

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2025

Филаева Н.А.¹, Курова Н.Н.², Бабаченко И.В.^{1,3}, Богумильчик Е.А.², Тян Н.С.¹,
Безручко М.В.², Сайтова А.Т.², Полев Д.Е.², Краева Л.А.²



<https://elibrary.ru/yqimhl>

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КОКЛЮША НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ

¹ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», 197022, Санкт-Петербург, Россия;

² ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 197101, Санкт-Петербург, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, 194100, Санкт-Петербург, Россия

Введение. В связи с подъемом заболеваемости коклюшем, наблюдавшимся во всем мире в 2023–2024 годах, актуальным является мониторинг микробной изменчивости и антибактериальной чувствительности *B. pertussis*.

Материалы и методы. Выделено 23 штамма *B. pertussis* от детей, больных коклюшем, в возрасте от 1 мес до 16 лет. Проделано полногеномное секвенирование ДНК выделенных штаммов. Оценку микробиологических свойств возбудителя коклюша осуществляли с помощью культивирования, а также методами масс-спектрометрического анализа (MALDI-ToF MS). Чувствительность *B. pertussis* к антибиотикам определяли с использованием E-тестов.

Результаты. Сравнительный анализ возрастного состава детей, у которых были выделены штаммы *B. pertussis*, показал преобладание детей первого года жизни (более 78 %), не привитых против коклюша. Ни у одного из исследуемых штаммов не было выявлено устойчивости к тестируемым антибактериальным препаратам. Более низкие значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) были получены для азитромицина, эритромицина, цефтриаксона; более высокие – для кларитромицина, амоксициллина, цефотаксима. При анализе последовательности гена 23S рРНК с целью выявления мутации A2047G, ассоциированной с устойчивостью к эритромицину, ни у одного из штаммов указанная мутация не была обнаружена. Методом MALDI-ToF MS штаммы были достоверно идентифицированы до рода. По результатам секвенирования штаммы *B. pertussis* относились к сиквенс-типу 232 (по MAST1), 312 и 322 (по MAST2). Выявлены отличия в гене фимбрий (fim3): аллель fim3-1 для сиквенс-типа 312 и fim3-2 – для 322. Дополнительно определены аллели генов вирулентности, ранее не описанных в РФ и не выявляемых посредством MAST: генов коклюшного токсина (*ptxD*, *ptxE*), а также филаментозного гемагглютинина (*fhab*). Проведена сравнительная характеристика генотипов штаммов *B. pertussis*, изученных в 2023–2024 годах, со штаммами, выделенными в ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского (2016–2020), и вакциниальными штаммами.

Заключение. Проведенное исследование современных штаммов *B. pertussis*, сопоставление их с циркулирующими штаммами в 2016–2020 годах и вакциниальными позволят усовершенствовать микробиологические методы диагностики и стратегию вакцинопрофилактики коклюша.

Ключевые слова: коклюш; дети; *B. pertussis*; штаммы; сиквенс-типы; E-тесты; антибиотикорезистентность

Для цитирования: Филаева Н.А., Курова Н.Н., Бабаченко И.В., Богумильчик Е.А., Тян Н.С., Безручко М.В., Сайтова А.Т., Полев Д.Е., Краева Л.А. Микробиологические аспекты коклюша на современном этапе. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2025; 30; 4: 256-264.

DOI: <https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-256-264>

EDN: YQIMHL

Для корреспонденции: Филаева Надежда Александровна, врач-инфекционист отделения респираторных (капельных) инфекций, аспирант научно-исследовательского отдела капельных инфекций «Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия, e-mail: filaea_n19@mail.ru

Финансирование. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 11.09.2025

Принята к печати 19.11.2025

Filaeva N.A.¹, Kurova N.N.², Babachenko I.V.^{1,3}, Bogumilchik E.A.², Tyan N.S.¹, Bezruchko M.V.², Saitova A.T.²,
Polov D.E.², Kraeva L.A.²

MICROBIOLOGICAL ASPECTS OF WHOOPING COUGH AT THE PRESENT STAGE

¹ Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases of the Federal Medical and Biological Agency, 197022, St. Petersburg, Russia;

² St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 197101, St. Petersburg, Russia;

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, 194100, St. Petersburg, Russia

Introduction. Due to the surge in whooping cough incidence observed worldwide in 2023–2024, monitoring the microbial variability and antibacterial susceptibility of *B. pertussis* is highly relevant.

Materials and methods. Twenty-three *B. pertussis* strains were isolated from children with whooping cough, aged from 1 month to 16 years. Whole-genome sequencing of the DNA from the isolated strains was performed. The microbiological properties of the *B. pertussis* were assessed by culturing and mass spectrometric analysis (MALDI-TOF MS). The susceptibility of *B. pertussis* to

antibiotics was determined using E-tests.

Results. A comparative analysis of the age distribution of children from whom *B. pertussis* strains were isolated showed a predominance of infants under one year of age (more than 78 %), who were unvaccinated against whooping cough. None of the studied strains showed resistance to the tested antibacterial drugs. Lower minimum inhibitory concentration (MIC) values were obtained for azithromycin, erythromycin, and ceftriaxone; higher values were observed for clarithromycin, amoxicillin, and cefotaxime. Analysis of the 23S rRNA gene sequence to detect the A2047G mutation, associated with resistance to erythromycin, did not reveal this mutation in any of the strains. Using MALDI-TOF MS, the strains were reliably identified to the genus level. Based on sequencing results, the *B. pertussis* strains belonged to sequence types 232 (according to MAST1), 312, and 322 (according to MAST2). Differences in the fimbrial gene (*fim3*) were identified: allele *fim3-1* for sequence type 312 and *fim3-2* for type 322. Additionally, alleles of virulence genes previously undescribed in the Russian Federation and not detectable via MAST were identified: genes for pertussis toxin (*ptxD*, *ptxE*) and filamentous hemagglutinin (*fhaB*). The genotypes of *B. pertussis* strains from 2023–2024 were compared with those of strains isolated at the G. N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology (2016–2020) and with vaccine strains.

Conclusion. This study of contemporary *B. pertussis* strains, and their comparison with strains circulating in 2016–2020 and vaccine strains, will contribute to improving microbiological diagnostic methods and the strategy for whooping cough vaccine prevention.

Key words: whooping cough; children; *B. pertussis*; strains; sequence types; E-tests; antibiotic resistance

For citation: Filaeva N.A., Kurova N.N., Babachenko I.V., Bogumilchik E.A., Tyan N.S., Bezruchko M.V., Saitova A.T., Polev D.E., Kraeva L.A. The role of dental microbiome in infectious complications after tooth. *Epidemiologiya I Infektsionnye bolezni (Epidemiology and infectious diseases)*. 2025; 30; 4: 256–264. (in Rus.).

DOI: https://doi.org/10.51620/3034-1981-2025-30-4-256-264

EDN: YQIMHL

For correspondence: Nadezhda A. Filaeva, Infectious Diseases Doctor of the Respiratory Infections Department, Postgraduate Researcher (PhD student) at the Infections Research Department of the Federal Scientific and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russian Federation; e-mail: filaeva_n19@mail.ru

Information about authors:

Filaeva N.A.,	https://orcid.org/0009-0006-6629-244X ;
Kurova N.N.,	https://orcid.org/0000-0003-4740-8567 ;
Babachenko I.V.,	https://orcid.org/0000-0002-1159-0515 ;
Bogumilchik E.A.,	https://orcid.org/0000-0002-3181-4328 ;
Tian N.S.,	https://orcid.org/0000-0002-9799-5280 ;
Bezruchko M.V.,	https://orcid.org/0009-0006-7247-4581 ;
Saitova A.T.,	https://orcid.org/0000-0002-5921-0745 ;
Polev D.E.,	https://orcid.org/0000-0001-9679-2791 ;
Kraeva L.A.,	https://orcid.org/0000-0002-9115-3250 .

Funding. No funding support has been provided for this work

Conflict of interests. The authors declare the absence of conflict of interests.

Received 11.09.2025

Accepted 19.11.2025

ВВЕДЕНИЕ

С конца XX века отмечается неуклонный рост заболеваемости коклюшем, несмотря на вакцинацию [1]. Усовершенствование молекулярно-генетических методов изучения возбудителя коклюша позволило мониторировать микробную изменчивость для установления ее влияния на заболеваемость привитых и тяжесть заболевания. Важным аспектом микробиологического мониторинга является также контроль антибиотико-чувствительности *Bordetella pertussis* [2, 3]. В наше время свои коррективы в эпидемиологии коклюша внесла пандемия COVID-19. В 2023–2024 гг. заболеваемость коклюшем в Европе возросла более чем в 2 раза по сравнению с эпидемическими подъемами 2012 и 2019 годов [7].

В России отмечалась аналогичная тенденция, и наблюдался максимальный за последние 30 лет рост регистрации случаев коклюша [4, 5]. Большинство зарегистрированных случаев выявлено среди детского населения. В 2024 году в России среди всех заболевших коклюшем на долю детей младше 14 лет пришлось 80,6 % случаев, на подростков 15–17 лет – 8,2 %, а на взрослых – 11,2 %. Максимальные показатели заболеваемости регистрировали у детей в возрасте до 1 года – в 2023 г.

показатель составил 476,6 на 100 тыс. детей данного возраста, в 2024 снизился в 1,6 раз: 304,2 на 100 тыс. [5]. В связи с ростом доли и общего числа заболевших непривитых детей первого года жизни, у которых чаще отмечают тяжелые формы коклюша с развитием осложнений, угрожающих жизни, увеличилось количество летальных исходов [4–6].

По данным Европейского центра профилактики и контроля инфекционных заболеваний, с января 2023 года по апрель 2024 года было зарегистрировано 19 летальных исходов коклюша: 11 (58 %) среди младенцев и 8 (42 %) среди людей в возрасте старше 60 лет [7]. В Российской Федерации в 2023 и 2024 гг. было зарегистрировано соответственно 10 и 11 смертей от коклюша непривитых детей первого года жизни при охвате прививками в декретированных возрастных группах более 95 % [5].

При анализе причин возросшей заболеваемости и летальности внимание исследователей обращено на возможный вклад изменчивости возбудителя коклюша под влиянием массовой иммунизации и широкого применения макролидов, в том числе в период пандемии новой коронавирусной инфекции.

Мониторинг изменчивости *B. pertussis* проводился

с помощью различных методов, как за рубежом, так и отечественными исследователями. Изменения серотипового пейзажа бордепелл и его связь с тяжестью клинических проявлений, а также изменений в структуре генов коклюшного токсина и пертактина описаны рядом отечественных авторов [8, 9, 13]. Одним из основных методов генотипирования, применяемых в последние десятилетия является мультилокусное секвенирование ДНК (MLST) и его модификации - multiantigen sequence typing – MAST1 и MAST2, позволяющие оценить клональный состав циркулирующих популяций возбудителя коклюша путем изучения аллельных комбинаций фрагментов генов: в MAST1 – *prn-ptxP-tcfA*, в MAST2 – *ptxP-fim3-prn*. Ген промотора коклюшного токсина (*ptxP*) регулирует его продукцию и определяет системные проявления, а также тяжесть заболевания; поверхностные антигенные белки фимбрии (Fim 1–3), участвующие в прикреплении бактерии к эпителию дыхательных путей, наряду с пертактином (PRN) и фактором А колонизации трахеи (Tcf A), ответственные за процессы адгезии и колонизации, способствуют началу инфекционного процесса и длительному выделению *B. pertussis* из дыхательных путей реконвалесцентов и контактных лиц в очагах [2, 9, 10]. В результате изучения связи аллельного профиля возбудителя коклюша с клиническими проявлениями инфекции было установлено, что в РФ наиболее тяжелое течение болезни в 2000-х годах (2009–2012) вызывали штаммы *B. pertussis* сиквенс-типов 932 (по MAST1), 319 и 329 (по MAST2). В группе детей, от которых выделены штаммы *B. pertussis* сиквенс-типа 319, заболевание протекало в тяжелой форме, осложнялось энцефалопатией, гиперлейкоцитозом до 90×10^9 кл/л, геморрагическим синдромом, летальным исходом. У больных, от которых выделяли штаммы *B. pertussis* сиквенс-типа 329, тяжелый коклюш регистрировали в $75 \pm 21,7\%$ случаев [9].

Серьезной угрозой, обусловленной эволюцией генов, стало появление устойчивых к макролидам штаммов *B. pertussis* (MRBP) и штаммов, не производящих пертактин (PRN-). MRBP были зарегистрированы в США, Великобритании, Франции, Иране, Камбодже, Вьетнаме, Японии и Китае. Из трех известных механизмов устойчивости бактерий к макролидам у *B. pertussis* был выявлен только один: мутация A2047G в гене 23S рРНК [16]. Особенностью высокая частота выявления штаммов MRBP отмечалась в Китае после пандемии COVID-19 (до 50–90 %), тогда как в других странах случаи регистрации MRBP остаются единичными [15, 17]. Предполагают, что штамм MRBP возник в Китае в 2016 году на фоне появления мутаций в гене пертактина, включая новый аллель гена *prn150*, и мутации A2047G в гене 23S рРНК. Риск распространения MRBP из Китая ранее считался низким, в первую очередь потому, что китайские штаммы, устойчивые к макролидам, преимущественно принадлежали к *ptxP1*-линии, в то время как во всем мире были распространены штаммы *ptxP3*. Однако с 2017 года *ptxP3*-штаммы MRBP стали регистрироваться во многих регионах Китая [15, 16]. Пандемия COVID-19 способствовала резкому росту числа устойчивых к макролидам штаммов *B. pertussis* вследствие частого применения этой группы антибиотиков в комплексной терапии больных новой коронавирусной инфекцией в первые годы пандемии.

Lefrancq N. et al. (2022) обнаружили, что переход с цельноклеточной на ацеллюлярную вакцину сопровождался формированием PRN-дефицитных штаммов *B. pertussis*, характеризующихся *ptxP3/fim3-1* аллельным вариантом, что повышало их колонизационные свойства и широкое распространение в популяции [11, 20]. Однако основное значение мониторинга изменчивости возбудителя коклюша имеет совершенствование состава вакцин и их более полное соответствие циркулирующим штаммам [12, 13, 14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – изучить микробиологические свойства штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем детей в период подъема заболеваемости 2023–2024 годов, и установить возможные клинико-микробиологические параллели.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одноцентровое одномоментное исследование культур возбудителей коклюша, выделенных от детей, поступивших на лечение в клинику ФГБУ ФНКЦИБ ФМБА России с жалобами на коклюшеподобный кашель. Обследовано 89 детей, из которых у 53 человек лабораторно был подтвержден диагноз «коклюш». У 36 (68 %) из 53 пациентов диагноз был подтвержден методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), у остальных 17 детей, госпитализированных позднее 3 недели от начала заболевания – методом иммуноферментного анализа (ИФА). Степень тяжести коклюша определяли согласно общепризнанным критериям [1, 2].

В дополнение к обследованию, проводимому в стационаре, 55 детям, поступившим с подозрением на коклюш, было проведено бактериологическое исследование. Критерием отбора для данного исследования были: сроки заболевания (не более 1 мес от появления кашля), длительность антибактериальной терапии до поступления (не более 8 дней). Культуры *B. pertussis* были выделены у 23 из 53 детей с подтвержденным диагнозом «коклюш», что составило 43 %. Отбор материала на посев проводился в первые 1–2 дня после поступления в стационар. Материал (отделяемое задней стенки носоглотки) сразу после взятия засевался на плотную питательную среду (угольный агар (Oxoid, Великобритания) с добавлением 10 % бараньей дефибринированной крови и 40 мг/л цефалексина). В лаборатории медицинской бактериологии ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера проводилось культивирование при 36 ± 1 °C в течение 5–7 суток с последующей идентификацией возбудителя коклюша по культурально-морфологическим и биохимическим свойствам, а также методами масс-спектрометрического анализа (MALDI-ToF MS) с использованием прибора Autof MS1000 (Autobio Diagnostics, КНР) и ПЦР (для выделения ДНК использовали набор реагентов «Рибо-Преп» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, РФ), для постановки ПЦР – набор реагентов «АмплиПрайм Bordetella» (ООО НектоБио, РФ).

У выделенных штаммов *B. pertussis* определяли чувствительность к антибиотикам методом градиентной диффузии с использованием Е-тестов (МИК Тест Стрипов (Liofilchem, Италия)), содержащих эритро-

мицин, азитромицин, кларитромицин и амоксициллин в диапазоне 0,016–256 мг/л; цефотаксим и цефтриаксон – 0,002–32 мг/л. Взвесь исследуемого штамма *B. pertussis* с оптической плотностью 0,5 по стандарту МакФарланда наносили на чашку Петри с угольным агаром (Oxoid, Великобритания), в центр чашки помещали стрип с антибиотиком, инкубировали при 36 ± 1 °C в течение 72 часов. При анализе полученных результатов рассчитывали минимальные подавляющие концентрации антибактериальных препаратов МПК₅₀ и МПК₉₀.

ДНК штаммов *B. pertussis* для полногеномного секвенирования выделяли с использованием набора QIAamp DNA Mini Kit (Qiagen, Германия). Библиотеки геномной ДНК готовили с помощью набора NadPrep EZ DNA Library preparation Module v2 (Nanodigmbio, Китай). Секвенирование осуществляли на приборе DNBSEQ-G50 (MG1, Китай) с двусторонним прочтением по 150 нуклеотидов с каждой стороны. Для удаления адаптеров и обрезки низкочастственных участков прочтений использовали программу Trim Galore! (версия 0.6.7) с параметрами -j 8 – length 100 -a AAGTC GGAGGCCAAGCGGTCTTAGGAAGACAA -a2 AAGTCGGATCG TAGCCATGTCGTTCTGTGAGCCAAGGAGTTG. Контроль качества обработки осуществляли в программе FastQC (версия 0.11.9). Сборку геномов осуществляли de novo с помощью ПО SPAdes assembler (версия 4.0.0) до уровня контигов. Результаты сборки оценивали в QUAST (версия 5.2.0). Для типирования штаммов по 7 локусам использовали программу MLST. Выявление мутации A2047G, ассоциированной с устойчивостью к эритромицину, проводили биоинформационным методом. Референсную последовательность гена 23S pRNK *B. pertussis* (Accession No. X68323.1), в которой указанный нуклеотид занимает позицию 2027 [18], использовали для поиска гомологичных последовательностей в собранных геномах с помощью BLASTn (BLAST+ 2.15.0) с порогом e-value 1e-50. Для каждого генома создавали локальную базу данных с помощью утилиты makeblastdb. Последовательности, идентифицированные BLAST как принадлежащие минус-цепи, преобразовывали в плюс-ориентацию с помощью reverse complement с использованием samtools faidx (версия 1.20) и seqkit seq (версия 2.6.1). Все извлеченные последовательности гена 23S pRNK объединяли в единый файл в формате FASTA. Множественное выравнивание последовательностей проводили с помощью алгоритма MAFFT (версия 7.475) с параметрами --auto. Визуальный анализ выравнивания и проверку нуклеотида в позиции 2027, осуществляли в программе UGENE (версия 52.1).

Все исследования проведены в соответствии с нормативными документами: СанПиН 3.3686–21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»; МУ 1.3.2569–09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I–IV групп патогенности»; МУК 4.2.3701–21 «Лабораторная диагностика коклюша и заболеваний, обусловленных другими бордепеллами».

Исследование одобрено Локальным Этическим комитетом ФГБУ ФНКЦИБ (ранее ДНКЦИБ) ФМБА России (Протокол №168 от 12.09.2023). Исследования проведены в рамках Соглашения о научном сотрудничестве ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России и ФБУН «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» №1/2024 от 16.04.2024.

Статистическая обработка данных проведена с использованием методов статистического анализа при помощи стандартных статистических пакетов программ Statistica 7.0, Microsoft Excel. Проверка количественных данных на нормальность распределения выполнена с использованием W-критерия Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллифорса. С учетом отличного от нормального распределения количественные показатели пред-

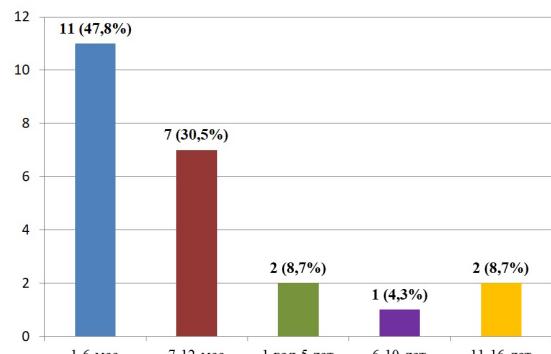


Рис. 1. Возрастная структура детей с бактериологическим подтверждением диагноза (n=23)

ставлены с использованием медианы с интерквартильными размахами: 25–75-й процентили (Q1–Q3). Достоверность различий между признаками оценивали с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия считались статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Группа больных, от которых были выделены культуры (n = 23), состояла из 13 девочек и 10 мальчиков. По возрастному составу преобладали дети первого года жизни: 18 человек (78,3 %) (рис.1).

Подавляющее число детей (21 ребенок) не было привито от коклюша, пятеро из них не достигли прививочного возраста. Тяжелое и негладкое течение коклюша наблюдалось у 10 детей (43 %) первого года жизни. Среди осложнений регистрировали нарушения ритма дыхания, включая апноэ, нарушения ритма сердца (брadiкардию), субконъюнктивальное кровоизлияние, внебольничную пневмонию, обструктивный бронхит, вероятно, на фоне сочетанной коклюшно-вирусной инфекции. У 8 детей из верхних дыхательных путей методом ПЦР выделена РНК риновируса (34,8 %), в 21,2 % случаев коклюш сочетался с адено-вирусной, сезонной коронавирусной, микоплазменной инфекцией. Как моноинфекция коклюш протекал в 44 % случаев.

Дети с бактериологическим подтверждением коклюша поступали в стационар в среднем на 11 сутки заболевания (Q1–Q3 8–12 сутки), в разгар периода спазматического кашля. На первой неделе заболевания были госпитализированы 7 человек, с 8 по 14 сутки – 13 человек, с 15 по 21 сутки – двое, один ребенок – на 30-е сутки. 10 детей (43,5 %) не получали антибактериальной терапии до взятия мазка. У 9 детей (39,1 %) срок приема антибиотиков до сбора материала составлял 1–2 дня, у 3 детей (13 %) – 3–4 дня, а в одном случае на догоспитальном этапе ребенок получал цефуроксим в течение 7 дней.

На начальных этапах работы сбор материала осуществлялся, как из носоглотки, так

и из ротоглотки. В процессе работы было выявлено, что взятие назофарингеальных мазков значительно уменьшает влияние сопутствующей условно-патогенной флоры, затрудняющей рост колоний *B. pertussis* (рисунок 2).

При идентификации методом ПЦР во всех 23 образцах (100 %) была выявлена ДНК *B. pertussis*.

При идентификации методом MALDI-ToF MS у всех исследованных штаммов значение SV (score value) превышало 9,0, что, согласно инструкции, соответствует идентификации до вида. Однако при исследовании каждого из штаммов в нескольких повторностях часть масс-спектров была идентифицирована как *B. bronchiseptica* с уровнем SV не ниже, а иногда и выше, чем для *B. pertussis*. Таким образом, достоверной можно считать идентификацию до рода. Для повышения достоверности исследования требуется доработка базы референсных масс-спектров (пополнение базы большим числом масс-спектров бордепелл разных видов, возможно, оптимизация спектров).

В современной клинической практике метод ПЦР лидирует среди других методов диагностики коклюша, что обусловлено его высокой чувствительностью, быстротой получения результатов (4–6 часов), возможностью обнаружения ДНК возбудителя на более поздних сроках заболевания и на фоне проведения антибактериальной терапии [1]. В то же время, бактериологический метод, несмотря на его трудоёмкость и длительность сроков выполнения, не утратил своей актуальности в научных исследованиях: продолжаются работы по изучению бактериологической эффективности различных сред, питательных добавок, антибактериальных препаратов и их влияния на протеомный профиль *B. pertussis* [1, 2, 19].

На рисунке 3 показано количественное распределение исследованных штаммов по МПК каждого из примененных антибиотиков. Из графика видно, что диапазоны распределения по МПК находились в пределах 3–6 разведений. Ни у одного из исследуемых штаммов не было выявлено устойчивости к какому-либо антибактериальному препарату.

Более низкие значения МПК₉₀ были получены для азитромицина – 0,064 (0,016–0,064) мг/л, эритромицина – 0,125 (0,023–0,125) мг/л, цефтриаксона – 0,125 (0,047–0,19) мг/л; более высокие – для кларитромицина – 0,5 (0,125–0,5) мг/л, амоксициллина – 0,25 (0,125–0,38) мг/л, цефотаксима – 0,38 (0,25–0,5) мг/л. Полученные нами данные близки к описанным для макролидов уровням МПК в ряде стран до периода пандемии COVID-19: Великобритания ≤ 0,125 мг/л, Чехия – 0,06–0,125 мг/л [21].

Был произведен анализ данных, полученных при полногеномном секвенировании ДНК исследуемых штаммов, с целью выявления мутации A2047G, ассоциированной с устойчивостью к эритромицину. Ни у одного из штаммов указанная мутация не была выявлена.

Пандемия COVID-19 привела к росту антибиотикорезистентности многих возбудителей, особенно к азитромицину, который активно применяли в комбинированном лечении больных в 2020–2021 годах. С учетом появления устойчивых к эритромицину штаммов *B. pertussis* в ряде стран еще до начала пандемии, полученные результаты представляют несомненную ценность. Другим аспектом проблемы является ограниченный перечень антибактериальных препаратов, рекомендованных к применению детям первых месяцев жизни. Азитромицин, применяемый в большинстве стран с рождения для лечения и постконтактной профилактики коклюша, в России разрешен только с 6 месяцев. Цефтриаксон, к которому *in vitro* показана высокая чувствительность возбудителя коклюша и который может применяться у детей с рождения, не содержит в



Рис. 2. Чашки Петри с первичным посевом материала от пациента X. Чистая культура *B. pertussis*, полученная при взятии назофарингеального мазка (А); рост посторонней кокковой флоры при взятии орофарингеального мазка (Б)

инструкции показания для лечения коклюша.

Ученые Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского) с 1980-х годов осуществляют мониторинг антибиотикорезистентности бордепелл, анализируя ее динамику в различные периоды в зависимости от доминирования в терапии различных групп антибиотиков, выделяя временные периоды 1948–1989; 1990–2005 и 2006–2012 гг. [24]. Определена динамика чувствительности к эритромицину, азитромицину, ампициллину и гентамицину, кларитромицину и спиромицину. Установлена тенденция к снижению чувствительности штаммов *B. pertussis* к эритромицину, азитромицину, кларитромицину до промежуточной при доминировании высокочувствительных штаммов. Снижение числа высокочувствительных штаммов обусловлено увеличением частоты применения тестируемых антибиотиков. Показательная динамика чувствительности к ампициллину в периоды 1948–1989; 1990–2005 и 2006–2012 гг. Количество штаммов с промежуточной чувствительностью увеличилось с 10 % до 17 % в период 1990–2005 гг. в связи с активным использованием препаратов в лечении больных, но после 2006 г на фоне уменьшения использования ампициллина в стационарной и амбулаторной практике число этих штаммов уменьшилось до 6%, при этом был выявлен 1 резистентный

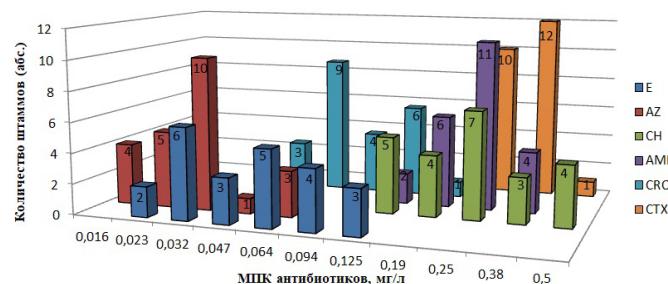


Рис. 3. Чувствительность *B. pertussis* к антибиотикам методом E-тестов.
 Примечание. AZ – азитромицин, E – эритромицин, CH – кларитромицин, AML – амоксициллин, CRO – цефтриаксон, CTX – цефотаксим.

штамм. К гентамицину, который не применялся широко для терапии коклюша у детей в связи с потенциальной токсичностью, с 1948 по 2012 год сохранялась высокая чувствительность *B. pertussis* [24]. При исследовании 165 штаммов, отобранных в 7 регионах РФ в период с 2014 по 2020 гг., было установлено, что все штаммы *B. pertussis* сохраняют свою чувствительность к эритромицину и азитромицину, однако намечается тенденция к снижению чувствительности *in vitro* [24]. Высокий уровень резистентности к эритромицину у клинических изолятов *B. pertussis* объясняется наличием мутации в позиции A2047G последовательности гена 23S рРНК. Исследование, проведенное Пименовой А. С. и соавторами (2024), не выявило соответствующей мутации ни у одного из исследованных штаммов [25].

Нами проведено полногеномное секвенирование 23 исследуемых штаммов *B. pertussis*. По результатам секвенирования по схеме генотипирования MAST1 (*prn* – *ptxP* – *tcfA*) все штаммы отнесены к сиквенс-типу 232, на основе MAST2 (*ptxP* – *fim3* – *prn*) были выделены 2 сиквенс-типа: 312 и 322. Генотипическая характеристика выделенных от больных штаммов представлена на рисунке 4.

Выявлены отличия только в гене фимбрий (*fim3*): аллель *fim3-1* для сиквенс-типа 312 и *fim3-2* – для 322.

Исследования, проведенные в ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского, по характеристике штаммов *B. pertussis*, циркулировавших в период 2016–2020 гг. в различных регионах РФ, и сравнению их с вакциными штаммами, выявили изменчивость основных генов вирулентности у штаммов, циркулировавших в России в период до начала пандемии COVID-19 [14]. Методами полногеномного секвенирования и мультилокусного антигенного сиквенс-типовирования (MAST) были получены аллельные профили штаммов. В таблице 1 отражена сравнительная характеристика штаммов, исследованных в настоящей работе, выделенных от больных коклюшем в период 2016–2020 гг. и вакциных штаммов.

Выделенные в период подъема заболеваемости в 2023–2024 гг. после завершения пандемии COVID-19 штаммы *B. pertussis* отличаются от штаммов, выделенных в различных регионах РФ в допандемическом периоде по аллелям генов коклюшного токсина *ptxB*, *ptxC*; гена фимбрин *fim2*. Ген *fim3* встречался в двух аллельных вариантах, как до пандемии, так и после нее. У всех штаммов, исследованных в данной работе, выявлен аллель гена пертактина *prn2*, в то время как у одного из штаммов, выделенных в 2016–2020 гг., был обнаружен аллель *prn9*. У штаммов, включенных в состав цельноклеточной вакцины, выявлены еще большие различия с циркулирующими в сравниваемые периоды возбудителями коклюша по *ptxA*, *ptxC*, *prn*. Изменения в генах вирулентности обусловливают антигенный дрейф *B. pertussis* под влиянием массовой вакцинопрофилактики [19, 20]. Это может расцениваться как одна из причин заболеваний привитых. Именно поэтому актуальные в период 2016–2020 гг. штаммы рассматривались как кандидатные для замены состава вакцин. Изменения в генах поверхностных антигенов (пертактина и фимбрин) способствуют адгезии бактерий к реснитчатому эпителию дыхательных путей хозяина, а также более высокой иммуногенности. До внедрения повсеместной массовой вакцинопрофилактики доминировали штаммы с аллелем *fim3-1*, ассоциированные с высоким уровнем постоянной экспрессии белка Fim3. Широкое внедрение бесклеточных вакцин после 2000-х годов в мире способствовало росту штаммов с аллелем *fim3-2*, ассоциированных с регулируемой (индуцибелльной) экспрессией Fim3 под контролем системы BvgA/S – главного регулятора вирулентности *Bordetella* – BvgAS [25, 26]. Регулируемая экспрессия позволяет бактериям частично уклоняться от иммунного ответа, особенно на ранних стадиях инфекции или при недостаточной напряженности иммунитета. Бактерии

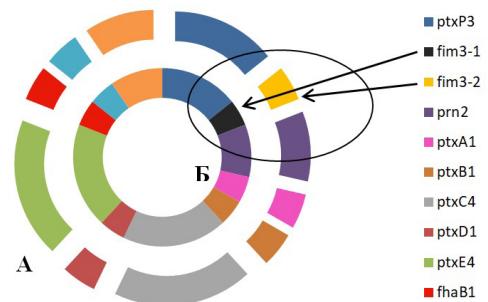


Рис. 4. Сравнительная характеристика сиквенс-типов 322 (А) и 312 (Б) по аллельным вариантам генов вирулентности *B. pertussis*

могут временно снижать экспрессию Fim3, становясь менее «видимыми» для антител. Это может давать селективное преимущество в вакцинированных популяциях по сравнению с *fim3-1* [25].

Проведенное нами полногеномное секвенирование позволяет описать более широкий спектр генов вирулентности, также требующих постоянного мониторинга. В нашем исследовании дополнительно охарактеризованы ранее неописанные в РФ аллели генов коклюшного токсина (*ptxD*, *ptxE*), а также генов, способствующих колонизации эпителия дыхательных путей – филаментозного гемагглютинина (*fhaB*), что расширит возможности мониторирования изменчивости возбудителя для дальнейшей коррекции состава противококлюшных вакцин.

Другим вопросом, требующим анализа, является возможная связь отдельных клинико-лабораторных проявлений коклюша, определяющих его тяжесть в период подъема заболеваемости 2023–2024 годов. В исследовании Поповой О.П. и соавторов (2014) проведены клинико-микробиологические сопоставления у 83 детей с коклюшем, получавших лечение в инфекционной клинической больнице Москвы в период 2009–2012 годов. Генотипические характеристики штаммов были получены на базе ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского с помощью мультилокусного секвенирования.

Таблица 1

Сравнительная генотипическая характеристика штаммов *B. pertussis*, выделенных в 2023–24, в 2016–20 гг. и вакциных штаммов

Группы штаммов	N общее	Аллель гена/количество штаммов						
		<i>ptxP</i>	<i>ptxA</i>	<i>ptxB</i>	<i>ptxC</i>	<i>fim2</i>	<i>fim3</i>	<i>prn</i>
Штаммы, выделенные в 2023–24 гг. (данное исследование)	23	3/23	1/23	1/23	4/23	1/23	1/14 2/9	2/23
Штаммы, выделенные в 2016–20 гг. [14]	8	3/8	1/8	2/8	2/8	2/8	1/2 2/6	2/7 9/1
Вакциные штаммы [14]	8	н/о*	1/1 2/5 4/2	1/3 2/5	1/8	1/8	1/8	1/8

*- не определяли

ния ДНК – MAST1 и MAST2. Было отмечено более выраженное разнообразие сиквенс-типов по MAST1 (232, 332, 932) в отличие от единственного сиквенс-типа 232, выявленного в нашем исследовании. По наблюдению авторов пациенты, от которых выделяли *B. pertussis* 232 сиквенс-типа, переносили как тяжелые (53,3 %), так и среднетяжелые формы коклюша (41,7 %) ($p > 0,05$) в отличие от 932 генотипа, при котором преобладали тяжелые формы заболевания (87,5 %). В нашем исследовании среди детей в возрасте первого года жизни тяжелые формы зарегистрированы у 9 из 18 детей. При генотипировании штаммов, выделенных в 2009–2012 гг. в Москве, по MAST2 выявляли сиквенс-типы 312, 322, 319, 329. При этом тяжелая форма коклюша выявлена у 71,4 % детей с сиквенс-типом возбудителя 322 и у 40 % – 312. Штаммы с сиквенс-типами 319 и 329, не выявленные у наблюдавшихся нами пациентов, были ассоциированы с тяжелым коклюшем у 100 % и 75 % детей соответственно [9].

В нашем исследовании тяжелый коклюш регистрировали у 54,5 % детей первого года жизни с сиквенс-типом возбудителя 312 и у 42,9 % – с 322. Пациентам, от которых выделяли штаммы сиквенс-типа 312, в сравнении с сиквенс-типом 322, в 3 раза чаще, чем при генотипе 322, требовалась госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (7 против 2), также у них в три раза чаще регистрировали апноэ (6 против 2).

Одним из проявлений системного действия коклюшного токсина является лейкоцитоз, уровень которого важно учитывать в диагностике тяжелых форм коклюша при наличии определяющих клинических критериев (частота и характер приступов кашля, признаки гипоксии: цианоз лица на фоне кашля или в покое, нарушение самочувствия, изменение частоты сердечных сокращений – тахи- или брадикардия, судороги, нарушения ритма дыхания) [28, 30]. Тяжелые формы коклюша, а также выраженность лабораторных изменений достоверно чаще наблюдаются у детей первого года жизни [1]. В связи с этим, в дальнейшую статистическую обработку данных была включена только указанная возрастная группа. Проведенный анализ не выявил достоверных различий среди показателей клинического анализа крови в зависимости от выявленных сиквенс-типов (табл. 2).

Анализ антибиотикочувствительности штаммов *B. pertussis*, в зависимости от их сиквенс-типа, показал одинаковую чувствительность к антибактериальным препаратам.

Таким образом, установленные изменения микробиологических свойств *B. pertussis* в период подъема заболеваемости 2023–2024 гг. не сопровождались существенными различиями по степени тяжести (тяжелый коклюш у 54,5% детей с сиквенс-типом 312 и у 42,9 % детей с сиквенс-типом 322), не имели достоверных различий по гематологическим показателям и не отличались по чувствительности к антибактериальным препаратам.

Выводы, сделанные нами на основе изучения микробиологических свойств возбудителя коклюша, подтверждаются наблюдениями за 508 детьми в возрасте от 0 до 17 лет, больными коклюшем, получавшими лечение в инфекционной клинической больнице №1 Департамента здраво-

охранения Москвы (ГБУЗ ИКБ №1 ДЗМ) в 2023 году. Авторы убедительно показали отсутствие существенного увеличения относительного количества тяжелых форм болезни в различных возрастных группах детей, несмотря на значительное повышение уровня госпитализации больных всех возрастных групп, особенно в возрасте первого года жизни ($40,7 \pm 2,0\%$) [29]. Тяжелая степень тяжести коклюша диагностирована у $8,2 \pm 1,2\%$ больных, при этом у детей в возрасте до 1 года – у $17,5 \pm 2,4\%$ [29]. Представленные данные сопоставимы с ранее описанными нами в допандемическом периоде 2015–2017 гг. в детской городской клинической больнице №5 г. им. Н.Ф. Филатова г. Санкт-Петербурга, в которой было пролечено 545 больных коклюшем, из которых пациенты первого года жизни составили 53,9 %. 10,3 % детей переносили коклюш в тяжелой форме; в группе детей первого года жизни тяжелый коклюш регистрировали у 16,7 % больных [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выделенные в Санкт-Петербурге в период эпидемического подъема заболеваемости 2023–2024 годов штаммы *B. pertussis* относились к описанным ранее и выявлявшимся более 15 лет в РФ и других регионах мира сиквенс-типам: 232 (по MAST1), 312 и 322 (по MAST2). Проведенные в допандемический период исследования (в частности, 2009–2012 гг., г. Москва) демонстрируют большее разнообразие сиквенс-типов: по MAST1 – 232, 332, 932; по MAST2 – 312, 322, 319, 329. Авторам удалось установить взаимосвязь отдельных сиквенс-типов: 932 по MAST1 и 322, 329, 319 по MAST2 – с большей частотой тяжелых форм коклюша. Наш анализ показал равномерное распределение по тяжести пациентов первого года жизни вне зависимости от генотипа выделенного возбудителя. В пользу этого также свидетельствует отсутствие достоверных различий между медианами количества лейкоцитов крови больных коклюшем детей первого года жизни, у которых эти показатели наиболее часто ассоциируют с тяжестью заболевания, особенно у детей первого года жизни.

Исследование методом полногеномного секвенирования ДНК возбудителей коклюша позволило не только охарактеризовать аллельный профиль современных штаммов *B. pertussis*, выделенных в Санкт-Петербурге в период 2023–2024 годов, но и сопоставить их со штаммами, описанными в ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского в период 2016–2020 годов, а также продемонстрировать различия с вакциинными штаммами по аллелю гена коклюшного токсина *ptxC* и пертактина. Устойчивых к макролидам штаммов выявлено не было. Выделенные

Таблица 2
Сравнительная характеристика лабораторных показателей госпитализированных детей первого года жизни с коклюшем в зависимости от сиквенс-типа (n=23)

Показатели	Сиквенс-тип 312 Ме (Q1-Q3)	Сиквенс-тип 322 Ме (Q1-Q3)	Уровень р
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	21,8 (12,5 – 26,9)	17,8 (12,0 – 31,6)	0,89
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	446 (380 – 562)	463 (439 – 523)	0,72
Тромбокрит, %	0,429 (0,350 – 0,480)	0,410 (0,321 – 0,419)	0,42
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	12,3 (8,1 – 17,7)	12,6 (8,2 – 25,7)	0,62
Лимфоциты, %	71 (60 – 81)	73 (69 – 80)	0,56
СОЭ, мм/ч	4 (3 – 10)	4 (3 – 19)	0,56

в нашем исследовании в Санкт-Петербурге штаммы сиквенс-типов по MAST2 312 и 322 отличались между собой только по аллелям гена фимбрий: 312 – *fim3-1*, 322 – *fim3-2*. Различий в чувствительности к антибиотикам у штаммов сиквенс-типов 312 и 322 не установлено. Полногеномное секвенирование позволило описать дополнительные гены вирулентности, ранее не описанные в РФ и не выявляемые посредством MAST: аллели генов коклюшного токсина (*ptxD*, *ptxE*), а также филаментозного гемагглютинина (*shaB*).

Полное исследование белкового спектра *B. pertussis*, изучение протеомных профилей циркулирующих штаммов позволит усовершенствовать диагностику коклюша методом MALDI-TOF масс-спектрометрии.

Сопоставление вакциновых и циркулирующих штаммов *B. pertussis* демонстрирует важность учета эволюционной биологии возбудителя при разработке новых вакцин, что требует постоянного мониторинга вследствие антигенного дрейфа возбудителя коклюша и его территориальных различий.



ЛИТЕРАТУРА (пп. 3, 6-7, 11-12, 14-19, 22, 26-28, 30 см.)

REFERENCES

1. Babachenko I.V., Xarit S.M., Kurova N.N., Tseneva G.Ya. Whooping cough in children. Moscow: Kommentarij, 2014. (in Russian)
2. Popova O.P., Gorelov A.V. Modern aspects of whooping cough in children. Moscow: GEOTAR-Media, 2017. (in Russian)
3. Kurova N., Njamkepo E., Brun D., Tseneva G., Guiso N. Monitoring of *Bordetella* isolates circulating in Saint Petersburg, Russia between 2001 and 2009. *Res Microbiol.* 2010; 161(10): 810-815.
4. Filaeva N.A., Babachenko I.V., Kurova N.N. The impact of the COVID-19 pandemic on the epidemiology of whooping cough (obzor literatury). *Jurnal infektologii.* 17 (1): 15-25. DOI: 10.22625/2072-6732-2025-17-1-15-25. (in Russian)
5. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya nasele-niya v Rossiyiskoy Federatsii v 2024 godu: Gosudarstvennyy doklad. Moskva: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelye i blagopoluchiya cheloveka. 2024; 364. Available at: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=27779 (in Russian)
6. Mi Y-M, Deng J-K, Zhang T, et al. Expert consensus for pertussis in children: new concepts in diagnosis and treatment. *World Journal of Pediatrics;* published online: 14 Nov.2024. <https://doi.org/10.1007/s12519-024-00848-5>.
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Increase of pertussis cases in the EU/EEA, 8 May 2024 Stockholm: ECDC; 2024. © European Centre for Disease Prevention and Control, Stockholm, 2024. Catalogue number: TQ-02-24-500-EN-N, ISBN: 978-92-9498-717-4, DOI: 10.2900/831122.
8. Babachenko I.V., Kurova N.N., Tseneva G.Ya. Pertussis infection amid antigenic drifting of *Bordetella* pertussis. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2006; 5 (6): 24-7. (in Russian)
9. Popova O.P., Borisova O.Yu., Petrova M.S., Gracheva N.M., Abramova E.N., Pimenova A.S. et al. Clinical and microbiological comparisons in whooping cough in children under modern conditions. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni.* 2014; 19 (5): 13-18. (in Russian)
10. Babachenko I.V., Nesterova Yu.V., Chernyshova Yu.Yu., Karasev V.V., Pochinyayeva L.M., Kalisnikova E.L. Clinical-epidemiological aspects of whooping cough in children in conditions of mass vaccination prophylactics. *Jurnal infektologii.* 2019; 11 (2): 88-96. (in Russian)
11. Fu P, Yan G, Li Y, et al. Pertussis upsurge, age shift and vaccine escape post-COVID-19 caused by ptxP3 macrolide-resistant *Bordetella* pertussis MT28 clone in China. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30(11):1439-1446. doi:10.1016/j.cmi.2024.08.016.
12. Lefrancq N, Bouchez V, Fernandes N, et al. Global spatial dynamics and vaccine-induced fitness changes of *Bordetella pertussis*. *Sci Transl Med.* 2022; 14(642): eabn3253.
13. Bazhanova I. G., Britsina M. V., Mertsalova N. U., Ozeretskovskaya M. N. Genetic variability of *Bordetella pertussis* and its role in vaccine prevention of pertussis. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2019; 4: 98-105. (in Russian)
14. Borisova O.Yu., Andrievskaya I.Yu., Pimenova A.S. et al. Genotypic characteristics of *Bordetella pertussis*, candidate strains for production of pertussis component of vaccines (Statement I). *BULLETIN OF RSMU 2,* 2024. Available at: VESTNIKRGMU.RU/ DOI: 10.24075/rbsmu.2024.017. Published online: 30.04.2024. (in Russian)
15. Lecorvaisier F. Impact de la vaccination sur l'évolution de *Bordetella pertussis* [Impact of vaccination on the evolution of *Bordetella pertussis*]. *Med Sci (Paris).* 2024; 40(2): 161-166.
16. Ivaska L, Barkoff AM, Mertsola J, He Q. Macrolide Resistance in *Bordetella pertussis*: Current Situation and Future Challenges. *Antibiotics (Basel).* 2022; 11(11):1570.
17. Kamachi K, Yao SM, Chiang CS, Koide K, Otsuka N, Shibayama K. Rapid and simple SNP genotyping for *Bordetella pertussis* epidemic strain MT27 based on a multiplexed single-base extension assay. *Sci Rep.* 2021; 11: 4823.
18. Bartkus J.M., Juni B.A., Ehresmann K. et al. Identification of a mutation associated with erythromycin resistance in *Bordetella pertussis*: implications for surveillance of antimicrobial resistance. *Journal of Clinical Microbiology.* 2003; 41 (3): 1167-1172.
19. Payne M, Xu Z, Hu D, et al. Genomic epidemiology and multilevel genome typing of *Bordetella pertussis*. *Emerg Microbes Infect.*



REFERENCES

- 2023;12(2): 2239945.
20. Borisova I. E., Selezneva T.S. S. Antigenic drift of the pertussis microbe. *Epidemiologiya i vaktsinoprophylaktika*. 2008; 1(38): 39-44. (in Russian)
21. Vidmanova M.V., Zhestkov A.V., Lyamin A.V., Ismatullin D.D., Shestikov E.Yu., Reshetnikova V.P. Impact of nutrient medium composition on protein profiling of *Bordetella* spp. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2024; 26 (4): 514-521. (in Russian)
22. Fry N.K., Duncan J., Vaghji L., et al. Antimicrobial susceptibility testing of historical and recent clinical isolates of *Bordetella* pertussis in the United Kingdom using the Etest method. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2010; 29 (9): 1183-1185.
23. Jakubov V., Zavadilova J., Fabianova K., Urbaskova P. Trends in the minimum inhibitory concentrations of erythromycin, clarithromycin, azithromycin, ciprofloxacin, and trimethoprim / sulfamethoxazole for strains of *Bordetella* pertussis isolated in the Czech Republic in 1967-2015. *Central European Journal of Public Health*. 2017; 25 (4): 282-286.
24. Borisova O.Yu., Aleshkin A.V., Ivashinnikova G. A., Donskikh E.E., Postnikova E.A., Alyeshkin V.A. Susceptibility of *Bordetella* pertussis strains to antibacterial preparations. *Detskie infektsii*. 2013; 12(2): 46-50. (in Russian)
25. Pimenova A. S., Gadua N. T., Andrievskaya I. Yu., Borisova O.Yu., Petrova M.S., Borisova A.B. Antimicrobial Susceptibility Testing to Erythromycin and Azithromycin of Clinical Isolates of *Bordetella* pertussis Circulating in Russia. *Epidemiologiya i Vaktsinoprophylaktika*. 2024;23(3):27-37. (in Russian)
26. Bart M.J., Harris S.R., Advani A., Arakawa Y., Bottero D., Bouchez V. et al. Global population structure and evolution of *Bordetella* pertussis and their relationship with vaccination. *mBio*. 2014; 5 (2): e01074.
27. Dorji D., Mooi F., Yantorno O. et al. *Bordetella pertussis* virulence factors in the continuing evolution of whooping cough vaccines for improved performance. *Med Microbiol Immunol* 2018; 207: 3-26.
28. Liu C., Yang L., Cheng Y., Xu H., Xu F. Risk factors associated with death in infants <120 days old with severe pertussis: a case-control study. *BMC Infect Dis*. 2020; 20(1): 852.
29. Petrova M.S., Tyurin I.N., Borisova A.B., Borisova O.Yu., Leontieva N.I., Antipyat N.A. et al. Clinical characteristics of pertussis during the period of rising incidence. *Zhurnal infektologii*. 2025;17(1):53-59. (in Russian)
30. Huang R., Zheng R., Fu S., Li Z.J. Epidemiology of Pertussis and the Screening Value of WBC and Lymphocyte Percentage. *Int J Gen Med*. 2024;17: 5443-5452.

реклама

КОЛЛАГЕН АРТРО

ЭКОлаб

Коллаген Артро ЭКОлаб



Содействует уменьшению ощущения дискомфорта в области суставов

Поддерживает подвижность костей и суставов

Благотворно влияет на состояние опорно-двигательного аппарата

Способствует укреплению костей и улучшению суставов

покупайте на маркетплейсах

100 мл

АО «ЭКОлаб»
142530, Московская обл., г.о. Павлово-Посадский, д. Электротехника, д. 1
ИНН 5035025076, ОГРН 1035007106958

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

РЕКЛАМА

ЖЕЛЕЗО ХЕЛАТ+ ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА+ B12

Улучшает концентрацию внимания и память

Способствует борьбе со стрессом

Улучшает самочувствие

покупайте на маркетплейсах

120 капсул
в одной упаковке

ГЕМОГЛОБИН В НОРМЕ ЭНЕРГИЯ И АКТИВНОСТЬ



ЖЕЛЕЗО ХЕЛАТ +
ФОЛИЕВАЯ КИСЛОТА +
В12 ЭКОЛАБ

Fe

120 капсул

АО «ЭКОлаб»
142530, Московская обл., г.о. Павлово-Посадский, д. Электротехника, д. 1
ИНН 5035007106958

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ