

Новые возможности вакцинопрофилактики коклюша

А. П. Черданцев¹, Е. В. Пруцкова¹, М. П. Костинов^{2,3}

¹ ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск,

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», г. Москва,

³ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)», г. Москва, Россия

В обзоре обобщены данные о современных особенностях распространения коклюша среди детей и подростков. Показано, что происходит смещение заболеваемости в более старшую возрастную группу, чему способствуют изменения свойств возбудителя и повсеместное использование в качестве первичной вакцинации препаратов на основе бесклеточной технологии. Приведе-

ilar papers at core.ac.uk

защите новорождённых против данной инфекции путём иммунизации беременных. В качестве ревакцинации против коклюша среди детей дошкольно-школьного возраста и взрослых в рамках региональных программ и индивидуальной вакцинопрофилактики возможно использовать бесклеточные АКДС-М вакцины, которые имеют высокий профиль безопасности и иммунологической эффективности.

Ключевые слова: коклюш у детей и подростков, вакцинация, вакцины против коклюша

New features of pertussis vaccination

A. P. Cherdantsev¹, E. V. Prutskova¹, M. P. Kostinov^{2,3}

¹ Ulyanovsk State University,

² I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera,

³ Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The review provides information about the current features of the spread of whooping cough among children and adolescents. It is shown that there is a shift in morbidity to an older age group of the population, which is facilitated by changes in the properties of the pathogen and the widespread use of drugs based on cell-free technology as primary vaccination. Information is given about the possibility of preventing morbidity among schoolchildren and adults by introducing additional re-vaccinating doses against whooping cough with special drugs in the vaccination calendars. Information is given on effective protection of newborns against this infection by immunization of pregnant women. In our country, there is an opportunity to expand pertussis immunoprophylaxis among children of preschool-school age and adults within regional programs and individual vaccination with acellular pertussis-diphtheria-tetanus vaccines, which has a high profile of safety and immunological effectiveness.

Keywords: pertussis in children and adolescents, vaccination, pertussis vaccines

Для цитирования: А. П. Черданцев, Е. В. Пруцкова, М. П. Костинов. Новые возможности вакцинопрофилактики коклюша. Детские инфекции. 2020; 19(2):58-63. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-58-63

For citation: A.P. Cherdantsev, E.V. Prutskova, M.P. Kostinov. New features of pertussis vaccination. *Detskie Infektsii=Children's Infections*. 2020; 19(2):58-63. doi.org/10.22627/2072-8107-2020-19-2-58-63

Контактная информация: Черданцев Александр Петрович (A. Cherdantsev), д.м.н., доцент, профессор кафедры педиатрии, Институт Медицины, Экологии и Физической культуры, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»; MD, Professor of the Department of Pediatrics, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk State University; a_cherdantsev@rambler.ru; orcid.org/0000-0001-6589-3354

Коклюш, несмотря на высокий охват прививками на первом году жизни, является одной из причин инфекционной заболеваемости и повышенной смертности среди детей младенческого возраста и представляет проблему для национального здравоохранения.

Коклюш, возбудителем которого является бактерия *Bordetella pertussis*, относится к убиквитарным заболеваниям. Даже при осуществлении эффективных программ иммунизации с достижением высокого охвата прививками, подъемы заболеваемости коклюшем наблюдаются каждые 2–5 лет (обычно 3–4 года) [1].

До эры массовой иммунопрофилактики, которая началась в 1950-е годы, это заболевание было одной из наиболее распространенных детских инфекций в мире. Исторические наблюдения показывают, что большинство людей инфицировалось в детстве и у более половины развивалось заболевание. До внедрения вакцины в календарь профилактических прививок США, примерно 80% случаев заболевания наблюдалось среди детей в возрасте до 5 лет и менее 3% случаев — среди лиц в возрасте ≥ 15 лет. Аналогичная заболеваемость отмечалась в развивающихся странах,

включая Африку и южную Азию, в период до массового введения вакцины против коклюша в национальные календари иммунизации [2].

Вакцинация против коклюша (в комбинации с дифтерийным и столбнячным анатоксинами) внедрена в календари профилактических прививок большинства стран мира с момента ее создания в 1974 году, что привело к значительному снижению числа случаев коклюша и особенно его смертельных исходов среди детей [3]. По мнению экспертов, вакцинация против коклюша позволила в 2001 году предотвратить более 1,3 миллиона летальных случаев среди детей. Тем не менее, данные ВОЗ показывают, что ежегодная летальность от этой инфекции сохраняется. Так, в 2013 году коклюш явился причиной примерно 63 000 случаев смерти среди детей в возрасте менее 5 лет, что является приблизительным в связи с отсутствием достоверных данных эпиднадзора из ряда регионов, особенно из развивающихся стран. Таким образом, можно предположить, что истинные цифры летальных исходов у детей с коклюшной инфекцией могут быть более удручающими [4, 5].

Эпидемиология. Коклюш передается восприимчиво лицу от инфицированного человека воздушно-капельным путем. На ранней катаральной стадии среди неиммунных лиц в семье индекс контагиозности может достигать 0,9 [1]. Пациенты, не получающие лечения, могут являться для окружающих лиц источником инфекции в течение 3-х или более недель с момента проявления типичных приступов кашля, хотя и не в столь контагиозной форме. Хроническое носительство *B. pertussis* не документировано.

Реалии современного эпидемического процесса коклюша характеризуются манифестными и бессимптомными формами, которые чаще всего остаются нераспознанными. Стёртому течению способствует проведенная ранее вакцинация детям младшего возраста и естественная бустеризация при контакте детей более старшего возраста с возбудителем. В силу несовершенства используемых лабораторных методов диагностики такие формы инфекции у подростков и взрослых выявляются плохо [6].

Анализ причин заболеваемости детей первых 6 месяцев жизни показал, что источником *B. pertussis* в 74—96% случаев были домашние контакты с человеком с манифестной или стёртой формой заболевания. При этом, источником заражения в 39% случаев являлись матери, в 16% — отцы и в 5% — бабушки и дедушки. Наиболее гетерогенная группа представлена инфицированными братьями или сестрами (от 16 до 43%). У 32—52% младенцев, заболевших коклюшем, источник инфекции выявить не удалось [8].

B. pertussis — мелкая, требовательная к питательной среде грамотрицательная коккобактерия, инфицирующая клетки мерцательного эпителия дыхательных путей человека. В зависимости от условий окружающей среды может изменяться статус фенотипа видов *Bordetella*; они демонстрируют ряд факторов вирулентности, включая коклюшный токсин (РТ), филаментный гемагглютинин (FHA), пертактин (PRN), фимбрии (FIM) типа 2 и типа 3, аденилатциклазный токсин (АСТ), трахеальный цитотоксин (ТСТ) и липополисахарид.

Патогенез коклюша достаточно изучен: FHA, PRN и FIM способствуют прикреплению к эпителиальным клеткам, а РТ, ТСТ и АСТ позволяют бактерии избегать воздействия иммунной системы хозяина и разрушать эпителиальные клетки. Данные демонстрируют, что штаммы *B. pertussis* эволюционируют со временем и их изоляты, полученные до и после начала вакцинации, имеют отличия. Умеренные изменения также наблюдаются в нуклеотидной последовательности генома факторов вирулентности, таких как РТ, FIM и PRN.

В настоящее время факты, подтверждающие снижение эффективности цельноклеточных коклюшных вакцин (цК-вакцин) в связи с антигенным дрейфом и продолжающимся отбором наименее вакцинно-чувствительных клонов отсутствуют [9, 10]. В то же время в регионах, в которых применяется вакцина, содержащая

бесклеточный коклюшный компонент (БК-компонент), наблюдается циркуляция антигено-дефицитных изолятов, в большинстве из которых невыраженным вакцинным антигеном был PRN17. Эти изоляты показали селективное преимущество вакцинированных БК-вакциной мышей и людей. В зависимости от частоты присутствия среди населения подобных изолятов иммунитет при применении БК-вакцины может быть изменён [11, 12]. Также есть сообщения о том, что в современной популяции *B. pertussis* доминируют штаммы с новым рtxP3 аллелем гена, кодирующим промоторную область коклюшного токсина и имеющие мутационные изменения, способные влиять на уровень продукции этого белка, а значит и качество вакцинации. В ряде исследований показано, что вакцинный штамм *B. pertussis* цельноклеточной вакцины по своим биологическим свойствам существенно отличается от тех, которые выявляют в последние десятилетия [13].

Несмотря на такие сообщения, значительных изменений в генетической конструкции циркулирующих штаммов *B. pertussis*, а также в эффективности БК-вакцин в настоящее время не документировано [10, 14, 15].

Иммунитет. После перенесенного коклюша антитела к РТ — единственному антигену, специфичному для *B. pertussis*, обнаруживаются у 80—85% пациентов. Но ни тип, ни концентрация антител не коррелируют с клинической защитой, и на сегодняшний день клеточный иммунитет у людей не является протективным. Естественная инфекция не вызывает длительной защиты от коклюша [16, 17]. Повторное инфицирование с клиническими проявлениями заболевания различной степени выраженности может наблюдаться как среди подростков, взрослых, так и среди детей дошкольно-школьного возраста [18]. Продолжительность защиты, связанной с приобретением естественного иммунитета или индуцированной вакцинацией, определить невозможно. Хотя и известен трансплацентарный переход антител от матери к плоду, большинство младенцев в первые месяцы жизни не защищено от клинического заболевания, так как многие женщины детородного возраста не иммунны в отношении *B. pertussis*. Исключение составляют случаи, когда мать, будучи беременной, получила ревакцинацию препаратом, содержащим коклюшные антигены [19]. С другой стороны, даже наличие антител к коклюшу у беременных не означает, что они будут в должном количестве пассивно переданы плоду, поскольку этот процесс происходит через плаценту, что в условиях патологического течения беременности определяет низкую эффективность трансплацентарного иммунитета [20].

Вакцины. Существует два типа вакцин против коклюша: цельноклеточные вакцины (цК), основанные на убитых *B. pertussis*, и бесклеточные (БК) вакцины, основанные на одном или более высоко очищенных отдельных антигенах коклюша. Цельноклеточные вакцины ис-

пользуются в индустриально развитых странах с середины 20-го века и включены в национальные программы иммунизации с 1974 года. С конца 20 века страны с высоким уровнем доходов населения заменили цК-вакцины на бК, используя их несомненное преимущество — наименьшую реактогенность. Различные компании для производства своих препаратов применяют разные штаммы *V. pertussis*, поэтому «генеалогия» этих бактериальных штаммов установить сложно [21]. Кроме того, значительная разнородность проведенных исследований осложняет сравнение эффективности схожих по технологии вакцин. В настоящее время в мире насчитывается более 80 различных национальных и региональных календарей прививок против коклюша [3]. Как правило, используются вакцины против коклюша только в комбинации с другими антигенами (возбудителями дифтерии, столбняка и др.), моновалентных вакцин нет.

Мировой опыт доказал, что существующие программы иммунизации детей младенческого возраста вакцинами против коклюша разных технологий, являются высокоэффективными и безальтернативными в предотвращении у них тяжелой инфекции [2, 22, 23].

Существует ряд предпочтений в выборе применения цК и бК вакцин. Во время проведения первичной вакцинации желательно использовать один и тот же тип цК или бК вакцин. Имеющиеся данные не дают право полагать, что замена цК вакцины на бК или наоборот оказывает какое-либо влияние на выработку иммунного ответа. Поэтому, если предыдущий тип введенной вакцины неизвестен или по какой-то причине недоступен, любая цК или бК-вакцина может использоваться для последующей иммунизации, в зависимости от того, какая из них имеется в наличии [2]. В настоящее время широко практикуется одновременное введение первых 3-х доз АбКДС или АцКДС с другими «детскими» вакцинами, такими, как пневмококковая конъюгированная вакцина (ПКВ), инактивированная полиомиелитная вакцина (ИПВ) или оральная полиомиелитная вакцина (ОПВ), а также коревая, краснушная и паротитная, конъюгированная менингококковая, ротавирусная, гемофильная типа b (Hib)-вакцина и вакцина против ветряной оспы [24]. Доказано, что такое сочетание не приводит к интерференции в отношении выработки иммунного ответа на любой из присутствующих антигенов (включая антигены коклюша), как во время их применения в рамках первичной иммунизации, так и при введении в качестве бустерных доз [25, 26].

Существует мнение, что сочетанная вакцинация может приводить к росту числа нежелательных вакцинальных реакций. С другой стороны, вакцины, которые содержат смесь разнородных антигенов в одной прививочной дозе, сокращают число планируемых инъекций, что приводит к значительному уменьшению риска постинъекционных осложнений. Также доказано, что одновременное введение вакцины против коклюша с

другими вакцинами не приводит к снижению иммунного ответа на каждый из компонентов [27].

В некоторых странах с высоким уровнем доходов населения для проведения первичной серии вакцинации используют только низореактогенные вакцины, содержащие бесклеточный коклюшный компонент. Вследствие этого замечен сдвиг заболеваемости коклюшем в сторону более старших возрастных групп (подростков и молодых взрослых). Так, у подростков, получивших первичный курс иммунизации бесклеточной коклюшной вакциной, эффективность вакцин АбКДС-М во время вспышек коклюша в течение 1-го года после вакцинации составила всего 73–75% [28].

В тоже время эффективность АбКДС-М-вакцин для профилактики коклюша в качестве бустерной иммунизации подтверждена в ряде исследований. Длительное наблюдение за уровнем поствакцинальных антител у подростков и взрослых, которые были привиты в раннем детском возрасте против дифтерии, столбняка и коклюша вакциной, содержащей цельноклеточный коклюшный компонент, и однократно ревакцинированных АбКДС-М препаратом, выявило концентрацию коклюшных антител в 2–9 раз выше исходного уровня в течение 5 лет. Лишь через 10 лет после иммунизации концентрация коклюшных антител снижалась до исходного (до ревакцинации) уровня. При этом защитный уровень столбнячного ($\geq 0,01$ МЕ/мл) и дифтерийного ($\geq 0,01$ МЕ/мл) анатоксинов через 10 лет после вакцинации сохранялся в 99,2% и 92,6% случаев соответственно [29].

У подростков, иммунизированных против коклюша в младенческом и раннем детском возрасте цельноклеточной вакциной, эффективность вакцин АбКДС-М во время вспышек коклюша составляла 66–75%. В проведенном в США фармакоэкономическом исследовании «Анализ соотношения затраты/выгода» (2004) установлено, что за счет проведения вакцинации детей и подростков в возрасте 10–19 лет возможно предотвратить 0,7–1,8 млн случаев коклюша и сэкономить 0,6–1,6 млрд долларов за 10 лет [29, 30].

В рандомизированном клиническом исследовании ($n = 802$), проведенном в Дании у добровольцев в возрасте от 18 до 55 лет, получивших вакцину АКДС в детстве, через 1 мес. после введения вакцины АбКДС-М установлен защитный титр антител в 92% случаев. При этом частота местных реакций, таких как болезненность, отек, гиперемия в месте инъекции была низкой (30,7%, 4,2%, 2% соответственно) и сопоставимой с введением адсорбированной дифтерийно-столбнячной вакциной с уменьшенным количеством антигенов (АДС-М). Наиболее часто отмечались общие симптомы: головная боль (20,4 %), усталость (17,0 %) и миалгии (10,0 %) [30].

Таким образом, исследования продолжительности поствакцинального иммунитета и данные изучения по-

вторных введений АбКДС-М вакцины подтверждают возможность ее применения с интервалом в 10 лет вместо вакцин, содержащих только столбнячный и дифтерийный анатоксины (АДС-М) у детей старшего возраста и взрослых.

Программы вакцинации. В Российской Федерации Национальным календарём профилактических прививок декретированы сроки проведения вакцинации против коклюша, которые составляют 3; 4,5; 6 и 18 мес. жизни ребенка. Для проведения первичного комплекса иммунизации целесообразно использование цельноклеточных вакцин, в то время как при защите детей более старшего возраста или взрослых в качестве бустерных доз рекомендуется использовать менее реактогенные вакцины, содержащие бесклеточный коклюшный компонент [31].

В некоторых странах, включая Австралию, Канаду, Францию, Германию и США, детям перед школой, подросткам и взрослым вводится бустерная доза БК-вакцины в комбинации со столбнячным анатоксином и уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина (АбКДС-М). Эти программы направлены на целевые группы населения и призваны, прежде всего, уменьшить риск инфицирования среди данного контингента. В то же время они оказывают опосредованное влияние на частоту тяжёлого коклюша у младенцев [32].

В ряде стран (Аргентина, Израиль, Новая Зеландия, Соединенное Королевство, США) принята программа вакцинации беременных АбКДС-М-препаратами, что также позволяет предотвращать смертность от коклюша среди младенцев, которым по возрасту ещё может быть не показана иммунизация. Такое направление имеет хорошую научную доказательную базу по эффективности и безопасности вакцинации как для самой женщины, находящейся во втором или третьем триместрах беременности, так и для плода и новорождённого [33, 34, 35].

С начала 2000-х годов используется стратегия «коккона», направленная на снижение риска инфицирования младенца за счет вакцинации лиц из его близкого окружения. Стратегия «коккона» рекомендована в индустриально развитых странах, включая Австралию, Францию, Германию и США, также она используется в некоторых странах Латинской Америки, например, в Чили. В тех регионах, где эта стратегия применялась, удалось предотвратить до 84% случаев смерти от коклюша младенцев первых 6 месяцев жизни [36]. Благодаря такому направлению в Новом Южном Уэльсе (Австралия) риск возникновения коклюша среди младенцев был сокращен до 51% (при условии вакцинации обоих родителей) [37]. Однако следует отметить, что данная программа принята не всеми странами. Так, в США изучение результатов неонатальной программы по реализации стратегии «коккон» не показало положительного эффекта, к тому же она оказа-

лась высокочувствительной. Исходя из этого, высказывается тезис о том, что общее влияние и экономическая эффективность такой программы, вероятно, будут значительно ниже, чем при материнской иммунизации, которая требует введения только одной дозы, в то время как при стратегии «коккона» необходимо вакцинировать родителей, членов семьи и лиц близкого окружения [38].

Таким образом, вакцинация беременных женщин против коклюша имеет свои преимущества, проводится 1 дозой АбКДС-М вакцины во 2-м или 3-м триместре, не менее чем за 15 дней до окончания беременности. Вакцинация беременных должна проводиться дополнительно к плановой иммунизации младенцев против коклюша в странах с высокой или увеличивающейся заболеваемостью/смертностью среди детей грудного возраста. Беременные женщины должны получать дозу АбКДС-М вакцины во время каждой беременности, чтобы защитить новорожденного от коклюша [39].

Другой программой, призванной предотвратить зоокомбиальную передачу инфекции младенцам, является вакцинация медицинских работников. Акцент должен делаться на тех специалистов, которые непосредственно контактируют с беременными и младенцами (сотрудники родильных отделений, отделений патологии новорожденных и педиатрических стационаров).

При разработке программ, направленных на профилактику коклюшной инфекции, в первую очередь должны быть определены группы лиц, которым ревакцинация против коклюша должна быть предложена уже на первом этапе: пациенты (дети и взрослые) с хронической бронхолегочной патологией, в том числе имеющих верифицированный диагноз бронхиальной астмы; с иммунодефицитными состояниями, в том числе ВИЧ-инфицированные, с онкологическими заболеваниями; дети из многодетных семей; дети, проживающие в закрытых учреждениях; дети, ранее первично привитые бесклеточными вакцинами; взрослые — сотрудники медицинских, образовательных, интернатных учреждений, учреждений социального обеспечения; взрослые в семьях, где есть новорожденные дети и не привитые дети в возрасте до 1 года; женщины, планирующие беременность [31].

Дети с хронической бронхолегочной патологией являются первоочередной группой для проведения дополнительной ревакцинации против коклюша. По данным исследований, бронхиальная астма является фактором риска заболевания коклюшем, что патогенетически связано с аллергическим воспалением в бронхах и бронхиальной гиперреактивностью, приводящих к структурным изменениям дыхательных путей. При этом происходит ослабление защитного барьера дыхательных путей и повышается восприимчивость к инфекции. Известно также, что у детей с аллергическими заболеваниями нарушено соотношение субпопуляций лимфо-

цитов Th1/Th2, что детерминирует снижение уровня противoinфекционной защиты. По имеющимся данным, у детей, страдающих бронхиальной астмой, риск заболеть коклюшем примерно в 2 раза выше, чем у здоровых. Также доказано, что заражение коклюшем приводит к ухудшению течения бронхиальной астмы, при этом удлиняются приступы затрудненного дыхания, учащаются ночные симптомы и частота использования препаратов неотложной терапии. Следует отметить, что в настоящее время в США (CDC) приняты рекомендации по регулярной ревакцинации против столбняка, дифтерии и коклюша для пациентов с бронхиальной астмой и другими хроническими заболеваниями легких (ХОБЛ). Проведенные исследования подтвердили предположения о высоком экономическом бремени коклюша у пациентов с астмой и ХОБЛ и позволили сделать вывод о необходимости целевой вакцинации таких лиц против столбняка, дифтерии и коклюша, что приведет не только к снижению частоты обострений в этой группе пациентов, но и к значительной экономии расходов здравоохранения [40].

Заключение

В настоящее время установлено, что поствакцинальный иммунитет к коклюшу не является пожизненным и значительно снижается или утрачивается через 4–12 лет после вакцинации. В связи с этим дети младшего школьного возраста, даже будучи привитыми от коклюша на 1–2 году жизни, становятся восприимчивыми к инфекции. Изменились представления и о напряженности постинфекционного иммунитета. Если раньше он считался продолжительным, то в настоящее время данные показывают, что серопротекция после перенесенного заболевания с разной скоростью снижается через 7–30 лет.

В ряде развитых стран отмечается «повзросление» инфекции, а именно смещение заболеваемости в сторону старшего возраста, что связано, в том числе, с проведением курса первичной вакцинации бесклеточными препаратами.

Исследования показывают, что использование бесклеточных АбКДС-М вакцин оправдано для проведения ревакцинаций, в т.ч. в подростковом возрасте, беременным женщинам во втором и третьем триместре, для профилактики коклюша среди медицинских работников, а также лиц с хронической бронхолегочной патологией.

Литература/References:

1. Edwards K.M., Decker M.D. Pertussis vaccines. In: Plotkin S., Orenstein W., Offit P., eds. *Vaccines*, 6th ed. Philadelphia, Saunders, 2013:447–492.
2. Pertussis vaccines: WHO pertussis position paper – August 2015. *WeeklyEpidemiolRec* 2015; 90:433–460. URL: <http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf>
3. Report from the SAGE Working Group on Pertussis vaccines, 26–27 August 2014 meeting, Geneva, Switzerland. Available at

http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1_Pertussis_report_final.pdf?ua=1

4. Brenzel L., Wolfson L.J., Fox-Rushby J., Miller M., Halsey N.A. Vaccine preventable diseases. In: Jamison D.T., Breman J.G., Measham A.R. et al. eds. *Disease control priorities in developing countries*. 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2006:389–412.
5. Global Health Observatory Data Repository. Available at <http://apps.who.int/gho/data/node.main.ChildMortREG100?lang=en>; accessed July 2015
6. Зайцев Е.М. Эпидемический процесс и вакцинопрофилактика коклюша. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. 2013; 3: 103–105. [Zaitsev E.M. Epidemic process and vaccine prophylaxis of pertussis. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2013; 3: 103–105. (In Russ.)]
7. Wright S.W., Edwards K.M., Decker M., Zeldin M.H. Pertussis infection in adults with persistent cough. *Journal of the American Medical Association*, 1995, 273:1044–1046.
8. Wiley K.E., Zuo Y., Macartney K.K., McIntyre P.B. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine*, 2013; 31:618–625.
9. Njamkepo E., Rimlinger F., Thiberge S., Guiso N. Thirty-5 years' experience with the whole-cell pertussis vaccine in France: vaccine strains analysis and immunogenicity. *Vaccine*, 2002, 20:1290–1294.
10. Hegerle N., Guiso N. Epidemiology of whooping cough & typing of *Bordetella pertussis*. (Report). *Future Microbiology*, 2013; 8(11): 1391.
11. Hegerle N., Dore G., Guiso N. Pertactin deficient *Bordetella pertussis* present a better fitness in mice immunized with an acellular pertussis vaccine. *Vaccine*, 2014; 32(49):6597–6600.
12. Martin S.W., Pawloski L., Williams M., Weening K., DeBolt C., Qin X, et al. Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains: evidence for a possible selective advantage. (Report). *Clinical Infectious Diseases*, 2015; 60(2):223.
13. Ивашинникова Г.А., Борисова О.Ю., Гадуа Н.Т. и др. Характеристика современных штаммов *B. pertussis* по структуре ptxP гена, кодирующего промоторную область коклюшного токсина. *Инфекционные болезни: прил.* 2012; 161. [Ivashinnikova G.A., Borisova O.Yu., Gadua N.T. i dr. Characterization of modern *B. pertussis* strains according to the ptxP standard of a gene encoding the promoter region of pertussis toxin. *Infectious Diseases: adj.* 2012; 161. (In Russ.)]
14. Hegerle N., Guiso N. *Bordetella pertussis* and pertactin-deficient clinical isolates: lessons for pertussis vaccines. *Expert Review of Vaccines*, 2014; 13(9):1135.
15. Mooi F.R., He Q., Guiso N. Phylogeny, evolution and epidemiology of *Bordetellae*. In: Loch C, ed. *Bordetella: molecular microbiology*. Norfolk, England, *Horizon Biosciences*, 2007: 17–46.
16. Wirsing von König C.H. The immunological basis for immunization series: module 4: pertussis – update 2009. Geneva: World Health Organization, 2010, pp.50.
17. Wearing H.J., Rohani P. Estimating the duration of pertussis using immunity epidemiological signatures. *PLoS Pathogens*. 2009. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000647
18. Костинов А.М., Костинов М.П. Заболеваемость коклюшем и эффект от ревакцинации детей дошкольного и школьного возраста. *Инфекция и иммунитет*. 2018. 8(3): 284–294. [Kostinov A.M., Kostinov M.P. Pertussis incidence and the effect of revaccination of preschool and school children. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2018; 8(3):284–294. (In Russ.) doi.org/10.15789/2220-7619-2018-3-284-294]
19. Amirthalingam G., Andrews N., Campbell H., Ribeiro S., Kara E., Donegan K., et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*, 2014 Oct 25; 384(9953): 1521–1528.

20. Шмитко А.Д., Новикова С.В., Бочарова И.И., Якубина А.А., Костинов М.П. Механизмы и факторы, влияющие на трансплacentарную передачу IgG-антител в системе мать-плацента-плод. *Российский вестник акушера-гинеколога*, 2014. 14(6): 27–31.
[Shmitko A.D., Novikova S.V., Bocharova I.I., Yakubina A.A., Kostinov M.P. Mechanisms and factors affecting transplacental transmission of IgG antibodies in the mother-placenta-fetus system. *Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist*, 2014. 14(6):27–31. (In Russ.)]
21. WHO SAGE pertussis working group. Background paper. SAGE April 2014. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf?ua=; accessed July 2015
22. 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: 44–49.
[Petina O.A. Bol'shakova L.N. Leshkevich I.A. Kostinov M.P. Safety assessment of vaccination of children with combined preparations containing whole cell or acellular pertussis vaccine. *Epidemiology and Infectious Diseases. Actual issues*, 2015. 3: 44–49. (In Russ.)]
23. Костинов М.П., Андреева Н.П., Черданцев А.П. Сравнительный анализ клинической безопасности вакцин, содержащих цельноклеточные и ацеллюлярные коклюшные компоненты. *Инфекционные болезни*. 2018. 7(2): 92–97.
[Kostinov M.P., Andreeva N.P., Cherdantsev A.P. Comparative analysis of the clinical safety of vaccines containing whole cell and acellular pertussis components. *Infectious diseases*. 2018. 7(2): 92–97. (In Russ.)
doi.org/10/24411/2305-3496-2018-12011]
24. Тарасова А.А., Лукушкина Е.Ф., Костинов М.П. и др. Вакцинопрофилактика. Учебно-методическое пособие. Н. Новгород: Издательский салон И.П. Гладкова, 2016:103.
[Tarasova A.A., Lukushkina E.F., Kostinov M.P. i dr. Vaccine prophylaxis. Teaching aid. N. Novgorod: Publishing Salon I.P. Gladkova, 2016: 103. (In Russ.)]
25. King G.E., Hadler S.C. Simultaneous administration of childhood vaccines: an important public health policy that is safe and efficacious. *Pediatr Infect Dis J*. 1994; 13:394–407.
26. Dolan S., Wallace A., Burnett E., Ehlman D., Sui W., Garon J., Patel M., Hampton L., Kay A., Chmielewski E., and Hyde T. Summary of evidence on the administration of multiple injectable vaccines in infants during a single visit: safety, immunogenicity, and vaccine administration practices (prepared for the April 2015 SAGE meeting. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5_Summary_of_Evidence_3-25-2015.pdf?ua=1; accessed July 2015.
27. Edwards K.E., Decker M.D. Chapter 23: Pertussis vaccines. In *Vaccines*, 6th ed. (Eds. Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A.). 2013. UK: Elsevier Saunders. p.464.
28. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения АДАСЕЛЬ (Вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная).
[Instructions for use of the drug for medical use ADASEL (Vaccine for the prevention of diphtheria (with a reduced content of antigen), tetanus and pertussis (cell-free), combined, adsorbed) (In Russ.)]
29. Purdy K.W., Hay J.W., Botteman M.F., Ward J.I. Evaluation of strategies for use of acellular pertussis vaccine in adolescents and adults: a cost benefit analysis. *Clin. Infect. Dis*. 2004; 39: 20–28.
dx.doi.org/10.1086/421091
30. Thierry Carstensen B., Jordan K., Uhlving H.H. et al. A randomised, double blind, noninferiority clinical trial on the safety and immunogenicity of a tetanus, diphtheria 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; 30:5464–5471.
dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.073
31. Согласованное мнение экспертов VIII Образовательного международного Консенсуса по респираторной медицине в педиатрии по вопросам организации вакцинации против коклюша г. Калуга, 19 января 2019 г.
[The agreed opinion of the experts of the VIII Educational International Consensus on Respiratory Medicine in Pediatrics on the organization of vaccination against pertussis in Kaluga, January 19, 2019. (In Russ.)]
http://pulmodeti.ru/wp-content/uploads/VIII_kok.pdf
32. Sheridan S.L., Friith K., Snelling T.L., Grimwood K., McIntyre P.B., Lambert S.B. Waning vaccine immunity in teenagers primed with whole cell and acellular pertussis vaccine: recent epidemiology. *Expert Rev Vaccines*. 2014 Sep; 13(9):1081–106.
doi: 10.1586/14760584.2014.944167
33. Donegan K., King B., Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*, 2014; 349:g4219.
34. Warfel J.M., Papin J.F., Wolf R.F., Zimmerman L.I., Merkel T.J. Maternal and neonatal vaccination protects newborn baboons from pertussis infection. *J Infect Dis*, 2014 Aug 15; 210(4):604–610.
35. Вакцинация беременных против гриппа и других инфекционных заболеваний: Руководство для врачей. А.П. Черданцев, М.П. Костинов, А.И. Кусельман (издание 3-е, дополненное). М.: Группа МДВ, 2018: 143.
[Vaccination of pregnant women against influenza and other infectious diseases: a Guide for doctors. A.P. Cherdantsev, M.P. Kostinov, A.I. Kuselman (3rd edition, supplemented). M.: MDV Group, 2018: 143. (In Russ.)]
36. WHO SAGE pertussis working group. Background paper. SAGE April 2014. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf?ua=; accessed July 2015.
37. Quinn H.E., Snelling T.L., Habig A., Chiu C., Spokes P.J., McIntyre P.B. Parental Tdap boosters and infant pertussis: a case-control study. *Pediatrics*, 2014; 134(4):713.
38. Healy C.M., Rench M.A., Wootton S.H., Castagnini L.A. Evaluation of the impact of a pertussis cocooning program on infant pertussis infection. *Pediatr Infect Dis J*, 2015; 34(1):22.
39. Tdap Vaccine What You Need to Know. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/vis/vis-statements/tdap.pdf>
40. Pesek R., Lockey R. Vaccination of adults with asthma and COPD. *Allergy*, 2011; 66:25–31.

Информация о соавторах:

Пруцкова Екатерина Владимировна (Ekaterina Prutskova), ассистент кафедры педиатрии, Институт Медицины, Экологии и Физической культуры, Ульяновский государственный университет; katerina_44@list.ru; orcid.org/0000-0002-4242-3904

Костинов Михаил Петрович (Michail Kostinov), MD, professor, д.м.н., профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова; профессор кафедры эпидемиологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ; Москва, РФ; monolit.96@mail.ru; orcid.org/0000-0002-1382-9403

Статья поступила 18.02.2020

Конфликт интересов: Авторы подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.
Conflict of interest: The authors confirmed the absence conflict of interest, financial support, which should be reported.