

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ КОКЛЮШНЫХ ВАКЦИН У ПОДРОСТКОВ

М.П. Костинов^{1,2}, Е.В. Пруцкова³, А.П. Черданцев³, Г.Р. Фейсханова⁴, А.М. Костинов⁵, А.Е. Власенко⁶, В.Б. Полищук¹

¹Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

³Ульяновский государственный университет, Ульяновск, Россия

⁴Ульяновское гвардейское суворовское военное училище, Ульяновск, Россия

⁵Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

⁶Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Новокузнецк, Россия

Safety of pertussis vaccines for adolescents

M.P. Kostinov^{1,2}, E.V. Prutskova³, A.P. Cherdantsev³, G.R. Feiskhanova⁴, A.M. Kostinov⁵, A.E. Vlasenko⁶, V.B. Polishchuk¹

¹Research Institute of Vaccines and Sera named after I.I. Mechnikov, Moscow, Russia

²The First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Moscow, Russia

³Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

⁴Ulyanovsk Guards Suworov Military School, Ulyanovsk, Russia

⁵Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Russia

⁶Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Резюме

Цель: изучение безопасности применения ацеллюлярных коклюшных вакцин у подростков.

Материалы и методы. Проведен анализ клинической переносимости ревакцинации против коклюша (бесклеточный компонент), дифтерии и столбняка у 107 детей в возрасте 13,5–14 лет. 1 группу составили дети, ревакцинированные препаратом АбКДС-ИПВ (Тетраксим), 2 группу – привитые препаратом АДС-М и 3 группу – дети, получившие вакцину АбКДС-М (Агасель).

Результаты. Выявлены статистически значимые различия по частоте встречаемости местных реакций между группой, получившей АбКДС-М, и двумя другими (АбКДС-ИПВ и АДС-М) ($p=0,001$ и $p=0,04$ соответственно). Анализ структуры местных реакций выявил различие показателей только по частоте возникновения гиперемии на месте инъекции, которая более часто отмечалась в группах детей, привитых АбКДС-ИПВ (29,4 %) и АДС-М (14,7 %), тогда как у пациентов, ревакцинированных АбКДС-М, регистрировалась только в 5,9 % ($\chi^2=6,8$ $p=0,03$). Системные реакции встречались с одинаковой частотой во всех исследуемых группах и не требовали медикаментозной коррекции, так же, как и местные реакции. Таким образом, ревакцинация против коклюша, дифтерии и столбняка подростков с использованием препарата АбКДС-М, содержащего бесклеточный коклюшный компонент, не вызывает повышения частоты системных реакций, а количество местных реакций достоверно ниже по сравнению с их

Abstract

Aim: to investigate the safety of acellular pertussis vaccines for adolescents.

Materials and methods. The clinical tolerability of revaccination against pertussis (cell-free component), diphtheria and tetanus was analyzed in 107 children aged 13,5–14 years. Group 1 consisted of children revaccinated with DTacP-IPV combined vaccine (Tetraxim), group 2 – vaccinated with Td and group 3 – children who received Tdap vaccine (Adacel).

Results. Statistically significant differences in the frequency of local reactions between the group that received Tdap and the other two (DTacP-IPV and Td) were detected ($p = 0.001$ and $p = 0.04$, respectively). Analysis of the structure of local reactions revealed a difference only in the occurrence of the hyperemia at the site of injection, with the most frequent registration in the groups of children vaccinated with DTacP-IPV (29,4 %) and Td (14,7 %), whereas in patients vaccinated with Tdap – only in 5,9 % ($\chi^2 = 6,8$ $p = 0,03$). Systemic reactions occurred with the same frequency in all studied groups and did not require medical correction, as well as local reactions. Thus, revaccination against pertussis, diphtheria and tetanus of adolescents using Tdap, containing the acellular pertussis component, does not exceed the frequency of systemic reactions and the number of local reactions is significantly lower in comparison with the vaccine with a reduced content of diphtheria and tetanus toxoids (Td) that is used in practice for a long time.

встречаемостью при применении давно используемой на практике вакцины с уменьшенным содержанием дифтерийного и столбнячного анатоксинов АДС-М.

Ключевые слова: бесклеточная коклюшная вакцина, дифтерийный, столбнячный анатоксин, подростки, безопасность, местные и системные реакции.

Введение

Коклюш — острая антропонозная бактериальная инфекция, которая охватывает все слои населения. Особенно тяжело коклюш протекает у детей раннего возраста, что обусловлено частыми осложнениями, такими как приступы апноэ, пневмония и бронхопневмония, ателектазы, судороги, энцефалопатия; нередки и летальные исходы. Основными причинами инфицирования младенцев *Bordetella pertussis* являются отсутствие у новорожденных трансплацентарных материнских антител, которые обеспечивают их защиту, а также несвоевременное начало и завершение первичного курса вакцинации против коклюша. Источниками распространения *B. pertussis* могут быть как дети, так и взрослые. В настоящее время Национальный календарь профилактических прививок (НКПП) Российской Федерации не предусматривает проведение ревакцинаций против коклюша у детей школьного возраста и старше, что могло бы решить вопрос об увеличении продолжительности защитного иммунитета. По данным ВОЗ, ревакцинации против дифтерии (вакциной со сниженным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточный компонент) проводятся в 45 странах мира, включая США, Канаду, Бразилию и большинство экономически развитых стран Европы. Препятствием к внедрению в НКПП РФ ревакцинации против коклюша в более старшем возрасте является отсутствие отечественного препарата, который мог бы полностью обеспечить потребность в качественной и дешевой вакцине.

В соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения против коклюша должны быть ревакцинированы все дети до 7 лет, а также необходимо внедрение возрастных ревакцинаций подросткам и взрослым [1]. В Российской Федерации для вакцинации и ревакцинации против коклюша детей и взрослых зарегистрированы несколько вакцин, содержащих в своем составе бесклеточный (ацеллюлярный) коклюшный компонент. В последние годы для вакцинации детей первого года жизни в рамках НКПП широко применяется 5-компонентная вакцина, содержащая ацеллюлярный коклюшный компонент, дифтерийный, столбнячный анатоксины, инактивированный полиомиелитный компонент и вакцину против инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* типа b [2]. Данная вакцина характеризу-

Key words: acellular pertussis vaccine, diphtheria, tetanus toxoid, adolescents, safety, local and systemic reactions.

ется хорошим профилем безопасности по сравнению с комбинированными вакцинами, имеющими в своем составе цельноклеточный коклюшный компонент, ее иммуногенность и эпидемиологическая эффективность доказана многолетними исследованиями (более 20 лет) [3, 4]. В ближайшие годы ожидается расширение применения комбинированных вакцин в рамках НКПП для вакцинации и ревакцинации детей первых лет жизни. В перспективе рассматривается внедрение ревакцинации против коклюша детей в возрасте 6–7, а затем 14 лет. Вакцинные препараты для использования среди указанных когорт детей и взрослых в РФ индивидуально успешно применяются с момента их регистрации, однако сообщения по их переносимости единичные [5, 6].

Цель исследования — установить структуру и частоту встречаемости поствакцинальных реакций и их клинические особенности у детей 13–14 лет, ревакцинированных против коклюша, дифтерии и столбняка, в зависимости от применяемых вакцин.

Материалы и методы

В РФ вакцинацию против коклюшной инфекции проводят в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ №125н от 21.03.2014 г. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря прививок по эпидемическим показаниям» [7]. Для иммунизации используются вакцины, зарегистрированные в РФ [8]. В официальных документах нет указаний, как и какими вакцинами осуществлять вакцинацию против коклюша, если прививки не были сделаны своевременно. По рекомендации ВОЗ для ревакцинации против коклюша в возрасте 6 лет и старше (вторая и последующие ревакцинации) могут применяться только бесклеточные коклюшные вакцины [7]. На территории РФ зарегистрированы комбинированные коклюшные вакцины: АКДС (коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная вакцина, содержащая цельноклеточный коклюшный компонент) — применяется у детей до 3 лет 11 мес. 29 дней; комбинированные вакцины, содержащие бесклеточный коклюшный компонент, — Инфанрикс-Гекса (АбКДС-ИПВ-ВГВ-ХИБ) — применяется до 36 мес.; Инфанрикс (АбКДС), Тетраксим (АбКДС-ИПВ) и Пентаксим (АбКДС-ИПВ-ХИБ), которые

не имеют в инструкциях ограничения возраста применения, тем не менее, у детей старше 6 лет и взрослых рутинно не используются, так как содержание дифтерийного и столбнячного анатоксина в этих препаратах выше, чем во взрослых формах вакцин. На сегодняшний день в РФ зарегистрирована вакцина Адасель (АБКДС-М) для ревакцинации против коклюша (бесклеточная), дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена) и столбняка лицам в возрасте от 4 до 64 лет [9]. Вакцина может применяться в сроки Национального календаря профилактических прививок: детям в возрасте 6–7, 14 лет и взрослым с 18 лет каждые 10 лет с момента последней ревакцинации.

Характеристики вакцин

АДС-М (анатоксин дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с уменьшенным содержанием антигенов жидкий, АО «НПО Микроген», Россия) содержит 5 флокулирующих единиц (Lf) дифтерийного анатоксина, 5 единиц связывания столбнячного анатоксина, мертиолят не более 60 мкг, алюминия гидроксид не более 0,55 мг.

Адасель (вакцина для профилактики дифтерии (с уменьшенным содержанием антигена), столбняка и коклюша (бесклеточная), комбинированная, адсорбированная (АБКДС-М), Санофи Пастер Лимитед, Канада) содержит дифтерийный анатоксин, адсорбированный – 2 Lf (более 2 МЕ), столбнячный анатоксин, адсорбированный – 5 Lf (более 20 МЕ), коклюшный анатоксин, адсорбированный – 2,5 мкг, филаментозный гемагглютинин, адсорбированный – 5 мкг, агглютиногены фимбрий типов 2 и 3 (ФИМ), адсорбированные – 5 мкг, пертактин, адсорбированный – 3 мкг. Вспомогательные вещества: алюминия фосфат (в пересчете на алюминий) – 1,5 мг (0,33 мг), 2-феноксиэтанол – 0,6% общего объема (3,33 мг).

Тетраксим (вакцина для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инактивированная, (АБКДС-ИПВ), Санофи Пастер С.А., Франция) содержит: анатоксин дифтерийный ≥ 30 МЕ, анатоксин столбнячный ≥ 40 МЕ, анатоксин коклюшный 25 мкг, филаментозный гемагглютинин 25 мкг, вирус полиомиелита типа 1 инактивированный 40 единиц (ед) D антигена, вирус полиомиелита типа 2 инактивированный 8 ед. D антигена, вирус полиомиелита типа 3 инактивированный 32 ед. D антигена. Вспомогательные вещества: алюминия гидроксид 0,3 мг, среда Хенкса 199 0,05 мл, формальдегид 12,5 мкг, 2-феноксиэтанол – 2,5 мкл.

Пациенты

Дети в возрасте 13,5–14 лет, не имеющие отклонений в состоянии здоровья. В соответствии с НКПП они подлежали по возрасту третьей ревакцинации (R3) против дифтерии, столбняка и полиомиелита [7]. После получения письменного информированного согласия у родителей подростки были вакцинированы амбулаторно в условиях прививочного кабинета, без назначения каких-либо лекарственных препаратов. Наблюдение в течение 45 минут осуществлялось по месту проведения вакцинации, а затем оценивали течение поствакцинального периода и регистрировали местные и общие вакцинальные реакции в первые 3 дня после вакцинации и наличие любых жалоб или заболеваний в течение 30 дней. Под местными реакциями, в соответствии с методическими рекомендациями 2019 г. по мониторингу и расследованию побочных проявлений после иммунизации, понимали отек (уплотнение), гиперемию и болезненность в месте введения вакцины, под общими – повышение температуры и умеренно выраженные симптомы интоксикации. Вакцинные препараты, в соответствии с инструкцией, вводили внутримышечно в верхнюю треть плеча.

Пациенты были разделены на 3 группы, в зависимости от получаемого иммунобиологического препарата. Группа 1 (n=51) – ревакцинированы АБКДС-ИПВ; группа 2 (n=34) – АДС-М; группа 3 (n=22) – АБКДС-М.

Статистика

Для сравнения распространенности показателя в независимых группах применялся точный критерий Пуассона. Сравнение независимых выборок по качественным номинальным показателям проводили в ходе анализа таблиц сопряженности с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Для выявления ячеек таблицы, давших неслучайный вклад в статистику критерия, рассчитывали согласованные стандартизованные остатки Хабермана. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Расчёты выполнены в пакете PAST (v.3.19) и свободной программной среде вычислений R (v.3.6.0) пакет «EpiTools» (v. 0.5-10) [10-12].

Результаты и обсуждение

Наблюдение за детьми в поствакцинальном периоде выявило достоверно меньшую частоту случаев местных реакций на 1000 доз вакцины у привитых АБКДС-М по сравнению с получавшими АБКДС-ИПВ и АДС-М (табл. 1).

Таблица 1

Распространенность нежелательных проявлений (реакций) после ревакцинации детей различными препаратами против коклюша, дифтерии и столбняка

Типы реакций		Вакцины			Сравнение ¹
		АБКДС-ИПВ (N=51)	АДС-М (N=34)	АБКДС-М (N=22)	
Местные	Абс.	33	14	2	$p^{1-2}=0,15$ $p^{1-3}=0,001$ $p^{2-3}=0,04$
	На 1000 ²	647 [445 – 909]	412 [225 – 691]	91 [11 – 328]	
Системные (общие)	Абс.	6	4	7	
	На 1000	118 [43 – 256]	118 [32 – 301]	318 [128 – 656]	
Всего	Абс.	39	18	9	$p^{1-2}=0,40$ $p^{1-3}=0,24$ $p^{2-3}=0,54$
	На 1000	765 [544 – 1045]	530 [314 – 837]	409 [187 – 777]	

¹ – применялся точный критерий Пуассона (Exact Poisson Method) с поправкой Холма – Бонферрони [10];

² – в соответствии с рекомендациями ВОЗ распространенность представлена в пересчёте на 1000 доз с представлением 95% доверительного интервала – 95% [CI], рассчитанного методом Пуассона [11 – 12];

p^{1-2} , p^{1-3} , p^{2-3} – статистическая значимость различий распространенности поствакцинальных реакций между группами привитых препаратами АБКДС-ИПВ и АДС-М, АБКДС-ИПВ и АБКДС-М, АДС-М и АБКДС-М соответственно.

Анализ частоты различных проявлений местных реакций (гиперемия, уплотнение, боль) выявил, что все три симптома чаще встречались у привитых АБКДС-ИПВ, достоверно чаще для симптома «гиперемия» (табл. 2, рис.). В целом, гиперемия диаметром 1,5–2 см сохранялась у привитых не более 2–3 суток, тогда как уплотнение могло пальпироваться в течение 3–4 дней. Уплотнения мягких тканей не превышали 1–1,5 см в диаметре. Болевые ощущения на месте инъекции отмечались

в течение 1–2 дней. Медикаментозная коррекция не потребовалась ни одному из пациентов.

Изучение общих реакций у привитых выявило тенденцию к большей частоте температурных реакций в 2,2–7,5 раз у привитых АБКДС-М, однако различия были статистически не достоверны. По тяжести и длительности сохранения симптомов различий выявлено не было (табл. 3). В основном температурные реакции возникали в первые сутки, сохранялись 1–2 дня и не превышали 38°С.

Таблица 2

Частота встречаемости отдельных местных нежелательных проявлений (реакций) после ревакцинации детей различными препаратами против коклюша, дифтерии и столбняка

Местные реакции		Вакцины			Сравнение ¹	
		АБКДС-ИПВ (N=51)	АДС-М (N=34)	АБКДС-М (N=22)	Омнибусный тест	Тест остатков Хабермана
Гиперемия	Абс.	15	5	1	$\chi^2=6,8$ $p=0,03$	$p^1=0,03$, $p^2=0,38$, $p^3=0,05$
	%	29,4%	14,7%	5,9%		
	На 1000	294,1	147,1	45,5		
Уплотнение	Абс.	10	5	0	$\chi^2=4,0$ $p=0,09$	–
	%	19,6%	14,7%	0%		
	На 1000	196,1	147,1	0		
Боль в месте инъекции	Абс.	8	4	1	$\chi^2=1,8$ $p=0,41$	–
	%	15,7%	11,7%	5,9%		
	На 1000	156,9	117,9	45,5		

¹ – применялся критерий Хи-Квадрат, в качестве апостериорных тестов применялся тест остатков Хабермана;

p^1 , p^2 , p^3 – статистическая значимость отклонений доли вакцинированных с указанной реакцией в группе привитых препаратами АБКДС-ИПВ, АДС-М и АБКДС-М соответственно от общего показателя по всем группам.

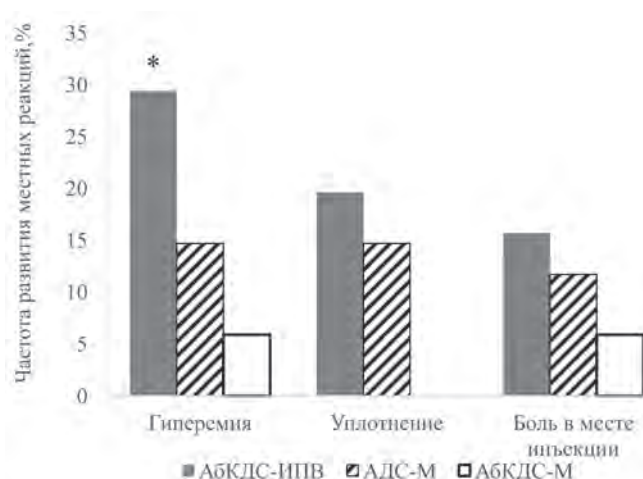


Рис. Частота встречаемости отдельных местных нежелательных проявлений (реакций) после ревакцинации детей различными препаратами против коклюша, дифтерии и столбняка; * – статистически значимые различия по сравнению с вакциной АбКДС-М на уровне $p \leq 0,05$

У некоторых детей они сопровождались дискомфортом, повышенной утомляемостью, головной болью. Обращает на себя внимание развитие фарингита у одного мальчика, что связано с присоединением респираторной инфекции в поствакцинальном периоде.

Таким образом, при ревакцинации подростков против коклюша, дифтерии и столбняка с использованием препарата АбКДС-М, содержащего бесклеточный коклюшный компонент, не отмечается достоверного повышения частоты системных реакций, а количество местных реакций меньше, по сравнению с АДС-М анатоксином, применяемым рутинно. Учитывая эпидемиологические преимущества вакцины, содержащей коклюшный компо-

нент, и сравнимый профиль безопасности, данный препарат может быть рекомендован для массового использования при возрастных ревакцинациях в рамках реализации Национального календаря профилактических прививок.

Несмотря на наличие давно и широко применяемых на практике ацеллюлярных коклюшных вакцин со значительным сокращением антигенов (до 2–5 против более 3000, содержащихся в цельноклеточной вакцине), вопрос оценки их безопасности при применении у подростков и взрослых остается в поле зрения. При этом вопросам безопасности вакцин, содержащих коклюшный компонент, уделяется больше внимания, чем иммуногенности препаратов, как среди медицинского сообщества, так и среди населения. Актуальность возрастных ревакцинаций против коклюша широко обсуждается в мире и уже осуществляется в ряде стран. В РФ зарегистрирована вакцина для профилактики коклюша у детей старше 4 лет, подростков и взрослых, для которой существует эпидемиологически обоснованная необходимость внедрения, поэтому оценка ее безопасности в сравнении с традиционными препаратами важна как аргумент в пользу широкого применения. Безопасность вакцины оценивается в доклинических и клинических исследованиях, однако постлицензионный мониторинг является обязательным во всем мире. При изучении переносимости вакцин, содержащих гидроокись или фосфат алюминия, особое внимание уделяется развитию местных реакций, так как известно, что вероятность развития местных реакций обусловлена не только количеством антигенов в одной прививочной дозе, но и содержанием адъюванта. Это подтверждается нашими наблюдениями – частота местных реакций оказалась меньше у препарата с невысоким содержанием адъюванта

Таблица 3

Частота встречаемости отдельных системных (общих) нежелательных реакций после ревакцинации детей различными препаратами против коклюша, дифтерии и столбняка

Системные (общие) реакции		АбКДС-ИПВ (N = 51)	АДС-М (N = 34)	АбКДС-М (N = 22)	Омнибусный тест
Температура	Абс.	5	1	4	$\chi^2 = 3,7$ $p = 0,16$
	%	9,8%	2,9%	22,7%	
	На 1000	98,04	29,4	181,8	
Повышенная утомляемость	Абс.	0	1	1	$\chi^2 = 2,0$ $p = 0,36$
	%	0%	2,9%	5,9%	
	На 1000	–	29,4	45,5	
Головная боль	Абс.	1	1	2	$\chi^2 = 2,3$ $p = 0,32$
	%	1,7%	2,9%	11,8%	
	На 1000	19,61	29,4	90,9	
Фарингит	Абс.	0	1	0	$\chi^2 = 2,2$ $p = 0,34$
	%	0%	2,9%	0%	

и сниженной антигенной нагрузкой. Следует также принимать во внимание, что на частоту и интенсивность развития поствакцинальных реакций могут влиять кратность введения препарата и наличие аллергически измененной реактивности у привитого [13–21].

Системные реакции, которые возможны после введения коклюшных вакцин, по клинической переносимости и степени тяжести течения не сопоставимы с местными, поскольку способны вызывать значительные изменения в функции различных органов и систем. В проведенном исследовании частота системных реакций у детей, ревакцинированных разными препаратами, не различалась достоверно и не превышала таковую, описанную в сравнительных исследованиях других авторов [22–28]. Системные реакции характеризовались слабой и средней степенью выраженности — ни у одного привитого температура не превышала 38,0°C, а сопровождающие ее симптомы (утомляемость, головные боли) не потребовали медикаментозного вмешательства. Все наблюдаемые поствакцинальные реакции были кратковременными, соответствовали по частоте описанным в инструкциях к использованным вакцинальным препаратам. Все это позволило сделать вывод о сопоставимой переносимости зарегистрированной вакцины против коклюша, дифтерии и столбняка с применяемым рутинно АДС-М анатоксином и рекомендовать ее к широкому применению при возрастных ревакцинациях.

Заключение

Ревакцинация детей 13,5–14 лет с использованием ацеллюлярной коклюшной вакцины, комбинированной с дифтерийным и столбнячным анатоксинами, не приводит к развитию серьезных нежелательных явлений, а частота местных реакций у привитых АКДС-М препаратом достоверно ниже, чем при АКДС-ИПВ ($p < 0,001$) и АДС-М ($p < 0,04$). Это подтверждает возможность безопасного применения данной вакцины для возрастных ревакцинаций при реализации НКПП и региональных программ, что позволит добиться социального и экономического эффекта, особенно с учетом эпидемиологической ситуации по коклюшу в РФ в настоящий момент.

Литература

1. Вакцины против коклюша: позиция ВОЗ, август 2015 // Еженедельный эпидемиологический бюллетень. — 2015. — № 35. — С. 433-460. URL: <http://www.who.int/wer>
2. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=7833e232-c37d-4555-b528-6f9c0df41396&t=
3. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций / под ред. М.П. Костинова. - М.: Медицина для всех, 1997. — 110 с.
4. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний / под ред. М.П. Костинова, В.Ф. Лаврова. — 2-е изд., доп. — М.: МДВ, 2010. — 192 с.
5. Костинов, М.П. Сравнительный анализ клинической безопасности вакцин, содержащих цельноклеточные и ацеллюлярные коклюшные компоненты / М.П. Костинов, Н.П. Андреева, А.П. Черданцев // Инфекционные болезни : новости, мнения, обучение. — 2018. — Т. 7, № 2. — С. 92-97. DOI: 10.24411/2305-3496-2018-12011.
6. Пруцкова, Е.В. Вакцины и вакцинация против коклюша детей и взрослых / Е.В. Пруцкова, А.П. Черданцев, Н.П. Андреева // Инфекционные болезни : новости, мнения, обучение. — 2018. — Т. 7, № 2. - С. 71-77. DOI: 10.24411/2305-3496-2018-12008.
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изменениями и дополнениями 16 июня 2016 г., 13 апреля 2017 г., 19 февраля 2019 г.). URL: <http://docs.cntd.ru/document/499086215>.
8. Федеральный закон «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» от 17.09.1998 N 157-ФЗ. <http://docs.cntd.ru/document/901717430>.
9. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=44a26ad8-14fb-4e47-b616-b1cc08458929&t=
10. Sahai H., Khurshid A. Statistics in epidemiology: methods, techniques, and applications. Boca Raton, FL: CRC Press, 1996. 352 p. ISBN: 0-8493-9444-9.
11. Kenneth J. Rothman Epidemiology: An Introduction. Published by Oxford University Press, 2002. 240 p. ISBN: 0-10-513554-7.
12. World Health Organization. Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2014. 111 p. ISBN: 978 92 4 150776 9.
13. Костинов, М.П. Клинико-иммунологические особенности вакцинации АКДС-М и АДС-М препаратами детей с аллергическими заболеваниями : автореф. дисс. ... докт. мед. наук / М.П. Костинов ; НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова. М., 1993. - 47 с.
14. Петина, О.А. Оценка безопасности вакцинации детей комбинированными препаратами, содержащими цельноклеточную или бесклеточную коклюшную вакцину / О.А. Петина [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. -2015. - № 3. - С. 44-49. eLIBRARY ID: 23876253.
15. Эпидемиологические аспекты коклюша в Российской Федерации. Особенности вакцинопрофилактики в современных условиях : пособие для врачей / В.К. Таточенко [и др.]. — М.: 2005. — 38 с. eLIBRARY ID: 24241287.
16. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья : практическое руководство для врачей / под ред. М.П. Костинова. — 1-е изд. — М.: Медицина для всех, 1996. - 78 с.
17. Вакцины и вакцинация : национальное руководство / под ред. В.В. Зверева, Р.М. Хаитова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 640 с.
18. Костинов, М.П. Вакцинация против дифтерии и столбняка у детей с аллергическими заболеваниями и нарушенным графиком введения АКДС- препарата / М.П. Костинов [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. — 1991. — № 2. — С. 68–71. eLIBRARY ID: 23669236.
19. Костинов, М.П. Гуморальный иммунитет в процессе вакцинации против дифтерии и столбняка детей с аллергическими заболеваниями / М.П. Костинов [и др.] // Иммунология. — 1991. — № 5. — С. 56–59. eLIBRARY ID: 23669289.
20. Костинов, М.П. Иммунизация АКДС-М и АДС-М препаратами детей с сочетанной аллергологической и не-

врологической патологией / М.П. Костинов [и др.] // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. — 1994. - № 4. — С. 72—76. eLIBRARY ID: 23669434.

21. Костинов, М.П. АКДС-М вакцинация детей с аллергически измененной реактивностью / М.П. Костинов [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. - 1995. - № 1. — С. 44—49. eLIBRARY ID: 23669509.

22. Аллергология и иммунология : национальное руководство / под ред. Р.М. Хайтова, Н.И. Ильиной. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 656 с.

23. Тарасова, А.А. Вакцинопрофилактика : учебно-методическое пособие / А.А. Тарасова [и др.]. - Н. Новгород : «Издательский салон» И.П. Гладкова, 2016. - 103 с.

24. Костинов, А.М. Заболеваемость коклюшем и эффект от ревакцинации детей дошкольного и школьного возраста / А.М. Костинов, М.П. Костинов // Инфекция и иммунитет. - 2018. - Т. 8, № 3. - С. 284—294. URL: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2018-3-251-262>.

25. Boyce TG, Virk A. While waiting for better pertussis vaccines, let's use the ones we have. *J. Infect. Dis.* 2015; 211(7): 1196—1197. URL: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu591>.

26. Brady MT, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, Maldonado YA, Murray DL, Orenstein WA, Rathore M., Sawyer M., Schutze GE, Willoughby RE, Zaoutis TE. Recommended childhood and adolescent immunization schedule—United States, 2014, *Pediatrics.* 2014; 133(2):357—363. URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3630>.

27. Edwards KM, Decker MD Pertussis vaccines. *Vaccines*, 6th ed. Ed. Plotkin S.A., Orenstein W., Offit P.A. Elsevier Saunders. 2013: 447—492. ISBN: 97814557000905.

28. Recommended immunisations for pertussis in EU countries. Vaccine Schedule. European Centre for Disease Prevention and Control. URL: [http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx \(01.07.2017\)](http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx (01.07.2017)).

References

1. Pertussis vaccines: WHO position paper. The Weekly Epidemiological Record. 2015; 35: 433-460. URL: <http://www.who.int/wer>.

2. https://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=7833e232-c37d-4555-b528-6f9c0df41396&t=

3. New in Clinics, Diagnostics and Vaccine Prevention of Controlled Infections. Ed. M.P. Kostiнов. Moscow, Medicine for everybody, 1997. 110 p. (in Russian).

4. Kostiнов M.P., Lavrov V.F. New Age Vaccines for Prevention of Infectious Diseases. 2nd ed. Moscow, MDV, 2010. 192 p. (in Russian).

5. Kostiнов M.P., Andreeva N.P., Cherdantsev A.P. Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2018; 7(2): 92-7. (in Russian). DOI: 10.24411/2305-3496-2018-12011.

6. Prutskova E.V., Cherdantsev A.P., Andreeva N.P. Infekcionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie. 2018; 7(2): 71-7. (in Russian). DOI: 10.24411/2305-3496-2018-12008.

7. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 21 marta 2014 g. N 125n "Ob utverzhdenii nacional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam" (s izmeneniyami i dopolneniyami 16 iyunya 2016 g., 13 aprelya 2017 g., 19 fevralya 2019 g.). (in Russian). URL: <http://docs.cntd.ru/document/499086215>.

8. Federal'nyj zakon "Ob immunoprofilaktike infekcionnyh boleznej" ot 17.09.1998 N 157-FZ. (in Russian). URL: <http://docs.cntd.ru/document/901717430>.

9. https://grls.rosminzdrav.ru/GrIs_View_v2.aspx?routingGuid=44a26ad8-14fb-4e47-b616-b1cc08458929&t=

10. Sahai H., Khurshid A. Statistics in epidemiology: methods, techniques, and applications. Boca Raton, FL: CRC Press, c 1996. 352 p. ISBN: 0-8493-9444-9.

11. Kenneth J. Rothman. *Epidemiology: An Introduction*. Oxford University Press, 2002. 240 p. ISBN: 0-10-513554-7.

12. World Health Organization. *Global Manual on Surveillance of Adverse Events Following Immunization*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2014. 111 p. ISBN: 978 92 4 150776 9

13. Kostiнов M.P. Kliniko-immunologicheskie osobennosti vaktsinatsii AKDS-M i ADS-M preparatami detey s allergicheskimi zabolevaniyami [Clinical and immunological features of DTP-M and DT-M vaccination for children with allergy][abstract of dissertation]. Moscow (Russia): I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; 1993. 47 p. (in Russian).

14. Petina O.A., Bolshakova L.N., Leshkevich I.A., Kostiнов M.P. Epidemiologiya i infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy. 2015; 3, 44-9. (in Russian). eLIBRARY ID: 23876253.

15. Tatochenko V.K., Kostiнов M.P., Namazova L.S., Fedorov A.M. Epidemiological aspects of whooping cough in the Russian Federation. Features of vaccine prophylaxis in modern conditions: Practical manual for physicians. Moscow, 2005. 38 p. (in Russian). eLIBRARY ID: 24241287

16. Vaccination of children with impaired health. 1st ed. Ed. M.P. Kostiнов. Moscow, Medicine for everybody, 1996. 78p. (in Russian).

17. Vaccines and vaccination: national guide. Eds. V.V. Zverev, R.M. Khaitov. Moscow, GEOTAR-Media, 2014. 640 p. (in Russian).

18. Kostiнов M.P., Balabolkin I.I., Maksimova N.M., Egor'kov N.A., Gervazieva V.B. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo.* 1991; 2: 68—71. (in Russian). eLIBRARY ID: 23669236

19. Kostiнов M.P., Gervazieva V.B., Balabolkin I.I., Botvinyeva V.V., Ovsyannikova I.G., Fedorova O.E. *Immunologiya.* 1991; 5: 56—9. (in Russian).

20. Kostiнов M.P., Avanesova E.G., Balabolkin I.I., Maksimova N.M., Sigaeva L.A., Konovalova E.A. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo.* 1994; 4: 72—6. (in Russian). eLIBRARY ID: 23669434

21. Kostiнов M.P., Balabolkin I.I., Sigaeva L.A., Reutova V.S., Bogatyreva E.Ya. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii.* 1995; 1: 44—9. (in Russian). eLIBRARY ID: 23669509

22. Allergy and Immunology: national guide. Eds. R.M. Haitov, N.I. Ilyina. M.: GEOTAR-Media, 2014. 656 p. (in Russian).

23. Tarasova A.A., Lukushkina E.F., Kostiнов M.P., Afraymovich M.G., Baskakova E.Yu., Kvasova M.A., Akimova V.P. Vaccine prevention. Nizhniy Novgorod. 2016. 103p. (in Russian).

24. Kostiнов A.M., Kostiнов M.P. Infekciya i иммунитет, 2018; 8(3): 284—94. (in Russian). URL: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-2018-3-251-262>.

25. Boyce TG, Virk A. While waiting for better pertussis vaccines, let's use the ones we have. *J. Infect. Dis.* 2015; 211(7): 1196—7. URL: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu591>.

26. Brady MT, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, Maldonado YA, Murray DL, Orenstein WA, Rathore M., Sawyer M., Schutze GE, Willoughby RE, Zaoutis TE. Recommended childhood and adolescent immunization schedule—United States, 2014, *Pediatrics.* 2014; 133(2):357—363. URL: <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3630>.

27. Edwards KM, Decker MD Pertussis vaccines. *Vaccines*, 6th ed. Ed. Plotkin S.A., Orenstein W., Offit P.A. Elsevier Saunders. 2013: 447—492. ISBN: 97814557000905.

28. Recommended immunisations for pertussis in EU countries. Vaccine Schedule. European Centre for Disease Prevention and Control. URL: [http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx \(01.07.2017\)](http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx (01.07.2017))

Авторский коллектив:

Костинов Михаил Петрович – заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, профессор кафедры эпидемиологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ; тел.: 8(495)917-41-49, e-mail: monolit.96@mail.ru,

Пруцкова Екатерина Владимировна – аспирант кафедры педиатрии Ульяновского государственного университета; тел.: 8(8422) 44-09-34, e-mail: katerina_44@list.ru

Черданцев Александр Петрович – профессор кафедры педиатрии Ульяновского государственного университета, д.м.н.; тел.: 8(8422) 44-09-34, e-mail: a_cherdantsev@rambler.ru

Фейсханова Гельсия Раисовна – начальник медицинского пункта Ульяновского гвардейского суворовского военного училища; тел.: 8(8422) 43-43-71, e-mail: vip.gelsirya@mail.ru

Костинов Антон Михайлович – студент магистратуры Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова; тел.: +7-916-618-81-05, e-mail: mono469@gmail.com

Власенко Анна Егоровна – преподаватель кафедры медицинской кибернетики и информатики Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей филиала Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, к.техн.н.; тел.: 8(3843)45-48-73, e-mail: VlasenkoAnna@inbox.ru

Полищук Валентина Борисовна – старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, к.м.н.; тел.: 8(495)917-41-49, e-mail: polischook@mail.ru