

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КОКЛЮШЕМ И ЭФФЕКТ ОТ РЕВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО И ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

А.М. Костинов¹, М.П. Костинов^{2,3}

¹ ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

² ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

³ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия

Резюме. Обзор посвящен анализу заболеваемости коклюшем у детей в возрастной группе 5–7 лет, а также стратегиям иммунизации АКДС препаратами в зарубежных странах. Массовая вакцинация против коклюша началась еще в середине XX в., что способствовало снижению заболеваемости и смертности от данной инфекции, но в последнее десятилетие отмечается противоположная тенденция, заключающаяся в увеличении доли больных среди детей дошкольного, школьного возраста и взрослых. Изучены атипичные формы течения болезни и осложнения на фоне ОРВИ, респираторного микоплазмоза, цитомегаловирусной инфекции. Описаны различные варианты стратегии применения цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин в составе АКДС препаратов, а также эпидемиологический эффект внедрения дополнительной бустерной дозы вакцины детям дошкольного возраста. Аргументирована целесообразность проведения ревакцинации детей 6–7 лет в России для снижения общей заболеваемости коклюшем. Проанализированы материалы исследований, связанных с изучением свойств бесклеточной противокклюшной вакцины, таких как иммуногенность, безопасность в сравнении с цельноклеточной вакциной. Отображены основные препараты и их состав, используемые при вакцинации детей против коклюша. Предполагается, что увеличение заболеваемости среди детей и подростков вместе с появлением нетипичных форм коклюша связано с рядом факторов, таких как распространение новых генотипов бактерии *Bordetella pertussis*, появившихся вследствие мутаций, непродолжительность иммунитета после вакцинации бесклеточными препаратами по сравнению с цельноклеточными, использование более современных методов детекции возбудителя заболевания. Также отражены механизмы иммунного ответа при введении разных типов коклюшных вакцин. Заключается, что проведение ревакцинации детей 6–7 лет дополнительной пятой дозой бесклеточной вакцины против коклюша в составе АКДС препарата вместо АДС-М препарата, регламентированного в Национальном календаре профилактических прививок, благоприятно скажется на эпидемической ситуации по коклюшной инфекции в России.

Ключевые слова: коклюш, ацеллюлярная коклюшная вакцина, безопасность коклюшной вакцины, ревакцинация против коклюша, иммунитет к коклюшу.

Адрес для переписки:

Костинов Антон Михайлович
119991, Россия, Москва, Ленинские горы, 1,
МГУ им. М.В. Ломоносова.
Тел.: 8 (916) 618-81-05 (моб.).
E-mail: mono469@gmail.com

Contacts:

Anton M. Kostinov
119991, Russian Federation, Moscow, Leninskie Gory, 1,
Lomonosov Moscow State University.
Phone: +7 (916) 618-81-05 (mobile).
E-mail: mono469@gmail.com

Библиографическое описание:

Костинов А.М., Костинов М.П. Заболеваемость коклюшем и эффект от ревакцинации детей дошкольного и школьного возраста // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 3. С. 284–294. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-284-294

Citation:

Kostinov A.M., Kostinov M.P. Pertussis incidence and the effect of revaccination of preschool and school children // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 284–294. doi: 10.15789/2220-7619-2018-3-284-294

PERTUSSIS INCIDENCE AND THE EFFECT OF REVACCINATION OF PRESCHOOL AND SCHOOL CHILDREN

Kostinov A.M.^a, Kostinov M.P.^{b,c}

^a Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation

^b Scientific Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russian Federation

^c First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russian Federation

Abstract. The review is devoted to the analysis of pertussis incidence of children in the age group of 5–7, as well as strategies of DTP immunization with the help of the drugs in foreign countries. Mass vaccination against pertussis began in the middle of the 20th century, which contributed to a reduction in incidence and mortality rate from this infection. However, in the last decade, there has been an opposite tendency of increasing incidence of patients among children under school age, school age and adults. Atypical forms of the disease and complications due to ARVI, respiratory mycoplasmosis and cytomegalovirus infections are described in the review. Various strategies for the use of whole-cell and acellular pertussis vaccines as part of DTP drugs are described, as well as the epidemiological effect of introducing an additional booster dose of vaccine to children under school age. The expediency of revaccination of children aged 6–7 in Russia is argued, which can help to reduce the overall incidence of pertussis. The research materials related to the study of the properties of acellular anti-pertussis vaccine, such as immunogenicity and safety in comparison with whole-cell vaccine, are analyzed. The main drugs and their composition, which are used to vaccinate children against pertussis, are described in the review. It is assumed, that the increase in the incidence among children and teenagers, with the appearance of atypical forms of pertussis, is associated with a number of factors, such as the spread of new genotypes of *Bordetella pertussis* bacterium, emerged from mutations, as well as short duration of immunity after vaccination with acellular drugs, in comparison with whole-cell, and the use of more modern methods of detecting the pathogen. The mechanisms of the immune response due to different types of pertussis vaccines are also reviewed. It is concluded, that revaccination of children aged 6–7 with an additional fifth dose of an acellular vaccine against pertussis, as part of the DTaP instead of the Td drug, which is regulated in the National Calendar of preventive vaccinations, will have a favorable effect on the epidemic situation with pertussis infection in Russia.

Key words: pertussis, acellular pertussis vaccine, safety of pertussis vaccine, revaccination against pertussis, immunity to pertussis.

Коклюш — острое инфекционное заболевание, вызываемое бактерией *Bordetella pertussis*, распространяющееся воздушно-капельным путем и характеризующееся судорожным приступообразным кашлем и высокой степенью летальности у детей.

Заболееваемость коклюшем среди детей

Вакцинация детей против коклюша, начатая еще в 1959–1960 гг. во всем мире, в том числе и в нашей стране, обусловила снижение уровня заболеваемости и смертности от данной инфекции. Это также способствовало изменению тяжести клинического течения коклюшной инфекции. Но в то же время у детей с сопутствующей неврологической патологией вакцинация в ряде случаев приводила к ухудшению состоянию здоровья или сопровождалась развитием необычных реакций, поскольку у коклюшного компонента, входящего в состав АКДС препарата, сохранялись нейротропные свойства. Следствием этого стала волна отказа родителей от вакцинации, и в 1980–1990 гг. вновь отмечен резкий рост заболеваемости. Расширения противопоказаний, а также соблюдение индивидуального подхода к профилактическим прививкам, активная иммунизация детей про-

должилась и в современной России. В 2002 г. вновь удалось добиться уменьшения показателей заболеваемости коклюшем. Для удержания уровня заболеваемости на спорадическом уровне (3,0–5,0 на 100 тыс. населения) необходимо поддерживать охват вакцинацией и ревакцинацией не менее 95% от всего населения, подлежащего иммунизации против коклюша в декретированные сроки [2]. Этот уровень был достигнут в начале 2000-х гг., когда заболеваемость среди населения составила менее 5,0 на 100 тыс. населения. В 2005 г. при охвате в 97% прививками детей до 12 месяцев заболеваемость снизилась до 3,2 на 100 тыс. населения [12]. Однако в 2009 г. наметилась новая тенденция, и в 2010 г. заболеваемость коклюшем возросла на 18,5% и составила 3,38 на 100 тыс. населения (2009 г. — 2,87 на 100 тыс. населения) [20]. На 2016 г. показатель заболеваемости составил 5,62 на 100 тыс. населения, что выше уровня заболеваемости 2015 г. на 27,15% (2015 г. — 4,4 на 100 тыс. населения) [14]. При этом среди выявленных случаев заболевания отмечался рост доли привитых детей, в частности детей дошкольного и школьного возраста. Например, с 2009 по 2015 гг. заболеваемость детей до 14 лет возросла в среднем на 40%. Увеличение охвата вакцинации привело со временем к перераспределению числа заболевших коклюшем в возрастных катего-

риях детей до 17 лет. Если рассматривать число заболевших коклюшем в группе детей первых лет жизни, то максимальные показатели заболеваемости отмечаются у детей до 1 года, как правило, не привитых или не закончивших курс вакцинации. В то же время у детей 3–6 лет показатели заболеваемости коклюшем минимальны, по-видимому, за счет иммунитета, сформированного вакцинацией. Однако абсолютное число случаев коклюша наиболее высоко в группе детей 7–14 лет. Это отчетливо видно при рассмотрении долей заболевших детей до 17 лет. Большинство заболевших в 2014 г. составили школьники 7–14 лет — 37,96%, дети до 1 года — 25,0%, дети 3–6 лет — 18,17%, дети в возрасте 1–2 лет — 15,28%. То есть более половины случаев коклюша (56,13%) было зафиксировано у детей в возрасте от 3 до 14 лет [12].

Но стоит учитывать, что данные показатели заболеваемости не отражают реальную ситуацию по коклюшу. Присутствует явная погрешность, связанная с неправильным диагностированием заболевания. Величину недоучета заболеваемости можно оценить, сопоставив общероссийские данные с данными Санкт-Петербурга, где проводится лабораторная верификация диагноза у $\frac{3}{4}$ зарегистрированных больных [у половины из них — при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР)]. Показатели заболеваемости устойчиво расходятся в 3–5 раз, и установлено, что на самом деле диагностируется только 1–36% от всех случаев заболеваемости коклюшем. Например, за 2011 г. заболеваемость в Санкт-Петербурге составила 15,8 на 100 тыс. населения, а в среднем по России — 3,3 на 100 тыс. населения [22]. Остальные случаи не выявляются по причине атипичных форм болезни, неполной сообщаемости, ограниченности методов лабораторной диагностики, необращения за медицинской помощью, широкой вариабельности клинической картины, недостаточной осведомленности врачей и т. д. [37]. Так, согласно исследованиям, которые проводились с участием детей дошкольного и школьного возраста (средний возраст составлял $9,1 \pm 2,7$ года), у которых сохранялся кашель на протяжении двух недель при отсутствии признаков ОРИ или имелся приступообразный кашель с шумным вдохом в конце приступа или с рвотой без видимых причин, были получены следующие результаты. При проведении ПЦР диагноз коклюшной инфекции был выявлен у 22 из 109 (20,2%) детей, а при использовании реакции агглютинации болезнь обнаружена еще у 12 детей. При этом 102 из 109 пациентов (93,6%) своевременно получили полный комплекс прививок против коклюша (четыре введения АКДС), а 7 пациентов — только 3 прививки. При помощи ПЦР в реальном времени проводилось определение ДНК

B. pertussis, а у детей, у которых кашель длился более месяца, дополнительно определяли титры антител в реакции агглютинации. Таким образом, у 34 из 109 длительно кашляющих детей (31,2%) диагностирован коклюш, в то время как на амбулаторном этапе по клинико-anamnestическим данным подозрение на эту инфекцию только было у 15 детей (13,7%) [8].

Аналогичные результаты были получены при исследовании пациентов 5–16 лет на уровне первичного звена медицинской помощи в Англии. Диагноз коклюшной инфекции был выявлен у 64 из 172 обследованных (37,2%), причем 55 детей из этих 64 (85,9%) были полностью привиты против коклюша по возрасту (3 дозы цельноклеточной коклюшной вакцины на первом году жизни) [40].

Эти исследования свидетельствуют еще и о том, что подавляющее большинство заболевших в дошкольном и школьном возрасте детей проходили полный курс вакцинации против коклюшной инфекции. При этом показано, что вакцина действительно эффективна. Так, по результатам исследования заболеваемости коклюшем привитых и непривитых детей до 2 лет, в которое были включены 63 ребенка 6–11 месяцев (272,4 на 100 тыс. детей данного возраста), 74 ребенка 1 года (172,1 на 100 тыс. детей данного возраста) и 57 детей 2 лет (142,8 на 100 тыс. детей данного возраста), было выявлено, что у привитых детей до 2 лет заболеваемость в 50–100 раз ниже, чем у непривитых [8]. Это означает, что вакцинация, проводимая в первые годы жизни, формирует иммунитет и защищает детей на определенное время, но впоследствии восприимчивость к инфекции возрастает, и наблюдается повышение заболеваемости коклюшем у детей дошкольного и школьного возраста. Например, цельноклеточная коклюшная вакцина, которая применяется в России, дает иммунитет на 4–14 лет, бесклеточная коклюшная вакцина — на 3–10 лет, а натуральная инфекция — на 4–20 лет [59]. Все это свидетельствует о том, что для снижения уровня заболеваемости детей необходима их ревакцинация в возрасте 6–7 лет.

Клиническое течение болезни, осложнения

Типичные формы болезни включают в себя 4 последовательных периода: инкубационный период (от 3 до 14 дней), продромальный (катаральный) период (от 3 до 14 дней), период спазматического кашля (от 2–3 до 6–8 недель и более) и период ранней (от 2 до 8 недель) и поздней (от 2 недель до 6 месяцев) реконвалесценции.

Протекание болезни в тяжелой и среднетяжелой форме чаще всего наблюдается у детей

в возрасте до 1 года. Причем среди детей этого возраста тяжелые формы заболевания в большинстве случаев протекают у непривитых больных. У детей до 1 года болезнь характеризуется укороченным или полностью отсутствующим катаральным периодом, наличием повторных апноэ, рвоты, судорог, более продолжительным периодом спазматического кашля, наблюдаются частые осложнения, среди которых преобладают пневмонии и дисбиозы кишечника.

В ходе анализа болезни среди 267 больных коклюшем детей старше 1 года у пациентов 4–6 лет наблюдались как среднетяжелые формы коклюша, имевшие место у $40,0 \pm 21,9 - 85,7 \pm 9,4\%$, так и легкие формы — $14,3 \pm 9,4 - 60,0 \pm 21,9\%$. Среди детей более старшего возраста (7–14 лет) среднетяжелые и легкие формы болезни были диагностированы практически с одинаковой частотой, составляя $37,0 \pm 9,3 - 61,9 \pm 7,6$ и $38,1 \pm 8,8 - 63,0 \pm 9,3\%$ соответственно. При этом было установлено, что влияние возраста прежде всего выражалось в большей длительности продромального периода по сравнению с детьми в возрасте до 1 года. Так, у большинства детей ($68,8 \pm 2,8\%$) длительность продромального периода составляла 7–14 дней. Кроме того, клиническая симптоматика продромального периода у детей старше 1 года была более выражена [18]. При этом коклюш у детей среднего и старшего возраста и взрослых может протекать серьезнее, чем у детей от 1 до 3 лет. Кашель у первых, в отличие от детей раннего возраста, имеет отчетливую динамику нарастания и носит упорный характер. Его наличие в течение ≥ 3 недель наблюдается у 97%, а ≥ 9 недель — у 52%. Пароксизмы кашля в течение ≥ 3 недель имеют место у 73% больных, репризы — у 69%, посткашлевой рвоты — у 65%, апноэ — 87% [29].

Изменение иммунной реактивности больных коклюшем детей способствует частому развитию у них микст-инфекции, что, прежде всего, обуславливает осложненное наглядное течение заболевания. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются наиболее частыми из сопутствующих коклюшу инфекционных заболеваний, удельный вес таких больных составляет 40,8–73,9%. Общими свойствами для таких типов микст-инфекций коклюша с ОРВИ являются увеличение частоты и тяжести приступообразного кашля, высокий риск возникновения бронхолегочных заболеваний и соответствующее увеличение срока выздоровления [17, 18, 58].

Другое частое сопутствующее заболевание при коклюше — респираторный микоплазмоз, который наблюдается у 14,0–32,4% больных. Клинические варианты сочетания данной инфекции с коклюшем различаются в зависимости от возраста больного. Если у детей до 3 лет

чаще отмечаются изменения со стороны бронхолегочной системы, то у детей старшего возраста сочетанное развитие коклюша и респираторного микоплазмоза затрагивает верхние дыхательные пути [18].

Наибольшую опасность при коклюше представляет персистенция герпесвирусной инфекции, среди которой чаще проявляется реактивация цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ), оказывающей существенное влияние на тяжесть заболевания и на исход болезни. Именно ассоциация ЦМВ с коклюшем служит основной причиной летального исхода у детей, переходя в генерализованные формы с полиорганными поражениями [15].

Как видно, коклюшная инфекция у детей дошкольного и школьного возраста представляет собой такую же опасность, как и у детей раннего возраста, поэтому следует тщательно рассмотреть вопрос ревакцинации как детей в возрасте 6–7 лет, так и в других возрастных группах для снижения риска возникновения инфекции.

Цельноклеточная и бесклеточная вакцина против коклюша

Вакцинация против коклюша в мире осуществляется совместно с вакциной против дифтерии и столбняка в составе АКДС препарата. Самая первая такая вакцина была выпущена в США в 1914 г. и стала доступной для использования при массовой вакцинации в 1948 г. Это была цельноклеточная противокклюшная вакцина, ассоциированная с вакциной против столбняка и дифтерии (АцКДС). При производстве коклюшного компонента токсина инактивировались умеренным нагреванием с последующим хранением при низких температурах с использованием в качестве консервантов мертиолята, который является производным ртути, или формалина [36]. Затем к практически готовой вакцине добавлялись столбнячные и дифтерийные анатоксины, получая АцКДС препарат. Дальнейшие исследования показали, что использование этой вакцины позволило снизить заболеваемость коклюшем от 70 до 90% [49].

Однако цельноклеточная вакцина имела свои недостатки: при ее производстве токсины инактивируются не полностью, в первую очередь, — эндотоксин и коклюшный токсин, поэтому вакцина в ряде случаев обладает реактогенным свойством. Из-за этого может довольно часто наблюдаться развитие реакций: от обычной локальной гиперемии кожи и отека мягких тканей в месте введения, до довольно редких, но серьезных поражений, включая неврологические заболевания, такие как энцефалопатия, судороги, апноэ [29]. По этим причинам была разработана бесклеточная вакцина против

коклюша — АаКДС. Такие вакцины содержат 1 или более очищенный антиген: коклюшный токсин (КТ), филаментозный геммаглютинин (ФГА), пертактин (ПРН) и фимбрии (ФИМ) типов 2 и 3. Вакцины подразделяются по числу компонентов — 1 (только КТ), 2 (КТ и ФГА), 3 (КТ, ФГА и ПРН) или 5 (КТ, ФГА, ПРН и ФИМ типов 2 и 3), а также по типу бактериального клона, методам очистки и детоксикации, адьювантам и используемым консервантам (тиомерсал и феноксиэтанол). Количество коклюшного антигена, а также дифтерийного и столбнячного компонентов варьируется в разных продуктах и не имеет какого-либо стандарта среди разных производителей [38, 41]. Испытания такой вакцины показали, что она превосходит по эффективности цельноклеточные аналоги, а по безопасности является менее токсичной [35]. Так, при изучении влияния двух- и пятикомпонентной коклюшной вакцины в составе АаКДС препарата и АцКДС среди примерно 10 тыс. детей была показана эффективность и безопасность бесклеточной вакцины. Показатель эффективности, связанный с фиксированием признаков коклюша у детей лабораторным путем в среднем в течение 2 лет после вакцинации, для двухкомпонентной коклюшной вакцины в составе АаКДС был определен на уровне 59%, для пятикомпонентной — 85%, а для АцКДС — 48%. При этом уровень местных реакций (покраснение более 2 см, болезненность) и системных нежелательных явлений (температура более 38°C, плач больше 1 часа, слабость, цианоз) были значительно выше после любой дозы вакцины АцКДС, чем после АаКДС вакцин [39]. Хотя бесклеточные вакцины в России применяются бессистемно и чаще всего индивидуально, на практике накоплен достаточный опыт, позволяющий подтвердить их безопасность [9, 11, 14, 21].

Бесклеточная вакцина также позволяет прививать детей, которым вакцинация АцКДС либо противопоказана (прогрессирующие заболевания ЦНС, афебрильные судороги), либо должна проводиться с осторожностью, например, детям с гидроцефалией, детским церебральным параличом и другими органическими поражениями ЦНС, пороками развития, хроническими патологиями. В некоторых случаях использование бесклеточной вакцины позволяет продолжить вакцинацию против коклюша в случаях возникновения поствакцинальных нежелательных явлений или при чрезмерно сильных системных реакциях на введение АцКДС [1, 3, 4, 5, 23].

Хотя на сегодняшний день бесклеточная противокклюшная вакцина включена в Национальные календари прививок многих зарубежных стран, включая США, Канаду,

Австралию, Европейский союз, некоторые страны Азии, цельноклеточная вакцина до сих пор остается основой профилактики коклюша в мире [42, 52, 57]. Тем не менее, на протяжении последних 30 лет наблюдается повышение уровня заболеваемости коклюшем, а также зарегистрирован ряд вспышек в странах с высоким уровнем вакцинирования детей. Кроме того, как отмечалось ранее, происходит эпидемиологический сдвиг, приведший к перераспределению числа заболевших коклюшем в возрастных категориях детей [12]. Как полагают, ряд факторов может объяснить такие явления. В первую очередь, это уменьшение уровня охвата вакцинации среди подростков и взрослых, постепенное снижение иммунитета после получения бесклеточной коклюшной вакцины, совершенствование методов диагностики и наблюдения, увеличение уровня осведомленности среди населения. Также стоит отметить и саму эволюцию бактерии *B. pertussis*. В последние десятилетия наблюдается распространение возбудителя коклюша с новыми, более вирулентными генотипами. Такие бактерии содержат мутации в генах основных факторов вирулентности и обозначены как «новые», невакцинные генотипы. Вакцина против таких штаммов не всегда эффективна [45, 48, 60]. Некоторые специалисты предполагают, что относительно короткая продолжительность иммунитета к коклюшу, получаемая с бесклеточной вакциной, является основной причиной повышения заболеваемости у детей 7–10 лет, так как цельноклеточная вакцина дает иммунитет на более продолжительный срок [33, 59]. Однако это предположение вызывает сомнение, поскольку заболеваемость в России, где вакцинация детей первых лет жизни осуществляется в основном цельноклеточной коклюшной вакциной, имеет такую же тенденцию.

АаКДС вакцина против коклюша для подростков и взрослых

Даже высокий уровень вакцинации детей раннего возраста не дает свести заболеваемость коклюшем к минимуму из-за постепенного снижения иммунитета к 7–10 годам [59]. В свою очередь, такие люди с пониженным иммунитетом к коклюшу становятся носителями инфекции, и как было показано, 80% случаев заболевания коклюшем происходило за счет заражения от старших членов семьи, которые прошли полный курс вакцинации [30]. Это еще раз подчеркивает важность введения бустерной дозы вакцины детям дошкольного, школьного возраста и взрослым. В этих целях была разработана другая бесклеточная коклюшная вакцина АаКДС, нацеленная на более старшую груп-

пу населения, где концентрация дифтерийного и столбнячного анатоксинов существенно ниже, чем при первичной вакцинации и ревакцинации детей раннего возраста: дифтерийный анатоксин (2 Lf — более 2 МЕ), столбнячный анатоксин (5 Lf — более 20 МЕ) и 5 бесклеточных коклюшных компонентов, КТ — 2,5 мкг, ФГА — 5 мкг и ПРН — 3 мкг; ФИМ типов 2 и 3 — 5 мкг.

Данная вакцина, как и стандартная АаКДС, рекомендованная для детей раннего возраста, показывает высокий уровень безопасности и иммуногенности [45]. В ходе исследования, которое затрагивало 802 человека от 18 до 55 лет, получивших полный курс вакцинации против дифтерии, столбняка и коклюша в детские годы, была проведена ревакцинация моновалентной коклюшной вакциной в составе АаКДС препарата. Антитела к коклюшному токсину через один месяц после вакцинации были установлены у 92% участников исследования [56]. Аналогичные исследования среди подростков от 11 до 18 лет выявили схожие показатели — у 89% участников зафиксированы антитела к коклюшному токсину на 29–49 сут после ревакцинации [46]. В настоящее время ведутся исследования по эффективности данной вакцины, но пока специалисты пришли к выводу, что ревакцинация АаКДС вакциной должна быть начата с 9 лет и проходить каждые 5–10 лет, а в случае вспышек заболеваемости — каждые 2–3 года [26].

Такая вакцина против коклюша с уменьшенным содержанием дифтерийного и столбнячного анатоксинов уже применяется в ряде стран, например, в США, где ревакцинация проводится в 11–12 лет [25].

Применяемые бесклеточные вакцины против коклюша

На сегодняшний день в мире применяются как бесклеточные, так и цельноклеточные вакцины, с преобладанием последних. В развитых странах, таких как США, в Национальный календарь прививок включены только бесклеточные вакцины. Среди них выделяют 5 препаратов, которые прошли проверку и рекомендованы к применению у детей различного возраста. Их основное отличие заключается в разном составе и количестве антигенов. Помимо самих коклюшных компонентов, такие препараты содержат дифтерийные и столбнячные анатоксины [46]. Можно выделить монокомпонентную вакцину Цертива (Certiva, Baxter Laboratories), которая содержит только КТ, двухкомпонентную Трипедию (Tripedia, Sanofi Pasteur) с КТ и ФГА и трехкомпонентную вакцину Инфанрикс (Infanrix, GlaxoSmithKline) с КА,

ФГА и ПРН. Также существует пятикомпонентная вакцина Даптацел (Daptacel, Sanofi Pasteur), содержащая КА, ФГА, ПРН, ФИМ 2-го и 3-го типов [34, 35, 45].

В настоящее время в РФ разработана особая технология получения бесклеточной коклюшной вакцины, которая существенно отличается от технологии получения зарубежных аналогов. Экстракты, полученные с помощью дезоксихолата натрия, характеризуются выраженными протективными свойствами. При разработке технологии получения бесклеточной вакцины используются не менее трех штаммов *B. pertussis* различных серовариантов для каждой серии препарата, аналогичных цельноклеточной вакцине. Таким образом, технология получения отечественной бесклеточной вакцины позволяет получать препараты с антигенной структурой, идентичной цельноклеточной вакцине, с практически полным исключением липополисахаридов, которые определяют истинную реактогенность коклюшного компонента. Опытный отечественный образец бесклеточной вакцины по антигенному репертуару не уступает цельноклеточному аналогу и содержит весь набор протективных антигенов, что выгодно отличает его от известных зарубежных вакцин и в перспективе может широко применяться для массовой дополнительной ревакцинации детей школьного возраста и взрослых [24]. В настоящее время препарат проходит клинические исследования.

Коклюшная вакцина в составе АаКДС препарата с уменьшенным содержанием дифтерийного и столбнячного анатоксинов в США представлена, в основном, двумя препаратами — Адасель (Adacel, Sanofi Pasteur) и Бустрикс (Boostrix, GlaxoSmithKline). Адасель — это пятикомпонентная бесклеточная коклюшная вакцина, которая применяется в США для ревакцинации детей и взрослых от 11 до 64 лет. Данный препарат может использоваться и как альтернатива пятой дозе АКДС вакцины для детей 4–6 лет [35, 50]. Следует отметить, что указанная вакцина прошла регистрацию в России в 2016 г. Бустрикс — это трехкомпонентная бесклеточная вакцина, которая применяется для ревакцинации людей с 10 лет и старше [35, 51].

Эффект от ревакцинации в зарубежных странах

Согласно национальному календарю прививок, вакцинацию против коклюша в России проводят в несколько этапов. Первую, вторую и третью вакцинацию против коклюша проводят в составе 3 доз прививки АцКДС, начиная в возрасте 3 месяцев и перерывом в 4–6 недель между введениями доз. Ревакцинацию осу-

шествляют через год, когда ребенку исполняется 18 месяцев. Последующие ревакцинации против коклюша с использованием бесклеточных вакцин проводятся по желанию, так как они не включены в Национальный календарь прививок [6, 7].

Если рассматривать опыт зарубежных стран, то можно отметить, что вакцинация против коклюша проводится по похожей схеме, с той разницей, что обязательная ревакцинация осуществляется не только до двух лет жизни ребенка, но и после. Около 30 стран зоны Европейского союза проводят повторную ревакцинацию детей в возрасте 6–7 лет, а также и в более старшем возрасте [52].

Рассматривая 10-летние наблюдения, имевшие место в Швеции, связанные с изучением уровня заболеваемости коклюшем до и после введения бустерной бесклеточной дозы вакцины, проводимой детям в возрасте 5–7 лет, можно отметить влияние повторной ревакцинации на общий уровень заболеваемости коклюшем. Бустерная бесклеточная вакцина стала обязательной в 2005 г. после добавления ее в Национальный календарь. До этого времени дети получали 3 дозы бесклеточной вакцины в 3,5 и 12 месяцев. В 2005 г. была инициирована повторная вакцинация детей, родившихся после 1995 г., бесклеточной противокклюшной вакциной. А в 2006 г. было решено, что дети, рожденные после 2002 г., будут получать 4 дозы вакцины в 5–7 лет и 5 дозу — в 14–16 лет. В ходе дальнейшего сравнения заболеваемости коклюшем в периоды 1986–1995 гг. (до внедрения ревакцинации в дошкольные и школьные годы) и 1997–2007 гг. (после внедрения ревакцинации) было выявлено, что в когортах, родившихся после внедрения ревакцинации в 1996 г., возрастные уровни заболеваемости коклюшем были намного меньше, чем в соответствующих возрастных группах до внедрения ревакцинации. Самая большая разница проявляется у детей дошкольного и школьного возраста. Уровень заболеваемости у таких детей снизился с > 1000 на 100 тыс. до 100 человек на 100 тыс. в 1998–2000 гг. и до 20 человек на 100 тыс. в 2003 г. [28]. Если сравнивать эти показатели с Россией, то можно посчитать, что уровень заболеваемости в нашей стране у детей данного возраста выше в 5–7 раз [8].

Примечательны исследования, проводимые в Германии. В связи с исторической подоплекой, обязательная вакцинация детей против коклюша началась в объединенной Германии в 1991 г. При этом через некоторое время было рекомендовано проведение бустерной дозы вакцины в дошкольном возрасте. Но несмотря на высокие показатели охвата вакцинацией среди детей дошкольного возраста, количество случаев заражения коклюшем продолжало ра-

сти в четырех бывших федеральных землях ГДР, которые не вводили ревакцинацию детей дошкольного возраста вплоть до 2006 г. Однако в Саксонии, которая ввела ревакцинацию детей в этом возрасте в 1998 г., показатели заболеваемости оказались в 2–4 раза ниже. Самые высокие показатели заболеваемости отмечались у детей от 5 до 14 лет и достигали > 300 случаев на 100 тыс. населения, тогда как в Саксонии этот показатель составлял максимум 100 случаев на 100 тыс. населения [42].

Повторная ревакцинация детей проводится также и в США. Согласно национальному календарю прививок, первые 5 доз вводятся до 7 лет в 2, 4, 6, 15–18 месяцев и 4–6 лет. Дополнительную бустерную дозу дети получают в 11–12 лет. Все шесть доз являются бесклеточными вакцинами [25, 27].

Вакцининдуцированный иммунитет к коклюшу

В последние 15–20 лет была показана исключительная роль клеточного иммунитета в иммунном ответе у всех типов коклюшных вакцин [32, 44]. Причем иммуногенность вакцины зависит от ее типа. Так, при введении цельноклеточной вакцины иммунный ответ протекает при участии Toll-подобного рецептора 4 типа (TLR4), ассоциированного с CD4-позитивными Т-хелперами 1 типа (Th1) и IL-17 продуцирующими Т-хелперами (Th17). Если же рассматривать бесклеточную вакцину, то иммунный ответ осуществляется CD4-позитивными Т-хелперами 2-го типа (Th2) и Th1 клетками в меньшей мере [44]. Было установлено, что оптимальная защита от коклюша обеспечивается Th1/Th17 клеточным ответом, а не Th1/Th2 ответом [53]. Это может объяснять тот факт, что бесклеточная вакцина имеет меньшую длительность защиты в отличие от цельноклеточной. К тому же показано, что введение цельноклеточной коклюшной вакцины в отличие от бесклеточной приводит только к кратковременному повышению уровня общего IgE и специфических IgE к компонентам вакцины, что особенно важно при вакцинации детей с аллергически измененной реактивностью [10]. Четвертая или пятая бустерная доза бесклеточной вакцины значительно усиливает реакции, обусловленные Th2 клетками, и выработку IgE, что приводит к развитию местных реакций в области инъекции, включая гиперемию кожи и отека и инфильтрата мягких тканей [54, 55]. Однако бесклеточная вакцина индуцирует мощный гуморальный ответ в отличие от цельноклеточной [47]. Но при данном типе ответа происходит довольно быстрое снижение специфического иммунитета и длительности его сохранения. Так,

при обследовании детей 5–7 лет у 53,8% из них был выявлен низкий уровень противокклюш-ных антител уже через 3 года после ревакцинации в 18 месяцев и старше. Спустя 3,5–4 года после ревакцинации количество детей с низким уровнем антител возросло до 72,2%, а через 5 лет их число увеличилось до 74,3%. Анализ общего уровня коллективного иммунитета среди детей 5–7 лет, вне зависимости от срока проведения ревакцинации, позволил установить, что к этому возрасту 67,2% из них полностью утратили поствакцинальный противокклюшный иммунитет. Через 5 лет после ревакцинации у детей 8–10 лет низкий уровень антител наблюдался в 66,7% случаев, а через 6 лет — в 56,2% случаев. Полученная картина с уменьшением количества детей с низким уровнем антител к коклюшу после 5 лет ревакцинации свидетельствуют о том, что дети к этому времени уже успели перенести инфекцию [19].

Исследования, проведенные в Нидерландах, показывают повышение уровня антител после введения бустерной дозы вакцины в дошкольном возрасте. Дополнительная доза в возрасте 4–5 лет была добавлена в Национальный календарь в 2001 г. после подтверждения данных о том, что уровень антител к коклюшным токсинам существенно падает к этому возрасту. Была исследована иммуногенность как бесклеточной, так и цельноклеточной коклюшной вакцины. При этом отмечается, что после бустерной дозы бесклеточной вакцины уровень антител к КТ был выше условного защитного уровня (20 EU/ml) у всех обследуемых, что доказывает появление устойчивого иммунитета у этой группы населения [43].

Заключение

Массовая вакцинация противокклюшными препаратами привела к значительному снижению заболеваемости и смертности от коклюша во всем мире. Однако использование современных коклюшных вакцин послужило причиной появления новых тенденций, а именно: роста нетипичных форм коклюша, увеличения заболеваемости среди подростков и взрослых вследствие непродолжительного иммунитета после вакцинации бесклеточными

препаратами, распространения более вирулентных бактерий *B. pertussis* с антигенными мутациями, позволяющими возбудителю уходить от поствакцинального иммунитета. Объяснить столь высокие показатели заболеваемости в последние годы может и то, что для диагностики заболевания все чаще используются более современные методы обнаружения возбудителя [16]. Так, было установлено, что в России диагностируется лишь 1–36% от всех случаев заболеваемости коклюшем [37].

Наиболее эффективным методом снижения уровня заболеваемости детей в России в настоящее время является введение дополнительной дозы ревакцинации в возрасте 6–7 лет. Ревакцинацию следует проводить с помощью бесклеточной вакцины, которая показала высокую иммуногенность и, в то же время, пониженную частоту развития необычных явлений. Ее также можно использовать при вакцинации детей, которым противопоказано введение АКДС препарата с цельноклеточным коклюшным компонентом. Это в свою очередь может способствовать снижению заболеваемости в других возрастных группах, так как дети являются основными источниками инфекции в семье. Стоит еще учитывать и всю тяжесть протекания коклюшной инфекции у детей дошкольного возраста, которая представляет такую же опасность, что и у детей более раннего возраста.

В этом плане показателен опыт зарубежных стран, где в Национальный календарь прививок введена ревакцинация детей в возрасте от 5 до 7 лет. Например, заболеваемость коклюшем детей дошкольного возраста в Швеции после введения ревакцинации в возрасте 5–7 лет, снизилась в 50 раз к 2003 г. В Германии после введения бустерной дозы противокклюшной вакцины в 1998 г. в ряде областей показатель заболеваемости у детей дошкольного возраста оказался ниже в 2–4 раза, чем в областях, где ревакцинация не вводилась. В связи с этим можно предположить, что замена АДС-М анатоксином, регламентированного в Национальном календаре профилактических прививок, у детей в возрасте 6–7 лет на АаКДС препарат будет способствовать значительному изменению эпидемической ситуации по коклюшной инфекции в России.

Список литературы/References

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство. Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 656 с. [Allergologiya i immunologiya: natsional'noe rukovodstvo. Pod red. R.M. Khaitov, N.I. Ilyina]. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 656 p.]
2. Басов А.А., Цвиркун О.В., Герасимова А.Г. Результаты изучения специфического иммунитета к коклюшу у детей разного возраста // Евразийский союз ученых. 2014. № 5. С. 66–68. [Basov A.A., Tsvirkun O.V., Gerasimova A.G. Results of the study about specific immunity to pertussis in children of different ages. *EvrAzijskii soyuz uchenykh = Eurasian Union of Scientists*, 2014, no. 5, pp. 66–68. (In Russ.)]

3. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: практическое руководство для врачей. 1-е изд. Под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина для всех, 1996. 78 с. [Vaktsinatsiya detey s narushennym sostoyaniyem zdorov'ya: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey. 1-e izd. Pod red. M.P. Kostinova [Vaccination of children with weak health. Practical manual for doctors. 1st edition. Ed. M.P. Kostinov]. Moscow: *Medicine for everybody*, 1996. 78 p.]
4. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: практическое руководство для врачей. 2-е изд. Под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина для всех, 2000. 120 с. [Vaktsinatsiya detey s narushennym sostoyaniyem zdorov'ya: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey. 2-e izd. Pod red. M.P. Kostinova [Vaccination of children with weak health. Practical manual for doctors. 2nd edition. Ed. M.P. Kostinov]. Moscow: *Medicine for everybody*, 2000. 120 p.]
5. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: практическое руководство для врачей. 4-е изд. Под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина для всех, 2013. 432 с. [Vaktsinatsiya detey s narushennym sostoyaniyem zdorov'ya: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachey. 4-e izd. Pod red. M.P. Kostinova [Vaccination of children with weak health. Practical manual for doctors. 4th edition. Ed. M.P. Kostinov]. Moscow: *Medicine for everybody*, 2013. 432 p.]
6. Вакцины и вакцинация: национальное руководство. Краткое изд. Под ред. В.В. Зверева, Р.М. Хайтова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 640 с. [Vaktsiny i vaktsinatsiya: natsional'noe rukovodstvo. Kratkoe izd. Pod red. V.V. Zvereva, R.M. Khaitova [Vaccines and vaccination. National guidance. Brief publication. Eds. V.V. Zverev, R.M. Chaitov]. Moscow: *GEOTAR-Media*, 2014. 640 p.]
7. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. 2-е изд, доп. Под ред. М.П. Костинова, В.Ф. Лаврова. М.: МДВ, 2010. 192 с. [Vaktsiny novogo pokoleniya v profilaktike infektsionnykh zabolevaniy. 2-e izd, dop. Pod red. M.P. Kostinova, V.F. Lavrova. [New age vaccines for prevention of infectious diseases. 2nd edition, renewed. Eds. M.P. Kostinov, V.F. Lavrov]. Moscow: *MDV*, 2010. 192 p.]
8. Йозефович О.В., Харит С.М., Каплина С.П., Гостев В.В., Сидоренко С.В., Калиногорская О.С., Кветная А.С., Тимофеева Е.В., Окунева М.А. Распространенность коклюша у длительно кашляющих детей 6–17 лет, привитых в раннем возрасте АКДС-вакциной // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2012. № 5. С. 56–59. [Yosefovich O.V., Kharit S.M., Kaplina S.P., Gostev V.V., Sidorenko S.V., Kalinogorskaya O.S., Kvetnaya A.S., Timofeeva E.V., Okuneva M.A. The prevalence of pertussis in long-term coughing children 6–17 years old, vaccinated at an early age with DTP vaccine. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prophylaxis*, 2012, no. 5, pp. 56–59. (In Russ.)]
9. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов: справочник. Под ред. М.П. Костинова, Н.А. Озерецковского. М.: Миклош, 2004. 256 с. [Kliniko-immunologicheskaya effektivnost' immunobiologicheskikh preparatov: spravochnik. Pod red. M.P. Kostinova, N.A. Ozeretskovskogo. [Clinical-immune effectiveness of immune biological medicinal agents: reference book. Eds M.P. Kostinov, N.A. Ozeretskovskiy]. Moscow: *Miklosh*, 2004. 256 p.]
10. Костинов М.П., Гервазиева В.Б., Балаболкин И.И., Ботвиньева В.В., Овсянникова И.Г., Федорова О.Е. Гуморальный иммунитет в процессе вакцинации против дифтерии и столбняка детей с аллергическими заболеваниями // Иммунология. 1991. Т. 12, № 5. С. 56–59 [Kostinov M.P., Gervazieva V.B., Balabolkin I.I., Botvineva V.V., Ovsyannikova I.G., Fedorova O.E. Humoral immunity during vaccination of children with allergic diseases against diphtheria and tetanus. *Immunologiya = Immunology*, 1991, vol. 12, no. 5, pp. 56–59.]
11. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций. Под ред. М.П. Костинова. М.: Медицина для всех, 1997. 110 с. [Novoye v klinike, diagnostike i vaktsinoprofilaktike upravlyayemykh infektsiy. Pod red. M.P. Kostinova [New in clinics, diagnostics and vaccine prevention governed infection. Ed. M.P. Kostinov]. Moscow: *Medicine for everybody*, 1997. 110 p.]
12. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. 206 с. [About the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2014: State report. Moscow: *Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare*, 2015. 206 p.]
13. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. 220 с. [About the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2016: State report. Moscow: *Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare*, 2017. 220 p.]
14. Петина О.А., Большакова Л.Н., Лешкевич И.А., Костинов М.П. Оценка безопасности вакцинации детей комбинированными препаратами, содержащими цельноклеточную или бесклеточную коклюшную вакцину // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015. № 3. С. 44–49. [Petina O.A., Bolshakova L.N., Leshkevich I.A., M.P. Kostinov. Evaluation of the safety of children's vaccination with combined preparations containing whole-cell or acellular pertussis vaccine. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy = Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*, 2015, no. 3, pp. 44–49. (In Russ.)]
15. Петрова М.С., Соколова М.В., Попова О.П., Вартанян Р.В., Бондарева Л.Н., Келли Е.Н. Коклюш и цитомегаловирусная инфекция у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008. № 5. С. 57–60. [Petrova M.S., Sokolova M.V., Popova O.P., Vartanyan R.V., Bondareva L.N., Kelly E.N. Pertussis and cytomegalovirus infection among children. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*, 2008, no. 5, pp. 57–60. (In Russ.)]
16. Пименова А.С., Борисова О.Ю., Цвиркун О.В., Басов А.А., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Донских Е.Е., Пикина А.П., Кафарская Л.И., Афанасьев М.С., Караулов А.В. Эффективность применения молекулярно-генетической диагностики при обследовании очагов коклюшной инфекции // Инфекция и иммунитет. 2017. Т. 7, № 2. С. 162–170. [Pimenova A.S., Borisova O.Yu., Tsvirkun O.V., Basov A.A., Aleshkin V.A., Afanasyev S.S., Donskikh E.E., Pikina A.P., Kafarskaia L.I., Afanasyev M.S., Karaulov A.V. Effectiveness of molecular-genetic diagnostics during pertussis infection foci examination. *Infektsiya i иммунитет = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2017, vol. 7, no. 2, pp. 162–170. doi: 10.15789/2220-7619-2017-2-162-170 (In Russ.)]
17. Попова О.П. Особенности сочетанного течения коклюша и острых респираторных вирусных инфекций у детей // Детские инфекции. 2011. № 3. С. 18–20. [Popova O.P. Features of combined flow of pertussis and acute respiratory viral infections in children. *Detskie infektsii = Children's Infections*, 2011, no. 3, pp. 18–20. (In Russ.)]

18. Попова О.П., Петрова М.С., Бунин С.В., Персиянцева Е.А. Клинические аспекты эволюции коклюша у детей в современных условиях // Инфекционные болезни. 2017. № 3. С. 33–40. [Popova O.P., Petrova M.S., Bunin S.V., Persiyantseva E.A. Clinical aspects of evolution of pertussis in children under modern conditions. *Infeksionnye bolezni = Infectious Diseases*, 2017, no. 3, pp. 33–40. (In Russ.)]
19. Селезнева Т.С. Мониторинг иммуноструктуры детского населения к коклюшу в современных условиях // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2009. № 2. С. 45–47. [Selezneva T.S. Monitoring of pediatric population's immunostucture to pertussis under the present conditions. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*, 2009, no. 2, pp. 45–47. (In Russ.)]
20. Сенягина Н.Е. Коклюш: современное состояние проблемы // Consilium Medicum. Приложение: Педиатрия. 2012. № 3. С. 39–43. [Senyagina N.E. Pertussis: the current state of the problem. *Consilium Medicum. Prilozhenie: Pediatriya = Consilium Medicum. Supplement: Pediatrics*, 2012, no. 3, pp. 39–43. (In Russ.)]
21. Тарасова А.А., Лукушкина Е.Ф., Костинов М.П., Афраймович М.Г., Баскакова Е.Ю., Квасова М.А., Акимова В.П. Вакцинопрофилактика: уч.-метод. пособие. Н. Новгород: Издательский салон И.П. Гладкова, 2016. 103 с. [Tarasova A.A., Lukushkina E.F., Kostinov M.P., Afraymovich M.G., Baskakova E.Yu., Kvasova M.A., Akimova V.P. Vaktsinoprofilaktika: uchebno-metodicheskoye posobiye [Vaccine prevention. Textbook]. *Nizhniy Novgorod: Publishing salon I.P. Gladkova*, 2016. 103 p.]
22. Таточенко В.К. Коклюш — управляемая инфекция // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13, № 2. С. 78–82. [Tatochenko V.K. Pertussis — infection not under complete control. *Voprosy sovremennoi pediatrii = Current Pediatrics*, 2014, vol. 13, no. 2, pp. 78–82. doi: 10.15690/vsp.v13i2.975 (In Russ.)]
23. Таточенко В.К., Костинов М.П., Намазова Л.С., Федоров А.М. Эпидемиологические аспекты коклюша в Российской Федерации. Особенности вакцинопрофилактики в современных условиях: пособие для врачей. М., 2006. 38 с. [Tatochenko V.K., Kostinov M.P., Namazova L.S., Fedorov A.M. Epidemiologicheskiye aspekty koklyusha v Rossiyskoy Federatsii. Osobennosti vaktsinoprofilaktiki v sovremennykh usloviyakh: posobie dlya vrachei [Epidemiological aspects of whooping cough in the Russian Federation. Features of vaccine prophylaxis in modern conditions: manual for physicians]. *Moscow*, 2006. 38 p.]
24. Техническое обоснование к «Решению о включении фармацевтической субстанции, неиспользуемой при производстве лекарственных препаратов, в государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации № 20-2-460004/Р/ФС от 24.12.2015/ФГУП «НПО Микроген» Минздрава России [Technical ground to “Decision about including pharmaceutical substation (that isn't used in medicine manufacturing) into State register of medicinal agents” Care of Public Health Ministry of Russian Federation № 20-2-460004/Р/FS 24.12.2015]
25. ACIP Childhood/Adolescent Immunization Work Group. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended immunization schedule for persons aged 0 through 18 years. United States — 2013. *MMWR*, 2013, vol. 62, suppl. 1, pp. 2–8.
26. Boyce T.G., Virk A. While waiting for better pertussis vaccines, let's use the ones we have. *J. Infect. Dis.*, 2015, vol. 211, no. 7, pp. 1196–1197.
27. Brady M.T., Byington C.L., Davies H.D., Edwards K.M., Jackson M.A., Maldonado Y.A., Murray D.L., Orenstein W.A., Rathore M., Sawyer M., Schutze G.E., Willoughby R.E., Zaoutis T.E. Recommended childhood and adolescent immunization schedule — United States, 2014. *Pediatrics*, 2014, vol. 133, no. 2, pp. 357–363. doi: 10.1093/infdis/jiu591
28. Carlsson R.M., Gustafsson L. Ten year report. Pertussis surveillance in Sweden. Progress report 1 October 1997 – 31 December 2007. *Smittskyddsinstututets rapportserie*, 2008, no. 4.
29. Cody C.L., Baraff L.J., Cherry J.D., Marcy S.M., Manclark C.R. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and children. *Pediatrics*, 1981, vol. 68, no. 5, pp. 650–660.
30. Crowcroft N.S., Stein C., Duclos P., Birmingham M. How best to estimate the global burden of pertussis? *Lancet. Infect. Dis.*, 2003, vol. 3, no. 7, pp. 413–418. doi: 10.1016/S1473-3099(03)00669-8
31. De Serres G., Shadmani R., Duval B., Boulianne N., Déry P., Douville Fradet M., Rochette L., Halperin S.A. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J. Infect. Dis.*, 2000, vol. 182, no. 1, pp. 174–179. doi: 10.1086/315648
32. Edwards K.M. Review of the laboratory approaches to the detection of antibody and cell-mediated immunity to pertussis disease and vaccine. *Expert. Rev. Vaccines*, 2014, vol. 13, no. 10, pp. 1183–1190. doi:10.1586/14760584.2014.946015
33. Edwards K.M. Unraveling the challenges of pertussis. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 2014, vol. 111, no. 2, pp. 575–576. doi: 10.1073/pnas.1321360111
34. Edwards K.M., Berbers G.A. Immune responses to pertussis vaccines and disease. *J. Infect. Dis.*, 2014, vol. 209, suppl. 1, pp. 10–15. doi: 10.1093/infdis/jit560
35. Edwards K.M., Decker M.D. Pertussis vaccines. Vaccines, 6th ed. Eds. Plotkin S.A., Orenstein W., Offit P.A. *Elsevier Saunders*, 2013, pp. 447–492.
36. Geier D., Geier M. The true story of pertrussis vaccination: a sordid legacy? *J. Hist. Med. Allied Sci.*, 2002, vol. 57, no. 3, pp. 249–284.
37. Global Pertrussis Initiative. *Epidemiology*.
38. Guris D., Strebel P.M., Jafari H., Wharton M., Hadler S.C. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.*, 1997, vol. 46, pp. 1–25
39. Gustafsson L., Hallander H.O., Olin P., Reizenstein E., Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N. Engl. J. Med.*, 1996, no. 334, pp. 349–355. doi: 10.1056/NEJM199602083340602
40. Harnden A., Grant C., Harrison T., Perera R., Brueggemann A.B., Mayon-White R., Mant D. Whooping cough in school age children with persistent cough: prospective cohort study in primary care. *BMJ*, 2006, no. 333, pp. 174–177. doi: 10.1136/bmj.38870.655405.AE
41. Hegerle N., Guiso N. Epidemiology of whooping cough and typing of Bordetella pertussis: report. *Future Microbiol.*, 2013, vol. 8, no. 11, pp. 1391–1403. doi: 10.2217/fmb.13.111
42. Hellenbrand W., Beier D., Jensen E., Littmann M., Meyer C., Oppermann H., Wirsing von König C.H., Reiter S. The epidemiology of pertussis in Germany: past and present. *BMC Infect. Dis.*, 2009, vol. 9: 22. doi: 10.1186/1471-2334-922

43. Hendriks L.H., Berbers G.A., Veenhoven R.H., Sanders E.A., Buisman A.M. IgG responses after booster vaccination with different pertussis vaccines in Dutch children 4 years of age: effect of vaccine antigen content. *Vaccine*, 2009, vol. 27, no. 47, pp. 6530–6536. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.08.052
44. Higgins S.C., Jarnicki A.G., Lavelle E.C., Mills K.H. TLR4 mediates vaccine-induced protective cellular immunity to Bordetella pertussis: role of IL-17-producing T cells. *J. Immunol.*, 2006, vol. 177, no. 11, pp. 7980–7989. doi: 10.4049/jimmunol.177.11.7980
45. Kilgore P.E., Salim A.M., Zervos M.J., Schmitt H.-J. Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2016, vol. 29, pp. 449–486. doi: 10.1128/CMR.00083-15
46. Knuf M., Zepp F., Meyer C., Grzegowski E., Wolter J., Riffelmann M., Wirsing von König C.H. Immunogenicity of a single dose of reduced-antigen acellular pertussis vaccine in a non-vaccinated adolescent population. *Vaccine*, 2006, vol. 24, pp. 2043–2048. doi: 10.1016/j.vaccine.2005.11.024
47. Mills K.H., Ryan M., Ryan E., Mahon B.P. A murine model in which protection correlates with pertussis vaccine efficacy in children reveals complementary roles for humoral and cell-mediated immunity in protection against Bordetella pertussis. *Infect. Immun.*, 1998, vol. 66, no. 2, pp. 594–602.
48. 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. *Epidemiol. Infect.*, 2014, vol. 142, pp. 685–694. doi: 10.1017/S0950268813000071
49. Prevention of Whooping-cough by Vaccination: Medical Research Council Investigation. *Br. Med. J.*, 1951, vol. 1, pp. 1463–1471. doi:10.1136/bmj.1.4721.1463
50. Product monograph. Adacel.
51. Product monograph. BOOSTRIX.
52. Recommended immunisations for pertussis in EU countries. Vaccine Schedule. *European Centre for Disease Prevention and Control*.
53. Ross P.J., Sutton C.E., Higgins S., Allen A.C., Walsh K., Misiak A., Lavelle E.C., McLoughlin R.M., Mills K.H. Relative contribution of Th1 and Th17 cells in adaptive immunity to Bordetella pertussis: towards the rational design of an improved acellular pertussis vaccine. *PLoS Pathog.*, 2013, vol. 9, no. 4: e1003264. doi: 10.1371/journal.ppat.1003264
54. Ryan E.J., Nilsson L., Kjellman N., Gothefors L., Mills K.H. Booster immunization of children with an acellular pertussis vaccine enhances Th2 cytokine production and serum IgE responses against pertussis toxin but not against common allergens. *Clin. Exp. Immunol.*, 2000, vol. 121, no. 2, pp. 193–200. doi: 10.1046/j.1365-2249.2000.01306.x
55. Skowronski D.M., Remple V.P., Macnabb J., Pielak K., Patrick D.M., Halperin S.A., Scheifele D. Injection-site reactions to booster doses of acellular pertussis vaccine: rate, severity, and anticipated impact. *Pediatrics*, 2003, vol. 112, no. 6, pt. 1, p. e453
56. Thierry-Carstensen B., Jordan K., Uhling H.H., Dalby T., Sørensen C., Jensen A.M., Heilmann C. A randomised, double-blind, noninferiority clinical trial on the safety and immunogenicity of a tetanus, diphtheria and monocomponent acellular pertussis (Tdap) vaccine in and monocomponent acellular pertussis (Tdap) vaccine in comparison to a tetanus and diphtheria (Td) vaccine when given as booster vaccinations to healthy adults. *Vaccine*, 2012, vol. 30, pp. 5464–5471. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.073
57. Vashishtha V.M., Choudhury P., Kalra A., Bose A., Thacker N., Yewale V.N., et al. Indian Academy of Pediatrics (IAP) Recommended Immunization Schedule for Children Aged 0 through 18 years — India, 2014 and Updates on Immunization. *Indian Pediatr.*, 2014, vol. 51, pp. 785–800.
58. Versteegh F.G., Mooi-Kokenberg E.A., Schellekens J.F., Roord J.J. Bordetella pertussis and mixed infections. *Minerva Pediatr.*, 2006, vol. 58, no. 2, pp. 131–137.
59. Wendelboe A.M., Van Rie A., Salmaso S., Englund J.A. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2005, vol. 24, no. 5, pp. 58–61. doi: 10.1097/01.inf.0000160914.59160.41
60. Witt M.A., Katz P.H., Witt D.J. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak. *Clin. Infect. Dis.*, 2012, vol. 54, pp. 1730–1735. doi: 10.1093/cid/cis287

Авторы:

Костинов А.М., студент 1-го года магистратуры биологического факультета ФГБОУ ВО Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;

Костинов М.П., д.м.н., профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия; профессор кафедры эпидемиологии ИПО Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия.

Authors:

Kostinov A.M., Student of the 1st Year of the Master's Degree, Biological Faculty, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation;

Kostinov M.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Vaccination and Immunotherapy of Allergic Diseases, I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation; Professor of the Department of Epidemiology of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 23.07.2017
Отправлена на доработку 15.01.2018
Принята к печати 16.07.2018

Received 23.07.2017
Revision received 15.01.2018
Accepted 16.07.2018