

PROBLEMELE TUSEI CONVULSIVE PE PLAN MONDIAL

Victoria BUCOV,
Centrul Național de Sănătate Publică

Summary

Problems of pertussis worldwide

The results of analysis of 103 sources of information, including scientific publications and from the Internet, related to the situation for pertussis are included in this article. Based on the analysis of literature data it can be concluded that in the last decade the incidence of pertussis has increased in most developed countries conducting national immunization programs. This disease primarily affects young children, but at the same time there is the phenomenon of "maturing" of patients. It is shown that the majority of patients have not been vaccinated or incompletely vaccinated. Long-term use of acellular pertussis vaccine reduces the effectiveness of immunization. Clinical diagnosis of pertussis is difficult, and existing laboratory methods (ELISA, PCR) require standardization. Necessary to revise the principles of supervision, taking into account features of pertussis infection in this moment.

Keywords: pertussis, surveillance, immunization

Резюме

Современные проблемы коклюша

В статье приводятся результаты анализа 103 источников информации, в том числе научных публикаций и из Интернета, по вопросам, связанным с ситуацией в отношении коклюша. На основании анализа данных литературы можно заключить, что в последнее десятилетие заболеваемость коклюшем возросла в большинстве развитых стран, проводящих национальные программы иммунизации. Это заболевание в первую очередь поражает маленьких детей, но в то же время наблюдается феномен «повзросления» больных. Показано, что большинство пациентов не были вакцинированы или не полностью вакцинированы. Многолетнее использование бесклеточной коклюшной вакцины снижает эффективность иммунизации. Клинический диагноз коклюша затруднен, а существующие лабораторные методы (ELISA, PCR) требуют стандартизации. Необходимо пересмотреть принципы надзора коклюша с учетом особенностей этой инфекции в настоящее время.

Ключевые слова: коклюш, надзор, иммунизация

Introducere

Tusea convulsivă se referă la infecțiile copilăriei, este o maladie transmisibilă, prevenibilă prin vaccinare, care în ultimii ani a devenit reemergentă în majoritatea țărilor lumii, cu o morbiditate mai înaltă comparativ cu ultimii cincizeci de ani [1, 2]. Problemele legate de supravegherea acestei maladii sunt permanente în vizorul *Inițiativei globale privind tusea convulsivă* (*The Global Pertussis Initiative – GPI*).

Nivelul morbidității prin tusea convulsivă depinde de mai mulți factori, în primul rând de nivelul acoperirii vaccinale, și diferă în diferite țări [3]. În baza analizei situației epidemiologice și a eficacității vaccinurilor pertusici, unii autori au ajuns la concluzia că este necesar de revăzut sarcinile și obiectivele supravegherii acestei maladii la nivel global [2, 4]. Ca măsură de supraveghere este propusă introducerea vaccinării adulților tineri, a tuturor adolescenților și a femeilor gravide. În condițiile actuale este necesar de analizat situația epidemiologică privind tusea convulsivă, de evaluat riscul răspândirii acestei boli și factorii care duc la majorarea nivelului de morbiditate prin această maladie, ceea ce este posibil de realizat, conform principiilor medicinei bazate pe dovezi, începând cu analiza literaturii de specialitate.

Materiale și metode

Drept surse de informație privind problema cercetată au servit 103 publicații și materiale colectate din Internet (Pub. Med., www.who.int/immunization/, www.Privika.ru) și din fondurile bibliotecilor USMF N. Testemițanu și CNȘPMP.

Rezultate și discuții

Morbiditatea prin tusea convulsivă și supravegherea acesteia

În ultimul deceniu se observă fenomenul de reemergență a unor maladii transmisibile prevenibile prin vaccinare în țările dezvoltate, cu o acoperire vaccinală destul de înaltă. În SUA, în condiții de realizare a imunizărilor planice, tusea convulsivă continuă să fie înregistrată. Revaccinarea adolescenților cu DTaP din 2006 (în prezent acoperirea vaccinală este de 75%) a influențat parțial reducerea surselor de infecție, dar este necesar de lărgit acoperirea vaccinală și spectrul de vârstă pentru revaccinare.

În Italia, rata mortalității din cauza pertusei este de 9.47 cazuri la 1000 persoane. În Catalonia, analiza cazurilor de tuse convulsivă a arătat creșterea morbidității în ultimii ani, cu cel mai înalt indice printre copiii până la un an (448/100.000), urmați de copiii de 5-9 ani (154/100.000). Cazurile clinice de pertuse sunt confirmate prin depistarea *Bordetella pertussis* sau PCR. Bolnavii de pertuse cu vârsta de 2 luni – 1 an, în 90% cazuri au fost vaccinați cu vaccinul acelular; printre copiii de 5-9 ani, 87% au fost complet vaccinați cu 5 doze de acest vaccin.

În Elveția, din 150 de cazuri analizate, 130 au fost la copii până la un an, inclusiv 125 confirmate prin PCR, majoritatea au fost nevaccinați sau vaccinați incomplet, respectiv 65% și 30%. Sursa de infecție pentru copii deseori sunt adolescenții și adulții și ar fi necesar deci de vaccinat aceste grupe de vârstă.

Eficacitatea vaccinurilor pertusice

În SUA, din anii '90 ai secolului trecut este folosit vaccinul pertusic aceluș. În timpul epidemiei de tuse convulsivă din anii 2010-2011, a fost comparată eficiența vaccinului pertusic celular (DTcP) și a celui aceluș (DTaP) prin analiza antecedentelor vaccinale la copiii bolnavi de tuse convulsivă care au primit câte patru doze de vaccin.

Au fost studiate 138 de cazuri PCR pozitive și 899 cazuri PCR negative. S-a constatat că printre cazurile PCR pozitive sunt mai multe persoane care au fost vaccinate cu DTaP (odds ratio 5.63, 95% CI 2.55-12.46) sau combinat – DTcP/DTaP vaccinuri (odds ratio 3.77, 95% CI 1.57-9.07). Diminuarea numărului copiilor care au fost vaccinați cu DTcP se asociază cu creșterea riscului de răspândire a tusei convulsive [5].

În Italia a fost realizat un studiu pentru depistarea activă a pertusei, criteriile fiind tusea de minim 7 zile și cel puțin una dintre următoarele investigații fiind pozitivă: confirmarea bacteriologică, PCR, ELISA – creșterea nivelului IgG sau IgA anticorpilor la toxina pertusică sau hemaglutinina filamentoasă, proba biologică pozitivă. Pe parcursul a 3 ani au fost identificate 391 de cazuri confirmate prin analize de laborator, din care 138 și, respectiv, 126 persoane au fost vaccinate cu DTaP de doi producători diferiți, eficiența fiind aceeași, în medie la nivel de 80%, cu durata de 6 ani [6].

La evaluarea eficienței vaccinurilor este necesar de luat în considerație și posibila modificare a agentului cauzal, toxigenitatea lui și structura antigenică [7].

Confirmarea de laborator a cazurilor

Diagnosticul tusei convulsive până în prezent rămâne o provocare, iar confirmarea diagnosticului clinic prin metode de laborator este problematică. Investigațiile de laborator utilizate includ metoda bacteriologică, metoda imunofluorescentă directă (IFD) serologică și PCR [8, 9]. Cultivarea speciei *Bordetella pertussis* este o metodă înalt specifică, dar este complicată și de durată. Metoda IFD este mai rapidă, dar puțin sensibilă și specifică. Metoda serologică aproape că nu este utilizată la copiii mici, dar la cei mai mari este legată cu necesitatea examinării serurilor pare și poate fi folosită doar pentru diagnosticul retrospectiv.

PCR, în pofida lipsei standardizării, actualmente este cea mai specifică și sensibilă metodă pentru diagnosticul de laborator al pertusei [10]. A fost arătat

că, în condiții practice, sensibilitatea și specificitatea acestei metode este de respectiv 92.2% și 94.3%, dar sunt posibile reacții fals pozitive, ceea ce necesită un control permanent extern. În același timp, este necesar de elaborat metode noi rapide pentru diagnosticul de laborator al pertusei.

În țările europene nu există standardizarea metodelor de confirmare a tusei convulsive, fiind folosite următoarele metode: bacteriologică, PCR, ELISA. Din 27 de țări intervievate, 19 au laboratoare naționale de referință. Metodele bacteriologică, PCR și ELISA sunt folosite respectiv în 17, 18 și 20 de țări. Pentru pertuse sunt caracteristici anticorpii la toxina *B. pertussis*, dar numai 13 laboratoare folosesc acest antigen în ELISA [11].

În cadrul rețelei europene de laborator EUVAC.NET a fost evaluată capacitatea a 17 laboratoare de referință ce realizează prin metoda ELISA determinarea anticorpilor la toxina pertusică. Șase preparate de diagnostic comerciale au arătat rezultate diferite. Este subliniat că diagnosticul serologic nu poate fi interpretat în mod valabil timp de un an după vaccinare. Prin compararea rezultatelor ELISA în trei laboratoare din Polonia care folosesc diferite sisteme comerciale de testare pentru depistarea anticorpilor de tip IgA, IgM și IgG la pertuse, a fost stabilită o diferență între rezultatele obținute, ceea ce dovedește necesitatea standardizării preparatelor de diagnostic [12, 13].

În privința ELISA EUVAC.NET se subliniază următoarele: pentru montarea acestei reacții sunt folosiți antigeni purificați sau micști, dar numai toxina pertusică este specifică pentru *B. pertussis*.

În Suedia a fost examinată sensibilitatea și specificitatea diferitor metode de depistare a infecției cu *Bordetella pertussis*. Proporția cazurilor depistate prin metoda bacteriologică și ELISA era respectiv 55% și 45%. În ELISA au fost examinate seruri pare la IgG anticorpi (toxina, hemaglutinina filamentoasă). Metoda imunofluorescentă directă a fost sensibilă la nivel de 38%. Prin PCR a fost posibil de identificat 83 de probe pozitive suplimentar la cele 215 obținute prin metoda bacteriologică. Rezultate similare au fost obținute și într-un studiu realizat în Germania, care a inclus examinarea a 392 de pacienți cu tuse durabilă. De menționat existența incertitudinii în privința condițiilor optime pentru prelucrarea și stocarea probelor pentru PCR.

În România, morbiditatea prin tuse convulsivă este subestimată din cauza vigilenței reduse și diagnosticului de laborator insuficient. La examinarea a 51 de cazuri suspecte prin metoda bacteriologică, PCR și ELISA, în total la 63% a fost confirmată tusea convulsivă prin una sau mai multe metode, preponderent la cei nevaccinați, parțial vaccinați sau vaccinați cu mai mult de 5 ani în urmă [14].

În studii comparative a fost evaluată sensibilitatea și specificitatea definiției de caz clinic a tusei

convulsive, propuse de OMS. La examinarea a 6601 copii de vârstă școlară au fost depistate 328 de persoane cu tuse timp de 2 săptămâni și mai mult, din care 182 (55.5%) au avut tuse fluierătoare, 194 (59.1%) – tuse paroxismală, 73 (22.3%) au vomitat după tuse. În total, 27 (8,2%) probe au fost pozitive la *Bordetella* conform PCR. Patru probe (1.2%) pozitive au fost depistate prin metoda bacteriologică. Autorii au ajuns la concluzia că definiția de caz a pertusei este puțin sensibilă [15].

Diagnosticul tusei convulsive prin metoda bacteriologică și prin PCR este reușit la colectarea frotiurilor nasofaringiene în perioada < 2 săptămâni și cea < 3 săptămâni după apariția primelor simptome clinice. Diagnosticul serologic poate fi folosit la termenele mai îndelungate. Autorii din Belgia au analizat rezultatele a 13.163 investigații serologice în tusea convulsivă pe parcursul a 20 de ani (1990–2009), realizate prin: reacția de aglutinare, fixarea complementului, imunofluorescență și ELISA. Numărul probelor pozitive era în limitele de 50 și 150 anual. Vârsta medie a persoanelor cu probe pozitive a crescut de la 9,9 ani în 1990 până la 33,9 ani în 2009. În perioada 1990–2003, printre persoanele cu rezultate serologice pozitive predominau copiii și tinerii adolescenți, iar din 2004 distribuția pe vârstă devine bimodală – 10-20 ani și 35-50 de ani. În contrast, pacienții diagnosticați în 2001 prin PCR cu rezultat pozitiv și/sau bacteriologic au fost în mare parte copii mai mici de 1 an.

În SUA, prin metoda de chestionare, a fost evaluată situația privind diagnosticul de laborator. A fost constatat faptul că din 355 laboratoare intervievate, în 123 (35%) se realizează diagnosticul tusei convulsive, din care 83 (71%) utilizează metoda bacteriologică, 67 (54%) – PCR, iar metodele de PCR folosite variază mult. În 92% de laboratoare, probele de referință au fost descifrate corect. Așadar, este necesară armonizarea metodelor de PCR în diferite laboratoare și realizarea controlului extern [16].

Concluzii

În baza analizei datelor din literatura de specialitate se poate de conchis că, în ultimul deceniu, tusea convulsivă a devenit o maladie reemergentă în majoritatea țărilor dezvoltate care realizează programe naționale de imunizări. Această maladie afectează în primul rând copiii mici, dar în același timp se constată fenomenul de „maturizare” a structurii de vârstă a bolnavilor. Este demonstrat faptul că majoritatea bolnavilor nu sunt vaccinați sau sunt vaccinați incomplet. Folosirea multianuală a vaccinului pertusic celular a redus eficacitatea imunizărilor.

Diagnosticul clinic al pertusei este dificil, dar metodele de laborator existente (ELISA, PCR) cer standardizare. Este necesar de revăzut principiile de supraveghere a tusei convulsive, luând în considerație fenomenele nominalizate.

Bibliografie

- Hartzell J.D., Blaylock J.M. *Whooping cough in 2014 and beyond: an update and review*. In: Chest., 2014, Jul. 1; nr. 146(1), p. 205-214.
- Pesco P., Bergero P., Fabricius G., Hozbor D. *Modeling the effect of changes in vaccine effectiveness and transmission contact rates on pertussis epidemiology*. In: Epidemics, 2014 Jun.; nr. 7, p. 13-21.
- MacNeil A., Dietz V., Cherian T. *Vaccine preventable diseases: time to re-examine global surveillance data?* In: Vaccine, 2014, Apr. 25; nr. 32(20), p. 2315-2320.
- Clark T.A. *Changing pertussis epidemiology: everything old is new again*. In: J. Infect. Dis., 2014, Apr. 1; nr. 209(7), p. 978-981.
- Klein N.P., Bartlett J., Fireman B. et al. *Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers*. In: Pediatrics, 2013 Jun.; nr. 131(6), p. 1716-1722.
- Salmaso S., Mastrantonio P., Tozzi A.E. et al. *Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience*. In: Pediatrics, 2001, Nov.; nr. 108(5), p. 81.
- Mooi F.R., Van Der Maas N.A., De Melker H.E. *Pertussis resurgence: waning immunity and pathogen adaptation - two sides of the same coin*. In: Epidemiol. Infect., 2014, Apr.; nr. 142(4), p. 685-694.
- Zouari A., Smaoui H., Kechrid A. *The diagnosis of pertussis: which method to choose?* In: Crit. Rev. Microbiol., 2012, May; nr. 38(2), p. 111-121.
- Miyashita N., Kawai Y., Yamaguchi T., Ouchi K. *Evaluation of serological tests for diagnosis of Bordetella pertussis infection in adolescents and adults*. In: Respirology, 2011, Nov.; nr. 16(8), p. 1189-1195.
- Cengiz A.B., Yildirim I., Ceyhan M. et al. *Comparison of nasopharyngeal culture, polymerase chain reaction (PCR) and serological test for diagnosis of pertussis*. In: Turk J. Pediatr., 2009, Jul.-Aug.; nr. 51(4), p. 309-316.
- He Q., Barkoff A.M., Mertsola J. et al. *High heterogeneity in methods used for the laboratory confirmation of pertussis diagnosis among European countries, 2010: integration of epidemiological and laboratory surveillance must include standardisation of methodologies and quality assurance*. In: Euro Surveill., 2012, Aug. 9; nr. 17(32).
- Xing D., Markey K., Newland P. et al. *EUVAC.NET collaborative study: evaluation and standardisation of serology for diagnosis of pertussis*. In: J. Immunol. Methods, 2011, Sep. 30; nr. 372(1-2), p. 137-145.
- Rastawicki W., Rokosz N., Jagielski M. et al. *Comparison of routine serological investigations performed in three different laboratories in Poland for the diagnosis of pertussis*. In: Med. Dosw. Mikrobiol., 2010; nr. 62(2), p. 109-117.
- Dinu S., Guillot S., Dragomirescu C.C. et al. *Whooping cough in South-East Romania: a 1-year study*. In: Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 2014, Mar.; nr. 78, p. 302-306.
- Ghanaie R.M., Karimi A., Sadeghi H. *Sensitivity and specificity of the World Health Organization pertussis clinical case definition*. In: Int. J. Infect. Dis., 2010, Dec.; nr. 14(12), p. 1072-1075.
- Tatti K.M., Martin S.W., Boney K.O. et al. *Qualitative assessment of pertussis diagnostics in United States laboratories*. In: Pediatr. Infect. Dis. J., 2013, Sep.; nr. 32(9), p. 942-945.

Prezentat la 18.07.2014

Victoria Bucov, dr. hab. în medicină,
tel. 022574587 e-mail: vbucov@cnspl.md