

ВЫЯВЛЕНИЕ *BORDETELLA HOLMESII* СРЕДИ БОЛЬНЫХ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В СТАЦИОНАР С ПОДОЗРЕНИЕМ НА КОКЛЮШ ИЛИ КОКЛЮШЕПОДОБНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Н.Т. Гадуа¹, А.Б. Борисова^{1,2}, А.С. Пименова¹, О.Ю. Борисова^{1,2}, М.С. Петрова¹, О.В. Шамшева², С.С. Афанасьев¹, Л.И. Кафарская², Е.В. Власов³, М.С. Афанасьев⁴, А.В. Алешкин¹, С.В. Бунин³, В.А. Алешкин¹

¹Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, Москва, Россия

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

³Инфекционная клиническая больница № 1, Москва, Россия

⁴Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

Identification of *Bordetella holmesii* among the patients hospitalized with suspicion of pertussis and pertussis-like illnesses

N.T. Gadua¹, A.B. Borisova^{1,2}, A.S. Pimenova¹, O.Yu. Borisova^{1,2}, M.S. Petrova¹, O.V. Shamsheva², S.S. Afanas'ev¹, L.I. Kafarskaya², E.V. Vlasov³, M.S. Afanas'ev⁴, A.V. Aleshkin¹, S.V. Bunin³, V.A. Aleshkin¹

¹Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky, Moscow, Russia

²Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Infectious diseases clinical hospital № 1, Moscow, Russia

⁴First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Резюме

Цель: выявить и оценить распространенность *B. holmesii* среди больных, госпитализированных в стационар с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания.

Материалы и методы. Исследовано 424 пробы клинического материала от больных с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу № 1 в 2017–2018 гг. Выявление фрагментов генома бордетелл осуществляли в ПЦР-РВ с «АмплиСенс® *Bordetella multi-FL*». Для идентификации фрагментов генома *B. holmesii* использовали ПЦР-РВ с праймерами IS481, IS1001 и hIS1001.

Результаты. В исследование включено 424 пациента, из них 57,6% детей до 1 года, 42,3% детей старше 1 года и 2,6% взрослых. При использовании тест-системы обнаружено 60,4% образцов, содержащих ДНК *B. pertussis*; 1,9% образцов – ДНК *B. parapertussis*; в 34,9% образцов получен отрицательный и в 2,8% – сомнительный результаты. Исследование 424 образцов в ПЦР-РВ с помощью IS481, IS1001 и hIS1001 праймеров показало, что 61,1% образцов содержали ДНК *B. pertussis*; 0,7% образцов – ДНК *B. parapertussis* и 3,8% образцов – ДНК *B. holmesii*. В 143 образцах результат был отрицательным. Из 16 ДНК *B. holmesii*, 9 образцов ранее были отрицательными, в 2 образцах – сомнительный результат и 1 образец был ранее идентифицирован как ДНК *B. parapertussis*, в 4 образцах обнаружена ДНК *B. pertussis* и *B. holmesii*.

Заключение. Исследование свидетельствует о циркуляции *B. holmesii* на территории России, что под-

Abstract

Purpose. To reveal and estimate prevalence of *B. holmesii* among the patients hospitalized with suspicion pertussis and pertussis-like illnesses.

Materials and methods. 424 clinical samples received from patients with of pertussis and pertussis-like illnesses in GBUZ IKB № 1 DZM in 2017–2018 are investigated. Identification of fragments of a genome of *Bordetella* was carried out in PCR-RT with "Amplisens® *Bordetella multi-FL*". For identification of fragments of a genome of *B. holmesii* used PCR-RT with primers of IS481, IS1001 and hIS1001.

Results. The research included 424 patients, from them 56,1% of children aged till 1 year, 41,3% of children – are more senior than 1 year and 2,6% of adults. When using test system 60,4% of the samples containing DNA of *B. pertussis* are revealed; 1,9% of samples – DNA of *B. parapertussis*; in 34,9% of samples it is received negative and in 2,8% – doubtful results. The research of 424 samples in PCR-RT by means of IS481, IS1001 and hIS1001 primers showed that 61,1% of samples contained DNA of *B. pertussis*; 0,7% of samples – DNA of *B. parapertussis* and 3,8% of samples – DNA of *B. holmesii*. In 143 samples the result was negative. From 16 DNA of *B. holmesii* – positive samples, 9 samples were negative in test system earlier, in 2 samples – the doubtful result, 1 sample was earlier identified as DNA of *B. parapertussis* and in 4 samples DNA of *B. pertussis* and *B. holmesii* are found.

Conclusion. The research demonstrates circulation of *B. holmesii* in the territory of Russia that is confirmed by identification of positive samples in 3,8% of cases among the sick children and adults hospitalized in a hospital with suspi-

тверждается выявлением положительных образцов в 3,8% случаев среди больных детей и взрослых, госпитализированных в стационар с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания. Для повышения эффективности лабораторного подтверждения клинического диагноза коклюша и коклюшеподобных заболеваний рекомендуется совершенствовать генодиагностику коклюшной инфекции с учетом идентификации ДНК *B. holmesii*.

Ключевые слова: коклюш, *B. pertussis*, *B. holmesii*, ПЦР-РТ, пациенты, возраст.

Введение

Коклюш — воздушно-капельная инфекция, вызываемая бактериями *Bordetella pertussis* и сопровождающаяся характерным клиническим течением со спазматическим кашлем. Это инфекционное заболевание может тяжело протекать у детей раннего возраста и иметь затяжное течение у взрослых [1–4]. Самым эффективным методом профилактики и контроля за коклюшем является массовая (или поголовная) иммунизация детского населения, однако количество случаев коклюша в странах с высоким уровнем охвата профилактическими прививками с каждым годом увеличивается (<http://www.who.int/immunization/diseases/pertussis/en/>).

Известно, что к роду *Bordetella* относятся и другие виды, которые могут вызывать коклюшеподобные заболевания [1]. К таким видам относятся *Bordetella parapertussis*, которая вызывает заболевание, по клинической картине сходное с коклюшем, но протекающее в легкой форме и реже вызывающее развитие осложнений, а также *Bordetella bronchiseptica*, являющаяся причиной заболевания, протекающего с поражением респираторного тракта с клиникой ОРВИ с приступами сухого кашля, усиливающегося перед сном.

В последние годы в зарубежной литературе появилось значительное количество публикаций, свидетельствующих об увеличении циркуляции среди населения штаммов *B. holmesii* [5–18].

B. holmesii является мелкой грам-отрицательной палочкой, которая впервые была выделена в лаборатории Центра по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) в 1995 г. Этот микроорганизм является медленно растущим строгим аэробом [19]. Изначально выделение *B. holmesii* ассоциировалось с септициемией, эндокардитом, пневмонией чаще у иммунокомпрометированных лиц (пациенты со спленэктомией, серповидноклеточной анемией) [20]. Первый случай выделения *B. holmesii* у пациента с коклюшеподобным заболеванием описан в 1999 г. [15], и до настоящего времени число случаев выделения этого возбудителя у пациентов

с коклюшеподобными симптомами значительно возросло.

Key words: whooping cough, *B. pertussis*, *B. holmesii*, PCR-RT, patients, age.

с коклюшеподобными симптомами значительно возросло.

За последние пять лет случаи коклюшеподобного заболевания, этиологическим агентом которых была *B. holmesii*, зарегистрированы на территории Австралии, Северной и Южной Америки, Азии, Африки и Европы [5–18]. Так, у 20% взрослых и подростков, проживающих во Франции, коклюшеподобное заболевание вызвано инфицированием *B. holmesii* [8]. Наибольшее число заболевших зарегистрировано в 2010 г. в США, штат Огайо [5], где примерно у трети обследованных взрослых и детей от 11 до 18 лет выделена *B. holmesii*. В Испании у пациентов с лабораторно подтвержденным коклюшем в течение 2013–2016 гг. [14] обнаружено 4,1% респираторных образцов, которые были положительными на *B. holmesii*, причем количество положительных случаев заражения *B. holmesii* удвоилось с 3,9% в 2015 г. до 8,8% в 2016 г. В Марокко описаны случаи выделения *B. holmesii* в семейных очагах у младенцев и их матерей, в Японии — у детей, посещающих одно образовательное учреждение, что свидетельствует о возможности высокого риска передачи возбудителя от человека к человеку [6, 17]. В некоторых странах, например Нидерландах, ранее *B. holmesii* не выделялась, в то время как в последних данных также зарегистрирована циркуляция этого возбудителя [12]. В то же время при проведении аналогичных исследований в Финляндии и Дании в клиническом материале от пациентов с коклюшеподобными симптомами *B. holmesii* не выделялась [21]. По мнению зарубежных авторов, респираторная инфекция, связанная с *B. holmesii*, часто ошибочно идентифицируется как коклюш с выделением *B. pertussis*. Однако, несмотря на то, что не сообщалось о смертельных случаях заболевания *B. holmesii*, инвазивные инфекции, связанные с этим возбудителем, могут вызывать существенную патологию даже у ранее здоровых людей [13, 15, 20, 22].

Bordetella spp. можно идентифицировать с помощью бактериологического и молекулярно-генетического методов [23]. В бактериологическом методе при выделении культуры бордетелл широко используется цефалексин, который добавляется

в питательную среду с целью ингибирования сопутствующей флоры. Однако было показано, что цефалексин оказывает ингибирующее действие на рост *B. holmesii*, что, возможно, объясняет, почему большинство лабораторий не могли идентифицировать *B. holmesii* в образцах пациентов до 2000 г. [24]. Последующие исследования показали, что в культуральную среду вместо цефалексина предпочтительно добавление метициллина или оксациллина [25]. Однако, наряду с этим, большое количество трудностей возникают на преаналитическом этапе взятия и доставки патологического материала на коклюш. Поэтому, по мнению зарубежных исследователей, несомненно приоритетным направлением в совершенствовании диагностики инфекции, вызванной представителями рода *Bordetella*, является разработка амплификационных технологий, в том числе в реальном времени.

Однако трудности диагностики инфекции, вызванной *B. holmesii*, связаны и с наличием близкородственных геномов между *B. holmesii* и *B. pertussis*, и, как результат, случаи, вызванные *B. holmesii*, докладываются как *B. pertussis*-положительные [7, 11, 13, 14, 18]. Согласно данным секвенирования, геном *B. holmesii* содержит гены, кодирующие факторы вирулентности, аналогичные факторам *B. pertussis* [26]. Большинство ПЦР-тестов основаны на обнаружении последовательностей вставки (IS), присутствующих в нескольких копиях на один геном, что повышает чувствительность ПЦР-тестов. Вставка *IS481* является мишенью для обнаружения *B. pertussis* и присутствует в большом количестве (50–200) копий в его геноме. Тем не менее, *IS481* не является специфической мишенью для *B. pertussis*, потому что он также встречается и у других видов *Bordetella*, включая *B. holmesii*, у которого он представлен 8–10 копиями, что может приводить к недооценке этого патогена в диагностических исследованиях [27, 28]. Поэтому для идентификации *B. pertussis* могут использоваться последовательности *IS481* и промотора гена коклюшного токсина, для *B. parapertussis* – *IS1001* и для *B. holmesii* – *hIS1001* [5, 11, 13, 14, 23]. Ретроспективное исследование 177 образцов с использованием ПЦР в реальном времени показало, что ДНК *B. holmesii* была обнаружена у 20,3% образцов, собранных у подростков и взрослых [5, 8].

Из 24 европейских лабораторий, проводивших скрининговые исследования на выявление *B. holmesii*, лишь одна лаборатория смогла идентифицировать данный патоген [24, 29]. Однако, например, в США количество лабораторий, корректно идентифицирующих *B. holmesii*, постепенно увеличивается с 5% до 75% с 2012 г. по 2015 г. [23]. В других странах количество таких лабораторий растет значительно медленнее – 9% в европейских странах и 7% в Австралии [11]. Регистрируются

также случаи ко-инфекции при сочетанном выделении двух возбудителей – *B. holmesii* и *B. pertussis*, что приводит к усилению тяжести заболевания [5, 9, 10, 14, 16]. Случаи распространенности ко-инфекции, обусловленной выделением двух возбудителей – *B. pertussis* и *B. holmesii*, отмечаются в Румынии, США, Чили и Аргентине. В настоящее время отсутствуют данные о распространенности *B. holmesii* на территории России.

Цель исследования – выявить и оценить распространенность *B. holmesii* среди больных, госпитализированных в стационар с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания.

Материалы и методы

Исследовано 424 пробы клинического материала, полученных от больных с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания, госпитализированных в Инфекционную клиническую больницу № 1 (ИКБ № 1) в течение 2017–2018 гг.

Клинический материал от больных брали двумя сухими стерильными одноразовыми зондами-тампонами (СОРАН, Италия) с задней стенки ротоглотки. Доставку и подготовку биологического материала к исследованию осуществляли в соответствии с методическими рекомендациями МР 3.1.2.0072-13 «Диагностика коклюша и паракоклюша».

Экстракцию ДНК из клинического материала осуществляли с помощью коммерческого набора «РИБО-преп» (ООО «НекстБио», Москва). Выделенная из клинических образцов ДНК хранилась при – 20°C.

Выявление и дифференциацию специфических фрагментов генома возбудителей коклюша, паракоклюша и бронхисептикоза в клиническом материале осуществляли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации с использованием набора реагентов «АмплиСенс® *Bordetella* multi-FL» / «ПЦР-комплект» вариант FRT-100 F (ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва) в соответствии с инструкцией по его применению.

Для идентификации фрагментов генома *B. holmesii* использовали ПЦР в режиме реального времени с праймерами, фланкирующими области *IS481*, *IS1001* и *hIS1001*, согласно опубликованным последовательностям [11, 13]. Праймеры были синтезированы в ЗАО «Евроген» (Москва, Россия) (<http://evrogen.ru/>). Реакционная смесь в объеме содержала Platinum Quantitative PRC SuperMix-UDG (Invitrogen, Lifetechnology, США). ПЦР в режиме реального времени проведена согласно опубликованным протоколам [11, 13]. Амплификацию и интерпретацию результатов проводили с помощью прибора Rotor-Gene Q 5 plex HRM (QIAGEN

GmbH, Германия). Интерпретацию результатов проводили путем оценки по кривым накопления флуоресцентного сигнала по каждому из заданных для образцов каналов – Green (FAM), Yellow (HEX), Red (Cy5). При наличии положительных сигналов по каналам Green (FAM) и Red (Cy5) так же, как и у контрольного образца ДНК *B. holmesii* ATCC 51541, данные образцы идентифицировались как образцы, содержащие ДНК *B. holmesii*; при наличии положительного сигнала по каналу Yellow (HEX), так же, как и у контрольного образца ДНК *B. parapertussis* 386, такие образцы идентифицировались как образцы, содержащие ДНК *B. parapertussis*; при наличии положительного сигнала по каналу Red (Cy5), так же, как и у контрольного образца ДНК *B. pertussis* № 143, такие образцы идентифицировались как образцы, содержащие ДНК *B. pertussis*.

Результаты и обсуждение

Проведенное обследование показало, что среди 424 больных с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания 413 (97,4%) составили дети и только 11 (2,6%) – взрослые. Из 413 детей большинство были в возрасте до 1 года (57,6%), в том числе от 0 до 3 мес. – 98 (23,7%), 4–6 мес. – 65 (15,7%), 7–12 мес. – 75 (18,2%). Детей старше 1 года было 175 (42,3%), в том числе 1 год 1 мес. – 3 лет – 98 (23,7%), 4–7 лет – 25 (6,1%), 8–12 лет – 20 (4,8%), старше 12 лет – 32 (7,7%).

Диагноз коклюша устанавливался на основании характерной клинической картины, данных лабораторного обследования и оценки эпидемиологической ситуации в окружении больного.

При использовании коммерческой тест-системы «АмплиСенс® Bordetella multi-FL» обнаружено 256 (60,4%) образцов, содержащих ДНК *B. pertussis*; 8 (1,9%) образцов, содержащих ДНК *B. parapertussis*; и 0 образцов, содержащих ДНК *B. bronchiseptica*. В 148 (34,9%) образцах получен отрицательный результат и в 12 (2,8%) образцах – сомнительный результат.

Среди образцов, содержащих ДНК *B. pertussis* (рис.), больше всего положительных образцов обнаружено у детей возрасте до 1 года – 166 (64,8%), в том числе 64 (38,5%) – у детей 0–3 мес., 48 (28,9%) – у де-

тей 4–6 мес. и 54 (32,6%) – у детей 7–12 мес. У детей старше 1 года положительных образцов обнаружено у 86 (33,6%) человек, в том числе 57 (66,3%) – у детей 1 года 1 мес. – 3 лет, 13 (15,1%) – у детей 4–7 лет, 10 (11,6%) – у детей 8–12 лет и 6 (7%) – у детей старше 12 лет. В образцах, полученных от взрослых, в 4 (1,6%) случаях обнаружена ДНК *B. pertussis*.

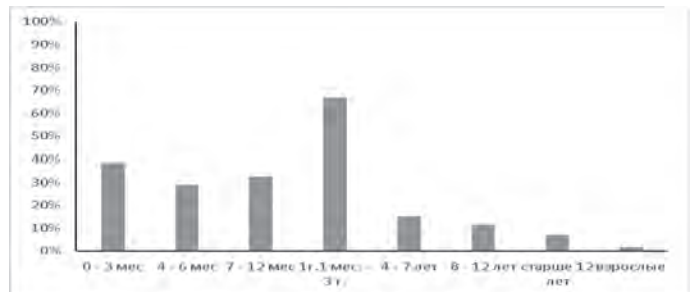


Рис. Выявление ДНК *B. pertussis* в клинических образцах у больных разных возрастных групп

Среди образцов, содержащих ДНК *B. parapertussis*, 3 положительных образца обнаружено у детей 4–7 лет и по одному положительному образцу – у детей 0–3 мес., 4–6 мес., 7–12 мес., 1 года 1 мес. – 3 лет и 8–12 лет.

В связи с появлением многочисленных данных о выделении *B. holmesii* у пациентов с коклюшеподобными заболеваниями ДНК, выделенная из клинического материала пациентов, была изучена с помощью ПЦР-РВ с праймерами, фланкирующими области IS481, IS1001 и hIS1001 [11, 13]. Исследование 424 клинических образцов в ПЦР-РВ с помощью этих праймеров показало, что 259 (61,1%) образцов содержали ДНК *B. pertussis*; 3 (0,7%) образца – ДНК *B. parapertussis* и 16 (3,8%) образцов – ДНК *B. holmesii*. В 150 клинических образцах результат был отрицательным (табл.).

Как видно из данных таблицы, сопоставление результатов, полученных с помощью коммерческой тест-системы «АмплиСенс® Bordetella multi-FL» и ПЦР-РВ с праймерами IS481, IS1001, hIS1001, показало, что во всех 256 образцах, которые ранее были идентифицированы как содержащие ДНК *B. pertussis*, нами с помощью набора праймеров также была обнаружена ДНК этого микроорганиз-

Таблица

Результаты исследования клинического материала, полученного при обследовании больных с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания

Используемые варианты ПЦР-РВ	Результат исследования				
	ДНК <i>B. pertussis</i>	ДНК <i>B. parapertussis</i>	ДНК <i>B. holmesii</i>	Отрицательный	Сомнительный
«АмплиСенс® Bordetella multi-FL»	256 (60,4%)	8 (1,9%)	Не включено в тест-систему	148 (34,9%)	12 (12,8%)
ПЦР-РВ с праймерами IS481, IS1001, hIS1001	259 (61,1%)	3 (0,7%)	16 (3,8%)	150 (35,4%)	–

ма. Вместе с тем, дополнительно были еще идентифицированы 3 образца, также содержащие ДНК *B. pertussis*, в которых ранее был получен сомнительный результат.

Из 16 положительных образцов на ДНК *B. holmesii*, идентифицированных с помощью набора праймеров, 9 образцов ранее были отрицательными в тест-системе, в 2 образцах был получен сомнительный результат и 1 образец был ранее идентифицирован как содержащий ДНК *B. parapertussis*. В 4 образцах обнаружена ДНК двух микроорганизмов — *B. pertussis* и *B. holmesii*, причем эти образцы в тест-системе также дали положительный результат на ДНК *B. pertussis*.

Образцы, содержащие ДНК *B. holmesii*, обнаружены у больных, обследованных с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания, различных возрастных групп. Так, 7 (43,8%) образцов обнаружено у детей в возрасте 0–3 мес., 4 (25%) образца — у детей 1 года 1 мес. — 3 лет, 2 (12,5%) образца — у детей 11 лет, 1 (6,2%) образец у ребенка 15 лет и 2 (12,5%) образца обнаружены у взрослых.

Среди 12 ДНК образцов, в которых с помощью тест-системы был получен сомнительный результат, в 3 образцах обнаружена ДНК *B. pertussis*, в 2 образцах — ДНК *B. holmesii* и в 7 образцах получен отрицательный результат. Среди 8 образцов, которые в тест-системе были идентифицированы как содержащие ДНК *B. parapertussis*, в 3 случаях результат подтвердился, в 4 образцах получен отрицательный результат и в 1 образце обнаружена ДНК *B. holmesii*.

Полученные нами результаты показали, что распространенность *B. holmesii* в клинических образцах, исследованных с помощью ПЦР-РВ с праймерами IS481, IS1001, hIS1001, от больных с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания составила 3,8% и может отмечаться как у детей различных возрастных групп, так и у взрослых. Нами также установлена возможность наличия ко-инфекции, обусловленной выделением двух возбудителей, — *B. pertussis* и *B. holmesii*. Обращает на себя внимание тот факт, что все обследованные нами пациенты были госпитализированы в стационар с подозрением на коклюш и коклюшеподобное заболевание. Учитывая, что при легкой форме коклюша пациенты не госпитализируются в стационар и остаются на амбулаторном лечении, встает вопрос об оценке распространенности *B. holmesii* среди длительно кашляющих больных.

Исследования, которые стали интенсивно проводиться в различных странах мира в направлении изучения как микробиологии *B. holmesii*, ее диагностики, так и описания клинической картины, лечения и профилактики, свидетельствуют о не-

обходимости усиления внимания к этому микроорганизму как возбудителю коклюшеподобного заболевания. В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по лечению респираторных инфекций, связанных с коклюшем, вызванных *B. holmesii*. Так, по данным зарубежных исследователей, противомикробное лечение этой инфекции малоэффективно, поскольку восприимчивость *B. holmesii* к макролидам и цефалоспорином третьего поколения оказалась ниже, чем ожидалось [15, 20, 21]. С другой стороны, никаких доказательств осложнений или рецидивов у пациентов после лечения азитромицином не наблюдалось [14, 21].

Также интересным представляются данные зарубежных исследователей о том, что в *B. holmesii* отсутствует большинство антигенов, присутствующих в бесклеточной коклюшной вакцине, или продуцируемые ею белки фенотипически отличаются от вакцинных [21]. На мышцах было показано, что как цельная (wP), так и бесклеточная (aP) коклюшные вакцины не обеспечивали защиту против *B. holmesii*. Хотя Т-клеточный иммунный ответ, индуцированный wP или aP, перекрестно реагировал с *B. holmesii*, антитела, индуцированные вакцинами, не смогли эффективно связываться с *B. holmesii* [30].

Таким образом, рост заболеваемости коклюшем в странах с высоким уровнем охвата профилактическими прививками может быть связан не только с низкой эффективностью коклюшной бесклеточной вакцины или ослаблением иммунитета, как сообщалось ранее, но и с появлением таких патогенов, как *B. holmesii* [23, 25, 29].

Заключение

Проведенное нами исследование свидетельствует о циркуляции *B. holmesii* на территории России, что подтверждается выявлением положительных образцов в 3,8% случаев среди больных детей и взрослых, госпитализированных в стационар с подозрением на коклюш и коклюшеподобные заболевания. Необходимо проведение исследований с целью оценки роли этого возбудителя в эпидемическом процессе коклюшной инфекции, что должно найти отражение в составлении соответствующих рекомендаций по вакцинопрофилактике. Для повышения эффективности лабораторного подтверждения клинического диагноза коклюша и коклюшеподобных заболеваний рекомендуется совершенствовать генодиагностику коклюшной инфекции с учетом идентификации ДНК *B. holmesii*.

Литература

1. Cherry JD, Pertussis and other Bordetella infections. In: Cherry JD, Demmler-Harrison G, Kaplan S., editors. Feigin and

- Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 8th ed.; 2013; ISBN: 9780323392822; <https://www.elsevier.com/books/feigin-and-cherrys-textbook-of-pediatric-infectious-diseases/unknown/978-0-323-39281-5>
2. Лобзин, Ю.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика коклюша у детей первых месяцев жизни / Ю.В. Лобзин [и др.] // *Детские инфекции*. — 2011. — № 10 (4). — С. 5–9. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17070355>
 3. Петрова, М.С. Коклюш у детей раннего возраста / М.С. Петрова [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 2012. — № 6. — С. 12–24. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18784227>
 4. Попова, О.П. Клинические особенности коклюша у взрослых. / О.П. Попова [и др.] // *Терапевтический архив*. — 2014. — № 86(11). — С. 78–81. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22880660>
 5. Rodgers L, Martin SW, Cohn A, et al. Epidemiologic and Laboratory Features of a Large Outbreak of Pertussis-Like Illnesses Associated With Circulating *Bordetella holmesii* and *Bordetella pertussis* — Ohio, 2010-2011. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56(3): 322-331. DOI: 10.1093/cid/cis888; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23087388>
 6. Kamiya H, Otsuka N, Ando Y, et al. Transmission of *Bordetella holmesii* during pertussis outbreak, Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18(7): 1166-1169. DOI: 10.3201/eid1807.120130; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22709586>
 7. Guthrie JL, Robertson AV, Tang P, et al. Novel duplex real-time PCR assay detects *Bordetella holmesii* in specimens from patients with pertussis-like symptoms in Ontario, Canada. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48: 1435-1437. DOI: 10.1128/JCM.02417-09; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20181919>
 8. Njamkepo E, Bonacorsi S, Debruyne M, et al. Significant finding of *Bordetella holmesii* DNA in nasopharyngeal samples from French patients with suspected pertussis. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49: 4347-4348. DOI: 10.1128/JCM.01272-11; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22012009>
 9. Bottero D, Griffith MM, Lara C, et al. *Bordetella holmesii* in children suspected of pertussis in Argentina. *Epidemiol. Infect.* 2013; 141: 714-717. DOI: 10.1017/S095026881200132X; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22874073>
 10. Miranda C, Porte L, Garcia P. *Bordetella holmesii* in nasopharyngeal samples from Chilean patients with suspected *Bordetella pertussis* infection. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50: 1505. DOI: 10.1128/JCM.06747-11; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22427606>
 11. Fong W, Timms V, Holmes N, et al. Detection and incidence of *Bordetella holmesii* in respiratory specimens from patients with pertussis-like symptoms in New South Wales, Australia. *Pathology.* 2018; 50: 322-326. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.10.014; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29455870>
 12. Mooi FR, Bruisten S, Linde I, et al. Characterization of *Bordetella holmesii* isolates from patients with pertussis-like illness in Netherlands. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2012; 64: 289-291. doi: 10.1111/j.1574-695X.2011.00911.x. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22098551>
 13. Lotfi MN, Nikbin VS, Nasiri O, et al. Molecular detection of *Bordetella holmesii* in two infants with pertussis-like syndrome: the first report from Iran. *Iranian Journal of Microbiology.* 2017; 9(4): 219-223. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lotfi+MN+2017>
 14. Mir-Cros A, Codina G, Martin-Gomez TM, et al. Emergence of *Bordetella holmesii* as a Causative Agent of Whooping Cough, Barcelona, Spain. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23 (11): 1856-1859. DOI: 10.3201/eid2311.170960; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29052540>
 15. Yih WK, Silva EA, Ida J, et al. *Bordetella holmesii*-Like Organisms Isolated from Massachusetts Patients with Pertussis — Like Symptoms, Boston, Massachusetts, USA. *Emerg. Infect. Dis.* 1999; 5(3): 441-443. DOI:10.3201/eid0503.990317; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10341183>
 16. Dinu S, Guillot S, Dragomirescu CC, et al. Whooping cough in south-East Romania: a 1-year study. *Diagn. Microbiol. Dis.* 2014; 78: 302-306. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.09.017; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355701>
 17. Katfy K, Guiso N, Diawara I, et al. Epidemiology of pertussis in Casablanca (Morocco): contribution of conventional and molecular diagnosis tools. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17: 348. DOI: 10.1186/s12879-017-2452-3; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28511667>
 18. Kamachi K, Yoshino S, Katsukawa C, et al. Laboratory-based surveillance of pertussis using multitarget real-time PCR in Japan: evidence for *Bordetella pertussis* infection in pre-teens and teens. *New Microbes New Infect.* 2015; 8:70-4. DOI: 10.1016/j.nmni.2015.10.001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27076914>
 19. Weyant RS, Hollis DG, Weaver RE, et al. *Bordetella holmesii* sp. nov., a new gram-negative species associated with septicemia. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33: 1-7. PMC227868; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7699023>
 20. Shepard CW, Daneshwar MI, Kaiser RM, et al. *Bordetella holmesii* bacteremia: A newly recognized clinical entity among asplenic patients. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: 799-804. DOI:10.1086/381888; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shepard+CW+2004>
 21. Antila M, He Q, De Jong C, et al. *Bordetella holmesii* DNA is not detected in nasopharyngeal swabs from Finnish and Dutch patients with suspected pertussis. *J. Med. Microbiol.* 2006; 55: 1043-1051. DOI:10.1099/jmm.0.46331-0 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849724>
 22. Pittet LF, Posfay-Barbe KM. *Bordetella holmesii*: Still Emerging and Elusive 20 Years On. *Microbiology Spectrum.* 2016 ;4(2): 1-12. DOI: 10.1128/microbiolspec.EI10-0003-2015; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27227292>
 23. Williams MM, Taylor TH, Jr., Warshauer DM, et al. Harmonization of *Bordetella pertussis* real-time PCR diagnostics in the United States in 2012. *J. Clin. Microbiol.* 2015; 53: 118-123. DOI: 10.1128/JCM.02368-14; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25355770>
 24. Mazengia E, Silva EA, Peppe JA, et al. Recovery of *Bordetella holmesii* from patients with pertussis-like symptoms: use of pulsed-field gel electrophoresis to characterize circulating strains. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38: 2330-2333. PMID:PMC86794; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mazengia+E+2000>
 25. Matoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin. Microbiol. Rev.* 2005; 18: 326-382 DOI:10.1128/CMR.18.2.326-382.2005; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15831828>
 26. Harvill ET, Goodfield LL, Ivanov Y, et al. Genome Sequences of Nine *Bordetella holmesii* Strains Isolated in the United States. *Genome Announc.* 2014; 2(3): pii: e00438-14. DOI: 10.1128/genomeA.00438-14; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24948754>
 27. Riffelmann M, Von Konig CW, Caro V, et al. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 4925-4929. DOI:10.1128/JCM.43.10.4925-4929.2005; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16207944>
 28. Tizolova A, Guiso N, Guillot S. Insertion sequences shared by *Bordetella* species and implications for the biological diagnosis of pertussis syndrome. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect*

Dis. 2013; 32: 89-96. DOI: 10.1007/s10096-012-1718-3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tizolova+A+2013>

29. Dalby T, Fry NK, Krogfelt KA, et al. Evaluation of PCR methods for the diagnosis of pertussis by the European surveillance network for vaccine-preventable diseases (EU-VAC.NET). *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 32: 1285-1289. DOI: 10.1007/s10096-013-1874-0. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609510>

30. Zhang X, Weyrich LS, Lavine JS, et al. Lack of cross-protection against *Bordetella holmesii* after pertussis vaccination. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18: 1771-1779. DOI: 10.3201/eid1811.111544. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23092514>

References

1. Cherry JD, Pertussis and other *Bordetella* infections. In: Cherry JD, Demmler-Harrison G, Kaplan S., editors. *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 8th ed.; 2013; ISBN: 9780323392822; <https://www.elsevier.com/books/feigin-and-cherrys-textbook-of-pediatric-infectious-diseases/unknown/978-0-323-39281-5>

2. Lobzin, Y.V., etc. The clinico-epidemiological characteristic of whooping cough at children of the first months of life. / Y.V. Lobzin // *Children's infections*. 2011; 10(4): 5-9. <https://elibrary.ru/item.asp?id=17070355>

3. Petrova, M.S. Whooping cough at children of early age. / M.S. Petrova // *Epidemiology and infectious diseases*. 2012; 6:12-24. <https://elibrary.ru/item.asp?id=18784227>

4. Popova, O.P. Clinical features of whooping cough at adults. / O.P. Popova // *Therapeutic archive*. 2014; 86(11):78-81. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22880660>

5. Rodgers L, Martin SW, Cohn A, et al. Epidemiologic and Laboratory Features of a Large Outbreak of Pertussis-Like Illnesses Associated With Circulating *Bordetella holmesii* and *Bordetella pertussis* – Ohio, 2010-2011. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56(3): 322-331. DOI:10.1093/cid/cis888; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23087388>

6. Kamiya H, Otsuka N, Ando Y, et al. Transmission of *Bordetella holmesii* during pertussis outbreak, Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18(7): 1166-1169. DOI: 10.3201/eid1807.120130; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22709586>

7. Guthrie JL, Robertson AV, Tang P, et al. Novel duplex real-time PCR assay detects *Bordetella holmesii* in specimens from patients with pertussis-like symptoms in Ontario, Canada. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48: 1435-1437. DOI: 10.1128/JCM.02417-09; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20181919>

8. Njamkepo E, Bonacorsi S, Debruyne M, et al. Significant finding of *Bordetella holmesii* DNA in nasopharyngeal samples from French patients with suspected pertussis. *J. Clin. Microbiol.* 2011; 49: 4347-4348. DOI: 10.1128/JCM.01272-11; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22012009>

9. Bottero D, Griffith MM, Lara C, et al. *Bordetella holmesii* in children suspected of pertussis in Argentina. *Epidemiol. Infect.* 2013; 141: 714-717. DOI: 10.1017/S095026881200132X; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22874073>

10. Miranda C, Porte L, Garcia P. *Bordetella holmesii* in nasopharyngeal samples from Chilean patients with suspected *Bordetella pertussis* infection. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50: 1505. DOI: 10.1128/JCM.06747-11; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22427606>

11. Fong W, Timms V, Holmes N, et al. Detection and incidence of *Bordetella holmesii* in respiratory specimens from patients with pertussis-like symptoms in New South Wales, Australia. *Pathology*. 2018; 50: 322-326. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.10.014; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29455870>

12. Mooi FR, Bruisten S, Linde I, et al. Characterization of *Bordetella holmesii* isolates from patients with pertussis-like illness in Netherlands. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2012; 64: 289-291. doi: 10.1111/j.1574-695X.2011.00911.x. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22098551>

13. Lotfi MN, Nikbin VS, Nasiri O, et al. Molecular detection of *Bordetella holmesii* in two infants with pertussis-like syndrome: the first report from Iran. *Iranian Journal of Microbiology*. 2017; 9(4): 219-223. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lotfi+MN+2017>

14. Mir-Cros A, Codina G, Martin-Gomez TM, et al. Emergence of *Bordetella holmesii* as a Causative Agent of Whooping Cough, Barcelona, Spain. *Emerg. Infect. Dis.* 2017; 23 (11): 1856-1859. DOI: 10.3201/eid2311.170960; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29052540>

15. Yih WK, Silva EA, Ida J, et al. *Bordetella holmesii*-Like Organisms Isolated from Massachusetts Patients with Pertussis – Like Symptoms, Boston, Massachusetts, USA. *Emerg. Infect. Dis.* 1999; 5(3): 441-443. DOI:10.3201/eid0503.990317; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10341183>

16. Dinu S, Guillot S, Dragomirescu CC, et al. Whooping cough in south-East Romania: a 1-year study. *Diagn. Microbiol. Dis.* 2014; 78: 302-306. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.09.017; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24355701>

17. Katfy K, Guiso N, Diawara I, et al. Epidemiology of pertussis in Casablanca (Morocco): contribution of conventional and molecular diagnosis tools. *BMC Infect. Dis.* 2017; 17: 348. DOI: 10.1186/s12879-017-2452-3; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28511667>

18. Kamachi K, Yoshino S, Katsukawa C. et al. Laboratory-based surveillance of pertussis using multitarget real-time PCR in Japan: evidence for *Bordetella pertussis* infection in pre-teens and teens. *New Microbes New Infect.* 2015; 8:70-4. DOI: 10.1016/j.nmni.2015.10.001. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27076914>

19. Weyant RS, Hollis DG, Weaver RE, et al. *Bordetella holmesii* sp. nov., a new gram-negative species associated with septicemia. *J. Clin. Microbiol.* 1995; 33: 1-7. PMC227868; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7699023>

20. Shepard CW, Daneshwar MI, Kaiser RM, et al. *Bordetella holmesii* bacteremia: A newly recognized clinical entity among asplenic patients. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 38: 799-804. DOI:10.1086/381888; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Shepard+CW+2004>

21. Antila M, He Q, De Jong C, et al. *Bordetella holmesii* DNA is not detected in nasopharyngeal swabs from Finnish and Dutch patients with suspected pertussis. *J. Med. Microbiol.* 2006; 55: 1043-1051. DOI:10.1099/jmm.0.46331-0 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16849724>

22. Pittet LF, Posfay-Barbe KM. *Bordetella holmesii*: Still Emerging and Elusive 20 Years On. *Microbiology Spectrum*. 2016 ;4(2): 1-12. DOI: 10.1128/microbiolspec.EI10-0003-2015; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27227292>

23. Williams MM, Taylor TH, Jr., Warshauer DM, et al. Harmonization of *Bordetella pertussis* real-time PCR diagnostics in the United States in 2012. *J. Clin. Microbiol.* 2015; 53: 118-123. DOI: 10.1128/JCM.02368-14; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25355770>

24. Mazengia E, Silva EA, Peppe JA, et al. Recovery of *Bordetella holmesii* from patients with pertussis-like symptoms: use of pulsed-field gel electrophoresis to characterize circulating strains. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38: 2330-2333. PMID:PMC86794; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mazengia+E+2000>

25. Matoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin.*

Microbiol. Rev. 2005; 18: 326-382 DOI:10.1128/CMR.18.2.326-382.2005; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15831828>

26. Harvill ET, Goodfield LL, Ivanov Y, et al. Genome Sequences of Nine *Bordetella holmesii* Strains Isolated in the United States. *Genome Announc.* 2014; 2(3): pii: e00438-14. DOI: 10.1128/genomeA.00438-14; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24948754>

27. Riffelmann M, Von Konig CW, Caro V, et al. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. *J. Clin. Microbiol.* 2005; 43: 4925-4929. DOI:10.1128/JCM.43.10.4925-4929.2005; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16207944>

28. Tizolova A, Guiso N, Guillot S. Insertion sequences shared by *Bordetella* species and implications for the biological diagnosis of pertussis syndrome. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect*

Dis. 2013; 32: 89-96. DOI: 10.1007/s10096-012-1718-3. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tizolova+A+2013>

29. Dalby T, Fry NK, Krogfelt KA, et al. Evaluation of PCR methods for the diagnosis of pertussis by the European surveillance network for vaccine-preventable diseases (EUVAC.NET). *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 32: 1285-1289. DOI: 10.1007/s10096-013-1874-0. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609510>

30. Zhang X, Weyrich LS, Lavine JS, et al. Lack of cross-protection against *Bordetella holmesii* after pertussis vaccination. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18: 1771-1779. DOI: 10.3201/eid1811.111544. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23092514>

Авторский коллектив:

Гагуа Натия Торникеевна — старший научный сотрудник лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: 8(499)747-64-84, e-mail: 8nati8@mail.ru

Борисова Анастасия Борисовна — младший научный сотрудник клинического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского; врач-ординатор кафедры инфекционных болезней у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; тел.: +7-917-592-13-13, e-mail: anastasiaboris93@mail.ru

Пименова Алена Сергеевна — научный сотрудник лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: 8(499)747-64-84, e-mail: alenaa_85@mail.ru

Борисова Ольга Юрьевна — руководитель лаборатории диагностики дифтерийной и коклюшной инфекций Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского; профессор кафедры микробиологии и вирусологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., доцент; тел.: 8(499)747-64-84, +7-916-147-19-60, e-mail: olgaborisova@mail.ru

Петрова Марина Семеновна — старший научный сотрудник клинического отдела Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, к.м.н.; тел.: 8(495)459-18-16, e-mail: gabrich@mail.ru

Шамшева Ольга Васильевна — заведующая кафедрой инфекционных болезней у детей Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор; тел.: +7-916-556-81-51, e-mail: ch-infection@mail.ru

Афанасьев Станислав Степанович — главный научный сотрудник Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, д.м.н., профессор; тел.: +7-903-667-20-68, e-mail: afanasievss409.4@bk.ru

Кафарская Людмила Ивановна — заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, д.м.н., профессор; тел.: +7-916-556-81-51, e-mail: likmed@mail.ru

Власов Евгений Валерьевич — заместитель главного врача по медицинской части (детство) Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(495)942-46-20, e-mail: ikb1@zdrav.mos.ru

Афанасьев Максим Станиславович — профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н.; тел.: +7-916-685-52-38, e-mail: mafa78@inbox.ru

Алешкин Андрей Владимирович — главный научный сотрудник Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, д.б.н., профессор РАН; тел.: 8(495)459-18-16, +7-985-998-01-22, e-mail: info@gabrich.com

Бунин Сергей Валерьевич — заведующий 3-м педиатрическим инфекционным отделением Инфекционной клинической больницы № 1; тел.: 8(495)942-46-20, e-mail: ikb1@zdrav.mos.ru

Алешкин Владимир Андрианович — научный руководитель Московского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского, д.б.н., профессор; тел.: 8(495)459-18-16, +7-985-998-01-22, e-mail: info@gabrich.com