

## Безопасность комбинированных вакцин с цельноклеточным коклюшным компонентом

О.В. Перелыгина, И.А. Алексеева (iaalex@list.ru)

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», Москва

### Резюме

Рассматривается безопасность отечественных комбинированных препаратов (АКДС, Бубо-Кок), содержащих цельноклеточную коклюшную вакцину. АКДС и Бубо-Кок вакцины по безопасности отвечают требованиям ВОЗ, ЕФ и более жестким, в ряде случаев, требованиям отечественной нормативной документации. Так, при оценке специфической безопасности коклюшной вакцины и полноты обезвреживания дифтерийного и столбнячного токсинов, лабораторным животным вводят значительно большие дозы испытуемых препаратов по сравнению с требованиями ВОЗ и ЕФ. В отличие от ВОЗ и ЕФ в отечественной НД есть жесткие требования к количественному содержанию в вакцине неадсорбированных анатоксинов. По сравнению с зарубежными аналогами, отечественные вакцины несут значительно меньшую антигенную нагрузку, что обуславливает их невысокую реактогенность, в то же время они обладают требуемой иммуногенной активностью.

**Ключевые слова:** цельноклеточная коклюшная вакцина, бесклеточная коклюшная вакцина, безопасность коклюшных вакцин

### Safety of Combination Vaccines with Whole Cell Pertussis Component

O.V. Perelygina, I.A. Alekseeva (iaalex@list.ru)

Federal State Budgetary Institution «Scientific Center on Expertise of Medicinal Application Products» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

### Abstract

We consider the safety of domestic products combined (DTP, Bubo Kok) containing whole-cell pertussis vaccine. DTP and Bubo Kok safety vaccines meet WHO requirements, EF and more rigid in some cases, the requirements of Russian regulatory documents. Thus, in assessing the safety of specific pertussis vaccine and complete neutralization of diphtheria and tetanus toxins, are administered to laboratory animals much larger doses of test products in comparison with the requirements of the WHO and the EP. In contrast to the WHO and the EP in the domestic requirements have stringent requirements for quantitative content in the non-adsorbed toxoids vaccine. Compared with foreign counterparts, domestic vaccines are significantly less anti-genetic load, that is responsible for their low reactivity, at the same time they possess the desired immunogenic activity.

**Key words:** whole-cell pertussis vaccine, acellular pertussis vaccine, pertussis vaccine safety

После 10 – 15 лет широкого использования в развитых странах бесклеточных коклюшных вакцин (БКВ), стало очевидным, что они не оправдали всех возложенных на них надежд. В странах, где для профилактики использовали только БКВ, наблюдается рост заболеваемости коклюшем, вплоть до эпидемических показателей [1]. Эксперты ВОЗ предупреждают, что дальнейшее применение БКВ может привести к глобальному возврату коклюшной инфекции [2]. В связи с этим ВОЗ рекомендует странам, использующим цельноклеточные коклюшные вакцины (ЦКВ), продолжать их использование, а в страны, не производящие соответствующие препараты, необходимо поставлять комбинированные вакцины с цельноклеточным коклюшным компонентом [3].

ЦКВ – препарат, который за более чем 60-летний период применения, доказал свою профилактическую эффективность. Однако в настоящее время, особенно под влиянием антипрививочной кампании в СМИ, возникло мнение о ее недостаточной безопасности и повышенной реактогенности.

В связи с этим цель работы – оценка безопасности как самой ЦКВ, так и комбинированных пре-

паратов – АКДС и Бубо-Кок (АКДС-Геп В) – в состав которых она входит.

ВОЗ в своих документах отмечает, что вакцины должны соответствовать самым высоким стандартам безопасности [4 – 6]. Проблема безопасности вакцин широко обсуждается на глобальном уровне. Международное сообщество создало ряд независимых комитетов, которые рассматривают и анализируют возникающие проблемы. Так, Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин (Global Advisory Committee on Vaccine Safety), сформированный ВОЗ в 1999 году, проводит независимую и научно обоснованную оценку различных аспектов безопасности вакцин [6]. Глобальный план действий в отношении вакцин (Global Vaccine Action Plan) включает в себя действия по обеспечению безопасности вакцин. Глобальная инициатива по безопасности вакцин (Global Vaccine Safety Initiative) предназначена для выполнения Глобальной программы безопасности вакцин.

ВОЗ разрабатывает следующие направления деятельности, нацеленные на обеспечение качества и безопасности вакцин:

- разработка и установление норм и стандартов производства вакцин;
- содействие странам в создании систем мониторинга побочных реакций после иммунизации и расследования серьезных случаев;
- сотрудничество в области разработки новых технологий, повышающих безопасность вакцин;
- совершенствование и расширение информационной интернет-сети по безопасности вакцин (Vaccine Safety Net – VSN) [5].

В Российской Федерации система оценки безопасности вакцин, в том числе комбинированных с цельноклеточным коклюшным компонентом, учитывая рекомендации ВОЗ, включает несколько уровней контроля:

- испытание новых вакцин разработчиком (доклинические и клинические испытания);
- экспертная оценка препарата в рамках государственной регистрации;
- система контроля вакцин при производстве (входной контроль сырья и материалов, контроль производственных штаммов, контроль промежуточных продуктов на стадиях производства и готовой продукции);
- обеспечение надлежащих условий производства в соответствии с принципами GMP;
- обязательная сертификация выпускаемых серий;
- инспектирование предприятий (проверка соблюдения технологического процесса, требований GMP, анализ всей документации, связанной с производством вакцины);
- пострегистрационный мониторинг безопасности лицензированных вакцин.

В РФ в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок АКДС и Бубо-Кок вакцины применяют у детей с трехмесячного возраста. В нашей стране АКДС введена в практику здравоохранения с начала 60-х годов прошлого столетия. На раннем этапе применения вакцины использовали смесь дифтерийного и столбнячного анатоксинов с суспензией обезвреженных коклюшных клеток (КДС), позже в состав вакцины был введен адсорбент – алюминия гидроксид (АКДС), что позволило значительно снизить содержание анатоксинов и клеточной суспензии в прививочной дозе вакцины, при этом была увеличена ее эффективность и безопасность [7]. Состав одной дозы вакцины содержит 15 Lf дифтерийного анатоксина, 5 ЕС столбнячного анатоксина, 10 млрд инактивированных коклюшных клеток, не более 0,55 мг алюминия гидроксида (в пересчете на Al), не более 50 мкг формальдегида, 50 мкг мертиолята.

К середине 50-х годов прошлого столетия ВОЗ сформулировала требования для оценки качества вакцин, входящих в состав АКДС, которые по основным показателям актуальны и в настоящее

время [8]. Позже тексты требований с внесенными дополнениями были опубликованы в [9 – 12].

В России требования к качеству АКДС-вакцины соответствуют рекомендациям ВОЗ и Европейской Фармакопеи (ЕФ), однако имеются некоторые отличия в сторону более жесткой оценки безопасности препарата.

**Дифтерийный и столбнячный компоненты.** Получают путем инактивации и очистки экзотоксинов, продуцируемых *Corynebacterium diphtheriae* и *Clostridium tetani*. Инактивацию дифтерийного и столбнячного токсинов производят путем экспозиции при нагревании в присутствии формальдегида токсинсодержащих жидкостей, полученных при культивировании соответствующих производственных штаммов.

Содержание дифтерийного и столбнячного анатоксинов в разовой дозе вакцины в соответствии с требованиями ВОЗ не должно превышать 30 Lf и 25 Lf соответственно. Такое количество антигена должно обеспечивать иммуногенную активность одной дозы для человека не ниже 30 международных единиц (МЕ) для дифтерийного анатоксина и не ниже 40 МЕ для столбнячного анатоксина. Отечественные АКДС- и Бубо-Кок-вакцины в прививочной дозе содержат значительно меньшее количество антигенов: 15 Lf дифтерийного анатоксина, 5 ЕС столбнячного анатоксина, которые обеспечивают регламентируемую иммуногенность.

На разных стадиях технологического процесса производится проверка полноты инактивации токсинов бактерий. Специфическую безопасность (остаточную токсичность) полученных анатоксинов оценивают на животных. С этой целью в соответствии с рекомендациями ВОЗ дифтерийный (ДА) и столбнячный (СА) анатоксины вводят в дозе по 500 Lf пяти морским свинкам. В соответствии с более жесткими требованиями российской нормативной документации (НД) дифтерийный и столбнячный анатоксины для обеспечения большей надежности выявления токсина вводят пяти морским свинкам в более высокой дозе (табл. 1).

В соответствии с Европейской Фармакопеей (ЕФ) наличие необезвреженного дифтерийного токсина оценивают на Vero клетках при разведении испытуемого раствора анатоксина до концентрации 100 Lf/мл [13]. Требования ЕФ по оценке наличия необезвреженного столбнячного токсина аналогичны требованиям ВОЗ: определение проводят на 5 морских свинках, вводя каждой из них по 500 Lf анатоксина. Допускается гибель от неспецифических причин 1 животного.

Очищенные обезвреженные анатоксины проверяют на возможность реверсии токсичности во время хранения. Пробоподготовку для определения реверсии по требованиям ВОЗ, ЕФ и отечественной НД проводят аналогично за исключением подготовки ДА по ЕФ. Одну пробу раствора с концентрацией анатоксина как в конечном продукте и веществами, содержащимися в конечном

**Таблица 1.**  
**Требования ВОЗ и российской нормативной документации**  
**к оценке полноты обезвреживания дифтерийного и столбнячного токсинов**

Вид анатоксина	Требования ВОЗ	Требования российской нормативной документации
Дифтерийный	Анатоксин в дозе по 500 Lf вводят 5 морским свинкам. У свинок не должны быть обнаружены симптомы специфической интоксикации. Допускается гибель от неспецифических причин 1 животного	Анатоксин в дозе по 1500 Lf вводят 5 морским свинкам. У свинок не должны быть обнаружены симптомы специфической интоксикации. Допускается гибель от неспецифических причин 1 животного
Столбнячный	Анатоксин в дозе по 500 Lf вводят 5 морским свинкам. У свинок не должны быть обнаружены симптомы специфической интоксикации. Допускается гибель от неспецифических причин 1 животного	Анатоксин в дозе по 1500 Lf/ЕС вводят 5 морским свинкам. У свинок не должно быть отмечено специфических параличей или других симптомов столбняка. Допускается гибель от неспецифических причин 1 животного

продукте, за исключением адъюванта, инкубируют в течение 42 суток при 37 °С, вторую аналогичную пробу – при температуре от 2 до 8 °С. ВОЗ указывает, что подходящими методами обнаружения дифтерийного токсина являются внутрикожная проба на морских свинках или тест на культуре клеток. В соответствии с ЕФ реверсию дифтерийного анатоксина определяют на культуре клеток; по российской НД – при внутрикожном введении морским свинкам или кроликам.

Важным показателем безопасности препарата является полнота сорбции анатоксинов. В документах ВОЗ, Европейской фармакопеи и фармакопеех ряда зарубежных стран требования к полноте сорбции в готовом препарате отсутствуют. В ЕФ имеется указание на необходимость валидации процесса адсорбции, гарантирующее состояние препарата в адсорбированном виде на протяжении срока годности, при этом степень адсорбции в конце срока годности должна быть не меньше, чем у серий вакцин, успешно прошедших клинические испытания. Количественное содержание неадсорбированных анатоксинов в надосадочной жидкости требованиями зарубежных фармакопей не лимитируется. При сравнительном анализе специфической (иммуногенной) активности вакцин, содержащих адсорбированные и неадсорбированные анатоксины, и вакцин, содержащих только адсорбированные анатоксины, установлено (неопубликованные данные), что при одинаковом содержании адсорбированных анатоксинов препараты обладают сходной иммуногенной активностью. Наличие неадсорбированных анатоксинов в составе адсорбированных многокомпонентных комбинированных вакцин является фактором, повышающим реактогенность препарата [14].

В отличие от документов ВОЗ и ЕФ в отечественной НД четко указаны требования к допустимому содержанию неадсорбированных ДА и СА в вакцине. Так, в 1 мл надосадочной жидкости содержание неадсорбированного дифтерийного анатоксина не должно превышать 1 Lf, неадсорбированного столбнячного анатоксина – 0,1 ЕС/Lf. Полноту сорбции определяют путем индикации неадсорбированных

дифтерийного и столбнячного анатоксинов в надосадочной жидкости комбинированной вакцины в реакциях флокуляции и антитоксинсвязывания соответственно. Крайне низкое содержание неадсорбированных анатоксинов в надосадочной жидкости отечественных АКДС и Бубо-Кок вакцин обеспечивает невысокую реактогенность препаратов.

**Коклюшный компонент** (цельноклеточная коклюшная вакцина) представляет собой инактивированные формальдегидом клетки *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*), содержащие ряд токсинов, которые обуславливают определенную реактогенность коклюшной вакцины.

Работа по обеспечению безопасности коклюшной вакцины начинается уже на этапе отбора штаммов. Штамм *B. pertussis* может быть использован в производстве вакцины только при соответствии требованиям безопасности и иммуногенности, изложенным в МУК 4.2.2317-08 «Отбор, проверка и хранение производственных штаммов коклюшных, паракоклюшных и бронхисептикозных бактерий». Ежегодно производственные штаммы подлежат проверке на стабильность регламентированных показателей. Токсичность штаммов определяют в нескольких тестах на лабораторных животных: по изменению массы тела мышей; по лейкоцитоз-стимулирующему, гистаминсенсibiliзирующему и дермoneкротическому действиям.

В соответствии с требованиями ВОЗ и ЕФ содержание инактивированных коклюшных клеток в DTP (АКДС) вакцине не должно превышать 40 млрд/мл, обеспечивая специфическую (иммуногенную) активность прививочной дозы коклюшного компонента, равную, как минимум, 4 МЕ. Также ВОЗ указывает, что желательно, соблюдая требования к активности, добиваться возможно более низкого уровня содержания инактивированных коклюшных клеток. Это обусловлено тем, что при увеличении количества бактериальных клеток в прививочной дозе вакцины возрастает число неблагоприятных реакций у вакцинированных [9]. Большая селекционная работа, проведенная в НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи и ГИСК им. Л.А. Тарасевича с разными штаммами *B. pertussis*, позволила отобрать штаммы

с низкой токсичностью и высокой защитной активностью, что дало возможность выпускать вакцину с концентрацией 20 млрд инактивированных клеток в 1 мл. Зарубежные комбинированные вакцины с цельноклеточным коклюшным компонентом в основном содержат от 35 до 40 млрд микробных клеток в 1 мл, что отрицательно отражается на реактогенности препарата.

В процессе изготовления коклюшной вакцины специфическую безопасность штаммов и коклюшной суспензии оценивают несколько раз. При этом в соответствии с российской документацией тест оценки специфической безопасности по изменению массы тела мышей проводят в более жестких условиях, чем рекомендует ВОЗ и ЕФ. Международные требования допускают введение половины дозы АКДС вакцины, тогда как российская НД предусматривает введение полной дозы. Критерии оценки, изложенные в материалах ВОЗ, ЕФ и российской НД, одинаковы: через 7 суток относительный прирост массы тела мышей, получивших испытуемую коклюшную вакцину, должен составить не менее 60% прироста массы тела контрольных животных.

Анализ сводных протоколов производства и контроля АКДС-вакцины, представляемых предприятиями страны вместе с образцами препарата на сертификационный контроль в испытательный центр НЦЭСМП, продемонстрировал, что показатель специфической безопасности коклюшного компонента в 2014 – 2015 годах на производстве ФГУП «НПО «Микроген» в городах Уфа и Пермь колебался от 71,1 до 85,3% и от 71,6 до 91,5% соответственно. Показатель специфической безопасности коклюшного компонента в вакцине Бубо-Кок (АКДС-Геп В), производства ЗАО НПК «Комбиотех», Москва находился в пределах 79,4 – 97,5%. Зарегистрированные в РФ зарубежные комбинированные вакцины, содержащие дифтерийный, столбнячный и цельноклеточный коклюшный компоненты, не соответствовали отечественным требованиям по специфической безопасности: относительный прирост массы тела составлял менее 60%, наблюдалась гибель опытных мышей. Необходимо отметить, что показатели специфической безопасности бесклеточной коклюшной вакцины и отечественной цельноклеточной вакцины отличаются незначительно, а в проведенном сравнительном исследовании статистически значимо не различались [15].

Помимо оценки специфической безопасности, которую проводят в процессе производства, в готовом препарате определяют аномальную токсичность (тест на мышах), то есть токсичность, не связанную со специфическими компонентами вакцины. Целью использования данного теста является выявление любого потенциально токсичного соединения, содержащегося в препарате или постороннего загрязнения.

**Другие компоненты вакцины. Консервант.** ВОЗ в требованиях к производству АКДС-вакцины

рекомендует убедиться в том, что консервант в используемой концентрации не оказывает неблагоприятного воздействия на анатоксины и на другие компоненты вакцины и не вызывает нежелательных реакций у человека. Требования российской НД к содержанию консерванта соответствуют ЕФ и указывают, что концентрация антимикробных консервантов должна быть не ниже минимально эффективной и не превышать обозначенную в НД более, чем на 15%. В отечественной АКДС вакцине используют консервант мертиолят (тиомерсал) в концентрации, широко применяемой в мире для аналогичных препаратов, - от 85 до 115 мкг/мл. Несколько меньшее количество мертиолята входит в вакцину Бубо-Кок – от 70 до 100 мкг/мл.

Анализ сводных протоколов производства и контроля АКДС-вакцины продемонстрировал, что серии АКДС вакцины содержат мертиолят в концентрации  $94,5 \pm 3,9$  и  $96,9 \pm 8,3$  мкг/мл (филиалы в городах Пермь и Уфа ФГУП «НПО «Микроген» соответственно); вакцина Бубо-Кок производства ЗАО НПК «Комбиотех» –  $78,1 \pm 3,7$  мкг/мл.

Антипрививочное движение в мире, и в России в частности, активно обсуждало и осуждало использование консервантов в вакцинах. Было высказано предположение, что ртуть, входящая в состав мертиолята, накапливается в тканях и клетках мозга и повреждает нейроны. До настоящего времени подтвердить эту гипотезу ни клиническими, ни экспериментальными исследованиями не удалось [16]. Наоборот, оказалось, что металлическая ртуть и ее соединения входят в состав клеток и тканей человека. Ртуть и ее производные по пищевым цепочкам попадают в организм человека и резорбируются. Человек при весе 70 кг с пищей ежедневно усваивает от 2,5 до 17 мкг метилртути. Ее в концентрации 2 – 10 мкг/мл обнаружили в мозге невакцинированных и не страдающих невропатологией людей [17]. Следует отметить, что мертиолят содержит этилртуть [18]. По мнению специалистов и согласно данным, поступившим в распоряжение Глобального консультативного комитета по безопасности вакцин, механизмы фармакокинетики этил- и метилртути отличны друг от друга. Этилртуть активно экскретируется из организма через пищеварительный тракт, метилртуть накапливается в организме. В частности, период полувыведения из организма метилртути – 1,5 месяца, этилртути – 3 – 6 суток [18]. После внутримышечной инъекции вакцины, содержащей мертиолят, его максимальная концентрация через 12 – 24 часа в крови достигает у двухмесячного ребенка  $3,6 \pm 1,5$  и у шестимесячного –  $2,8 \pm 0,9$  нг/мл. Эти концентрации в 200 раз меньше «максимально переносимой» концентрации мертиолята (0,1 мкг/мл) для клеток человека *in vitro* [19].

В 2000-х годах в Великобритании было завершено два независимых эпидемиологических исследования. Выводы этих исследований говорят об отсутствии связи между отставанием в развитии



ребенка (нарушение нервнопсихического развития аутического типа) и вакцинацией в 2-х, 3-х и 4-х месячном возрасте АКДС-вакциной, содержащей мертиолят. Результаты исследований, проведенных в США, Дании, Канаде, подтверждают отсутствие ассоциации между нарастающими нарушениями нейроразвития и применением вакцин с ртутьсодержащим консервантом [20 – 28]. При ретроспективном изучении анамнеза 152 898 английских детей, родившихся в 1988 – 1997 годах, установлено, что суммарная доза тиомерсала 150 мкг, введенная с дифтерийно-коклюшно-столбнячной вакциной к 4 месяцам жизни, не только не повысила риск нарушений нейроразвития, включая аутизм, но и защищала (значимо снижая риск) от них при сравнении с невакцинированными детьми или получившими только 50 мкг тиомерсала [29]. На основании глубокого анализа проведенных исследований ГКБВ пришел к выводу, что в настоящее время нет доказательств токсичности этилртути для организма детей, которым вводят тиомерсалсодержащие вакцины [18].

**Формальдегид.** К другим потенциально опасным компонентам вакцин относится формальдегид. Его используют для обезвреживания коклюшных клеток, дифтерийного и столбнячного токсинов. Остаточное содержание формальдегида в вакцине необходимо для гарантии предотвращения реверсии токсичности анатоксина. Допустимое содержание формальдегида, в соответствии с рекомендациями ВОЗ и требованиями Европейской Фармакопеи, не должно превышать 200 мкг/мл. В соответствии с требованиями российской НД, содержание формальдегида не должно превышать 100 мкг/мл. По результатам испытаний отечественных АКДС-вакцин содержание формальдегида в них составляет  $75 \pm 4,96$  мкг/мл и  $53,3 \pm 4,87$  мкг/мл (филиалы в городах Уфа и Пермь производства ФГУП «НПО «Микроген» соответственно). В вакцине Бубо-Кок производства ЗАО НПК «Комбиотех» формальдегида содержится  $65,5 \pm 7,3$  мкг/мл.

Формальдегид – нормальный физиологический метаболит тканей человека. Его всегда можно обнаружить в крови (до АКДС-вакцинации) в концентрации не менее 2 – 3 мкг/мл, а в моче – 12 – 13 мкг/мл. В дозе вакцин АКДС, АДС и АД содержится не более 50 мкг формальдегида. Введение этого количества формальдегида ребенку весом 5 – 6 кг дает концентрацию в крови и тканях меньше физиологической. В организме формальдегид детоксицируется и выводится с мочой и калом. Время полужизни формальдегида в плазме крови – 1 мин. Присутствие формальдегида в концентрации ниже физиологической исключает отрицательное воздействие его на организм.

**Алюминия гидроксид.** В АКДС-вакцине его используют в качестве иммуoadъюванта для депонирования антигенов и стимуляции иммунного ответа. В соответствии с требованиями ВОЗ и ЕФ концентрация алюминия не должна превышать

1,25 мг/доза, по отечественным – 0,55 мг в дозе АКДС-вакцины и 0,5 мг – в вакцине Бубо-Кок. Анализ паспортных данных выпущенных серий вакцин АКДС и Бубо-Кок продемонстрировал, что препараты, выпущенные филиалами ФГУП «НПО «Микроген» в городах Уфа и Пермь содержали алюминия  $0,49 \pm 0,04$  мг/доза и  $0,45 \pm 0,03$  мг/доза соответственно. В вакцинной дозе Бубо-Кок содержалось  $0,40 \pm 0,02$  мг алюминия.

Адъювант практически не растворим в водных растворах. При внутримышечном введении его биодоступность не более 0,002%. Алюминия гидроксид постепенно резорбируется из места внутримышечной инъекции гранулоцитами и макрофагами и транспортируется через кровоток в капиллярную систему малого круга, затем в легочные альвеолы и далее в слизь нижних дыхательных путей, которая в конце концов проглатывается. Другой путь фагоцитов, нагруженных гидроксидом алюминия: капилляры печени – желчь – кишечник [30]. Минимальный риск интоксикации возникает при приеме внутрь растворимых солей алюминия более 2 – 10 мг/кг веса [31]. В норме у человека в крови содержится около 5 нг/мл алюминия. Иммунизация адсорбированными вакцинами повышает его содержание всего на 0,8%. К тому же, в мозгу по сравнению с почками, печенью, легкими и селезенкой алюминия накапливается меньше всего [32, 33]. Это исключает даже минимальный добавочный нейротоксический эффект, обусловленный вакцинацией.

В месте инъекций вакцин, адсорбированных на геле гидроксида алюминия, через 2 – 12 месяцев после введения препарата, иногда обнаруживают макрофагальный миофасцит (ММФ), проявляющийся перифасциальным скоплением макрофагов. Подобную картину изредка наблюдают при диагностической биопсии мышц, которую проводят при наследственной патологии мышечной ткани. ММФ протекает без некроза мышечных волокон с благоприятным исходом [30]. В 1999 году по рекомендации ВОЗ было предпринято исследование по уточнению связи между очаговыми поражениями, обусловленными ММФ, и развитием любой формы генерализованного заболевания. Предварительные результаты исследования на лабораторных животных говорят, что ММФ может представлять собой простой маркер вакцинации, который проявляется в длительном присутствии гидроксида алюминия в тканях, прилегающих к участку введения инъекции, а также в возникшей незначительной местной воспалительной реакции при отсутствии каких-либо симптомов или последствий. В настоящее время ГКБВ говорит о полном отсутствии оснований считать, что введение вакцин, содержащих гидроксид алюминия, представляет опасность для здоровья [34].

Цель введения вакцины – индуцировать иммунитет посредством ответной реакции иммунной системы вакцинированного человека. Естествен-

но, что введение вакцин может вызывать развитие побочных реакций. Побочное действие вакцин с одной стороны зависит от:

- свойств самого препарата;
- состояния физиологической системы и генетических особенностей человека;
- нарушений: производства, доставки и хранения вакцин; правил техники вакцинации, инструкции по введению вакцины (неправильная дозировка или введение вакцины).

Высокие критерии оценки специфической безопасности всех компонентов вакцин АКДС и Бубо-Кок в отечественной нормативной документации обеспечивают их сравнительно невысокую реактогенность, которая отражена в Инструкции по применению. Так, для отечественных вакцин (АКДС и Бубо-Кок) в разделе «Особые указания» повышение температуры выше 38,5 °С допускается не более чем у 1% привитых. При введении Тританрикс-Геп В (АКДС-Геп В-вакцина производства Бельгия, содержит 35 млрд/мл коклюшных инактивированных клеток) повышение температуры выше 39,5 °С допускается у 1,1% привитых. При введении Тетракока (АКДС, в состав которой введена полиомиелитная вакцина, производства Франция, содержит 40 млрд инактивированных коклюшных клеток/мл) повышение температуры тела выше 38,5 °С допускается у 4% привитых.

Помимо вакцинальных реакций нечасто регистрируются поствакцинальные осложнения, или «редкие тяжелые неблагоприятные события», как принято обозначать поствакцинальные осложнения в зарубежной научной литературе. Так, на 1 млн доз вакцины DTP могут наблюдаться: пронзительный крик (> 3 ч) с частотой 1000 – 60000; судороги – 570; коллаптоидные явления – 570; анафилаксия/шок – 0 – 1; энцефалопатия – 0 – 1 [35]. Приведенные данные относятся к зарубежным вакцинам, содержащим по 35 – 40 млрд инактивированных коклюшных клеток. Отечественные АКДС и Бубо-Кок вакцины содержат в 1,5 – 2 раза меньше инактивированных коклюшных клеток и являются значительно менее реактогенными препаратами. Так, по данным НИИ педиатрии НЦЗД Минздрава России, в поствакцинальном периоде после прививки АКДС за 19 лет (1981 – 1999 гг.) зафиксировано случаев: пронзительного крика – 11; афибрильных судорог – 12; коллаптоидных реакций – 8; энцефалопатии – 4; отек Квинке – 3; синдром сывороточной болезни – 3. По данным ГИСК им. Л.А. Тарасевича, за 33-летний период (1977 – 2009 гг.) зафиксировано 5 летальных исходов. Причиной трех случаев являлся анафилактический шок (предотвратимая причина смерти), двух – энцефалит. В свете современных данных связь энцефалита с АКДС сомнительна. Самое большое число осложнений после введения АКДС-вакцины отмечено в 2001 году – 19 случаев, минимальное – в 2012 году (4 случая) [36].

К сожалению, при вакцинации возможно развитие неблагоприятных последствий из-за неочевидных заранее обстоятельств. Но относительные риски поствакцинальных осложнений в 100 – 1000 раз меньше рисков тяжелых осложнений вследствие инфекционных заболеваний, управляемых средствами специфической профилактики [37]. После введения DTP-вакцины с цельноклеточным коклюшным компонентом энцефалопатия, как поствакцинальное осложнение, регистрируется с частотой 1 на 300 тыс. доз вакцины. Энцефалопатия, как осложнение после заболевания коклюшем, встречается с частотой 1 на 1200 случаев [37]. В возрастной группе детей до года коклюш протекает особенно тяжело, с приступами апноэ, пневмонией, ателектазами (25%), судорогами (3%), энцефалопатией (1%) [33]. Летальность при дифтерии составляет 1 на 20, столбняком – 2 на 10, коклюшем – 1 на 800 случаев.

Опыт показывает, что многие «вакцинальные реакции» в действительности вызваны другими причинами; большинство из них не имеет причинно-следственной связи с иммунизацией. Более 50% первично заявленных поствакцинальных реакций и осложнений, по данным НИИ педиатрии НЦЗД Минздрава России, были вызваны интеркуррентными заболеваниями [36]. Ретроспективный анализ испытаний с участием миллионов привитых АКДС-вакциной детей доказал, что прививки достаточно безопасны и не вызывают повреждения ЦНС, развития энцефалопатии, не является причинным фактором внезапной смерти младенцев [38, 39]. Систематически проводимый анализ поствакцинальных осложнений в нашей стране и за рубежом подтверждает результаты многочисленных исследований эффективности и безопасности цельноклеточных вакцин [36, 40].

На основании анализа материалов за длительный период наблюдения независимая Стратегическая консультативная группа экспертов по иммунизации (Strategic Advisory Group of Experts – SAGE) охарактеризовала цельноклеточную коклюшную вакцину как практически полностью безопасную («very safe») [3].

Крупномасштабное когортное исследование, проведенное в США на большом количестве участников (263 496 человек в возрасте от 8 до 20 лет с известным прививочным анамнезом), еще раз подтвердила высокую защитную активность цельноклеточной вакцины. Исследователями было установлено, что бесклеточная вакцина даже при 5 прививках не обеспечивает столь длительной защиты от коклюша, как одна доза цельноклеточного препарата. Введение 6-й дозы бесклеточной вакцины несколько улучшает ситуацию, но в любом случае не достигается тот защитный эффект, который обеспечивает цельноклеточная вакцина [41].

В связи с ростом заболеваемости коклюшем после использования в практике комбинированных вакцин с бесклеточной коклюшным компонентом,

изменился взгляд мирового сообщества на цельноклеточный коклюшный компонент комбинированных вакцин. В настоящее время, согласно заключению ВОЗ, цельноклеточная коклюшная вакцина остается основным препаратом для первичной вакцинации против коклюша. Глобальный альянс по вакцинам и иммунизации (GAVI) рекомендует снабжать нуждающиеся страны пятивалентной вакциной только с цельноклеточным коклюшным компонентом [42, 2, 3].

Использование БКВ для первичной иммунизации младенцев может рассматриваться, только при возможности введения большого числа доз вакцины (включая несколько бустерных), как, например, во Франции, Германии, Швеции, США и других странах. Включение в национальный календарь дополнительных ревакцинаций имеет существенные финансовые последствия, учитывая значительно более высокую стоимость БКВ [3]. Число вводимых бустерных доз в настоящее время требует коррекции, так как 2 – 4 ревакцинации, которые проводятся в развитых странах, не могут сдерживать рост заболеваемости коклюшем.

На основании приведенных данных можно заключить, что отечественные вакцины АКДС и Бубо-Кок, содержащие цельноклеточный коклюшный

компонент, по безопасности отвечают требованиям ВОЗ, ЕФ и более жестким, в ряде случаев, требованиям отечественной нормативной документации, в то же время они обладают высокой иммуногенной активностью [15, 43, 44]. По сравнению с зарубежными аналогами, они несут значительно меньшую антигенную нагрузку, что обуславливает их невысокую реактогенность.

Считаем, что в России, для предотвращения ситуации, связанной с ростом заболеваемости коклюшем, имеющей место в странах, использующих для иммунизации только БКВ, необходимо проводить вакцинацию и ревакцинацию отечественными комбинированными препаратами с цельноклеточным коклюшным компонентом.

Считаем необходимым включение в Национальный календарь профилактических прививок второй ревакцинации цельноклеточной или бесклеточной вакцинами против коклюша в возрастной группе 5 – 7 лет.

Учитывая, что главной задачей вакцинного и прививочного дела является снижение возможности поствакцинальных реакций до минимума, очевидно, что должна продолжаться работа по дальнейшему улучшению качества комбинированных вакцин с цельноклеточным коклюшным компонентом. ■

## Литература

1. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2012; July 20; 61 (28): 517 – 522.
2. WHO Weekly Epidemiological Record (WER). Pertussis vaccines: WHO position paper. September 2015; 90 (35): 433 – 460.
3. WHO Weekly Epidemiological Record (WER). Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2014 – conclusions and recommendations. 2014; 89 (21): 221 – 236. Доступно на: [http://www.who.int/immunization/sage\\_meetings/2014/april/SAGE\\_report\\_April\\_2014\\_RU.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage_meetings/2014/april/SAGE_report_April_2014_RU.pdf?ua=1)
4. WHO. Weekly Epidemiological Record (WER). 2004; 79 (29): 269 – 272.
5. WHO. Weekly Epidemiological Record (WER). 2015; 90 (29): 365 – 372.
6. WHO. Weekly Epidemiological Record (WER). 1999; 74 (41): 337 – 340.
7. Захарова М.С., Тамм О.М., Воробьева А.И., Мартин Я.К. Коклюш и паракоклюш в Эстонской ССР Таллин: ВАЛГУС; 1983: 82.
8. WHO. Technical Report Series. 1953: 61.
9. WHO. Technical Report Series. 40th report. 1990: 800.
10. WHO. Technical Report Series. Recommendations for whole-cell pertussis vaccine. Annex 6. 2007; 941.
11. WHO. Technical Report Series. 2012: 980. 63.
12. WHO. Manual for Quality Control of Diphtheria, Tetanus and Pertussis Vaccines. 2013. Доступно на: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/80681/1/WHO\\_IVB\\_11.11\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/80681/1/WHO_IVB_11.11_eng.pdf).
13. European Pharmacopoeia 8<sup>th</sup> Edition. 2014.
14. Чупринина Р.П. Система измерения и оценки качества коклюшного компонента в АКДС вакцине и проблемы стандартизации этого препарата. Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону. 1987: 43.
15. Чупринина Р.П., Алексеева И.А. К вопросу о преимуществах и недостатках цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2012; 2 (63): 62 – 69.
16. Berman R.F., Pessah I.N., Mouton P.R., Mav D., Harry J. Low-level neonatal thimerosal exposure: further evaluation of altered neurotoxic potential in SJL mice. Toxicol. Sci. 2008; 101 (2): 294 – 309.
17. Семенов Н.В. Биохимические компоненты и константы жидких сред и тканей человека. М.: Медицина. 1971: 152.
18. Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин, 20 – 21 июня 2002 г. Доступно на: [http://who.int/vaccine\\_safety/committee/reports/jun\\_2002/ru/](http://who.int/vaccine_safety/committee/reports/jun_2002/ru/)
19. Червонская Г.П., Кравченко А.Т., Рунова В.Ф., Беднягин В.М., Гринберг К.Н., Миронова Л.Л. Цитотоксическое действие химических веществ, содержащихся в виде примесей в некоторых медицинских иммунобиологических препаратах. Журнал микробиол. 1988; 12: 85 – 90.
20. Heron J., Golding J. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. Pediatrics. 2004; 114 (3): 577 – 583.
21. Hviid A., Stellfeld M., Wohlfahrt J., Melbye M. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. JAMA. 2003; 290 (13): 1763 – 1766.
22. Ip P., Wong V., Ho M., Lee J., Wong W. Mercury exposure in children with autistic spectrum disorder: case-control study. J. Child. Neurol. 2004; 19 (6): 431 – 434.
23. Madsen K.M., Lauritsen M.B., Pedersen C.B., Thorson P., Plesner A.M., Andersen P.H. Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. Pediatrics. 2003; 112 (3): 604 – 606.
24. McCormick M., Bayer R., Berg A. Report of the Institute of Medicine: Immunization safety review – vaccines and autism. Washington, DC: National Academy Press. 2004.
25. Parker S.K., Schwartz B., Todd J., Pickering L.K. Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data. Pediatrics. 2004; 114 (3): 793 – 804.
26. Stehr-Green P., Tull P., Stellfeld M., Mortenson P.B., Simpson D. Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. Am. J. Prev Med. 2003; 25 (2): 101 – 106.
27. Thompson W.W., Price C., Goodson B., Shay D.K., Benson P., Hinrichsen V.L. et al. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. N. Engl. J. Med. 2007; 357 (13): 1281 – 1292.
28. Verstraeten T., Davis R.L., DeStefano F., Lieu T.A., Rhodes P.H., Black S.B. et al. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases. Pediatrics. 2003; 112 (5): 1039 – 1048.
29. Andrews N., Miller E., Grant A., Stowe J., Osborne V. and Taylor B. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. Pediatrics. 2004; 114 (3): 584 – 591.
30. Gruis K.L., Teener J.W., Blaivas M. Pediatric macrophagic myofasciitis associated with motor delay. Clin. Neuropathol. 2006; 25 (4): 172 – 179.

31. Toxicological profile for aluminium. agency for toxic substances and disease registry, September 2008. Доступно на: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp22.pdf>
32. Keith L.S., Jones D.E., Chou C.H. Aluminium toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations. *Vaccine*. 2002; 20 (3): S13 – 17.
33. Lindblad E.B. Aluminium adjuvant – in retrospect and prospect. *Vaccine*. 2004; 22 (27 – 28): 3658 – 3668.
34. Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин 3-4 декабря 2003 г. Доступно на: [http://who.int/vaccine\\_safety/committee/reports/dec\\_2003/ru/](http://who.int/vaccine_safety/committee/reports/dec_2003/ru/).
35. Дополнительная информация по безопасности вакцин. Часть 2: Фоновые уровни неблагоприятных реакций на вакцины. ВОЗ. Женева. 2001; WHO/V&B/00.36.
36. Таточенко В.К., Озеретковский Н.А., Федоров А.М. Иммунопрофилактика-2014 (Справочник). М. 2014: 200.
37. Plotkin S., Orenstein W., Offit P. (ed.). *Vaccines*. Philadelphia; 2008.
38. Griffin M.R., Ray W.A., Livengood J.R., Schaffner W. Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 618 – 623.
39. Ray P., Hayward J., Michelson D., Lewis E., Schwalbe J., Black S. et al. Vaccine Safety Datalink Group. Encephalopathy after whole-cell pertussis and measles vaccination. lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006; 25 (9): 768 – 773.
40. Таточенко В.К., Федоров А.М., Озеретковский Н.А. Профилактика и мониторинг поствакцинальных осложнений. М. 2004: 189.
41. Witt M.A., Arias L., Katz P.H., Truong E.T., Witt D.J. Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56: 1248 – 1254.
42. Meeting of the Strategie Advisory Group of Experts on Immunization. Nov. 2012. Доступно на: <http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/november/en/>
43. Алексеева И.А., Чупринина Р.П., Борисова В.Н. Сравнительный анализ безопасности и эффективности отечественных и зарубежных комплексных вакцин, содержащих цельноклеточную коклюшную вакцину. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2012; 3 (64): 48 – 54.
44. Чупринина Р.П., Перельгина О.В., Алексеева И.А., Озеретковский Н.А. Сравнительная характеристика отечественных и зарубежных вакцин для профилактики коклюша, дифтерии и столбняка. БИОпрепараты. 2006; 4 (24): 27 – 30.

## References

1. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). 2012; July 20; 61 (28): 517 – 522.
2. WHO Weekly Epidemiological Record (WER). Pertussis vaccines: WHO position paper. September 2015; 90 (35): 433 – 460.
3. WHO Weekly Epidemiological Record (WER). Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, April 2014 – conclusions and recommendations. 2014; 89 (21): 221 – 236. Available at: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/SAGE\\_report\\_April\\_2014\\_RU.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/SAGE_report_April_2014_RU.pdf?ua=1)
4. WHO. Weekly Epidemiological Record (WER). 2004; 79 (29): 269 – 272.
5. WHO. Weekly Epidemiological Record (WER). 2015; 90 (29): 365 – 372.
6. WHO. Weekly Epidemiological Record (WER). 1999; 74 (41): 337 – 340.
7. Zakharova M.S., Tamm O.M., Vorobyov A.I., M rtin Y.K. Pertussis and parapertussis in the Estonian SSR. Tallinn: Valgus; 1983: 82 (in Russian).
8. WHO. Technical Report Series. 1953; 61.
9. WHO. Technical Report Series. 40th report. 1990; 800.
10. WHO. Technical Report Series. Recommendations for whole-cell pertussis vaccine. Annex 6. 2007: 941.
11. WHO. Technical Report Series. 2012; 980: 63.
12. WHO. Manual for Quality Control of Diphtheria, Tetanus and Pertussis Vaccines. 2013. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/80681/1/WHO\\_IVB\\_11.11\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/80681/1/WHO_IVB_11.11_eng.pdf).
13. European Pharmacopoeia 8<sup>th</sup> Edition. 2014.
14. Чупринина Р.П. Measurement system and quality evaluation of the pertussis component of the DTP vaccine and the problem of standardization of the drug. Автореферат дис. ... Dr. med. sciences: 03.00.07. Rostov-on-Don. 1987: 43 (in Russian).
15. Чупринина Р.П., Алексеева И.А. To a question about the advantages and disadvantages of whole-cell and acellular pertussis vaccines. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012; 2 (63): 62 – 69 (in Russian).
16. Berman R.F., Pessah I.N., Mouton P.R., Mav D. and Harry J. Low-level neonatal thimerosal exposure: further evaluation of altered neurotoxic potential in SJL mice. *Toxicol. Sci.* 2008; 101 (2): 294 – 309.
17. Semenov N.V. Biochemical components and constants liquids and tissues. Moscow: Medicina. [Medicine]. 1971: 152 (in Russian).
18. The Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 20 – 21 June 2002. Available at: [http://who.int/vaccine\\_safety/committee/reports/jun\\_2002/ru/](http://who.int/vaccine_safety/committee/reports/jun_2002/ru/)
19. Chervonskaya G.P., Kravchenko A.T., Runova V.F., Bednyagin V.M., Greenberg K.N., Mironov L.L. The cytotoxic effects of chemical substances contained as impurities in some medical immunobiological preparations. *Microbiology Journal*. 1988; 12: 85 – 90. (in Russian).
20. Heron J., Golding J. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics*. 2004; 114 (3): 577 – 583.
21. Hviid A., Stellfeld M., Wohlfahrt J., Melbye M. Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA*. 2003; 290 (13): 1763 – 1766.
22. Ip P., Wong V., Ho M., Lee J., Wong W. Mercury exposure in children with autistic spectrum disorder: case-control study. *J. Child. Neurol.* 2004; 19 (6): 431 – 434.
23. Madsen K.M., Lauritsen M.B., Pedersen C.B., Thorson P., Plesner A.M., Andersen P.H. Thimerosal and the occurrence of autism: negative ecological evidence from Danish population-based data. *Pediatrics*. 2003; 112 (3): 604 – 606.
24. McCormick M., Bayer R., Berg A. Report of the Institute of Medicine: Immunization safety review – vaccines and autism. Washington, DC: National Academy Press. 2004.
25. Parker S.K., Schwartz B., Todd J., Pickering L.K. Thimerosal-containing vaccines and autistic spectrum disorder: a critical review of published original data. *Pediatrics*. 2004; 114 (3): 793 – 804.
26. Stehr-Green P., Tull P., Stellfeld M., Mortenson P.B., Simpson D. Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association. *Am. J. Prev. Med.* 2003; 25 (2): 101 – 106.
27. Thompson W.W., Price C., Goodson B., Shay D.K., Benson P., Hinrichsen V.L. et al. Early thimerosal exposure and neuropsychological outcomes at 7 to 10 years. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357 (13): 1281 – 1292.
28. Verstraeten T., Davis R.L., DeStefano F., Lieu T.A., Rhodes P.H., Black S.B. et al. Safety of thimerosal-containing vaccines: a Two-phased study of computerized health maintenance organization databases. *Pediatrics*. 2003; 112 (5): 1039 – 1048.
29. Andrews N., Miller E., Grant A., Stowe J., Osborne V., Taylor B. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics*. 2004; 114 (3): 584 – 591.
30. Gruis K.L., Teener J.W., Blaivas M. Pediatric macrophagic myofasciitis associated with motor delay. *Clin. Neuropathol.* 2006; 25 (4): 172 – 179.
31. Toxicological profile for aluminium. agency for toxic substances and disease registry, September 2008. Available at: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp22.pdf>
32. Keith L.S., Jones D.E., Chou C.H. Aluminium toxicokinetics regarding infant diet and vaccinations. *Vaccine*. 2002; 20 (3): S13 – 17.
33. Lindblad E.B. Aluminium adjuvant – in retrospect and prospect. *Vaccine*. 2004; 22 (27 – 28): 3658 – 3668.
34. The Global Advisory Committee on Vaccine Safety 3-4 December 2003 Available at: [http://who.int/vaccine\\_safety/committee/reports/dec\\_2003/ru/](http://who.int/vaccine_safety/committee/reports/dec_2003/ru/).
35. Additional information about the safety of vaccines. Part 2: Fo-new levels of adverse reactions to vaccines. WHO. Geneva. 2001; WHO/V&B/00.36.
36. Таточенко В.К., Озеретковский Н.А., Федоров А.М. Иммунизация 2014 (Reference). Moscow. 2014: 200 (in Russian).
37. Plotkin S., Orenstein W., Offit P. (ed.). *Vaccines*. Philadelphia; 2008.
38. Griffin M.R., Ray W.A., Livengood J.R., Schaffner W. Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 618 – 623.
39. Ray P., Hayward J., Michelson D., Lewis E., Schwalbe J., Black S. et al. Vaccine Safety Datalink Group. Encephalopathy after whole-cell pertussis and measles vaccination. lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006; 25 (9): 768 – 773.
40. Таточенко В.К., Федоров А.М., Озеретковский Н.А. Профилактика и мониторинг поствакцинальных осложнений. Москва. 2004: 189 (in Russian).
41. Witt M.A., Arias L., Katz P.H., Truong E.T., Witt D.J. Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56: 1248 – 1254.
42. Meeting of the Strategie Advisory Group of Experts on Immunization. Nov. 2012. Available at [<http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/november/en/>]
43. Алексеева И.А., Чупринина Р.П., Борисова В.Н. Comparative analysis of the safety and effectiveness of domestic and foreign complex vaccines containing whole cell pertussis vaccine. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2012; 3 (64): 48 – 54 (in Russian).
44. Чупринина Р.П., Перельгина О.В., Алексеева И.А., Озеретковский Н.А. Comparative characteristics of domestic and foreign vaccines to prevent whooping cough, diphtheria and tetanus. БИОпрепараты. [BIOpreparatsy]. 2006; 4 (24): 27 – 30 (in Russian).