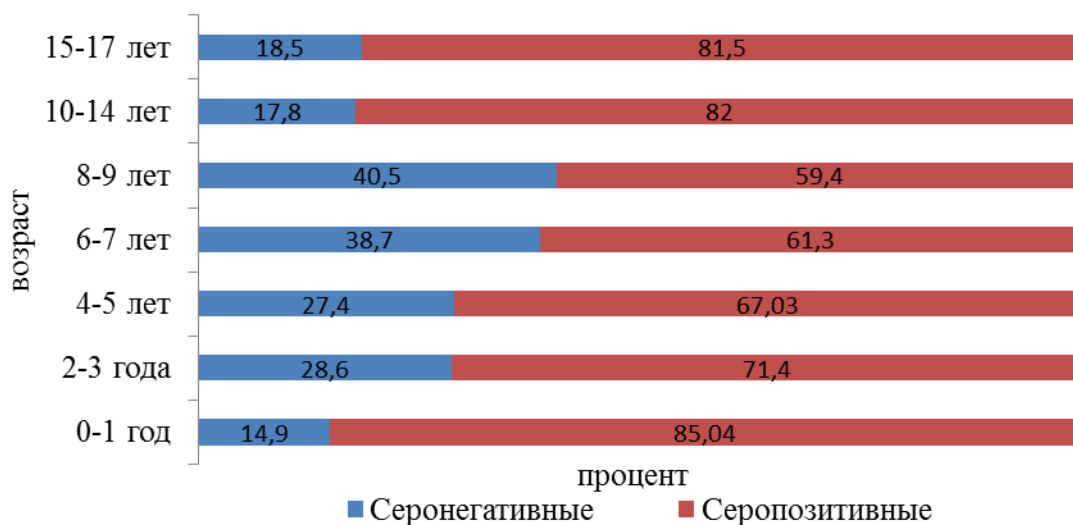


Рисунок 11. Доля серонегативных детей разного возраста, привитых против коклюша

В возрастной группе детей 2-3 лет, доля детей, в сыворотках которых определялись специфические антитела к коклюшной инфекции, была также достаточно высокой и составила  $71,4 \pm 3,2\%$ , хотя доля серонегативных результатов по сравнению с предыдущей группой увеличилась до  $28,6 \pm 3,2\%$ .

Показатели невосприимчивых к коклюшу лиц в других возрастных группах - 4-5, 6-7, 8-9 и 10-14 лет, были практически одинаково высокими и колебались от  $59,4 \pm 3,9\%$  в группе 8-9 лет до  $82 \pm 2,9\%$  в группе 10-14 лет. Соответственно, выявленная доля серонегативных лиц в этих группах составила -  $27,4 \pm 3,5$ ;  $38,7 \pm 3,1$ ;  $40,5 \pm 3,9$ ;  $17,8 \pm 2,9$  процентов.

Следует отметить, что первое достоверно значимое ( $t > 2$ ) увеличение доли восприимчивых по сравнению с группой детей 0-1 год наблюдается среди детей 6-7 лет, что свидетельствует о необходимости включения этой возрастной группы в серологический мониторинг. Слежение за процессом накопления восприимчивых к коклюшу в динамике и сопоставление с показателем заболеваемости детей 6-7 лет не только расширит наши представления об эпидемическом процессе этой инфекции, но и поможет наметить пути совершенствования профилактических мероприятий.

При изучении состояния иммунитета к возбудителю коклюша у 162 подростков 15-17 лет, было установлено, что доля серопозитивных и серонегативных результатов соответственно составила  $81,4 \pm 3,1\%$  и  $18,5 \pm 3,1\%$ . Аналогичные результаты исследования были получены при обследовании 262 взрослых старше 18 лет: доля серопозитивных и серонегативных составила  $81,6 \pm 2,3\%$ , и  $18,3 \pm 2,3\%$  соответственно, что позволило пренебречь этой возрастной группой при последующем сравнительном анализе.

Увеличение доли восприимчивых к коклюшу детей с  $12,8 \pm 3,9\%$  в группе детей до 1 года до  $40,5 \pm 3,9\%$  в возрастной группе 8-9 лет, с последующим снижением числа восприимчивых до  $18,5 \pm 3,1\%$  среди подростков 15-17 лет, свидетельствуют о наличии скрытой циркуляции возбудителя коклюша, что приводит к активному участию инфекционного процесса в формировании популяционного иммунитета.

Таким образом, анализ уровня противокклюшного иммунитета у детей и подростков, привитых АКДС-вакциной, показал, что вакцинация, как профилактическое мероприятие, выполняет свою основную роль – снижение смертности и заболеваемости коклюшем детей раннего возраста (до 1 года). Более того, анализ показал, что поствакцинальный иммунитет сохраняет своё значение среди детей дошкольного возраста. Среди школьников, более мобильной части детского населения с широким кругом общения, количество возможных контактов с больными коклюшем возрастает, что в ряде случаев приводит к заболеванию коклюшем, течение которого нередко принимает скрытый характер, обеспечивая тем самым надёжный коллективный иммунитет (75% школьников).

Для определения значимости инфекционного процесса в формировании популяционного иммунитета клинические образцы детей и подростков, не болевших коклюшем, с высоким уровнем IgG (200 образцов) были исследованы на наличие IgA антител (140 образцов). Было выявлено 42 человека с положительными результатами, из которых 22 - в группе 10-14 лет и 10 - в группе 15-17 лет, что составило 43,1% и 25,6% , соответственно. Учитывая, что IgA антитела свидетельствует о перенесенном заболевании коклюшем в последние 12 месяцев, метод выявления специфических антител этого класса может использоваться для слежения за заболеваемостью коклюшем, как при серологическом мониторинге, так и при скрининге и обследовании контактных в очагах. Это позволит повысить чувствительность эпидемиологического надзора за коклюшем.

Отсутствие увеличения доли восприимчивых к коклюшу с возрастом, а также отсутствие достоверной корреляционной связи между заболеваемостью коклюшем и долей серонегативных в разных возрастных группах, подтвердили ранее полученные данные о наличии скрытой циркуляции возбудителя *Bordetella pertussis* и замене поствакцинального иммунитета постинфекционным.

Нами было использовано математическое моделирование повозрастного изменения заболеваемости коклюшем, при проведении второй ревакцинации препаратом равным по иммуногенности АКДС - вакцине в возрасте 6-7 лет, при условии 95,0% - ого охвата вакцинацией. Зная среднюю численность (137827 человек), средний показатель заболеваемости (22,4 на 100 тыс. данного возраста) в этой возрастной группе с 2009 - 2014 гг., и коэффициент защищенности в возрастной группе до года равный 86,6% мы можем спрогнозировать, что расчетное число незащищенных привитых ( $N_i$ ) составит:

$$N_i = x_i \cdot (100 - E) / 100 \approx 17545 \text{ человек}$$

Где,  $x_i$  - число привитых,  $E$  - коэффициент защищенности.

Зная  $N_i$ , мы рассчитали предполагаемое количество заболевших привитых.

$$\alpha_i = N_i \cdot K_{cp} / 100\ 000 = 17545,4 \cdot 22,4 / 100\ 000 \approx 4 \text{ человека}$$

Где  $K_{cp}$  – средняя заболеваемость за исследуемый период (2010-2014гг.). Далее, мы рассчитали предполагаемое число заболевших непривитых.

$$\beta_i = \eta \cdot K_{cp} / 100\ 000 = 6891 \cdot 22,4 / 100\ 000 \approx 2 \text{ человека}$$

Где  $\eta$  – число непривитых.

Таким образом, расчетное количество заболевших среди привитых составит 4 человека, а среди непривитых – 2. В таком случае, заболеваемость будет 4,35 на 100 тыс. детей данного возраста. Зная, что в возрастной группе возрастной группе 1-2 года – 16,2%, мы экстраполировали это значение на следующую группу детей 8-9 лет. Таким образом,

уже в следующей возрастной группе после введения второй ревакцинации расчетная заболеваемость возрастет до 17,35 на 100 тыс. детей данного возраста.

Очевидно, что введение второй ревакцинации снизит долю серонегативных в возрастной группе 6-7 лет. Экстраполируя известный нам показатель доли серонегативных в возрастной группе до года-год, мы получим снижение доли серонегативных в возрасте 6-7 с 38,7% до 15,0%. А в возрастной группе 8-9 лет с 40,5% до 29,0%. Однако, зная о том, что через 3 года постпрививочный иммунитет к коклюшу утрачивается практически полностью, доля серонегативных в возрасте 10-14 увеличивается с 17,8 до 53,0% (35,2% серонегативных, увеличивших долю сероположительных за счет прививки в 6-7 лет потеряют поствакцинальный иммунитет). Увеличение доли восприимчивых к коклюшу в 3 раза может способствовать пропорциональному увеличению заболеваемости в этой возрастной группе (с 16,2 до 48,6 на 100 тыс., соответственно) и к неизбежному вовлечению в эпидемический процесс школьников старших классов, а с течением времени и молодого взрослого населения (Рис.12).

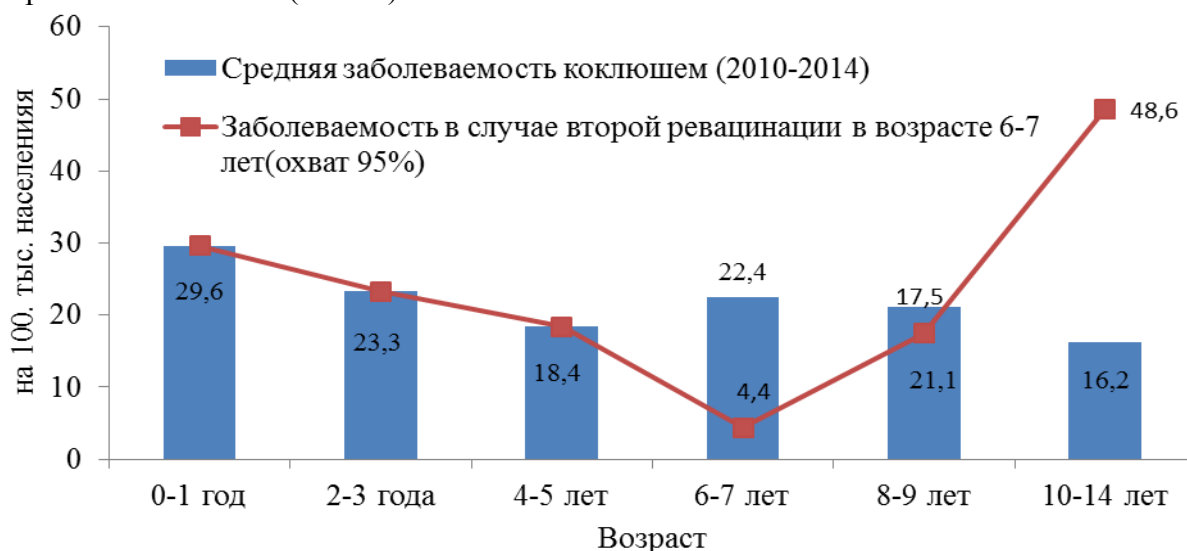


Рисунок 12. Прогнозируемая заболеваемость коклюшем в разных возрастных группах в условиях введения второй ревакцинации против коклюша.

Наши выводы, согласуются и с данными иностранных авторов, наблюдавших заболеваемость среди повторно ревакцинированных подростков и взрослых в Канаде (2006 год), США (2012 год) и Великобритании (2012 год).

Таким образом, наши исследования показали, что для аргументированного ответа на вопрос о целесообразности второй ревакцинации против коклюша необходимо дальнейшее изучение состояния противокклюшного иммунитета в разных возрастных группах детского населения, в том числе привитых бесклеточной вакциной. Данные математической модели подтвердили, что наибольшее влияние на заболеваемость достигается при вакцинации значительной части индивидов в той возрастной группе, где до вакцинации заболеваемость была самой высокой.

### Выводы

1. Достижение и поддержание в последние годы 95% охвата прививками не менее чем на 85% территорий второго административного уровня, позволило стабилизировать

заболеваемость коклюшем на спорадическом уровне 3,0-5,0 на 100 тыс. населения, сгладить амплитуду колебаний показателей в многолетней динамике и прерывать эпидемический процесс коклюшной инфекции в муниципальных образованиях в течение года.

2. На фоне снижения заболеваемости коклюшем во всех возрастных группах (дети до года – с 218,7 в 2000 г. до 45,7 в 2014 г., 1-2 года – с 144,3 до 20,5, 3-6 лет – с 324,5 до 19,7, школьники 7-14 лет с 134,1 до 25,6 на 100 тыс. данного возраста соответственно), произошло изменение значимости лиц разного возраста в поддержании эпидемического процесса коклюша: с 2008 года лидирующее положение занимает группа непривитых детей первого года жизни, сменив возрастную группу 3-6 лет.

3. Установлено, что наибольший риск заболеть коклюшем имеют непривитые дети в возрасте до 1 года (30,4 на 100 тыс. данного возраста). Привитые дети первого года жизни, имеют относительно невысокий (3,9 на 100 тыс. данного возраста) риск заболеть коклюшем. Показано, что в раннем школьном и подростковом возрасте противокклюшный иммунитет формируется, в основном, в результате естественной иммунизации.

4. Подтверждена низкая эффективность противоэпидемических мероприятий в виде изоляции кашляющих детей из очага инфекции. Показана возможность использования ПЦР - диагностики для обследования контактных лиц в очаге независимо от сроков существования очага.

5. Установлено, что в группе лиц, привитых против коклюша, доля серопозитивных результатов у детей дошкольного возраста составляла 60-70%. Высокая доля серопозитивных у лиц старше 15 лет (81%), свидетельствует о значительной роли инфекционного процесса в поддержании эпидемического процесса коклюша.

6. Выявление иммуноглобулинов класса А у детей с высоким уровнем IgG и без клинического проявления коклюша свидетельствовали о перенесенном в последние месяцы (до 12 мес.) этого заболевания, что подтверждало наличие пропущенных случаев коклюша.

#### **Практические рекомендации:**

1. Органам практического здравоохранения и службе Роспотребнадзора необходимо повысить качество эпидемиологического расследования случаев коклюша, обеспечив максимально возможное выявление источников заболевания.
2. Целесообразно использовать метод иммуноферментного анализа для проведения серологического мониторинга.
3. Обследование контактных в очагах коклюша, сформированных в организованных коллективах методом ПЦР можно проводить без учета длительности существования очага.
4. Обследование здоровых детей с высоким уровнем IgG антител на наличие IgA антител к коклюшу может являться дополнительным методом слежения за заболеваемостью.
5. Использовать с целью повышения информативности эпидемиологического надзора за коклюшной инфекцией разработанные информационно-аналитические таблицы.

#### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Необходимо дальнейшее слежение за тенденциями эпидемического процесса коклюша:

- пересмотреть критерий эпидемиологического благополучия в отношении коклюшной инфекции в соответствии с иммунологической и эпидемиологической эффективностью используемых вакцин;
- установить защитный уровень противокклюшных антител в ИФА при работе в очагах, с учетом антигенов коклюшного микроба, используемых в вакцинах и тест-системах;
- определить по результатам серомониторинга эпидемиологически значимые возрастные группы населения;
- определить значимость больных коклюшем стертыми и легкими формами в распространении инфекции, используя современные лабораторные методы исследования;
- определить тактику обследования на наличие IgA антител к коклюшу здоровых детей для выявления стертых или пропущенных случаев заболевания коклюшем;
- разработать критерии оценки результатов молекулярно-генетического исследования для постановки диагноза «коклюш» или «носительство коклюша».

#### **Список работ, опубликованных по теме диссертации**

- 1) Эпидемический процесс коклюша в Российской Федерации в условиях массовой специфической профилактики // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012. – №4 (65). – с.23-28.
- 2) Особенности распространения коклюша в организованном коллективе с высоким уровнем привитости против этой инфекции // Жизнь без опасностей. Здоровье. Профилактика. Долголетие - 2013.- №4. – с. 60-64.
- 3) Результаты изучения специфического иммунитета к коклюшу у детей разного возраста // Евразийский Союз Ученых (ЕСУ) - 2014. - №5.- с. 65-68.
- 4) Состояние специфического иммунитета к коклюшу в разных возрастных группах детей // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2015 - № 3 (82). - с. 84-88.

#### **Список сокращений:**

АКДС - адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина  
 ДДУ – детские дошкольные учреждения  
 ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения  
 ИФА - иммуноферментный анализ  
 ПЦР - полимеразная цепная реакция  
 РА - реакция агглютинации  
 100 тыс.нас. – сто тысяч населения  
 100 тыс. данного возраста – сто тысяч данного возраста  
 IgA - иммуноглобулин А  
 IgG - иммуноглобулин G