

УДК 615.072+615.371
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-4-243-248>

ШИФР 03.01.06 СПЕЦИАЛЬНОСТЬ
Биотехнология (в том числе бионанотехнологии)



Оценка стабильности производства коклюшного компонента АКДС-вакцины по показателям иммуногенной активности и специфической безопасности с использованием карт Шухарта

И. А. Алексеева*, О. В. Перельгина, Е. Д. Колышкина

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) связывают возрождение коклюша с широким использованием бесклеточных коклюшных вакцин (БКВ) в составе комбинированных препаратов. В связи с этим ВОЗ призывает страны, которые еще не перешли на использование БКВ, продолжать использовать для первичной вакцинации цельноклеточные коклюшные вакцины (ЦКВ). Практика применения коклюшных вакцин продемонстрировала, что предприятия не всегда выпускают высокоэффективные препараты. Использование статистических методов контроля качества образцов позволяет стабилизировать технологический процесс, что приводит к выпуску более однородной продукции, а также не допускает производства некачественных препаратов. В данной работе с помощью контрольных карт Шухарта ретроспективно была оценена стабильность производства ЦКВ — коклюшного компонента АКДС-вакцины. При построении карт были использованы значения основных показателей качества ЦКВ — иммуногенной активности и специфической безопасности. Установлено, что на протяжении анализируемого периода с января 2017 по март 2018 г. технологический процесс на предприятии не всегда находился в статистически управляемом состоянии. В этой ситуации увеличивался риск производства неоднородной продукции, а также брака. Для повышения качества и однородности выпущенных серий коклюшного компонента службам контроля и обеспечения качества предприятия необходимо широко и в режиме реального времени использовать карты Шухарта.

Ключевые слова: цельноклеточная коклюшная вакцина; бесклеточная коклюшная вакцина; оценка стабильности производства коклюшного компонента АКДС-вакцины; карты Шухарта

Для цитирования: Алексеева ИА, Перельгина ОВ, Колышкина ЕД. Оценка стабильности производства коклюшного компонента АКДС-вакцины по показателям иммуногенной активности и специфической безопасности с использованием карт Шухарта. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2018;18(4):243–248. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-4-243-248>

Контактное лицо: Алексеева Ирина Андреевна; Alekseeval@expmed.ru

Estimation of Consistency of Production of the Pertussis Component of DTP Vaccine in Terms of Immunogenic Activity and Specific Safety Using Shewhart Charts

I. A. Alekseeva*, O. V. Perelygina, E. D. Kolyshkina

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

WHO experts attribute the resurgence of whooping cough to the wide use of acellular pertussis vaccines (aPs) as components of combination products. In this regard, WHO encourages countries that have not yet switched to the use of aPs to continue to use whole-cell pertussis vaccines (wPs) for primary vaccination. The experience of using pertussis vaccines has shown that companies do not always produce highly efficacious products. The use of statistical methods of samples quality control helps to ensure consistency of the technological process, which results in the production of more homogeneous products, and rules out the possibility of producing low-quality products. This paper presents the results of retrospective evaluation of the consistency of the wP (as a pertussis component of the DTP vaccine) production using Shewhart control charts. It was shown that at some points in time during the analyzed period from January 2017 until March 2018 the technological process of the company lacked proper statistical control. This increased the risk of producing non-uniform and defective products. In order to improve the quality and consistency of pertussis component batches, the company's quality control and quality assurance services should make extensive use of Shewhart charts on a real-time basis.

Key words: whole-cell pertussis vaccine; acellular pertussis vaccine; assessment of consistency of DTP pertussis component production; Shewhart control charts

For citation: Alekseeva IA, Perelygina OV, Kolyshkina ED. Estimation of consistency of production of the pertussis component of DTP vaccine in terms of immunogenic activity and specific safety using Shewhart charts. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2018;18(4):243–248. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-4-243-248>

Corresponding author: Irina A. Alekseeva; Alekseeval@expmed.ru

Коклюш — респираторное высококонтагиозное заболевание, вызываемое бактериями *Bordetella pertussis*. В большей степени опасен для детей в возрастной группе до 1 года, у которых заболевание протекает особенно тяжело¹. Для этой группы характерны наиболее высокая заболеваемость, частота осложнений и смертность [1, 2].

Для защиты от коклюшной инфекции в настоящее время используют комбинированные препараты с цельноклеточной (ЦКВ) или бесклеточной (БКВ) коклюшной вакциной. Значения показателя защитной активности ЦКВ, выпущенных разными предприятиями, могут колебаться в широких пределах. Это зависит от возможности предприятия произвести высококачественную вакцину. Материалы 49 рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали, что клиническая эффективность ЦКВ для детей декретированного возраста составила 78 %, значения показателя колебались среди отдельных препаратов и составляли от 46 до 92 %².

В сравнительных исследованиях по оценке клинической эффективности бесклеточных вакцин установлено, что высокоактивные БКВ менее эффективны, чем высокоэффективные ЦКВ [3].

Со времени начала использования коклюшных вакцин и практически до конца XX века коклюш являлся вакциноуправляемой инфекцией. В настоящее время, на фоне широкого охвата населения прививками, во многих странах мира наблюдается рост заболеваемости коклюшем^{3,4,5} [4]. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) полагают, что одной из основных причин возрождения коклюша является широкое использование БКВ, индуцирующих короткий поствакцинальный иммунитет, который слабо защищает от инфицирования и передачи инфекции^{3,6} [5, 6]. В этой связи ВОЗ призывает те страны, которые еще не перешли на использование БКВ, продолжать использовать для первичной вакцинации ЦКВ⁷.

Таким образом, вакцинация, как и естественная инфекция, не вызывают длительной защиты от коклюша⁸ [7, 8]. В связи с этим важным и актуальным является использование для защиты населения высококачественных профилактических препаратов, индуцирующих максимально длительный иммунный ответ. Работа по улучшению качества препаратов ведется в разных направлениях. Одно из перспективных направлений — использование метода статистического управления процессами.

В 20-х годах прошлого века Вальтер Шухарт (W. Shewhart) высказал идею о возможности проведения статистического контроля качества образцов с помощью контрольных карт [9]. Он продемонстрировал, что при любом самом совершенном технологическом процессе невозможно выпустить совершенно одинаковую продукцию, всегда имеет место определенный разброс контролируемых показателей. В идеале показатели разброса находятся в допустимых пределах. Считается, что этот разброс не имеет видимых причин, а представляет собой результат действия множества внутренних, присущих самому процессу, относительно незначительных, не поддающихся учету отклонений (например, влажность, вибрация, температура и т. п. — это «случайные» причины). Иными словами, любому

процессу свойственна собственная вариабельность, которая носит статистический характер.

Допустимые рамки естественной вариабельности нарушаются, если появляются образцы, изготовленные, например, с нарушениями технологического процесса. Показатели характеристик данных образцов выходят за рамки естественной вариабельности. В этом случае считается, что на образцы воздействовали особые причины (неисправность прибора, человеческий фактор и т. п. — «неслучайные» или особые причины).

Для выявления особых причин повышенной вариабельности продукции, последующей их ликвидации и предназначены карты Шухарта. Идеи Шухарта получили признание во всем мире, и в настоящее время статистическое управление процессами широко используют в разных областях производства для обеспечения и поддержания процессов на приемлемом и стабильном уровне, тем самым гарантируя соответствие продукции установленным требованиям.

Испытательный центр экспертизы качества медицинских иммунобиологических препаратов (ИЦЭК МИБП), входящий в состав ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, проводит испытания отдельных образцов серий АКДС-вакцины по регламентированным показателям, отраженным в нормативной документации (НД). Образцы, которые выдержали испытания, могут гарантировать качество всей серии вакцины только при условии ее однородности. Достигнуть однородности изготовленной серии возможно только при стабильном, статистически управляемом производстве. Это обусловлено тем, что результаты, полученные при испытании образцов одной серии на соответствие нормативным требованиям, при повторных испытаниях могут различаться. И в таком случае используется статистическая обработка, которая показывает достоверность этих отличий.

Целью данной работы являлась оценка стабильности производства коклюшного компонента АКДС-вакцины. Задачей — сбор и систематизация данных по основным показателям качества коклюшного компонента, ретроспективное проведение на их основе анализа и оценки стабильности производственного процесса с помощью построенных карт Шухарта.

Материалы и методы

В проведенном исследовании были использованы результаты испытаний образцов серий АКДС-вакцины, поступающих в ИЦЭК МИБП для оценки соответствия препарата нормативным требованиям. Кроме того, были использованы паспортные данные серий АКДС-вакцины предприятия-производителя. Для построения карт Шухарта были выбраны основные показатели качества коклюшного компонента: иммуногенная активность и специфическая безопасность. Испытания проводили в соответствии с МУК 4.2.2317-08 (Отбор, проверка и хранение производственных штаммов коклюшных, паракоклюшных и бронхисептикозных бактерий) и с общей фармакопейной статьей 1.7.2.0005.15 «Иммуногенность коклюшной суспензии и цельноклеточного коклюшного компонента ком-

¹ Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, April 2015: Conclusions and Recommendations. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90(22):261–78.

² WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases (WHO/V&B/03.01). WHO; 2003.

³ WHO SAGE Pertussis Working Group. Background paper. SAGE, April 2014. WHO; 2014. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf?ua=

⁴ Summary of notifiable diseases — United States, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;59(53):1–111.

⁵ Pertussis epidemic — Washington, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(28):517–22.

⁶ Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, April 2014 — conclusions and recommendations. *Wkly Epidemiol Rec.* 2014;89(21):221–36.

⁷ Pertussis Vaccines: WHO Position Paper — August 2015. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90(35):433–58.

⁸ The immunological basis for immunization series: Module 4: Pertussis — update 2009. WHO; 2010.

бинированных вакцин». Учитывая сложность и длительность проведения опыта при определении иммуногенной активности и высокую стоимость испытаний как при определении иммуногенной активности, так и специфической безопасности, карты Шухарта были построены на основе индивидуальных значений результатов испытаний.

За период с января 2017 по март 2018 г. по анализируемым показателям были построены R- и X-карты. На R-карты были нанесены величины размахов значений иммуногенной активности образцов серий вакцины (абсолютная разность двух последовательных значений), на X-карты — результаты оценки иммуногенной активности или специфической безопасности коклюшного компонента.

Карта Шухарта — это график значений исследуемых показателей в зависимости от их порядковых номеров. По оси ординат графика откладывают значения показателя, по оси абсцисс — порядковый номер или номер серии. Центральная линия графика — это средняя арифметическая величина из всех значений анализируемого показателя. От центральной линии откладывают 1, 2 и 3 стандартных отклонения (σ). Значения $\pm 3\sigma$ — это две статистически определяемые контрольные границы относительно центральной линии. Значения $\pm 2\sigma$ — предупреждающие границы: значения, попадающие за пределы $\pm 2\sigma$, предупреждают о возможном выходе процесса из стабильного состояния статистической управляемости.

Предполагается, что технологический процесс проходит стабильно (находится в статистически управляемом состоянии), если его изменчивость вызвана только обычными причинами. При этом график предстает в виде колеблющихся около средней линии точек, которые укладываются в интервале $\pm 2\sigma$.

Если значение показателя, нанесенное на график, выходит за контрольные границы или значения выстраиваются в необычные структуры (тренды), то статистическая управляемость процессом ставится под вопрос. Подобная ситуация требует проведения анализа и поиска возможных особых причин.

Шухарт обозначил 8 критериев для особых причин, после появления которых на графике технологический процесс считают нестабильным (статистически неуправляемым):

- критерий 1 — одна точка вне зоны $\pm 3\sigma$;
- критерий 2 — девять точек подряд в зоне $\pm 1\sigma$ или по одну сторону от центральной линии;
- критерий 3 — шесть возрастающих или убывающих точек подряд;
- критерий 4 — четырнадцать попеременно возрастающих и убывающих точек;
- критерий 5 — две из трех последовательных точек в зоне $\pm 3\sigma$ или вне ее;
- критерий 6 — четыре из пяти последовательных точек в зоне $\pm 2\sigma$ или вне ее;
- критерий 7 — пятнадцать последовательных точек в зоне $\pm 1\sigma$, выше и ниже центральной линии;
- критерий 8 — восемь последовательных точек по обеим сторонам центральной линии и ни одной в зоне $\pm 1\sigma$ (согласно ГОСТ Р ИСО 7870-1-2011 «Статистические методы. Контрольные карты. Часть 1. Общие принципы»).

Анализ построенных карт проводили в соответствии с ГОСТ Р ИСО 7870-1-2011 и ГОСТ Р ИСО 7870-2-2015 «Статистические методы. Контрольные карты. Часть 2. Контрольные карты Шухарта».

Перед проведением построения карт была подтверждена нормальность распределения значений показателей.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и обсуждение

Производство коклюшных вакцин характеризуется своими особенностями, обусловленными использованием в процессе живых микроорганизмов. В связи с этим процесс производства является чрезвычайно сложным: биологические процессы (например, культивирование бактерий *B. pertussis*) вносят свою вариабельность и отклонения в процесс. Учесть эти изменения можно, только используя статистические методы. Метод контрольных карт демонстрирует, действительно ли процесс находится в статистически управляемом состоянии, что чрезвычайно важно для получения однородной продукции.

Данная работа проведена на основе ретроспективного анализа результатов оценки основных показателей качества коклюшного компонента — иммуногенной активности и специфической безопасности. Используя паспортные данные по иммуногенной активности 50 серий АКДС-вакцины, произведенных в период с января 2017 по март 2018 г., были построены R- и X-карты Шухарта.

R-карта (рис. 1) демонстрирует определенное неблагополучие в технологическом процессе: всего одной точки не хватает

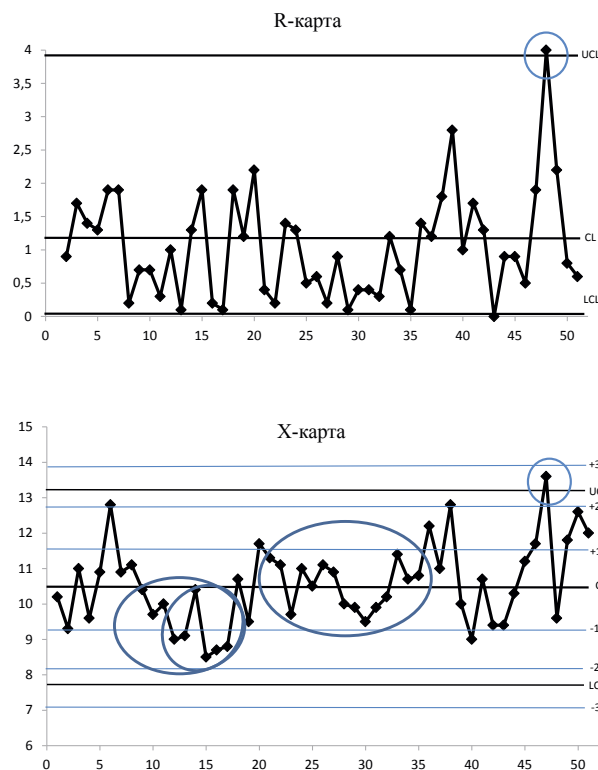


Рис. 1. Течение технологического процесса производства коклюшного компонента АКДС-вакцины. Ось ординат на R-карте — значения размахов показателя иммуногенной активности образцов вакцины; ось ординат на X-карте — значения иммуногенной активности образцов серий (МЕ/мл); ось абсцисс для обоих графиков — порядковый номер серии вакцины. UCL и LCL — верхняя и нижняя контрольные границы; CL — центральная линия; σ — стандартное отклонение.

Fig. 1. Production flow chart for the pertussis component of the DTP vaccine. Y axis on the R chart — ranges of immunogenic activity of vaccine samples; y axis on the X chart — immunogenic activity of batch samples (IU/ml); x axis for both charts — vaccine batch number. UCL and LCL — upper control level and lower control level; CL — center line; σ — standard deviation.

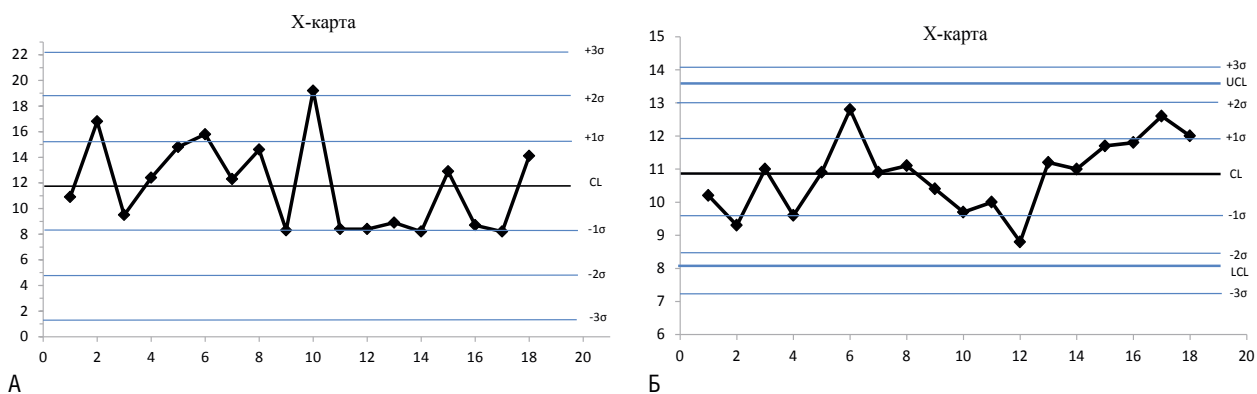


Рис. 2. X-карты, построенные по значениям иммуногенной активности коклюшного компонента: А — данные получены в Испытательном центре экспертизы качества медицинских иммунобиологических препаратов; Б — значения по паспортным данным предприятия. Ось ординат — значения иммуногенной активности серий (МЕ/мл), ось абсцисс — порядковые номера серий. UCL и LCL — верхняя и нижняя контрольные границы; CL — центральная линия; σ — стандартное отклонение.

Fig. 2. X charts for the pertussis component immunogenic activity: А — data obtained in the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality; Б — passport values provided by the manufacturer. Y axis — immunogenic activity of batch samples (IU/ml); x axis — vaccine batch number. UCL and LCL — upper control level and lower control level; CL — center line; σ — standard deviation.

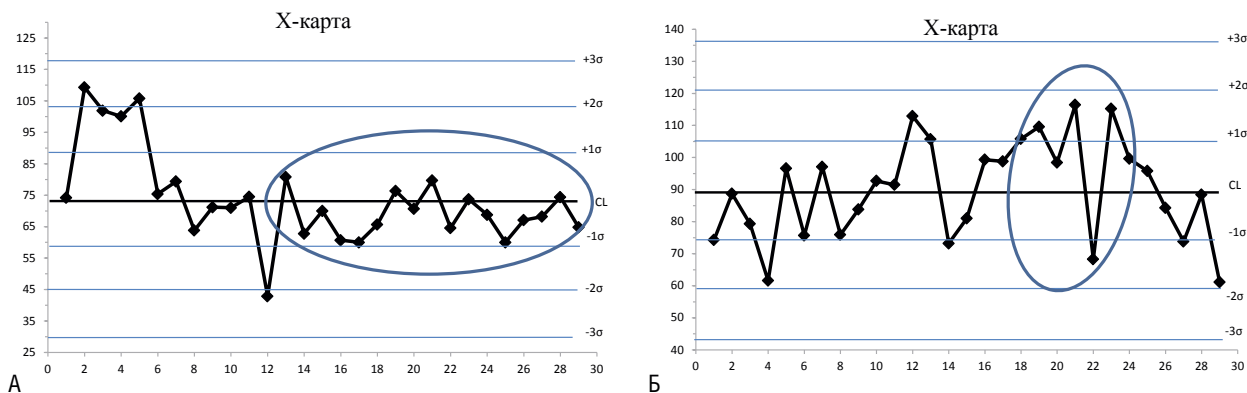


Рис. 3. X-карты, построенные по значениям специфической безопасности коклюшного компонента: А — данные получены в Испытательном центре экспертизы качества медицинских иммунобиологических препаратов; Б — значения по паспортным данным предприятия. Ось ординат — прирост массы тела мышей, %, ось абсцисс — порядковые номера серий; CL — центральная линия; σ — стандартное отклонение.

Fig. 3. X charts for the pertussis component specific safety: А — data obtained in the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality; Б — passport values provided by the manufacturer. Y axis — % body weight gain in mice; x axis — vaccine batch number; CL — center line; σ — standard deviation.

до критерия 2 (в интервале номеров 25–32) и одна точка вышла за верхнюю контрольную границу. X-карта подтверждает состояние статистической неуправляемости технологического процесса: выявлены тренды, соответствующие критериям 2, 6 и 7.

В ИЦЭК МИБП за указанный период на соответствие требованию к иммуногенной активности коклюшного компонента были испытаны образцы 18 серий АКДС-вакцины и по полученным результатам построена карта Шухарта (рис. 2А).

Для сравнения аналогичная карта была построена по паспортным данным предприятия для тех же серий, которые были испытаны в ИЦЭК МИБП (рис. 2Б). При анализе карт необычные структуры или тренды выявлены не были. Карты показывают, что в тот период времени, когда были произведены данные серии вакцины, технологический процесс находился в статистически управляемом состоянии. Средняя арифметическая величина иммуногенной активности коклюшного компонента, определенная в ИЦЭК МИБП, составляет 11,8 МЕ/мл. Средняя арифметическая величина иммуногенной активности коклюшного компонента этих же серий вакцин по па-

спортным данным предприятия составляет 10,8 МЕ/мл. По данным ИЦЭК МИБП, полученные значения показателя иммуногенной активности располагаются равномерно относительно центральной линии — выше линии 50 % и ниже линии 50 %. По паспортным данным предприятия показатели иммуногенной активности этих же серий вакцины выше центральной линии располагаются в 44,4 % случаев, ниже — 55,6 %. Определение тесноты (силы) корреляционной связи между результатами, полученными в ИЦЭК МИБП, и паспортными данными предприятия по иммуногенной активности для этих же серий показало, что корреляция не достигает уровня статистической значимости. Отсутствие корреляционной связи между результатами может говорить о неоднородности серии. В то же время нельзя не учитывать сложность метода оценки иммуногенной активности коклюшного компонента, при котором проводят интрацеребральное заражение иммунизированных мышей живой вирулентной культурой *B. pertussis*. Подготовка и проведение опыта разными исполнителями в разных условиях не могли не отразиться на результатах

испытания. Из этого следует, что предприятие и ИЦЭК МИБП должны максимально согласованно работать над стандартизацией условий проведения испытания.

Из представленных данных по 50 сериям АКДС-вакцины следует, что технологический процесс на предприятии в 2017 — начале 2018 г. протекал нестабильно: были интервалы времени, когда производство находилось в статистически управляемом состоянии; но в целом за указанный период выявлены три критерия для особых причин, которые говорят о нестабильности процесса и статистической неуправляемости.

Подтверждают данное положение X-карты, построенные по результатам испытания специфической безопасности коклюшного компонента АКДС-вакцины (рис. 3). За период с января 2017 по март 2018 г. в ИЦЭК МИБП специфическая безопасность коклюшного компонента была оценена у образцов 29 серий АКДС-вакцины. На карте, построенной по результатам ИЦЭК МИБП, можно отметить точки, соответствующие значениям специфической безопасности для вакцин, произведенных в начале 2017 г., выходящие за «предупреждающие» границы $\pm 2\sigma$. После «предупреждения» последовал тренд, соответствующий критерию 7. Выявленный тренд свидетельствует, что технологический процесс в определенный промежуток времени находился в нестабильном состоянии и был статистически неуправляем.

X-карта, построенная по паспортным данным предприятия тех же серий вакцины, которые испытывали в ИЦЭК МИБП, подтверждает выявленное неблагополучие: на карте имеется тренд, соответствующий критерию 6 для особых причин. Корреляция между значениями показателя специфической безопасности, полученными в ИЦЭК МИБП, и паспортными данными предприятия, так же как и в случае с иммуногенной активностью, не достигает уровня статистической значимости.

Таким образом, для оценки стабильности технологического процесса изготовления коклюшного компонента был проведен ретроспективный анализ паспортных данных АКДС-вакцины, а также собственных данных, полученных при испытании вакцин, поступающих в ИЦЭК МИБП. С помощью контрольных карт Шухарта были статистически обработаны основные показатели качества коклюшного компонента: иммуногенная активность и специфическая безопасность. Необходимо отметить, что, согласно паспортным данным, изготовленные за период с января 2017 по март 2018 г. серии АКДС-вакцины по указанным показателям соответствовали требованиям НД и ВОЗ.

При использовании контрольных карт было выявлено, что технологический процесс на предприятии не всегда находился в статистически управляемом состоянии. Это означает, что на процесс в определенный промежуток времени воздействовали «неслучайные» (особые) причины. В этой ситуации увеличивался риск производства бракованной продукции. Конечный результат воздействия особых причин неизвестен: данные о возможном внутрипроизводственном браке в ИЦЭК МИБП отсутствуют.

Использование контрольных карт позволяет осуществлять постоянный надзор за технологическим процессом, что дает возможность вовремя обнаружить отклонения от стабильного состояния и ликвидировать неслучайные причины. Устранение неслучайных причин предотвращает их накопление и влияние на качество препарата.

Предприятие-производитель, добившись стабилизации технологического процесса в рамках допустимых границ колебания, в состоянии выпускать гарантированно качественную продукцию. В связи с этим полагаем, что широкое и постоянное (в режиме реального времени) использование карт Шухарта позволит предприятию своевременно выявлять отклонения

процесса от стабильного состояния, что повлечет повышение однородности и качества препарата.

Разработанная Шухартом стратегия позволяет избежать потерь, связанных с выпуском некачественной продукции. Суть его учения сводится к сбору информации о самом процессе, анализу и предпринятым действиям к самому процессу, а не к произведенным препаратам. Своевременно выявленные и ликвидированные особые причины позволят избежать потерь, связанных с производством некачественной продукции.

Считаем необходимым службам качества предприятия для своевременного выявления признаков отклонения технологического процесса от стабильного состояния и предотвращения внутрипроизводственного брака МИБП постоянно (в режиме реального времени) использовать карты Шухарта.

Выводы

1. Установлено, что производство предприятием коклюшного компонента АКДС-вакцины за период с января 2017 по март 2018 г. не всегда на протяжении технологического процесса находилось в статистически управляемом состоянии, что представляло угрозу для выпуска качественной и однородной продукции.

2. Для повышения качества и однородности выпущенных серий коклюшного компонента АКДС-вакцины службам контроля и обеспечения качества предприятия необходимо широко и в режиме реального времени использовать карты Шухарта.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00023-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).

Acknowledgments. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00023-18-02 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590046-9).

Информация об отсутствии конфликта интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература / References

1. Terranella A, Asay GR, Messonnier ML, Clark TA, Liang JL. Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: a decision analysis. *Pediatrics*. 2013;131(6):1748–56. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3144>
2. Cortese MM, Baughman AL, Zhang R, Srivastava PU, Wallace GS. Pertussis hospitalizations among infants in the United States, 1993 to 2004. *Pediatrics*. 2008;121(3):484–92. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1393>
3. Gustafsson L, Hallander HO, 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;334(6):349–55. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602083340602>
4. Winter K, Harriman K, Zipprich J, Schechter R, Talarico J, Watt J, Chavez G. California pertussis epidemic, 2010. *J Pediatr*. 2012;161(6):1091–6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.05.041>
5. Choi YH, Campbell H, Amirthalingam G, van Hoek AJ, Miller E. Investigating the pertussis resurgence in England and Wales, and options for future control. *BMC Med*. 2016;14(1):121. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0665-8>

- Gambhir M, Clark TA, Cauchemez S, Tartof SY, Swerdlow DL, Ferguson NM. A change in vaccine efficacy and duration of protection explains recent rises in pertussis incidence in the United States. *PLoS Comput Biol*. 2015;11(4):e1004138. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1004138>
- Clark TA. Changing pertussis epidemiology: everything old is new again. *J Infect Dis*. 2014;209(7):978–81. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu001>
- Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5):S58–61. <https://www.doi.org/10.1097/01.inf.0000160914.59160.41>
- Shewhart W. Statistical method from the viewpoint of quality control. N.Y.: Dover Publ., Inc.; 1939.

Об авторах

Алексеева Ирина Андреевна, д-р мед. наук, главный эксперт лаборатории анатоксинов и антитоксических препаратов Испытательного центра экспертизы качества МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5586-2933>

Перельгина Ольга Викторовна, канд. мед. наук, начальник лаборатории анатоксинов и антитоксических препаратов Испытательного центра экспертизы качества МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5029-3751>

Колышкина Елена Дмитриевна, инженер-лаборант лаборатории анатоксинов и антитоксических препаратов Испытательного центра экспертизы качества МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Поступила 22.06.2018
После доработки 06.08.2018
Принята к публикации 09.08.2018

Authors

Irina A. Alekseeva, Doctor of the Medical Sciences, Chief Expert of the Laboratory of Toxoids and Antitoxic Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5586-2933>

Olga V. Perelygina, Candidate of the Medical Sciences, Head of the Laboratory of Toxoids and Antitoxic Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-5029-3751>

Elena D. Kolyshkina, Engineering Lab Technician of the Laboratory of Toxoids and Antitoxic Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

Received 22 June 2018
Revised 6 August 2018
Accepted 9 August 2018