

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ДЕТСКИЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ  
ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО АГЕНТСТВА»

На правах рукописи

ИОЗЕФОВИЧ  
Ольга Витальевна

КОКЛЮШНАЯ ИНФЕКЦИЯ У РАНЕЕ ПРИВИТЫХ, СРАВНИТЕЛЬНАЯ  
ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЦЕЛЬНОКЛЕТОЧНОЙ И  
БЕСКЛЕТОЧНОЙ КОКЛЮШНЫХ ВАКЦИН

14.01.09 – инфекционные болезни

Диссертация  
на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Харит Сусанна Михайловна  
профессор, доктор медицинских наук

Санкт-Петербург – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1.Коклюшная инфекция, особенности в настоящее время.....	12
1.2. Коклюшные вакцины: эффективность и безопасность.....	15
1.3. Цельноклеточные вакцины.....	17
1.3.1.Эффективность цельноклеточных вакцин.....	17
1.3.2.Иммуногенность цельноклеточных вакцин.....	18
1.3.3.Безопасность цельноклеточных вакцин.....	20
1.4. Бесклеточные коклюшные вакцины.....	21
1.4.1.Эффективность бесклеточных вакцин.....	23
1.4.2.Иммуногенность бесклеточных вакцин.....	23
1.4.3.Безопасность бесклеточных коклюшных вакцин.....	25
1.5.Пути совершенствования профилактики коклюшной инфекции.....	26
ГЛАВА 2.ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ.....	29
2.1.Материалы.....	29
2.1.1. Группы детей, входящих в исследование.....	29
2.2. Методы.....	31
2.2.1. Группа 1.....	31
2.2.2.Группа 2.....	33
2.2.3.Группа 3.....	34
2.3 Статистическая обработка результатов исследования.....	35
ГЛАВА 3. ЧАСТОТА КОКЛЮША В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ С КАШЛЕМ БОЛЕЕ 2-Х НЕДЕЛЬ, РАНЕЕ ПОЛНОСТЬЮ ПРИВИТЫХ.....	37
3.1.Частота коклюшной инфекции у детей кашлем более 2-х недель.....	37
3.2. Особенности течения коклюшной инфекции у детей, ранее привитых, в сравнении с другими заболеваниями с затяжным кашлем	

.....	42
ГЛАВА 4. ОЦЕНКА РЕАКТОГЕННОСТИ ЦЕЛЬНОКЛЕТОЧНЫХ И БЕСКЛЕТОЧНЫХ КОКЛЮШНЫХ ВАКЦИН ПО КЛИНИЧЕСКИМ ПРОЯВЛЕНИЯМ НОРМАЛЬНОГО ВАКЦИНАЛЬНОГО ПРОЦЕССА .....	48
ГЛАВА 5. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ЦЕЛЬНОКЛЕТОЧНЫХ И БЕСКЛЕТОЧНЫХ КОКЛЮШНЫХ ВАКЦИН ПО КЛИНИЧЕСКИМ ПРОЯВЛЕНИЯМ НОРМАЛЬНОГО И ОСЛОЖНЕННОГО ВАКЦИНАЛЬНОГО ПРОЦЕССА.....	58
ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ПОБОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ В ВИДЕ СИЛЬНЫХ МЕСТНЫХ РЕАКЦИЙ И СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА.....	73
ГЛАВА 7. ИММУНОГЕННОСТЬ ЦЕЛЬНОКЛЕТОЧНЫХ И БЕСКЛЕТОЧНЫХ КОКЛЮШНЫХ ВАКЦИН ПО ДЛИТЕЛЬНОСТИ СОХРАНЕНИЯ ЗАЩИТНЫХ ТИТРОВ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ ПОСЛЕ ЗАКОНЧЕННОЙ ВАКЦИНАЦИИ .....	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	81
ВЫВОДЫ.....	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	90
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	93

## ВВЕДЕНИЕ

Коклюш остается одной из актуальных инфекций, несмотря на иммунизацию, осуществляемую массово с середины 1950-х годов (Бабаченко И.В., 2014; Чуприна Р.П., 2014; Попова О.П., 2017; Moore A., 2017; Nguyen V.T.N., 2018; EUCDC, 2018). С 2011 года после многолетнего снижения в мире отмечается подъем заболеваемости коклюшем (WHO, 2014; WHO, 2015). Это объясняют внедрением ПЦР диагностики (Коерке R., 2014; van der Zee A., 2015; Faulkner A., 2016; Нестерова Ю.В., 2019); отличием свойств циркулирующего микроорганизма от антигенов, применяемых в вакцинах (Kilgore P.E., 2016); снижением уровня своевременной привитости; утратой иммунитета после первичного комплекса прививок (The Pink Book, 2015; WHO, 2015; Schwartz K.L., 2016; Nieves, D.J., 2016; Diavatoroulos D.A., 2017).

Исследования последнего десятилетия показали, что перенесенный коклюш не формирует пожизненного иммунитета, описаны случаи повторных инфекций через 5-20 лет, цельноклеточные вакцины создают защиту на 5-14 лет, а бесклеточные на 4-7 лет (Fulton, T.R., 2016; Zycinska, K. 2017). Утрата поствакцинального и постинфекционного иммунитета определяет заболеваемость коклюшем у подростков и взрослых, которые, как считают, болеют атипично, диагноз часто не верифицируется; но они являются источником инфекции для непривитых или не полностью привитых детей раннего возраста (Wiley, K.E., 2013; WHO, 2015; CDC.MMWR, 2018; Михеева И.В. и соавт. 2018; Бабаченко И.В., 2019).

По мнению экспертов ВОЗ, одним из решений проблемы снижения заболеваемости коклюшем являются возрастные ревакцинации в странах, применяющих бесклеточные вакцины. Цельноклеточная вакцина считается более

иммуногенной, в связи с чем, применяющие ее регионы должны решать вопрос о необходимости возрастных ревакцинаций на основании собственных данных (WHO, 2015).

В Российской Федерации по официальным отчетам привитость детей первых двух лет жизни превышает 96% (Миндлина А.Я., 2016; Роспотребнадзор, 2018). Однако в 2018 году число зарегистрированных случаев коклюша увеличилось в 1,9 раза по сравнению с 2017 годом и составило 10 423, показатель заболеваемости – 7,1 на 100 тыс. населения, при среднемноголетнем - 3,6 на 100 000. Наибольшая заболеваемость у детей до 1 года, показатель– 113,8 на 100 тыс. данного возраста (в 2017 г. – 66,7) (Государственный доклад, 2019). В отечественном календаре прививок предусмотрена вакцинация против коклюша, как цельноклеточными, так и бесклеточными вакцинами (для детей групп риска, в частности для детей с патологией нервной системы), возрастные ревакцинации отсутствуют. Для их внедрения необходимо обоснование - оценка частоты коклюша у ранее привитых детей, сравнение длительности сохранения иммунитета, безопасность и реактогенность отечественной цельноклеточной и зарегистрированных бесклеточных коклюшных вакцин. Это определило цели и задачи исследования.

#### Степень разработанности темы исследования

Основанием для диссертационной работы послужили исследования, проведенные в разных странах мира по изучению заболеваемости коклюшем подростков и взрослых. Важнейшим предрасполагающим фактором, как считают, является снижение специфического иммунитета, причем более выраженное после применения бесклеточных вакцин (The Pink Book, 2015; WHO ,2015; Fulton T.R., 2016; CDC. MMWR, 2018; Plotkin S.A. et al, 2018).

В Российской Федерации по официальным данным подростки и взрослые составляют менее 5% от числа заболевших, что не позволяет судить о необходимости

возрастных ревакцинации (Государственный доклад, 2019).

В ходе настоящей работы установлено, что практически треть случаев заболеваний с затяжным кашлем у ранее привитых детей школьного возраста являются коклюшем, который более, чем в половине случаев протекает в среднетяжелой форме, что соответствует международным данным (Bolotin S. , 2015; F. Martínón-Torres et al. 2018; Saiki-Macedo S., 2019). Тяжесть течения коклюша определяется давностью проведенной вакцинации.

Эффективность цельноклеточной (цК) и бесклеточных (бК) коклюшных вакцин по числу детей с защитными титрами антител идентична, через 3 года после законченной вакцинации 50,0% - 45,4% привитых утрачивают защитный уровень антител. Реактогенность вакцин существенно не различается, но после ревакцинирующего введения цельноклеточных вакцин, частота сильных местных реакций и миалгического синдрома достоверно выше. Полученные результаты обосновывают необходимость введения возрастных ревакцинаций против коклюша, как для привитых бесклеточными вакцинами, что предлагает ВОЗ, так и для привитых цельноклеточными вакцинами. Вакциной выбора является бесклеточная коклюшная вакцина.

### Цель исследования

Изучить распространенность коклюша у ранее привитых детей, оценить безопасность, реактогенность и иммуногенность коклюшных вакцин для изменения специфической профилактики коклюша - введения возрастных ревакцинаций

### Задачи исследования

1. Определить частоту коклюша в структуре заболеваний с синдромом кашля более 2-х недель у детей, ранее привитых против коклюша.

2. Изучить особенности клинических проявлений коклюша в сравнении с другими заболеваниями с кашлем более 2-х недель у детей, ранее привитых против коклюша.

3. Сравнить реактогенность и безопасность цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин по клиническим проявлениям поствакцинального периода у детей здоровых и с патологией нервной системы.

4. Разработать способ прогнозирования развития побочных проявлений после иммунизации в виде сильных местных реакций и судорожного синдрома.

5. Сравнить иммуногенность цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин по длительности сохранения защитных титров специфических антител после законченной вакцинации у детей здоровых и с патологией нервной системы.

#### Научная новизна исследования

Установлено, что у детей старше 6 лет, ранее полностью привитых против коклюша, при кашле, сохраняющемся более 2-х недель, в 34,1% диагностируется коклюш, который не выявляется в рутинной практике, что приводит к недоучету данной патологии. В 69,8% случаев коклюш у ранее привитых характеризуется средней степенью тяжести заболевания, которая коррелирует со сроком, прошедшим после первичного комплекса прививок (через 4-7 лет в 56,0%, через 8-14 лет - в 88,9%,  $rS=0,39$ ,  $p<0,05$ ).

Доказано, что после 3 -го и 4-го введения цельноклеточных вакцин достоверно чаще, по сравнению с бесклеточными, развиваются местные сильные реакции и миалгический синдром. Фактором риска развития сильных местных реакций являются аллергические проявления в анамнезе.

Показано, что в поствакцинальном периоде частота интеркуррентных заболеваний, в том числе с судорожным синдромом, у привитых цельноклеточными и бесклеточными вакцинами не различается. Фактором риска развития судорожного

синдрома является не вакцинный препарат, а наличие в анамнезе судорог и перинатального поражения центральной нервной системы.

Выявлено, что эффективность бесклеточных (Пентаксим, Инфанрикс) коклюшных вакцин и отечественной цельноклеточной коклюшной вакцины (АКДС) по числу лиц с незащитными титрами не различается, как в течение первого года после ревакцинации, так и через 3 года после нее. У детей с патологией нервной системы утрата титров антител происходит быстрее и через 2 года после ревакцинации число лиц с незащитными титрами в 2 раза больше, чем в группе сравнения.

#### Теоретическая и практическая значимость исследования

Показано, что дети, ранее привитые против коклюша, при сохранении кашля более 2-х недель, должны быть обследованы методом ПЦР для исключения диагноза коклюш, что необходимо для оценки распространенности данной инфекции среди лиц старше 6 лет.

Выявлены преимущества бесклеточных коклюшных вакцин для возрастных ревакцинаций, так как они вызывают достоверно реже сильные местные реакции и миалгический синдром при ревакцинирующем введении.

Разработан способ прогнозирования с помощью математико-статистических моделей сильных местных реакций и судорожного синдрома, сопровождающего интеркуррентные заболевания привитых.

Доказана необходимость возрастных ревакцинаций против коклюша, поскольку через 3 года после первичного комплекса прививок происходит утрата специфических антител, и число лиц с незащитными титрами антител составляет 45,4% у привитых бесклеточными вакцинами и 50,0% -цельноклеточными вакцинами.



## Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в дизайне нерандомизированного открытого исследования с использованием клинических, лабораторных, аналитических и статистических методов.

### Положения, выносимые на защиту

1. Распространенность коклюшной инфекции у детей старше 6 лет ранее привитых, недооценена, поскольку в 34,1% случаев при заболевании с кашлем, сохраняющемся более 2-х недель, диагностируется коклюш.

2. Коклюш у ранее привитых протекает в 69,8% случаев в средней степени тяжести, что коррелирует со временем, прошедшим после первичного комплекса прививок (через 4-7 лет в 56,0%, через 8-14 лет - в 88,9%).

3. Частота гладкого, в том числе бессимптомного течения вакцинального процесса, интеркуррентных заболеваний, в том числе, с судорожным синдромом, не различается при применении цельноклеточных и бесклеточных вакцин. Цельноклеточная вакцина вызывает достоверно чаще сильные местные вакцинальные реакции и миалгический синдром после ревакцинирующего введения. Риск развития местных сильных реакций и судорожного синдрома при интеркуррентных заболеваниях прогнозируется в математико-статистических моделях.

4. Увеличение числа детей с незащитными титрами антител через три года после первой ревакцинации до 45,4% для бесклеточных и до 50,0% для цельноклеточных вакцин, определяет риск развития коклюша в школьном возрасте и необходимость возрастных ревакцинаций для детей, привитых как цельноклеточными, так и бесклеточными вакцинами.

## Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов проведенного исследования определяется анализом репрезентативных выборок обследованных пациентов, достаточным объемом выполненных наблюдений с использованием современных адекватных разноплановых методов исследования. Примененные статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных. Результаты исследования внедрены в учебную работу факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, научную и лечебную работу отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, работу врачей кабинетов иммунопрофилактики г.Санкт-Петербурга. Создана медицинская технология «Тактика клинико-лабораторной диагностики, терапии и профилактики коклюшной инфекции у детей».

Основные положения и результаты работы доложены и обсуждены на XVII Всероссийской медико-биологической конференции молодых исследователей (с международным участием) «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье 21.04.2014; на Российской научно-практической конференции молодых ученых, «Фундаментальные и прикладные аспекты биотехнологии и иммунофармакологии. Иммунодиагностика, иммунопрофилактика и иммунотерапия иммунозависимых и инфекционных болезней»05.10.2018 , на Итоговой научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей»19.03.2019. В ходе проведения работы был выявлен предмет изобретения - способ прогнозирования поствакцинальных сильных местных реакций у детей при вакцинации коклюшными вакцинами, подана заявка на изобретение.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 6 печатных работ, в том числе 4 статьи в рецензируемых научных изданиях ВАК РФ и 1 книга (пособие для практического врача) и 1 учебно-методическое пособие.

#### Личное участие автора в получении результатов

Автор принимал непосредственное участие в ведении детей с длительным кашлем, лечении, заборе материала (мазки для обследования методом ПЦР), отборе детей на вакцинацию, осуществляла наблюдение и обследование в поствакцинальном периоде, в создании компьютерной базы данных, статистической обработке данных. Доля участия автора в накоплении, обобщении и анализе материала составляет более 90%.

#### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 106 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, пяти глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 24 таблицами, 5 рисунками. Список литературы включает 141 источник, из них 26 отечественных и 115 иностранных авторов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Коклюшная инфекция, особенности в настоящее время

Коклюш является причиной заболеваемости и смертности детей младенческого возраста во всем мире (CDC, 2014; Nieves D.J., 2016; CDC, 2017, Moore A., 2017), несмотря на высокий уровень охвата прививками (в мире в целом более 80% детей привито 3-хкратно к году). В развивающихся странах смертность при коклюше достигает 4% у детей до 1 года и 1% у детей в возрасте 1-4 лет (WHO, 2015). Инфекция имеет цикличность – каждые 2-5 лет происходит подъем заболеваемости, характеризуется сезонностью (осенне-зимний период) (CDC, 2012; Edwards K.M., 2013). Первое известное упоминание принадлежит Гийому де Байю, который летом 1578 года описал эпидемию в Париже. В начале 16-го века в Британии заболевание упоминалось в лондонских законопроектах о смертности (Holmes W.H., 1940; Hardy A., 1993).

В довакцинальную эру коклюш занимал второе место среди детских капельных инфекций по уровню заболеваемости и первое по уровню смертности, 80% заболевших были в возрасте до 5 лет и менее 3% в возрасте  $\geq 15$  лет (MP, 2013; Bordet J., 1906). Смертность детей до 5 лет составляла более 5 на 1000. После введения массовой иммунизации в середине 20 века и достижения уровня привитости (более 90%) произошло резкое снижение заболеваемости и смертности (Грачева Н.М., 2016). Однако в последние 10 лет в благополучных до того странах Европы, Австралии, США и др. начался рост коклюша (Zheng X., 2019). Первоначально обратили внимание на появление летальных исходов у детей первого года жизни, но изучение эпидемического процесса показало рост заболеваемости среди подростков и взрослых (Principi N., 2017). Заболеваемость людей 50 лет и

старше составляет от 2,1 до 4,6 случая на 100 000, у подростков и взрослых с длительным кашлем в 13 - 32% выявляется коклюш (McGuinness C.B., 2013; Nieves D.J., 2016; Yeung K.H.T., 2017).

Исследованиями, проведенными в Соединенных Штатах Америки, Канаде, Франции и Австралии (The Pink Book, 2012; Klein N.P., 2016; Celle's D.M., 2016; Crowcroft N.S., 2018), было показано, что немалую роль играет изменение системы лабораторного подтверждения – внедрение метода ПЦР в реальном времени вместо бактериологического (van der Zee A., 2015; Hamborsky J., 2015); утрата иммунитета после первичной серии прививок, причем после бесклеточных вакцин быстрее, чем после цельноклеточных (Locht C., 2012); изменение циркулирующего штамма возбудителя (появление в циркуляции пертактин- дефицитных штаммов (Polak M., 2018)), а также снижение уровня привитости (наличие непривитых детей в популяции увеличивает риск развития коклюша в 2, 5 раза (Donegan K., 2014; Sukumaran L., 2015)). Изучение генома микроорганизма выявило изменения в аллеле гена S1-субъединицы коклюшного токсина (Sukumaran L., 2015). В настоящее время 100% циркулирующих в Финляндии, 90% – в Голландии, 100% – во Франции и 100% – в России микроорганизмов имеют S1-субъединицу типа А с высокой вирулентностью, что, возможно, оказывает влияние на неэффективность поствакцинального иммунитета (Carbonetti N.H., 2016).

При отмеченной тенденции к увеличению числа регистрируемых случаев, эксперты ВОЗ считают, что коклюш во многих регионах не довыявляется из-за сложностей диагностики (большая стоимость ПЦР для развивающихся стран (CDC, 2014; CDC, 2017), а также недообследование подростков и взрослых, которые чаще болеют атипичными формами и не обращаются за медицинской помощью) и истинная заболеваемость коклюшем, по крайней мере, в три раза выше, чем официальные показатели (Moraga –Llop F., 2015).

Следует отметить, что распространенное мнение о легкости проявлений коклюша у подростков и взрослых не обосновано (Попова О.П., 2019). В этих возрастных группах в 97% случаев заболевание протекает с кашлем в течение 3 недель и более, а у 52% до 9 недель, с пароксизмальным кашлем у 73% больных, с репризами у 69%, рвотой у 65% (Yeung K.H.T., 2017; Mbayei S.A., 2018).

Заболевания подростков и взрослых определяет риск передачи инфекции детям раннего возраста, заражение которых происходит в 80% -90% в семье (Thierry - Carstensen B., 2013; The Pink Book, 2015; Cherry J.D., 2018). В исторической перспективе основным источником инфекции для детей до 1 года были матери, в настоящее время - старшие сестры и братья (до 35%), матери составляют 20,6% (Bisgard K.M., 2004; Plotkin S.A., 2012; Riolo M.A., 2015). Грудное вскармливание и его продолжительность не снижают риск развития коклюша, а наличие братьев или сестер значимо увеличивает риск инфицирования (Pandolfi E., 2017).

Заболеваемость коклюшем на территории Российской Федерации в последние десять лет характеризуется колебанием показателей в пределах 2,5–5,7 на 100 тыс. населения при сохраняющемся высоком уровне привитости детей первого-второго года жизни (97-98%). Анализ возрастной структуры в 2018 году показал, что 91,4% составили дети до 14 лет, подростки 15 - 17 лет – 4,1 %, взрослые старше 18 лет - 4,5 %.

Максимальные показатели заболеваемости отмечаются у детей до 1 года, как правило, не привитых или не закончивших курс вакцинации (в 2016 г. -102,6 на 100 тыс., в 2018-113,82 на 100 тыс. детей данного возраста) (Роспотребнадзор, 2018; Государственный доклад, 2019). В последнее время появились единичные публикации о вспышках в дошкольных образовательных учреждениях (ДОУ) и школах (Михеева И.В., 2018). Судить о реальной распространенности коклюша у детей школьного возраста и подростков сложно (Гасилина, Е.С., 2018), а, именно это,

необходимо для решения вопроса о введении ревакцинации против коклюша детей перед школой и/или подростков в национальный календарь прививок.

## 1.2. Коклюшные вакцины: эффективность и безопасность

*B. pertussis* впервые была выделена на искусственных средах в 1906 году Жюлем Борде и Октавой Жангу (Bordet J., 1906). После выделения возбудителя начато создание вакцины: возбудитель выращивали на среде Борде-Жангу, затем инактивировали с помощью физических и химических методов. Несмотря на все сложности, к 1914 году шесть американских компаний производили цельноклеточную вакцину, и она была занесена в список "Новых и неофициальных лекарств". В последующем изъята из этого списка по причине сомнительной эффективности полученных результатов. В 1926 году во время вспышки коклюша на Фарерских островах Торвальдом Мадсеном (Дания) было показано, что заболеваемость привитых ниже, чем непривитых (Madsen T., 1933; CDC, 2015).

В 1940 годах Перл Кендрик (США) разработала вакцину, где использовался адъювант - гидроксид алюминия. Далее Кендрик предложила объединить вакцины от коклюша, дифтерии и столбняка в одной, а для оценки эффективности вакцин ввела, так называемый, Кендрик- тест, в котором привитые коклюшной вакциной мыши, заражались высоковирулентным штаммом *B. Pertussis* путем интрацеребрального введения.

В 1974 цельноклеточные вакцины в комбинации с дифтерийным и столбнячным анатоксинами стали компонентом расширенной программы иммунизации ВОЗ.

В 1980-х и 1990-х годах был полностью изучен антигенный состав коклюшной палочки, в это же время в Японии Сато и др. (WHO position paper, 2015) разработали первые бесклеточные коклюшные вакцины, и там же с 1981 года бесклеточная вакцина вошла в календарь прививок. Первые бесклеточные вакцины

состояли преимущественно из нитевидного гемагглютинина, небольшого количества коклюшного токсина, фимбриальных белков и пертактина (PRN). Затем были созданы бесклеточные вакцины, содержащие равные количества коклюшного токсина и филаментозного гемагглютинина (вакцины типа Бикен). Данные о заболеваемости в Японии показали, что бесклеточная вакцина эффективна. Это, а также большая безопасность бесклеточных вакцин, побудило другие развитые страны также использовать бесклеточные вакцины, в 1996 году они были зарегистрированы в США. Сейчас разработано около двух десятков бесклеточных вакцин, которые отличаются по составу, количеству антигенов, методу очистки, инаktivации токсинов, адьювантам (CDC, 2012). Определить оптимальный состав для бесклеточной вакцины трудно, поскольку Кендрик-тест эффективен для определения клинической защиты цельноклеточных вакцин и не показывает эффективность бесклеточных вакцин. ВОЗ разработала ряд рекомендаций по оценке качества, безопасности и эффективности коклюшных вакцин (WHO, 2015; CDC. Pertussis complication, 2017).

Массовая вакцинация против коклюша в СССР началась в 1950-ые годы, применяли цельноклеточную моновакцину и комбинированную с дифтерийным анатоксином. Моновакцина вводилась 3-хкратно с интервалом в 3-4 недели, с ревакцинацией через 2 года, вакцинация и ревакцинации проводилась детям до 5 лет включительно, однако по эпидемическим показаниям прививали детей и старше. Коклюшно-дифтерийная вакцина использовалась с 5-6 месяцев 3-хкратно, с 2-мя ревакцинациями через 6-9 месяцев и в 3 года. С 1980 года в нашей стране прививки против коклюша стали делать по той схеме, которой мы пользуемся сейчас (Приказ Минздрава СССР, 1973). Используются как цельноклеточная отечественная вакцина (у детей до 4-х лет), так и зарегистрированные бесклеточные коклюшные вакцины.



### 1.3. Цельноклеточные вакцины

По данным ВОЗ 64% стран мира используют цельноклеточные вакцины преимущественно в Африканском регионе и регионе Юго-Восточной Азии, причем большинство из них применяют пятивалентную комбинацию с дифтерийным и столбнячным анатоксином, инактивированной полиомиелитной вакциной, вакцинами против гемофильной инфекции тип b и/или вирусного гепатита В (WHO, 2015; Plotkin S.A., 2018). Вакцины содержат соли алюминия в качестве адьюванта, феноксиэтанол, а в многодозовых флаконах тиомерсал в качестве консерванта.

Поскольку большинство стран используют цельноклеточные вакцины собственного производства, они разнятся между собой по эффективности и безопасности.

#### 1.3.1. Эффективность цельноклеточных вакцин

Международные исследования показали высокую эффективность цельноклеточных вакцин (WHO, 2014). Благодаря вакцинации произошло снижение заболеваемости и смертности от коклюша. Первые доказательства эффективности вакцинации были предоставлены исследованиями на Фарерских островах во время двух эпидемий в 30-х годах 20 века (Madsen T., 1933). В последующем, исследования в 1992-1997 годах показали, что цельноклеточные вакцины существенно различаются по эффективности. Так, Mainz и Munich (van Gent M., 2015) дали оценку эффективности 98% - 96% для вакцины немецкого производства; вакцина производства США - 83%; исследование вакцины SanofiPasteur в Сенегале - 96% (Rooper M.H., 2012). В Англии при оценке заболеваемости коклюшем с 1989 по 1990 годы эффективность цельноклеточной вакцины была оценена, как 87% и 93% в периоды эпидемии и вне ее (Baxter R., 2017; Plotkin S.A., 2018). Эффективность снижается с течением времени, но сохраняется до возраста 8 лет. Об

эффективности вакцинации свидетельствует и развитие эпидемии с высокой смертностью в Японии и Уэльсе после отказа от вакцинации цельноклеточными вакцинами. Показана обратная зависимость между заболеваемостью и уровнем привитости: в популяциях с охватом вакцинацией менее 30% заболеваемость детей на 59% выше, чем в районах с охватом прививками более 50%. Эффективность цельноклеточных вакцин против тяжелых форм заболевания составляет 78%. Первичная серия из четырех доз предотвращает коклюш в 46,0- 70% -92% случаев. Эффективность снижается до 84% на 4-й год после первичного комплекса вакцинации, до 52% на 5-й и до 46% на 6-й год (United Nations, 2015). Если ребенок привит 3-мя дозами вакцины, иммунизация также эффективна в течение 5 лет. Введение детям раннего возраста одной дозы цельноклеточной (или бесклеточной) коклюшной вакцины обеспечивает защиту от тяжелого течения коклюша у 50% , две дозы вакцины предотвращает тяжелое течения коклюша у 80% привитых (Arias L., 2013). Цельноклеточные вакцины снижают не только заболеваемость, но и выделение возбудителя и создают популяционный иммунитет (Jackson D.W.,2014; Celle's D.M., 2014; Plotkin S.A.,2017).

### 1.3.2.Иммуногенность цельноклеточных вакцин

Уровень антител после введения цельноклеточной вакцины у младенцев зависит от имеющихся (трансплацентарных) антител к коклюшному токсину. Высокие циркулирующие уровни антител материнского происхождения ассоциированы со значительно более низкими уровнями постиммунизационных антител у детей (Plotkin S.A., 2017). Цельноклеточные вакцины активируют Th1, Th17 и Th2 иммунный ответ. Высказывают предположение, что активация цельноклеточной вакциной Th1 и Th17 приводит к формированию более длительного иммунитета, эти же субпопуляции лимфоцитов преимущественно задействованы в ответе на саму инфекцию (Fedele G., 2015). Т- хелперы 2-типа продуцируют

интерлейкины 4, 5, 6, участвуют в качестве вспомогательных клеток в индукции гуморального иммунитета, но также в развитии аллергических реакций, в контроле и регуляции дифференцировки гемопоэтических стволовых клеток. Иммунный ответ Th-2 не так эффективен, как ответ Th-1 / Th-17.

T-хелперы 1, продуцируют интерлейкин-2, ИНФ $\gamma$ , ФНО $\beta$  и ГМ-КСФ (Орадова А.Ш., 2017). Участвуют в качестве вспомогательных клеток в развитии клеточного ответа, а также в индукции воспаления, активации антибактериальных свойств макрофагов, реакции гиперчувствительности замедленного типа, активации фибробластов соединительной ткани и синтезе в них коллагена.

Функцией T-хелперов 17 типа является защита от внеклеточных патогенов, которые не могут эффективно элиминироваться T-хелперами 1 и 2-го типов. Однако T-хелперы 17 часто ассоциированы с различными аутоиммунными процессами и с аллергическими реакциями. В настоящее время накопилось много свидетельств об участии T-хелперов 17 в регуляции противоопухолевого иммунного ответа (Mina M.J., 2015; Aaby P., 2015).

Главными компонентами системы врожденного иммунитета, которые опосредуют специфическое распознавание эволюционно консервативных молекулярных структур патогенов (PAMP pathogen associated molecular patterns) являются Толл-подобные рецепторы (TLR). Лигандом для TLR4 является липополисахариды (LPS) грамотрицательных бактерий. Полагают, что Toll-подобные рецепторы 4 (TLR4-) играют центральную роль в иммунном ответе на цельноклеточные коклюшные вакцины (Полторак А. Н., 2014; Ćereković N., 2017). Изоляты *B.pertussis*, которые не активируют TLR4, встречаются в природе, что дает им эпидемиологическое преимущество (Klein N.P., 2013; Brummelman J., 2015).

После однократной прививки цельноклеточной вакциной антитела определяются у 36 - 44% привитых, после 3-х прививок - у 80-87%. Более высокие титры антител отмечаются через 6-8 недель после введения 3-й дозы, если она

вводится как ревакцинирующая через 6 месяцев после второй (WHO, 2015), формируются и В клетки памяти, которые сохраняются дольше, чем циркулирующие антитела (Ross P.J., 2013). Уровень антител снижается со временем. По разным данным у детей в возрасте 2-5 лет с 97% до 73%, а в возрасте 6-9 лет – до 69% и менее (Wagner B., 2015; Plotkin S.A.,2017). Продолжительность защиты зависит от конкретной вакцины, количества введенных доз, графика вакцинации и естественной бустеризации (Sheridan S.L.,2015). Продолжительность защитного уровня антител, обеспечиваемая естественной инфекцией, также не велика, и варьирует от 4 до 20 лет.

### 1.3.3.Безопасность цельноклеточных вакцин

Цельноклеточные вакцины признаны одними из наиболее реактогенных. Местные реакции в виде покраснения, отека и болезненности 2-5 см в диаметре развиваются примерно у половины привитых, в пять раз чаще после, чем после введения только дифтерийного и столбнячного антигенов. Частота местных реакций увеличивается с каждой последующей вакцинацией (Le Saux N., 2003). Приблизительно у половины детей, привитых цельноклеточной вакциной наблюдается подъем температуры до фебрильных цифр и у менее 1% - до 40,5 ° С и интоксикационный синдром, что рассматривается как вакцинальная общая реакция, их частота возрастает с кратностью вакцинации (WHO,2014). Осложнения на цельноклеточную вакцину или по международной классификации серьезные нежелательные явления, связанные с вакциной, проявляются:

- синдромом пронзительного крика, который развивается в течение 12 часов после вакцинации и встречается преимущественно после первой прививки, как минимум, в четыре раза чаще, чем после анатоксинов;

- фебрильными судорогами (чаще у детей с фебрильными и любыми судорогами в анамнезе);

- гипотензивно - гипореспансивного синдрома (развивается в течение 12 часов после прививки, не приводит к летальным или другим неблагоприятным исходам, частота - 0,06% (Matthias J., 2016)).

Многочисленные международные исследования, ведущиеся с конца 1970-х годов по настоящее время показали отсутствие причинно-следственной связи между цельноклеточной вакциной и острой энцефалопатией, синдромом внезапной детской смерти (СВС), афебрильными судорогами, которые встречаются в популяции с частотой 40 на 100 000 детей в возрасте от 2 до 8 месяцев, т.е. в возрасте, когда проводят прививки (Thierry- Carstensen В., 2013; WHO, 2015 ). Открытие генетической обусловленности афебрильных припадков (синдрома Драве и других) позволило доказать отсутствие связи цельноклеточной коклюшной вакцины с судорожными приступами и отставанием в развитии детей. Однако до этого момента предполагали, что АКДС – причина неврологических заболеваний, что послужило толчком к развитию менее реактогенных бесклеточных вакцин.

#### 1.4. Бесклеточные коклюшные вакцины

В состав бесклеточных коклюшных вакцин включают отдельные антигены коклюша.

Коклюшный токсин (РТ) является основным и входит во все бесклеточные вакцины. Является бактериальным токсином, имеет олигомерную структуру из пяти различных субъединиц (S1 - S5). Коклюшный токсин обеспечивает прикрепление к реснитчатому эпителию дыхательных путей, определяет токсичность коклюшной палочки, играет роль в усилении колонизации дыхательных путей путем ингибирования нейтрофилов и миграции моноцитов, приводя к задержке индукции специфического иммунного ответа (Edwards К.М.,2014; Scanlon К.М.,2017). Считают, что антитела к коклюшному токсину обеспечивают основную клиническую защиту от заболевания. Описано изменение распространенности

различных аллелей РТ в популяции коклюшной палочки, и, в частности, отклонение от аллелей, содержащихся в вакцинах (как бесклеточных, так и цельноклеточных), может определять заболеваемость привитых (Sealey K.L., 2015; Williams M.M., 2016).

Нитевидный (филаментозный) гемагглютинин (FHA) - протеин, его взаимодействие с рецепторами макрофагов подавляет синтез провоспалительных цитокинов (IL-12), что приводит к угнетению Th1 ответа и сохранению возбудителя (Sheller E.V., 2015). FHA и фимбрии (FIM) играют решающую роль в присоединении к дыхательному эпителию, и способствует сохранению возбудителя в нижних дыхательных путях во время заболевания.

Фимбрии- полимерные белковые структуры, чаще всего выявляются два серотипа фимбрий : серотип 2 и серотип 3 ( Хлынина Ю.О., 2017).

Пертактин (PRN) - белок клеточной адгезии, способствует адгезии к эпителиальным клеткам трахеи, является фактором вирулентности. В последнее время появилось до 30% беспертактиновых среди циркулирующих коклюшных палочек, вызывающих заболевания у привитых. Считают, что это результат приспособления микроба обусловленного влиянием массового применения бесклеточных вакцин, содержащих пертактин (He Q., 1998; EUCDC, 2016).

Бесклеточные вакцины, как и цельноклеточные комбинируют с дифтерийным и столбнячным анатоксинами, вакциной против вирусного гепатита В, против гемофильной инфекции тип В, инактивированной полиомиелитной вакциной.

Бесклеточные вакцины применяются для первичной иммунизации детей, а также варианты, содержащие уменьшенные дозы столбнячного и дифтерийного анатоксинов используются для возрастных ревакцинаций подростков и взрослых, в том числе беременных женщин и лиц старше 65 лет (EUCDC, 2018).

#### 1.4.1.Эффективность бесклеточных вакцин

Эффективность бесклеточных вакцин неоднократно изучалась по уровню заболеваемости. По данным шведских исследователей частота коклюша на 100 000 человек составляла 225 у непривитых, 212 после одной дозы бесклеточной вакцины, 31 на 100 тысяч после двух доз и 19 после трех прививок. После проведения первичной серии вакцинации риск развития коклюшной инфекции увеличивается в 1,33 раза на каждый год после последней прививки, после пятой дозы бесклеточной вакцины риск заболевания увеличивался в среднем на 42% каждый год (Liang J.L.,2018). Систематический обзор, включавший 49 рандомизированных контролируемых исследований и 3 когортных исследования, показал эффективность бесклеточных вакцин в пределах 67% - 84%.

После первичного комплекса прививок эффективность коклюшных вакцин составила от 83% до 88,7%, после ревакцинации у подростков в возрасте 13 - 16 лет – только 47% (WHO. Report from the Sage Working Group on Pertussis vaccines, 2014).

К сожалению, защитный уровень антител после 4-х прививок сохраняется от 4 до 7 лет (Roper M.H., 2012; Kovac M., 2015; Liang J.L.,2018), а частота подтвержденного коклюша увеличивается у детей старше 6 лет, поэтому возрастные ревакцинации являются обоснованными у детей в возрасте 5 - 7 лет (Plotkin S.A., 2014).

#### 1.4.2.Иммуногенность бесклеточных вакцин

В отличие от цельноклеточных вакцин или естественной инфекции бесклеточные вакцины индуцируют Th2 ответ (WHO., 2015; Klein N.P., 2016; Liang J.L., 2018). Продуцируют высокие уровни антигенспецифических IgG1 для антигенов, включенных в состав вакцин. IgG1 (включает от 60 до 65% общего IgG) - антитела против полисахаридов капсулы бактерий, активирует систему комплемента,

эффективно связывается с лимфоцитами (SAGAR ARYAL, 2018). Повторные бустерные дозы бесклеточной вакцины у детей способствуют высокому уровню антигенспецифического IgG4 (Skoff T.H., 2015). IgG4 не связывают комплемент и это приводит к субоптимальному антителозависимому, опосредованному комплементом иммунному ответу, а также этот субкласс антител ассоциирован со снижением уровня фагоцитоза и антимикробной защиты. Недавние исследования показали, что повышенные сывороточные уровни IgG4 обнаруживаются у пациентов, страдающих склерозирующим панкреатитом, холангитом и интерстициальной пневмонией, вызванной инфильтрирующими IgG4-позитивными плазматическими клетками (Седышев С.Х., 2012; EUCDC, 2016). После иммунизации бесклеточными коклюшными вакцинами имеет место менее долговременная защита после первичного комплекса прививок (Plotkin S.A., 2018), а бустерные дозы бесклеточной вакцины приводят постепенно к уменьшению продолжительности иммунитета после каждой ревакцинации (Eberhardt C.S., 2017). В тоже время, при снижении уровня IgG к коклюшному токсину у ревакцинированных подростков обнаруживали увеличение клеточно-опосредованного ответа через 5 лет после ревакцинации (Tran Minh N.N., 1999; Burdin N., 2017;).

В исследование 1991 – 1992гг (США) у детей в возрасте 2- 6 месяцев методом ELISA определяли антитела к РТ, PRN и белку фимбрий до первой прививки и через 1 месяц после третьей. Количество антител коррелировало с уровнем некоторых антигенов, входящих в состав вакцин. Логистический регрессионный анализ продемонстрировал значимую корреляцию между клинической защитой и наличием в сыворотке антител IgG к 3 антигенам - PRN, FIM-2,3 и РТ. При уровне антител к РТ, превышающим аналитический порог, но с антителами к FIM и PRN ниже этого порога эффективность вакцины составляла - 46%; при уровнях антител к РТ и FIM, превышающих пороговое значение,



эффективность вакцинации составила 72%; с уровнями антител к РТ и PRN выше порога эффективность достигала 75%; и, если всех антигенов антитела были выше порогового значения, эффективность оказалась 85% (Natasha S.C., 2019). По мнению других исследователей, уровни титров сывороточных антител важны, но не достаточны для определения эффективности вакцинации (Plonkin S.A., 2016).

В профилактике коклюша двухкомпонентные и однокомпонентные вакцины были эффективны на 81% и 75% соответственно (Trollfors B., 2011). В течение 3 лет эффективность вакцины колебалась от 77% до 92% для двухкомпонентной и от 65% до 82% для однокомпонентной. Существуют эффективные моновакцины, содержащие в своем составе только коклюшный токсин, но его количество в вакцине в 2 раза больше, чем в многокомпонентных. Монокомпонентные вакцины оказались эффективными в профилактике преимущественно тяжелых форм заболевания. Таким образом, на эффективность вакцинации влияет не только состав антигенов, но и количество включенного антигена.

По некоторым данным через 5,5 лет после ревакцинации комбинированными бесклеточными коклюшными вакцинами 89,0–97,0% детей оставались серозащищенными против дифтерии, столбняка, полиовирусов 1, 2 и 3 типов, а титры антител против коклюшного токсина и филаментозного гемагглютинина имелись у 91,0–94,0% детей (Roper M.H., 2012).

#### 1.4.3. Безопасность бесклеточных коклюшных вакцин

Многочисленные исследования показали высокий профиль безопасности бесклеточных вакцин. При замене цельноклеточных вакцин на бесклеточные в Канаде было показано снижение частоты развития фебрильных судорог на 79%, гипотензивно-гипореспансивного синдрома на 60–67% по сравнению с цК (Plotkin S.A., 2016). Бесклеточные вакцины отличаются низкой частотой развития симптомов, требующих обращения к врачу или медицинского наблюдения, реже

возникают фебрильные судороги, синдром пронзительного крика (WHO, 2014; The Pink Book, 2015; Esposito S., 2018).

### 1.5. Пути совершенствования профилактики коклюшной инфекции

На сегодняшний день проблема коклюшной инфекции сохраняет свое значение, так как идет рост заболеваемости и смертности у детей первого года жизни в странах с высоким уровнем привитости. Однозначного решения этой проблемы нет (Esposito S., 2016).

Перспективным считают создание новых вакцин:

- с увеличенным содержанием коклюшного токсина в вакцине (в Дании уровень заболеваемости коклюшем низкий, там используется вакцина только с коклюшным токсином, которого 2 раза больше, чем в вакцинах, используемых в других странах (Moraga – Llop., 2015));

- с включением дополнительных антигенов *B.pertussis* (аденилатциклазный гемолизин, представляющий собой токсин, обладающий АДФ-риболизующей активностью и катализирующий синтез цАМФ, что приводит к накоплению последнего в клетке и нарушению ее функции (Kharabanda E.O., 2016);

- с использованием в качестве адъювантов агонистов Толл- рецепторов (олигосахаридов, полученные из липополисахарида *B. pertussis* конъюгированных, с белком);

- интраназальных живых ослабленных вакцин на основе аттенуированного штамма *B. pertussis*, которые предположительно могут использоваться у детей как бустер-иммунизация (Kubler -Kielb J., 2011).

Другой путь решения проблемы - иммунизация новорожденных (EUCDC, 2018; Nealy C.M., 2018; NACI, 2018). Однако некоторые исследования показали выработку низкого уровня антител на введение бесклеточных вакцин у новорожденных (Amirthalingam G., 2014). Возникла необходимость в создании

бесклеточной моновакцины против коклюша, поскольку бустерные иммунизации комбинированными вакцинами могут давать большее количество нежелательных явлений за счет столбнячного анатоксина.

Одним из рассматриваемых вариантов является сочетанное введение бесклеточных и цельноклеточных вакцин (первичный курс прививок цельноклеточными коклюшными вакцинами с последующей бустерной вакцинацией бесклеточными), что приводит к опсонизации, фагоцитозу и комплемент-опосредованным реакциям посредством преимущественной индукции IgG1 (Fedele G., 2015).

Основные задачи программ предупреждения коклюша сегодня - не устранять болезнь, а предотвратить тяжелые заболевания и смертность среди детей до 6 месяцев. Это может быть достигнуто с использованием имеющихся вакцин, путем прямой защиты при вакцинации вскоре после рождения (EUCDC, 2018); путем иммунизации беременных (Nieves D.J., 2016; Skoff T.H., 2017; Winter K., 2017; Healy C.M., 2018) и ревакцинация лиц в окружении младенца, кто может заразить детей раннего возраста (кокон-иммунизация) (Plotkin S.A., 2014; Gonfiantini M.V., 2014; Sukumuran L. 2015; Carlsson R.M., 2015; Esposito S., 2018).

Для бустерной иммунизации подростков, взрослых, беременных ВОЗ рекомендует использовать только бесклеточные вакцины (WHO, 2018; EUCDC, 2018; Healy C.M., 2018). Вакцинация беременных обеспечивает пассивную иммунизацию новорожденного (Amirthalingam G., 2014; Donegan K., 2014; Carbonetti N.H., 2019). У 1-месячных новорожденных, родившихся у привитых во время беременности матерей, выявлены высокие титры к коклюшу (van der Biggelaar, 2016). При применении бесклеточных вакцин с одним и тем же антигенным составом у беременной женщины и младенца, уровень антител, синтезируемых детьми ниже, чем у рожденных невакцинированными женщинами (Burdin N., 2017 ; Carlsson R.M., 2015).

В нашей стране на сегодня для первичной иммунизации детей используются: для групп риска - зарегистрированные МЗ РФ бесклеточные зарубежные (или локализованные) вакцины, для всех остальных - отечественная цельноклеточная вакцина, которая по позиции ВОЗ считается более иммуногенной и не требует возрастных ревакцинаций (Amirthalingam G., 2016).

Официальные данные не позволяют говорить о высокой заболеваемости коклюшем подростков и взрослых (Роспотребнадзор, 2018), что не соответствует мировым данным. Все сказанное определяет необходимость решения вопроса о возрастных ревакцинациях в нашей стране и вакцинах для ее осуществления.

## ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСЛЕДОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Пациенты

#### 2.1.1. Группы детей, входящих в исследование

Для решения поставленных целей и задач на базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА проведено клиническое наблюдение за 840 детьми, составившими три группы (таблица 2.1).

Таблица 2.1 - Группы детей, входящих в исследование

Группы	Всего n	Девочки		Мальчики (абс/%)	
		абс/ %		абс	%
1. Дети с длительным кашлем	126	72	57,1	54	42,9
2. Дети, привитые бК и цК	420	203	48,3	217	51,7
3. Дети с диагнозом «реакция на прививку»	294	139	47,3	155	52,7
Всего	840	348	51,3	330	48,7

1 группа. Дети с длительным кашлем: 126 детей с кашлем более 2-х недель. Средний возраст обследуемых составил  $9,0 \pm 2,6$  лет. Девочек - 57,1% (72), мальчиков - 42,9% (54 ребенка).

Критерии включения детей в данную группу: возраст от 6 до 17 лет включительно; привитые цельноклеточными коклюшными вакцинами (имеющие 3 или 4 прививки); длительный приступообразный кашель более 2 недель, и/или с шумным вдохом в конце приступа; рвотой; без проявления ОРИ, высокой лихорадки, признаков интоксикации (Moore A., 2017; CDC. MMWR, 2018; ECDC, 2018). Степень тяжести коклюша оценивали в соответствии с МР, 2013 в таблице 2.2. Наблюдение за

детьми этой группы проводилось в течение 6 месяцев с момента включения в исследование.

Таблица 2.2 - Характеристика коклюша по формам тяжести

Признаки	Форма тяжести		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Гипоксия	нет	Цианоз носогубного треугольника	Цианоз лица
Длительность предсудорожного периода	7-14 дней	7-10 дней	3-5 дней
Частота приступов	до 10 в сутки репризы редко	10-20 в сутки репризы часто	более 20 в сутки пароксизмы
Рвота после кашля	нет	характерна	возможна
Состояние	активный, аппетит сохранен	активный, аппетит снижен	вялый, аппетит отсутствует
Осложнения	нет	на 3 -4 неделе	с 1 недели

2 группа. Дети, привитые бесклеточными и цельноклеточными коклюшными вакцинами: 420 детей с различным состоянием здоровья в возрасте от 3-х месяцев до 3-х лет 11 мес. 29 дней для оценки реактогенности цельноклеточной и бесклеточной вакцин (т.е. течения поствакцинального периода). Из них 45,9% (193 детей) привиты АКДС и 54,1% (227 детей) бесклеточными вакцинами (102 - вакциной Инфанрикс, 125 - Пентаксимом). Средний возраст составил  $2,2 \pm 1,0$  год (таблица 1).

По состоянию здоровья 296 детей имели резидуально-органическое поражение или последствия гипоксически-ишемического поражения ЦНС (148 - привиты АКДС и 148 бесклеточными вакцинами - Инфанриксом -87 и Пентаксимом - 61 ребенок) и 125 детей были практически здоровы и составили группу сравнения (46 привиты АКДС и 79 бесклеточными вакцинами: 15 - Инфанриксом и 64 – Пентаксимом).

3 группа. Госпитализированные в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с диагнозом «необычная реакция на прививку» после введения бесклеточных и цельноклеточных коклюшных вакцин 294 детей, для изучения структуры заболеваний в поствакцинальном периоде т.е. оценки безопасности вакцинации. Из них - 222(75,7%) после вакцинации цельноклеточными коклюшными вакцинами: АКДС-165 (56,1%), Бубо-Коком -57(19,4%), и 72(24,5%) – бесклеточными: Пентаксимом 42 ребенка (14,3%), Инфанриксом -30(10,2%). Дети были в возрасте от 3 до 56 месяцев, средний возраст составил  $15,3 \pm 11,7$  месяцев.

## 2.2.Методы исследования (таблица 2.3).

### 2.2.1. Группа 1.

1.Клинический: наблюдение в течение 1-6 месяцев при возникновении любой острой респираторной инфекции.

2.Лабораторный: все 126 детей с кашлем более 2-х недель обследованы методом ПЦР на определение ДНК *Bordetella pertussis* и *Bordetella parapertussis* (таблица 3). У 20 детей дополнительно проведено обследование на *Mycoplasma pneumoniae* (10 детей) и *Chlamydia pneumoniae* (10 детей). Определяли ДНК возбудителей в материале (мазки из носоглотки), который до проведения исследований хранился при  $T -20^{\circ}\text{C}$  с использованием набора реагентов «Ампли-Сенс *Bordetellamulti-FL*» («ИнтерЛабСервис», Москва). Исследование проводилась

совместно с сотрудниками отдела молекулярной микробиологии и эпидемиологии ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России (руководитель д.м.н., профессор, Сидоренко С.В). Полный анализ включал: экстракцию ДНК возбудителей из образцов клинического материала, амплификацию участков геномов микроорганизмов и гибридационно-флуоресцентную детекцию сигнала, которая производится непосредственно в ходе ПЦР. Экстракция ДНК микроорганизмов из клинического материала проводилась в присутствии внутреннего контрольного образца (ВКО STI-87), использование которого позволяет контролировать качество выполнения процедуры исследования для каждого образца. Амплификация осуществлялась при участии олигонуклеотидов (праймеров), специфичных к ДНК-мишеням, и фермента Taq-полимеразы. (Инструкция по применению набора реагентов Bordetella multi-F, 2012).

У 15 (11,9%) из 126 детей при отрицательной ПЦР, проведена реакция микроагглютинация с "коклюшным диагностикумом" и "паракоклюшным диагностикумом" производства НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи в объеме 0,5 мл совместно с сотрудниками отдела микроэкологии человека (руководитель д.м.н., проф. А.С. Кветная). К 0,25 мл соответствующего разведения сыворотки добавляли 0,5 мл диагностикума, пробирки помещали в термостат при 37° на 2 часа и оставляли затем при комнатной температуре. Результаты учитывались на следующий день с помощью агглютиноскопа. Конечным титром считается разведение, при котором отмечается четкая агглютинация на два креста (++) , однако реакция учитывается как положительная лишь при наличии в предыдущих пробирках четкой агглютинации на четыре или три креста (4+ или 3+). Диагностическим титром реакции микроагглютинации у непривитых и не болевших детей считают разведение 1:80 (СП 3.1.2.1320-03).

У 4 детей дополнительно проведено определение титров антител класса IgM ,IgG к *Mycoplasmae pneumoniae* и *Chlamydiae pneumoniae* методом ИФА. Иммуноферментный анализ проводился на коммерческой основе, (16 исследований)



(отдел вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования, руководитель, д.б.н. Мурина Е.А.). Результаты ИФА регистрировались с помощью спектрофотомера, измеряя оптическую плотность в двухволновом режиме: основной фильтр - 450 нм, референс-фильтр - в диапазоне 620-650 нм.

### 2.2.2. Группа 2.

1. Клинический: вакцинация цельноклеточной и бесклеточной коклюшными вакцинами 420 детей. Детей вакцинировали не ранее чем через месяц после острого или обострения хронического заболевания. Наблюдение и термометрия в течение 1 месяца поствакцинального периода ежедневно и далее периодически в течение 3 лет при обследовании на специфические АТ. Вакцинальный процесс оценивали по наличию местных и общих нормальных реакций. Нормальными общими реакциями считали в соответствии с МУ 3.3.1.1123-02 - повышение температуры, кратковременную интоксикацию (недомогание, головная боль, нарушение сна, аппетита). Общие вакцинальные реакции расценивали, как: слабые – появление субфебрильной температуры до  $37,5^{\circ}\text{C}$ , при отсутствии симптомов интоксикации; средней силы – подъем температуры от  $37,6^{\circ}\text{C}$  до  $38,5^{\circ}\text{C}$ , умеренно выраженная интоксикация; сильные – лихорадка выше  $38,6^{\circ}\text{C}$ , выраженные проявления интоксикации. Нормальные местные реакции – легкая болезненность в месте введения вакцины, уплотнение тканей, гиперемия, не превышающая 8 см в диаметре. При отсутствии клинических проявлений и температуры вакцинальный процесс считали бессимптомным.

2.Лабораторный: Изучение уровня специфических коклюшных антител проведено у 147 из 420 детей, (53 ребенка -36,0% имели патологию НС, 94 - 64,0% -были из группы сравнения - здоровые дети), 82 (55,8%) -- привиты цК вакцинами, 65 (44,2%) – бесклеточными вакцинами. Дети, привитые цельноклеточными

вакцинами, были обследованы методом реакции микроагглютинации –126 исследований, привитые бК вакцинами - методом ИФА- 102 исследования (всего 228 исследований).

Метод ИФА - количественное определение титров антител классов IgG к коклюшному токсину методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Anti-Bordetella pertussis toxin ELISA. Титры менее 20 МЕ/мл, считали отрицательными, более 28 МЕ/мл - положительными, от 20 до 28 МЕ/мл - пограничными (исследование проводилось в ФБУН Нииэм имени Пастера, заведующая лабораторией - д.м.н., проф. Г.Я. Ценева).

### 2.2.3. Группа 3.

1. Клинический: наблюдение в течение госпитализации за 294 детьми, поступившими в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России в поствакцинальном периоде с диагнозом «реакция на прививку». Обследование в соответствии с соответствующей нозологией согласно МКБ. Заболевания расценивались, как нормальное течение вакцинального периода, поствакцинальное осложнение или интеркуррентное заболевание в соответствии с МУ 3.3.1.1123-02.

Таблица 2.3 - Методы исследования и количество проведенных исследований

Методы исследования	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Всего
Клинический	126	420	294	840
ПЦР диагностика ( <i>B. pertussis</i> , <i>B. parapertussis</i> )/ ( <i>M.pneumoniae</i> )/ <i>S. pneumoniae</i>	126/10/10	0	0	146
ИФА (IgG, IgM <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> )	8/8	0	0	16
МикроРА с коклюшным и паракоклюшным диагностикумом	15	126	0	141
ИФА IgG к коклюшному токсину ELISA	0	102	0	102

### 2.3. Статистическая обработка результатов исследования

Ввод, накопление, хранение и первичную сортировку материалов работы осуществляли с использованием персонального компьютера и пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010. Математико-статистическую обработку данных исследования проводили с помощью табличного редактора Microsoft Office Excel 2010 и пакета программ по статистической обработке данных StatSoft Statistica for Windows XP v.7.0. Математико-статистическое описание объекта исследования, оценку значимости различий средних значений и частоты проявления признаков в различных группах, а также изучение связей между признаками осуществляли с помощью традиционных методов вариационной статистики. Проводился расчет средних выборочных значений количественных признаков (возраст, лабораторные показатели), которые представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  - среднее арифметическое, а  $m$  - стандартная ошибка. При оценке силы связи коэффициентов корреляции использовалась шкала Чеддока, величина коэффициента корреляции отражает силу

связи, от 0 до 0,3 - очень слабая, 0,3 до 0,5-слабая, от 0,5 до 0,7 – средняя, от 0,7 до 0,9-высокая, от 0,9 до 1,0 –очень высокая.

Для статистической обработки полученных данных использовались параметрические и непараметрические методы статистики, выбор которых был обусловлен характером распределения изучаемых признаков: для количественных признаков - критерий Стьюдента для оценки значимости различий количественных признаков в группах ; оценка связи качественных признаков проводилась по  $\chi^2$ Пирсона, коэффициента Спирмана (заболевания и реакции поствакцинального периода). Проверяемые критериями нулевые гипотезы отвергались при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для создания математико-статистических моделей использовался дискриминантный анализ.

### ГЛАВА 3. ЧАСТОТА КОКЛЮША В СТРУКТУРЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ С КАШЛЕМ БОЛЕЕ 2-Х НЕДЕЛЬ, РАНЕЕ ПОЛНОСТЬЮ ПРИВИТЫХ

#### 3.1. Частота коклюшной инфекции у детей с кашлем более 2-х недель

На базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА было обследовано 126 детей в возрасте от 6 до 17 лет с кашлем более 2-х недель: на 2-3 неделе -89 , и более 3-х недель 37 детей (7 детей на 3-4 неделе и 30 – более 4 недели кашля). Время после законченного курса противококлюшных прививок (вакцинация – 3 кратно и 1 ревакцинация) составило в среднем 7,0 лет±2,6 года.

При направлении в стационар 94 (73%) ребенка имели диагноз острый трахеит, и лишь у 17 (13,5%) был поставлен диагноз «клинически коклюш?», у остальных диагнозом направления был острый бронхит-12 - 9,3% и у 3 детей пневмония (2,3%)(таблица 3.1).

Таблица 3.1 - Диагнозы направления у детей с кашлем более 2-х недель

Диагноз при поступлении	Коклюш	Острый трахеит	Острый бронхит	Пневмония	Всего
n	17	94	12	3	126
%	13,5	74,6	9,5	2,4	

В анамнезе контакт с кашляющими больными отмечали 30 детей (у 2 -1,6% в школе и у 28 – 22,2%- в семье), с больными коклюшной инфекцией -17 человек (у 10 детей - 7,9% в школе, у 7 - 5,6% -в семье). У 62,7% (79 детей) не было сведений о контакте с коклюшем (рисунок 3.1).

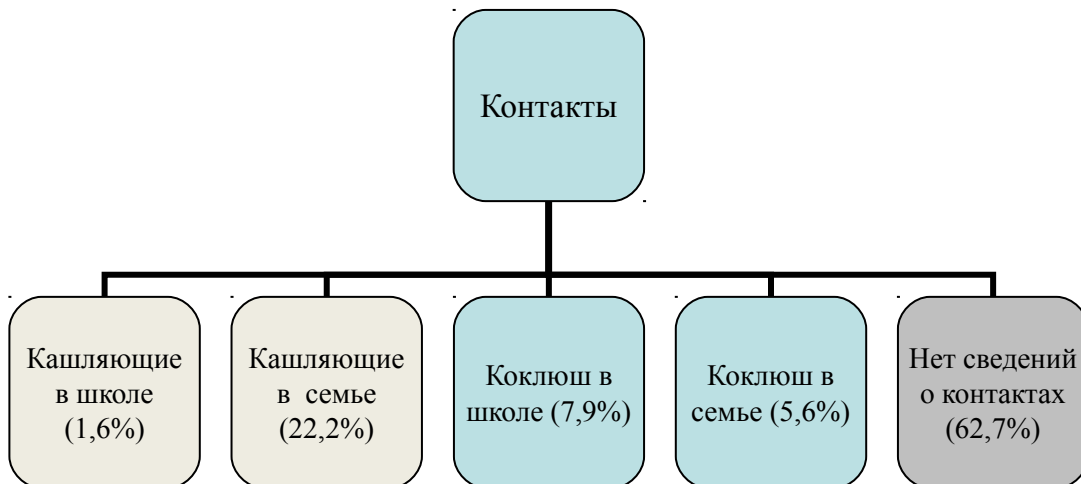


Рисунок 3.1 - Эпидемиологический анамнез детей с кашлем более 2-х недель

Все 126 детей были обследованы методом ПЦР, коклюш выявлен у 30 детей, у 3 детей паракоклюш, 10 обследовано дополнительно методом ПЦР на другие нозологии - у 3 выявлен респираторный микоплазмоз, у 1 ребенка - респираторный хламидиоз. Частота выявления возбудителя методом ПЦР зависела от времени забора материала после начала кашля, чем позже проводилось обследование, тем меньше была эффективность метода ( $p\chi^2 < 0,05$ ) и была показана средней силы отрицательная корреляция между временем обследования от начала кашля и эффективностью ПЦР ( $rS -0,54$ ,  $p < 0,05$ ) (таблица 3.2).

Среди 126 детей, 43 получали антибиотик (АБ) до обследования и 83 не получали. Коклюш подтвержден методом ПЦР у 13 из 43 детей, получавших антибиотик (30,2%) и у 17 из 83 не получавших антибиотик (20,5%). Следовательно, назначение антибиотикотерапии не влияет на частоту выделения *B.pertussis* методом ПЦР ( $p\chi^2 > 0,05$ ) (таблица 3.3), т.е. назначение антибиотикотерапии не влияет на результат обследования методом ПЦР, и данный метод в отличие от бактериологического обследования может применяться для подтверждения коклюша вне зависимости от приема антибиотика.

Таблица 3.2 - Частота подтверждения коклюша у детей с кашлем более 2-х недель в зависимости от сроков обследования методом ПЦР

Сроки обследования	ПЦР + n/ %	ПЦР - n/ %	Всего	Уровень значимости, p
До 3 недели кашля	28/ 31,5*	61/ 68,5	89	<0,001
3 и более недели	2/ 5,4*	35/ 94,6	37	<0,001
Всего	30/ 23,8	96/ 76,2	126	

\* – статистически достоверные различия в группах

На поздних сроках заболевания (после 3-й недели кашля) у 15 из 126 детей (11,9%) при отрицательном ПЦР на коклюш и паракоклюш проводилось серологическое обследование методом микро РА. Обследование проводилось однократно, но учитывая собственные данные (глава 6) об утрате защитных антител уже через 3 года после ревакцинации, при положительном результате его считали информативным. Серологическое обследование у 13 из 15 (86,7%) подтвердило коклюш (из них – у 7 - 53,8% как моно коклюшную инфекцию, и у 6 - 46,1% – коклюш в сочетании с паракоклюшем); у 1 ребенка (6,7%) диагностирован паракоклюш; и у 1 – серологические результаты были отрицательными, но будучи полностью привит против коклюша вакциной АКДС, он не сохранил защитных титров антител. Таким образом, методом ПЦР и микро РА в совокупности у 43 из 126 детей выявлен коклюш, в 35 случаях в виде моноинфекции и у 8 в виде сочетанной: у 6 – коклюш + паракоклюш и у 2 – коклюш + микоплазменная инфекция.

Таблица 3.3 - Частота выявления *V.pertussis* методом ПЦР в зависимости от антибиотикотерапии (n=43)

Определение <i>V.pertussis</i> методом ПЦР	(№)	Число детей, получавших АБ n/ %	Число детей, не получавших АБ n/ %	Уровень значимости, p
положительная ПЦР	30	13/30,2	17/20,5	>0,05
Отрицательная ПЦР	96	30/69,8	66/79,5	>0,05
Всего	126	43	83	

В структуре окончательных диагнозов у остальных 83 детей в 66 случаях был верифицирован острый трахеит, в 6 - острый бронхит, у 4 человек - паракоклюш в виде моноинфекции, у 3 - респираторный микоплазмоз, у 2 - респираторный хламидиоз, пневмония неуточненной этиологии – у 1 ребенка, и синдром постназального затека у 1 ребенка (рисунок 3.2).

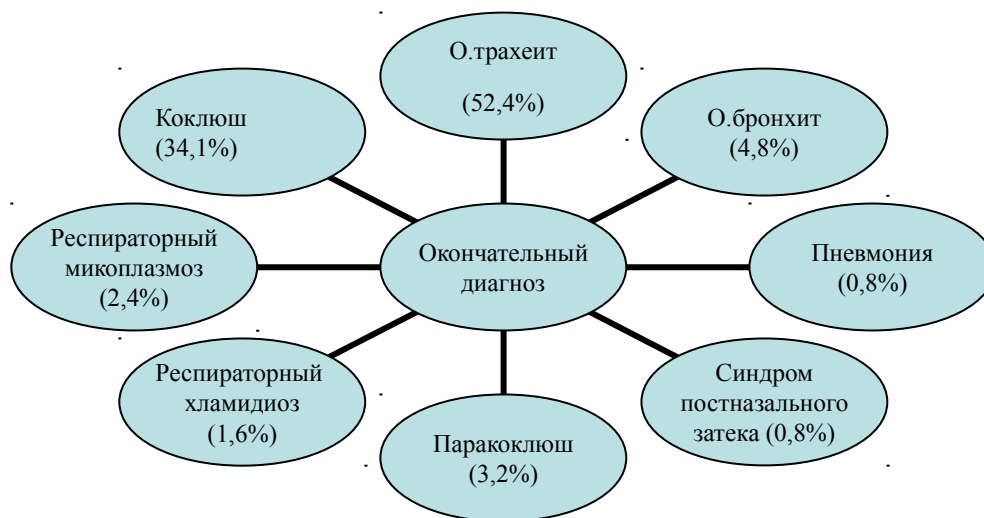


Рисунок 3.2 - Окончательные диагнозы у детей с кашлем более 2-х недель

Была оценена привитость против коклюша у всех 126 детей. Полностью привиты против коклюша, т. е. получили 3 вакцинации и 1 ревакцинацию -118 детей и у 8 были в анамнезе только 3 прививки (таблица 3.4).



Таблица 3.4 - Привитость против коклюша у 126 детей с различными заболеваниями с кашлем более 2-х недель

Диагноз окончательный	Число детей с 3 прививками, n/ %	Число детей с 4 прививками, n/ %	Всего детей	Уровень значимости, р
Коклюш	5/ 11,6	38/88,4	43	>0,05
Другие заболевания	3/ 3,6	80 /96,4	83	>0,05
Всего	8	118	126	

В группе детей с подтвержденным диагнозом коклюш - у 5 из 43 (11,6%) в анамнезе имелось 3 прививки против коклюша, у остальных- 38 (88,4%) детей -4 вакцинации. Однако из 8 детей, ранее получивших 3 прививки против коклюша, заболело подтвержденным коклюшем 5 (62,5%), среди привитых полностью (четырекратно) 38 из 118 детей - 32, 0%. Несмотря на тенденцию к увеличению частоты развития коклюша у детей с 3 прививками, различие не достоверно ( $p\chi^2 > 0,05$ ).

Таким образом, заболеваемость коклюшем у детей, получивших ранее 3 или 4 прививки, не различалась. По данным позиционной статьи ВОЗ, эффективность 3-х вакцинаций для защиты от коклюшной инфекции, в случае, когда 3-ье введение проводится в 12-15 месяцев, с интервалом в 6 месяцев и более после 2 прививки, сравнима с графиком, включающим 4 введения вакцины против коклюша (WHO, 2015).

Среди 126 детей, 109 человек при направлении в стационар с кашлем более 2-х недель не имели подозрения на коклюшную инфекцию, однако у 32 из них -29,3%

был подтвержден диагноз коклюш. Таким образом, у трети детей коклюш не был заподозрен амбулаторно. Среди 17 детей, поступавших с подозрением на коклюш, диагноз был подтвержден у 11 (64,7%), а у 6 была выявлена другая причина кашля.

Проведенное обследование и анализ полученных данных показали, что детей с кашлем более 2-х недель для верификации коклюша надо обследовать ПЦР методом, не позднее 3 недели от начала кашля, так как эффективность метода существенно снижается на более поздних сроках, а тогда для диагностики необходимо применение серологического метода. Возможно, частота коклюша среди обследованных была бы больше, но дети поступали на поздних сроках, когда диагностическая ценность ПЦР снижалась, а серологическое обследование удалось провести не всем по техническим причинам.

### 3.2. Особенности течения коклюшной инфекции у детей, ранее привитых, в сравнении с другими заболеваниями с затяжным кашлем

Основными клиническими симптомами, характеризующими степень тяжести заболевания коклюшем, являются частота приступов кашля и наличие рвоты после кашля (Ebell M.H., 2017; Stefanelli P., 2017). Рвота после кашля отмечалась у 37 из 126 детей (29,4%), причем у детей с коклюшем достоверно ( $p\chi^2 < 0,05$ ) чаще у 23 из 43 детей (у 53,5%), чем при других заболеваниях у 14 из 83 (16,9%). Характерным для коклюша оказалась и частота приступов кашля более 10 в сутки ( $p\chi^2 < 0,05$ ) (таблица 3.5).

Таблица 3.5 - Частота приступов кашля и наличие рвоты после кашля у детей с коклюшем и другими заболеваниями

Симптомы		Коклюш (n=43), n /%	Другие заболевания (n=83), n /%	Уровень значимости, p
Наличие рвоты на фоне кашля		23/53,5*	14/16,9*	<0,001
Отсутствие рвоты на фоне кашля		20/46,5•	69/83,1•	<0,001
Частота приступов кашля /сутки	10	22/51,2**	14/16,8**	<0,001
	10	21/48,8	69/83,2	<0,001

\*, \*\*, • – статистически достоверные различия в группах

Для коклюша не характерна высокая лихорадка. Действительно, с температурой 37,5 -39,0°С болели всего 13 из 126 детей (10,3 %). При этом, дети с коклюшем переносили заболевания с лихорадкой в 4 раза реже в 4,6% случаев (2 детей, и это были микст-инфекции - коклюш+ респираторный микоплазмоз), чем дети с другими заболеваниями с кашлем более 2-х недель (13,2% - 11 детей) (Попова О.П., 2018).

Анализ показал, что у детей с подтвержденным коклюшем заболевание протекало в среднетяжелой степени тяжести достоверно чаще – в 69,8% (30 человек из 43), чем у детей с другими заболеваниями - 39,8% (33 ребенка из 83) (таблица 3.6). Отмечена слабо выраженная корреляция между диагнозом коклюш и степенью тяжести заболевания ( $r_s = 0,23$ ,  $p < 0,05$ ).

Таблица 3.6 - Степень тяжести заболевания у детей с подтвержденным коклюшем и другими заболеваниями с кашлем более 2-х недель

Диагноз	Степень тяжести		Всего	Уровень значимости, р
	Легкая	Среднетяжелая		
	п/%	п/%		
Коклюш	13/30,2*	30/69,8**	43	<0,05
Другие заболевания	50/60,2*	33/39,8**	83	<0,05
Всего	63/50,0	63/50,0	26	

\*, \*\*, – статистически достоверные различия в группах

Клинический пример: коклюш, приступный период

Девочка, 10 лет обратилась в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА с диагнозом острый трахеит, с жалобами на малопродуктивный кашель. Из анамнеза жизни: росла и развивалась без отклонений, болеет редко ОРЗ, на азитромицин отмечалась крапивница. Девочка была привита по возрасту против коклюша (4 АКДС прививки, ревакцинация в 2 года, т.е. 8 лет назад).

Анамнез заболевания: 01.12. появился сухой редкий кашель, с 08.12-кашель стал нарастать, приобрел приступообразный характер, до 8-10 приступов в сутки, при нормальной температуре, отсутствии ринита и интоксикации. Кашель преимущественно в ночное время. Лечилась симптоматически - без эффекта. Эпиданамнез – сведений о контакте с больными коклюшем и ОРИ – нет. В стационар направлена 14.12 в связи с неэффективностью лечения на амбулаторном этапе.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Менингеальные симптомы отрицательны. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. Тургор кожи нормальный. Зев чистый, разрыхлен. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны, эластичны. Пульс, 100 ударов в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Носовое дыхание свободное. Дыхание жесткое, с бронхиальным

оттенком, без хрипов. Живот мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень, селезенка не увеличены. При обследовании методом ПЦР в мазке из зева обнаружена *V.pertussis*. Окончательный диагноз: А37-Коклюш, приступный период, среднетяжелая форма.

Назначена антибактериальная терапия (рокситромицин), симптоматическая (бутамират) - с положительным эффектом - в течение 7 дней от начала терапии кашель стал реже, менее выраженным. При повторном обследовании методом ПЦР через 2 недели, *V.pertussis* не обнаружена в мазке из зева.

В дальнейшем в течение 6-и месяцев после перенесенного коклюша, девочка болела трижды острыми респираторными инфекциями с приступообразным, малопродуктивным кашлем, что вписывается в клиническую картину позднего восстановительного периода коклюша.

Клинический пример сочетанной инфекции: коклюш + респираторный микоплазмоз.

Мальчик, 13 лет обратился в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России с диагнозом острый бронхит с жалобами на приступообразный кашель, 7-8 приступов в сутки, рвоту в конце кашля.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок часто болеющий, 5-6 раз в год ОРИ, аллергических проявлений не отмечалось. Привит против коклюша АКДС 4-хкратно (последняя прививка-РВ1АКДС в 2 года). Контакт с больными коклюшем или ОРИ – отрицает.

Анамнез заболевания: болен в течение 3-х недель, приступообразный кашель, в конце приступа рвота, приступы кашля в течение дня и ночью, без признаков интоксикации и лихорадки. На амбулаторном этапе антибиотикотерапия не проводилась. Получал амброксол в таблетках, на фоне приема муколитика - без эффекта.

При осмотре: состояние удовлетворительное. Не лихорадит. Менингеальные симптомы отрицательны. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. Тургор кожи нормальный. Зев чистый, разрыхлен. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны, эластичны. Пульс, 110 ударов в минуту. Перкуторно границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные. Носовое дыхание свободное. Дыхание жесткое. Хрипы не выслушиваются. Выдох не удлинен. Перкуторно без укорочения тона. Живот мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень, селезенка не увеличены. Стул регулярный, оформленный, без примесей. Диурез сохранен.

При обследовании на отделении в клиническом анализе крови без отклонений от нормы, в общем анализе мочи без патологии.

Обследован методом ПЦР – мазок из зева на *B.pertussis*, *B.parapertussis*-результат отрицательный, но выделена *M.pneumoniae*. Обследован серологически, в микро РА выявлены антитела к коклюшу 1/254 (диагностический титр). Методом ИФА - обнаружены также антитела - IgG к *M.pneumoniae*. Таким образом, окончательно диагноз сформулирован, как микст-инфекция: Коклюш, приступный период, респираторный микоплазмоз. Назначена антибиотикотерапия (рокситромицин), на фоне которой отмечается положительная динамика в виде уменьшения приступов кашля и отсутствия рвоты после кашля.

При сопоставлении степени тяжести коклюша с временем, прошедшим после последней прививки оказалось, что увеличение времени после ревакцинации достоверно чаще ( $p\chi^2 < 0,05$ ) соответствует более тяжелому течению коклюша (таблица 3.7), т.е. существует корреляция средней силы между частотой среднетяжелой степени коклюша и временем после ревакцинации ( $rS=0,39, p < 0,05$ ).

Таблица 3.7 - Степень тяжести коклюша и время после ревакцинации

Время после ревакцинации, годы	Легкая		Средняя		Всего	Уровень значимости, р
	n	%	n	%		
4-7 лет	11	44,0	14*	56,0	25	<0,05
8-14 лет	2	11,1	16*	88,9	18	<0,05

\* - статистически достоверные различия в группах

Таким образом, в 34,1% у детей старше 6 лет с кашлем более 2-х недель привитых ранее против коклюша, диагностируется коклюш, который не выявляется и не подозревается на амбулаторном этапе в рутинной практике, что приводит к недоучету данной патологии. Среди заболевших, 91,4% детей ранее были полностью привиты (4-хкратно), остальные получили 3 прививки. Установлено, что количество доз вакцины, полученных ранее (3 или 4 дозы) не влияет на частоту развития коклюша. Коклюш у ранее привитых характеризуется среднетяжелым течением - в 69,8%, что достоверно чаще, чем при других заболеваниях с длительным кашлем -39,8 % . Тяжесть течения коклюша коррелирует со сроком, прошедшим после первичного комплекса прививок - через 8-14 лет протекает в среднетяжелой форме - в 88,9% случаях, через 4-7 лет - в 56,0%.

#### ГЛАВА 4. ОЦЕНКА РЕАКТОГЕННОСТИ ЦЕЛЬНОКЛЕТОЧНЫХ И БЕСКЛЕТОЧНЫХ КОКЛЮШНЫХ ВАКЦИН ПО КЛИНИЧЕСКИМ ПРОЯВЛЕНИЯМ НОРМАЛЬНОГО ВАКЦИНАЛЬНОГО ПРОЦЕССА

В рамках национального календаря прививок, дети групп риска (недоношенные, с иммунодефицитными состояниями, из закрытых детских учреждений и с пороками развития) получали вакцинацию пятивалентной бесклеточной коклюшной вакциной, остальные цельноклеточной. В 2019 группа риска стала включать и детей с патологией нервной системы, для которых, цельноклеточная вакцина рассматривается более реактогенной (Edwards К.М., 2013; ECDC, 2016). В перспективе предполагается переход для всех детей на бесклеточную вакцину. В тоже время цельноклеточная вакцина считается более эффективной (Arias L., 2013; de Celles D.M., 2014; Plotkin S.A., 2018). Сравнительная оценка реактогенности, безопасности и эффективности коклюшных вакцин необходима для понимания перспективы тактики иммунизации всех детей в целом.

Оценка реактогенности коклюшных вакцин проведена на основании анализа течения поствакцинального периода у 420 детей, привитых под наблюдением ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, из них 193 привито цельноклеточной вакциной АКДС и 227 бесклеточными (102 - вакциной Инфанрикс, 125 - Пентаксим).

Первая группа - дети с патологией нервной системы (с резидуально-органическим поражением или с последствиями гипоксически-ишемического поражения ЦНС) - 296 человек. Из них вакцинированы АКДС 148 человек (50,0%) и 148 человек (50,0%) получали бесклеточные коклюшные препараты (Инфанрикс -87 и Пентаксим - 61 ребенок).

В качестве группы сравнения привито 125 здоровых детей, в том числе 46 (36,8%) получили АКДС и 79 (63,2%)- бесклеточные вакцины (15 - Инфанрикс и 64 – Пентаксим). Группы привитых представлены в таблице 4.1.



Таблица 4.1- Группы привитых против коклюша и вид вакцины

Группы привитых	Всего n	Привито АКДС n /%	Привито бесклеточными вакцинами		
			Всего n/%	Инфанрикс, n/%	Пентаксим, n/%
С патологией НС	6	148/50	148/50,0	87/58,8	61/41,2
Группа сравнения	124	45/36,3	79 /63,7	15/18,9	64/81,1
Всего	20	193/45,9	227 /54,0	102/ 44,9	125/55,1

Поствакцинальный период у 381 из 420 детей (90,7%) протекал гладко (таблица 4.2). У 39 (9,3%) детей отмечался осложненный вакцинальный процесс в виде наслоения острых респираторных инфекций. У детей, привитых бесклеточными коклюшными вакцинами (Пентаксим + Инфанрикс), осложненное течение диагностировано у 23 из 227 привитых (10,1%), у привитых АКДС - 16 из 193(8,3%), различия недостоверны ( $p\chi^2 > 0,05$ ).

При сопоставлении частоты осложненного течения у привитых Инфанриксом (9 из 102-8,8%), и привитых Пентаксимом (14 из 125-11,2%), различия были также недостоверны ( $p\chi^2 > 0,05$ ), поэтому в дальнейшем анализ осложненного течения после бесклеточных вакцин рассматривали в совокупности. Детей, у которых отмечалось осложненное течение, включили в анализ безопасности вакцин (глава 5).

Гладкий вакцинальный процесс после АКДС вакцинации наблюдался в 90,8% (у 177 из 195 детей), после введения Инфанрикса в 92,8% (у 93 из 102 человек) ( $p > 0,05$ ), после Пентаксима в 88,8% (у 111 из 125) ( $p > 0,05$ ). Гладкий вакцинальный процесс, в соответствии с МУ 3.3.1.1123-02 оценивали по выраженности нормальных вакцинальных реакций или их отсутствию (бессимптомное течение).

У здоровых детей гладкое течение при АКДС вакцинации имело место в

86,7% (39 из 45 привитых), при введении Инфанрикса в 73,3% (11 из 15 человек), после Пентаксима в 93,8% (60 из 64). В группе с патологией НС соответственно при АКДС вакцинации в 87,9% (138 из 148 привитых), при введении Инфанрикса в 94,2% (82 из 87), после Пентаксима в 83,6% (51 из 61 ребенка).

Таблица 4.2 - Течение поствакцинального периода

Группы привитых		Гладкое течение		Осложненное течение		Уровень значимости, р
		п	%	п	%	
С патологией нервной системы	АКДС (148)	38	93,2*	0	6,8	<0,05
	Инфанрикс (87)	2	94,2 *	5	5,8**	<0,05
	Пентаксим (61)	1	83,6*	0	16,4	<0,05
	Всего (296)	71	91,5	5	8,6	
Группа сравнения	АКДС (45)	9	86,7	6	13,3	<0,05
	Инфанрикс (15)	1	73,3	4	26,7**	<0,05
	Пентаксим (64)	0	93,8	4	6,2	<0,05
	Всего (124)	10	90,4	4	9,6	
Всего (420)	81	90,7	9	9,3		

\*, \*\* - статистически достоверные отличия при вакцинации АКДС, Пентаксимом, Инфанриksom в группе с патологией НС и достоверные различия при вакцинации Инфанриksom в группе с патологией НС и здоровых детей

Несмотря на то, что отмечалась тенденция к меньшей частоте гладкого течения у здоровых детей после АКДС, различия с бесклеточными вакцинами недостоверны.

Дети с патологией НС, привитые Пентаксимом, достоверно чаще имели осложненное течение поствакцинального периода, чем дети из этой же группы, привитые АКДС и Инфанриксом ( $p\chi^2 < 0,05$ ).

При сравнении группы здоровых и с поражением НС, оказалось, что частота осложненного течения после АКДС у здоровых и с поражением НС не различается (F-критерий =0,3), а привитые Инфанриксом здоровые дети достоверно чаще имели осложненное течение поствакцинального периода, чем дети с поражением НС ( $p\chi^2 < 0,05$ , F-критерий =0,02).

При гладком вакцинальном процессе бессимптомное течение (таблица 4.3) в группе с патологией нервной системы отмечалось в 88,2% : после АКДС в 94,9% (131 из 138 ребенка)- достоверно чаще, чем после применения Пентаксима в 68,7% (35 из 51 детей с гладким течением) ( $p\chi^2 < 0,05$ ) и не отличался существенно от Инфанрикса 89,0% (73 из 82). В группе здоровых бессимптомное течение имели 90,9% детей: после введения АКДС - 87,2% (34 из 39 детей), после Инфанрикса - 100,0% (у всех 11 детей группы здоровых). Бессимптомное течение после Пентаксима в группе здоровых было достоверно чаще, чем среди детей с патологией нервной системы (91,7% и 68,7%,  $p\chi^2 < 0,05$ ).

Таким образом, частота бессимптомного течения вакцинального процесса у привитых цельноклеточной вакциной оказалась не меньше, а в группе с поражением НС даже больше по сравнению с бесклеточной вакциной, что свидетельствует о достаточно высокой безопасности АКДС вакцины, в том числе для детей с патологией НС.

Таблица 4.3 - Характеристика гладкого течения поствакцинального периода

Группы детей	Вакцины	Бессимптомное n,%	Нормальные вакцинальные реакции n,%	Уровень значимости ,p
С патологией	АКДС, n= 138	131/94,9*	7/5,1	<0,001
	Инфанрикс, n= 82	73/89,0	9/11	>0,05
НС n=271	Пентаксим, n=51	35 /68,7*	16/31,3	<0,001
Всего	271	239/88,2	32/11,8	
Группа сравнения n=110	АКДС, n= 39	34/87,2**	5/12,8	<0,001
	Инфанрикс, n= 11	11/100,0	0	
	Пентаксим, n=60	55/91,7* ,**	5/8,3	<0,001
Всего	110	100/90,9	10/9,0	
Итого	381	339/88,9	42/11,1	

Нормальные вакцинальные реакции развились в 11,1% - у 42 из 381 привитых с гладким течением поствакцинального периода (таблица 4.4), после АКДС в 6,8% (12 из 177 детей), при введении Инфанрикса в 9,7% (у 9 из 93)( $p=0,25$ , различия недостоверны), после Пентаксима в 18,9% (21 из 111, достоверно чаще ( $p\chi^2<0,001$ )). Клинические выраженные вакцинальные реакции как в группе здоровых, так и с патологией НС развивались достоверно чаще на Пентаксим по сравнению с АКДС ( $p\chi^2<0,001$ ).

Таблица 4.4 - Характеристика гладкого течения поствакцинального периода у детей с различным состоянием здоровья

Число детей с гладким течением вакцинации при введении вакцин	Бессимптомное течение		Нормальные общие реакции		Сильные местные реакции	
	n	%	n	%	n	%
<b>С патологией НС</b>						
АКДС -138	131	94,9	1	0,7*	6	4,3
Инфанрикс -82	73	89,0	8	9,7*	1	1,2
Пентаксим -51	35	68,7**	14	27,4	2	3,9
<b>Всего -271</b>	<b>239</b>	<b>88,2</b>	<b>23</b>	<b>8,5</b>	<b>9</b>	<b>3,3</b>
<b>Группа сравнения</b>						
АКДС -39	34	87,2	2	5,1	3	7,7
Инфанрикс -11	11	100,0	0	0	0	0
Пентаксим - 60	55	91,7**	5	8,3	0	0
<b>Всего -110</b>	<b>100</b>	<b>90,9</b>	<b>7</b>	<b>6,4</b>	<b>3</b>	<b>2,7</b>
<b>Все привитые - 381</b>	<b>339</b>	<b>88,9</b>	<b>30</b>	<b>7,9</b>	<b>12</b>	<b>3,2</b>

\* -  $p\chi^2 < 0,01$  статистически достоверные отличия при вакцинации АКДС, Пентаксимом, Инфанриksom в группе с патологией НС,

\*\* -  $p\chi^2 < 0,001$  статистически достоверные отличия при вакцинации Пентаксимом, в группе с патологией НС и здоровых

Общие вакцинальные реакции в группе сравнения развивались в 6,4 % (7 из 110), у детей с патологией НС в 8,5 % (23 из 271), различия не достоверны ( $p\chi^2 > 0,05$ ) (таблица 4.4). Однако у детей с патологией НС общие вакцинальные реакции после введения Пентаксима развивались достоверно чаще, чем при введении Инфанрикса (у 14 из 51- 27,5% и у 8 из 82 - 9,7%, ( $p\chi^2 < 0,01$ )).

В группе сравнения два ребенка привитые АКДС развили общие нормальные реакции средней силы, проявлявшиеся подъемом температуры до 37,6-37,7<sup>0</sup>С, в

течение первых суток. После введения Пентаксима у 5 детей развились вакцинальные реакции (8,3%): у 3 слабой силы, у 2 - средней силы. Реакции слабой степени выраженности возникали в первые сутки, проявлялись лихорадкой от 37<sup>0</sup>С до 37,3<sup>0</sup>С, которая сохранялась не более 1 суток. Вакцинальные реакции средней силы выражались лихорадкой от 37,6 до 38<sup>0</sup>С, длились не более суток, не сопровождались другими клиническими проявлениями.

В группе с патологией НС после введения АКДС у 1 ребенка была сильная реакция в виде подъема температуры до 39<sup>0</sup>С в первые сутки вакцинации, лихорадка сохранялась 1 день, сопровождалась снижением аппетита, повышенной возбудимостью, после приема жаропонижающего, температура нормализовалась. После введения Инфанрикса у 8 детей (9,8%) отмечались вакцинальные реакции: у 4 детей – слабой силы: у одного из них в виде подъема температуры до 37,3<sup>0</sup>С в течение 1-х суток, других симптомов не было, лечение не проводилось, у 3 детей - увеличение температуры в первые 2 суток максимально до 37,5<sup>0</sup>С со снижением аппетита, лечение также не проводили. Реакции средней силы возникли также у 4 детей: у 2 - в виде лихорадки до 38,<sup>0</sup>С в течение одних суток, беспокойства, плача, у 2 детей - подъем температуры до 37,7<sup>0</sup>С, в течение 3-х дней, без существенных изменений в самочувствии.

После введения Пентаксима нормальные общие реакции диагностированы у 14 из 51(27,5%) детей с патологией НС, что достоверно чаще, чем после Инфанрикса ( $p\chi^2 < 0,05$ ). У 1 ребенка была слабая реакция в виде подъема температуры до 37<sup>0</sup>С в первые сутки вакцинации и раздражительность в эти же сроки. Реакции средней силы развились у 11 детей, из них у 5- однократный подъем температуры до 37,6<sup>0</sup>С-37,8<sup>0</sup>С в первые сутки без других клинических проявлений. Один ребенок лихорадил до 37,9<sup>0</sup>С в 1-е сутки, до 37,5<sup>0</sup>С на вторые, три дня отмечалась сонливость и два дня раздражительность. У одного ребенка лихорадка в 1-ые сутки была до 38,5<sup>0</sup>С, с постепенным снижением до 37,5<sup>0</sup>С на вторые и нормализация температуры к концу 3

суток, в эти же сроки снижение аппетита, сонливость. Двое детей лихорадили двое суток до 38<sup>0</sup>С, в эти же дни сонливость и снижение аппетита. Один ребенок дал однократный подъем температуры в первые сутки до 38,1<sup>0</sup>С, в этот же день сонливость и раздражительность. Один ребенок из одиннадцати лихорадил в первые сутки до 37,8<sup>0</sup>С и три дня отмечалось снижение аппетита. Сильные реакции диагностированы у 2-х детей, у одного –подъем Т до 38,7<sup>0</sup>С на вторые сутки вакцинации, в этот же день сонливость, у второго ребенка -только лихорадка 38,4-38,7<sup>0</sup>С в первые и вторые сутки вакцинации.

Таким образом, как при введении цельноклеточной отечественной коклюшной вакцины, так и при применении бесклеточных, 90,8-89,9 % детей имеют гладкое течение вакцинального процесса, при этом у 93,2- 85,3% - бессимптомное, число нормальных вакцинальных реакций и их структура достоверно не различались, т.е. реактогенность цельноклеточной отечественной вакцины не отличается от бесклеточных. Однако у детей с патологией НС, после Пентаксима частота общих вакцинальных реакций достоверно выше, чем после Инфанрикса ( $p\chi^2 < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют о чрезвычайно низкой реактогенности отечественной цельноклеточной вакцины, идентичной зарубежным бесклеточным препаратам, что позволяет безопасно применять ее для детей с различным состоянием здоровья, в том числе и с патологией НС.

Сильные местные реакции диагностировали согласно МУ 3.3.1.1123-02. 3.3.1, при отеке, гиперемии более 8 см в диаметре в месте введения вакцины. Сильные местные реакции (рисунок 4.1) развились у 12 из 420 (2,8%) привитых, в том числе у 6 из 12 детей (50,0%), отек, уплотнение и гиперемия более 10 см, а у остальных 6 детей размеры местной реакции были от 8 до 10 см. У 7 из 11 детей (63,6%) местные сильные реакции возникали в первые сутки вакцинации, у остальных 4 на 2-3 сутки и сохранялись у 10 детей не более 7 дней, у 1 ребенка, привитого АКДС, уплотнение сохранялось в течение месяца, но размеры составляли 3 см в диаметре. У 1 ребенка

после АКДС развитие местной реакции сопровождалось подъемом температуры до фебрильных цифр в течение 1-2 дней и расценивалась как сильная общая реакция.



Рисунок 4.1 - Сильная местная реакция

Сильные местные реакции достоверно чаще возникали ( $p\chi^2 < 0,05$ ) после АКДС прививки (у 9 из 193 привитых - 4,7%), чем после Инфанрикса (у 1 из 102 детей - 0,98%) или после Пентаксима 2 из 125-1,6% (3 из 227-1,32%) .

Частота сильных местных реакций в группе сравнения - 2,4% (3 из 124 ребенка), и в группе с патологией НС- 3,0% (у 9 из 296 детей) не различалась ( $p\chi^2 > 0,05$ ).

Таким образом, сильные местные реакции достоверно чаще развиваются на введение АКДС, чем на бесклеточные вакцины.

Известно, что кратность введения какого-либо антигена определяет риск развития аллергических реакций (ВНО, 2014). Поэтому была проанализирована частота развития сильных местных реакций в зависимости от кратности введения вакцины. Сильные местные реакции развивались только после 3 вакцинации (у 7 детей) и ревакцинации (у 5 детей). При расчете частоты развития сильных местных



реакций у привитых 3-хкратно и 4-хкратно, оказалось, что различия не достоверны (после третьей прививки – 4,1% у 7 из 169 детей и после четвертой у 2,1% - 5 из 233 детей, F-критерий =0,2). После 1 или 2 введения вакцины сильные местные реакции не развивались. Таким образом, факт третьего и четвертого введения вакцины определяет риск развития сильных местных реакций.

#### Клинический пример сильной местной реакции

Мальчик Р., 2 года 1 месяц, 30.05- ревакцинация 1 АКДС, вечером в месте введения АКДС (правое бедро) - отек. При осмотре - отек от паховой складки, включая колено, гиперемия не яркая, горячая кожа. Диагностирована местная сильная реакция. Из анамнеза жизни известно, что ребенок с патологией НС (задержка психомоторного развития, моторная алалия), прививки ранее переносил хорошо. Проведена терапия местная (гидрокортизоновая мазь, гель троксевазин) и патогенетическая (антигистаминные препараты), симптоматика купирована в течение 4-х дней.

Таким образом, цельноклеточная и бесклеточные коклюшные вакцины не имеют существенных различий в общих проявлениях вакцинального процесса и частоте интеркуррентных инфекций, как у детей группы сравнения, так и с патологией НС, что свидетельствует об их сходной реактогенности. Увеличение частоты местных реакций зависит от кратности введения препарата, после применения цельноклеточных вакцин встречается чаще, что определяет нежелательность применения вакцины АКДС для дальнейших возрастных ревакцинаций.

## ГЛАВА 5. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ ЦЕЛЬНОКЛЕТОЧНЫХ И БЕСКЛЕТОЧНЫХ КОКЛЮШНЫХ ВАКЦИН ПО КЛИНИЧЕСКИМ ПРОЯВЛЕНИЯМ НОРМАЛЬНОГО И ОСЛОЖЕННОГО ВАКЦИНАЛЬНОГО ПРОЦЕССА

Оценка безопасности коклюшных вакцин проведена на основании изучения структуры заболеваний поствакцинального периода, с которыми госпитализировали детей в клиники ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА. За период проводившегося исследования было госпитализировано 294 детей. Из них 255 прививались планово в ЛПУ города различными коклюшными вакцинами и поступили с подозрением на поствакцинальное осложнение или с диагнозом необычная реакция на вакцинацию. К ним были добавлены 39 детей, привитых на базе ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА (глава 4), которые имели доказанные интеркуррентные заболевания по времени совпавшие с вакцинацией.

Из 294 детей - 222(75,7%) были после введения цельноклеточных вакцин: АКДС-165 (56,1%), Бубо-Кок -57(19,4%), и 72(24,5%) ребенка после иммунизации бесклеточными коклюшными вакцинами: Пентаксимом 42 ребенка(14,3%), Инфанриксом -30(10,2%).

После обследования в стационаре диагноз «поствакцинальное осложнение» подтвержден только у 1,1% (3 из 294 детей, все после вакцинации цК вакцинами), у 98,8% (291 ребенок) диагноз был изменен на нормальные вакцинальные реакции у 47 человек (15,9%) или различные заболевания не связанные с вакцинацией – 244 (82,9%) (таблица 5.1). Таким образом, у 82,9% детей заболевание, с которым их госпитализировали, не было вызвано введенной вакциной, имело только временную связь с прививкой.

Таблица 5.1 - Структура заболеваний поствакцинального периода

Привитые вакцинами	Число детей	ПВО	Нормальные общие и местные реакции	Осложненное течение (ИЗ)
Бубо-Кок	57	2/3,5	15/26,3	40/70,2
АКДС	165	1/0,6	27/16,4	137/83,0
<b>Всего цК</b>	<b>224</b>	<b>3/1,4</b>	<b>42/18,7 *</b>	<b>179/79,9**</b>
Инфанрикс	30	0	2/6,7	28/93,3
Пентаксим	42	0	3/7,1	39/92,9
<b>Всего бК</b>	<b>72</b>	<b>0</b>	<b>5/6,9*</b>	<b>67/93,1**</b>
<b>Итого</b>	<b>294</b>	<b>3/1,2</b>	<b>47/15,9</b>	<b>244/82,9</b>

\* -  $p < 0,05$  статистически достоверные отличия при вакцинации бК и цК вакцинами в частоте развития осложненного течения

\*\* -  $p < 0,05$  статистически достоверные отличия при вакцинации бК и цК вакцинами в частоте развития нормальных общих и сильных местных реакций

У 3 из 294 (1,2%) детей, у которых подтвержден диагноз поствакцинальное осложнение, в 2 случаях был диагностирован судорожный синдром, расцененный, как энцефалическая реакция после введения вакцины Бубо-Кок, у 1(0,3%) ребенка гипотензивно - гипореспонсивный синдром после АКДС прививки.

#### Клинические примеры поствакцинальных осложнений

Пример №1. Девочка А., 12 месяцев привита с нарушением графика из-за повторных ОРИ, введены вторая вакцинация Бубо-Кок и ИПВ (инактивированная вакцина против полиомиелита). Через несколько часов после прививки субфебрильная температура, затем подъем температуры до  $39,6^{\circ}\text{C}$ , с отсутствием эффекта от жаропонижающих, на фоне лихорадки фиксация взора, потеря сознания, цианоз, приступ длился около 15-20 минут. Неотложной помощью введены диазепам, метамизол, дексаметазон, госпитализирована. При поступлении осмотрена неврологом, судороги расценены как фебрильные. Лихорадка сохранялась 1 день, катаральных симпто-

мов не было. Из анамнеза жизни известно, что на первую вакцинацию Бубо-Коком подъем температуры до 38<sup>0</sup>С. В окружении все здоровы. В клиническом анализе крови, общем анализе мочи - без патологии. В биохимическом анализе крови уровень кальция, АЛТ в пределах нормы. НСГ - без патологии. На ЭЭГ - склонность к пароксизмальности с акцентом в теменно-затылочных отделах, без эпилептических комплексов. Учитывая клинико-лабораторные данные и данные функционального обследования, подтвержден диагноз энцефалическая реакция как поствакцинальное осложнение, другой причины лихорадки, вызвавшей судороги установлено не было.

Пример № 2. Мальчик П., 7 месяцев получил 3 вакцинацию Бубо-Коком и ОПВ (оральная полиомиелитная вакцина), в 14.30 сделана прививка, в 16.30 этого же дня прерывистое дыхание, подергивание, фиксация взора в одну точку, без реакции на окружающих, после чего заснул, температура до 38,5 С, госпитализирован неотложной помощью в с диагнозом : поствакцинальное осложнение? При поступлении данных за острую респираторную инфекцию нет, осмотрен ЛОР-врачом – патологии не выявлено.

Из анамнеза известно, что ребенок от 2 беременности, протекавшей, со слов, без патологии, роды 2 самостоятельные, из роддома выписан на 5 сутки, грудное вскармливание до 1 месяца. Психомоторное развитие соответствует возрасту. На диспансерном учете не состоит. Аллергических проявлений не было. В клиническом анализе крови, общем анализе мочи - без патологии. В биохимическом анализе крови - уровень кальция, АЛТ в пределах нормы. На НСГ признаков нарушения архитектоники мозга не обнаружено. Однако, на ЭЭГ легкая ирритация коры в лобно-височных отделах, вспышки заостренных волн в теменно-затылочных и задневисочных отделах без типичных эпилептических комплексов. В связи с отсутствием данных за острую инфекцию, которая могла быть причиной лихорадки, развитие приступа судорог при фебрильной температуре, диагноз сформулирован как поствакцинальное осложнение, энцефалическая реакция.

В обоих случаях, не смотря на то, что судороги развились на фоне фебрильной лихорадки, которую связали с вакцинальной реакцией, судорожный синдром имел не типичное течение для фебрильных судорог- в первом случае – длительность 15-20 минут, во втором – приступ протекал как «малый припадок» и закончился сном, т.е. имелся эпилептиформный характер приступов, что заставляет предполагать наличие недиагностированной ранее неврологической патологии. Эпилептиформные приступы не рассматриваются в мире, как поствакцинальное осложнение, в отличие от фебрильных судорог, поэтому в обоих случаях рекомендовано дальнейшее обследование и наблюдение детей у невролога, как угрожаемых по эпилептиформным приступам.

Пример № 3. Девочка М., 3 месяца, получила первое введение АКДС и ИПВ, вечером долго плакала, обмякла, было поверхностное дыхание, акроцианоз, подъем температуры до 38,7<sup>0</sup>С. Госпитализирована, при поступлении субфебрильная температура, данных за ОРИ не получено. Обследована для исключения сердечной патологии, проведено УЗИ сердца, выявлена добавочная хорда левого желудочка, как вариант нормы, пульмонарная регургитация 1 степени, ЭКГ - без особенностей. На НСГ- невыраженное подболобочечное скопление жидкости в теменных областях в связи с чем подозревали врожденные инфекции. Обследована серологически, в ИФА выявлены IgG-к токсоплазме и ЦМВ, расценены, как материнские. Данных за острую инфекционную патологию, эпилепсию не выявлено, поставлен диагноз поствакцинальное осложнение - гипотензивно-гипореспонсивный синдром.

Таким образом, диагноз поствакцинальное осложнение подтвержден у 3 детей (1,0%), госпитализированных после введения цельноклеточных вакцин, что не отличается статистически от 0% среди госпитализированных, привитых бесклеточными вакцинами (F-критерий =0,4).

В структуре окончательных диагнозов у 47 (15,9%) детей диагностированы нормальные вакцинальные реакции, они встречались достоверно чаще (  $p < 0,001$ )

после цельноклеточных коклюшных вакцин -18,9% (42 из 222 детей) по сравнению с бесклеточными - 6,9% (5 из 72). У 22 (7,5%) из 294 детей это были общие нормальные вакцинальные реакции и у 25 из 294 (8,5%) сильные местные реакции (табл.16) . Все 22 случая общих вакцинальных реакций были подтверждены после введения цельноклеточных коклюшных вакцин и ни одной после бесклеточных. После введения Бубо-Кока число госпитализированных с нормальными общими реакциями было достоверно больше - 12 из 57 (21,1 % ), чем после АКДС -6,0% (10 из 165 человек) ( $rS = 0,15$ ,  $p < 0,05$ ). Частота нормальных общих вакцинальных реакций после АКДС у поступивших детей была такая же, как у детей, привитых АКДС под наблюдением ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА, описанная в главе 4.

Из 25 сильных местных реакций, после цельноклеточных вакцин было 20 (в том числе 1 сочетанная с общей нормальной реакцией) и после бесклеточных вакцин 5 случаев. Частота местных реакций от числа госпитализированных привитых цельноклеточными вакцинами - 9,0% (20 из 222), бесклеточными - 6,9% ( 5 из 72), различия не достоверны ( $p\chi^2 > 0,05$ ,  $p = 0,4$ ) (таблица 5.2).

Таблица 5.2 - Частота общих и сильных местных вакцинальных реакций у детей, госпитализированных после введения цК и бК вакцин

Число детей	Нормальные вакцинальные реакции (n=47)			Уровень значимости, p
	Общие, n,%	Сильные местные, n,%	Сочетанные (общие + местные) n,%	
цК, n=222	22*/9,9	19/8,5	1/0,5	<0,05
бК, n=72	0*	5/6,9	0	<0,05
Всего 294	22/7,5	24/8,2	1/0,3	

\* – статистически достоверные различия между группами

В главе 4 подчеркивалось, что развитие сильных местных реакций ассоциировано с кратностью введения вакцины. Аналогичная зависимость подтверждена и в группе госпитализированных с заболеваниями в поствакцинальном периоде: из 20 детей с подтвержденным диагнозом «сильная местная реакция» 16 поступили в поствакцинальном периоде после ревакцинации цК вакцин и после применения бК вакцин все 5 сильных местных реакций отмечались у детей после ревакцинации (таблица 5.3). Сильные местные реакции после первых трех прививок цельноклеточными вакцинами диагностированы у 4 из 161 поступившего (2,5%), что достоверно реже, чем у поступивших после ревакцинации (16 из 61 ребенка -26,2%), ( $p\chi^2 < 0,05$ ). Так же у привитых бесклеточными вакцинами, соответственно - у 5 из 30 детей (16,7%) после ревакцинации, и ни одного ребенка из 42 детей, получивших от одной до трех прививок ( $p\chi^2 < 0,05$ ).

Таким образом, сильные местные реакции достоверно чаще развивались на ревакцинацию вне зависимости от типа вакцины, но на цельноклеточную в 1,5 раза чаще, чем на бесклеточные коклюшные вакцины.

Таблица 5.3 - Частота сильных местных реакций у госпитализированных детей в зависимости от кратности вакцинации

Число введений вакцины	Цельноклеточные вакцины		Бесклеточные вакцины		Уровень значимости, р
	Число детей, n	Сильные реакции, n/ %	Число привитых, n	Сильные реакции, n/ %	
1-3	161	4/2,5*	42	0/0**	<0,05
Pv1 (4)	61	16/26,2*	30	5/16,7**	<0,05
Всего	222	20/9,0	72	5	

\* - статистически достоверные отличия в частоте развития сильных местных реакций после первых 3-х прививок и ревакцинации при вакцинации цельноклеточными коклюшными вакцинами

\*\* - статистически достоверные отличия в частоте развития сильных местных реакций после первых 3-х прививок и ревакцинации при вакцинации бесклеточными коклюшными вакцинами

Одним из возможных механизмов развития сильных местных реакций считается местное аллергическое воспаление на адъювант, поэтому не исключена роль исходной аллергической предрасположенности. Анализ данных анамнеза показал, что среди 294 госпитализированных детей имели аллергические проявления в анамнезе 37, из них у 12 развились сильные местные реакции (32,0%) , при этом у 257 человек без аллергических проявлений сильные местные реакции отмечены у 13 (5,0%) детей. Различия достоверны ( $p < 0,001$ ) (таблица 5.4).

Таким образом, сильные местные реакции в 6 раз чаще развивались у детей с аллергическими проявлениями в анамнезе ( $p\chi^2 < 0,05$ ).

Таблица 5.4 –Аллергические проявления в анамнезе у детей с сильными местными реакциями

Группы детей	Сильная местная реакция ,n /%	Уровень значимости, p
Аллергопатология , n=37	12*/32,0	<0,001
Без аллергопатологии , n= 257	13*/5,0	<0,001
Всего, n=294	25	

\* – статистически достоверные различия между группами

Частота интеркуррентных заболеваний (т.н. осложненного течения вакцинального процесса) была одинаковой после применения различных



бесклеточных вакцин (Пентаксим, Инфанрикс) и цельноклеточных (АКДС, Бубо-Кок), поэтому в этой главе сравнивались цельноклеточные и бесклеточные вакцины без разбивки на отдельные препараты.

В качестве окончательного диагноза интеркуррентные заболевания диагностированы у 244 из 294 детей, в том числе у 177 из 222 (79,7%) привитых цельноклеточными и у 67 из 72 (93,0%), привитых бесклеточными коклюшными вакцинами. В структуре заболеваний, с которыми госпитализировали детей после бесклеточных коклюшных вакцин, интеркуррентные инфекции подтверждались достоверно чаще, но при этом достоверно реже подтверждался диагноз нормальных общих реакций, а поствакцинальных осложнений не было вовсе ( $p\chi^2 < 0,05$ ).

В структуре интеркуррентных заболеваний (таблица 5.5) преобладали острые респираторные инфекции - у 173 детей из 244 (70,9%), в том числе у 35 детей из 173 (20,2%) они протекали с фебрильными судорогами. Острые кишечные инфекции диагностировались у 20 детей из 244 (8,2%), в том числе ОКИ с фебрильными судорогами - у 3 детей (15,0%). Возникновение судорог являлось основной причиной госпитализации.

У 19 поступивших детей диагностирован миалгический синдром (7,8%).

Другие интеркуррентные заболеваний включали: инфекция мочевыводящих путей - у 12 детей (4,9%) (у 9 после цельноклеточных вакцин и у 3 после бесклеточных вакцин); декомпенсация перинатального поражения ЦНС - у 11 (4,5% - у 9 (5,1%) после цельноклеточных вакцин и у 2 (2,9%) после бесклеточных вакцин); эпилепсия у 5 детей (2,0% только у привитых цельноклеточными вакцинами); прочее - 4 (1,6% -нейроинфекции, тонкокишечная непроходимость, аффективно-респираторный приступ) (таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Структура интеркуррентных заболеваний у детей, госпитализированных в поствакцинальном периоде

Диагнозы	Число детей с ИЗ, привитых цК		Число детей с ИЗ, привитых бК		Всего с ИЗ	
	n	%	n	%	n	%
ОРИ	92	51,9	46	68,6	138	56,5
ОРИ + ФС	26	14,7	9	13,4	35	14,3
Миалгический синдром	18	10,2*	1	1,5*	19	7,8
Оки	12	6,8	5	7,5	17	6,9
Оки + ФС	3	1,7	0	0	3	1,2
ИМВП	9	5,1	3	4,5	12	4,9
Декомпенсация ПЭП	9	5,1	2	2,9	11	4,5
Эпилепсия	5	2,8	0	0	5	2,0
Прочее	3	1,7	1	1,5	4	1,6
Всего ИЗ	177		67		244	

\* $p < 0,05$ , статистически достоверные различия между группами

Наиболее частым интеркуррентным заболеванием явились острые респираторные инфекции диагностированные после вакцинации цельноклеточными вакцинами у 118 из 222 детей (53,1%), и после бесклеточных вакцин у 55 из 72 (76,4%); в том числе с фебрильными судорогами у 26 детей (14,7%) после цК вакцин и у 9 (13,4%) после бК вакцин.

Частота развития острых респираторных инфекций с фебрильными судорогами не зависела от типа коклюшной вакцины ( $p\chi^2 > 0,05$ )., что подтверждает высказанное ранее положение о безопасности отечественных цельноклеточных

вакцин и роли исходной индивидуальной предрасположенности детей к развитию судорог при лихорадке.

Действительно, среди 173 детей с ОРИ имели в анамнезе указания на патологию НС- 36 (20,8%) и у 17 из них (47,2%) развились фебрильные судороги при ОРИ, соответственно из 120 детей без патологии НС заболели ОРИ с фебрильными судорогами 18 детей (15%) (таблица 5.6). Таким образом, дети с патологией НС в 3 раза чаще развивали судороги при ОРИ в поствакцинальном периоде ( $p\chi^2 < 0,05$ ).

Таблица 5.6- Частота неврологической патологии в анамнезе у детей с ОРИ с фебрильными судорогами

Группы детей	Дети с патологией НС , n/ %	Здоровые	Всего	Уровень значимости, p
ОРИ с судорогами	17 /48,5*	18	35	<0,05
ОРИ без судорог	36/26,0*	102	138	<0,05
Всего	53	120	173	

\* - статистически достоверные различия между группами

Следует отметить и тот факт, что у 4 из 26 детей (15,4%) с диагнозом ОРИ с фебрильными судорогами, привитых цельноклеточными коклюшными вакцинами ранее были фебрильные судороги в анамнезе.

Клинические примеры острого респираторного заболевания с фебрильными судорогами.

Пример1. Девочка Г, 1 год 1 месяц, поступила с диагнозом острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная, с жалобами на судороги клонического характера, кратковременные с потерей сознания на несколько секунд,

слюноотделением на фоне фебрильной лихорадки 38,9°C.

Из анамнеза болезни известно, что 25. 11 утром привита 2 вакцинация Пентаксимом, в течение дня была беспокойна, капризна. К вечеру подъем температуры до 37,3<sup>0</sup>.С, около 23 часов на фоне температуры тела 38,9<sup>0</sup>С отмечался кратковременный приступ судорог с остановкой дыхания и тоническим напряжением конечностей. Прошел самостоятельно. Вызвана скорая медицинская помощь, госпитализирована. При поступлении отмечены катаральные явления в виде острого ринита, гиперемии зева.

Из анамнеза жизни известно, что ребенок от 1 беременности на фоне угрозы прерывания, роды срочные на 38 неделе, низкие весоростовые показатели при рождении (2690/49), затяжная желтуха новорожденных. На НСГ с 1 месяца жизни признаки вентрикулоделатации, в динамике с улучшением. Отмечались темповые задержки развития.

При поступлении общее состояние средней тяжести. Не лихорадит (введена литическая смесь скорой медицинской помощью). Менингеальные симптомы отрицательные. Кожные покровы и видимые слизистые чистые. Тургор кожи нормальный. Зев гиперемирован, слизистое отделяемое по задней стенке глотки. Миндалины не увеличены, налетов нет. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны, эластичны. Пульс, 120 ударов в минуту. Перкуторно границы сердца не расширены. Тоны сердца ясные, ритмичные. Носовое дыхание свободное. Дыхание жесткое. Хрипы не выслушиваются. Выдох не удлинен. Перкуторно без укорочения тона. Живот мягкий, безболезненный. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Печень, селезенка не увеличены. Стул регулярный, оформленный, без примесей. Диурез сохранен. Диагностировано ОРИ, осмотрена Лор-врачом, подтвержден острый ринофарингит.

Проведено лабораторное обследование: в клиническом анализе крови при поступлении признаки воспаления – нейтрофилез со сдвигом влево,. В общем

анализе мочи без патологии. Проведены дополнительные исследования:

На ЭЭГ - очагов, пароксизмов, типичных эпикомплексов нет. На НСГ - венрикулодилатация правого бокового желудочка - лентикюлостриарная васкулопатия справа.

Девочка осмотрена неврологом, основной диагноз: фебрильные судороги. Окончательный диагноз: Острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненной этиологии, осложнившаяся фебрильными судорогами, Сопутствующий диагноз: синдром мышечной гипотонии.

Заключение: Учитывая совокупность полученных данных (явления острого ринофарингита со дня прививки с развитием судорожного приступа на фоне фебрильной лихорадки, острые воспалительные изменения в крови, отсутствие эпиактивности на ЭЭГ) данное заболевание расценено как не связанное с проведенной прививкой, как интеркуррентная инфекция в поствакцинальном периоде.

Пример 2. Мальчик Д., 1 год 9 месяцев, проведена ревакцинация АКДС. Прививка сделана в 11-20, к 17-00 подъем температуры до 39,0°C. На следующий день утром температура - 39,2 °С, эпизод тонико-клонических судорог с потерей сознания, приступ длился около 3 мин. Из анамнеза известно, что ребенок часто длительно болеющий, наблюдается неврологом с диагнозом перинатальное поражение ЦНС. Госпитализирован, в стационаре температура сохранялась в течение 3-х дней 37'8-38°C (всего 5 суток со дня прививки), выраженный катаральный синдром. Лор-врачом, диагностирован острый ринофарингит. В клиническом анализе крови лейкопения, относительный лимфоцитоз. В общем анализе мочи без патологии, в биохимическом анализе крови - АЛТ, АСТ, глюкоза, кальций общий и ионизированный в пределах нормы. Ребенок осмотрен неврологом - фебрильные судороги. НА ЭЭГ без эпикомплексов. Заключение - ребенок в поствакцинальном периоде переносит ОРИ с фебрильными судорогами.

Острые кишечные инфекции были третьими по частоте в структуре интеркуррентных заболеваний и диагностированы после цельноклеточных вакцин у 12 из 177 детей (6,8 %) и после бесклеточных у 5 из 67 (7,5%) (таблица 5.5). Не было достоверных различий при развитии ОКИ с фебрильными судорогами после цК и бК вакцин не отмечено ( $p\chi^2 > 0,05$ ).

Среди госпитализированных в поствакцинальном периоде детей у 7,8% (19 из 244) был диагностирован миалгический синдром: из них у 18 детей из 177 (10,2%) привитых цельноклеточными вакцинами и у 1 ребенка из 67 (-1,5%) после бесклеточных коклюшных вакцин ( $p\chi^2 < 0,05$ ). Как и сильные местные реакции частота этого синдрома была выше после ревакцинации - у привитых цельноклеточными вакцинами в 12 из 61 случая среди госпитализированного после ревакцинации - 19,7%, по сравнению с 6 из 161 - 3,7%, поступивших после 1-3 прививки, ( $p\chi^2 < 0,05$ ) (таблица 5.7).

Миалгический синдром не рассматривается в настоящее время как поствакцинальная патология. В тоже время, частота развития миалгического синдрома, и то, что у 6 из 19 детей он сопровождал местную реакцию, а также достоверно чаще развивался после ревакцинации, как и местные сильные реакции, свидетельствует о возможной связи данной патологии с вакциной: в частности, с реакцией на адьювант, формирующейся при повторном введении препаратов, а не с программными ошибками (техникой введения). Это определяет необходимость его регистрации в структуре вакцинальной патологии.

Таблица 5.7 - Частота развития миалгического синдрома в зависимости от кратности вакцинации

Кратность вакцинации	цК		бК		Уровень значимости, р
	Кол-во привитых	Миалгический синдром, n/ %	Кол-во привитых	Миалгический синдром, n/ %	
1-3	161	6/3,7*	42	1/ 2,4	<0,05
Pv1	61	12/ 19,7*	30	0	<0,05
Всего	222	18/8,1**	72	1/1,4**	<0,05

\*, \*\* - статистически достоверные различия между группами

Клинический пример миалгического синдрома.

Мальчик Р, 2 года 7 месяцев получил ревакцинацию АКДС, к вечеру отказ вставать на ноги, хромота, не лихорадит. Ребенок госпитализирован в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА с диагнозом поствакцинальное осложнение. Острый вялый парез?

Из анамнеза известно, что переносил прививки хорошо. Наблюдался неврологом (гипоксия в родах). Аллергопатологии не отмечалось. При осмотре на отделении – хромота на правую ногу (туда же сделана прививка). Движение в суставах в полном объеме. Инфильтрат в месте инъекции до 1,5см, безболезненный. Осмотрен неврологом, выполнена ЭНМГ, данных за острый вялый парез нет. На отделении получал НПВС с положительным эффектом, в течение суток симптоматика купирована.

Таким образом, анализ структуры заболеваний у госпитализированных детей в поствакцинальном периоде подтверждает, что ведущими являются заболевания, не связанные с вакцинами. Среди патологии, связанной с вакцинами обращает на себя внимание частота местных реакций и миалгического синдрома после

ревакцинирующих введений, для цельноклеточных вакцин более значимая, чем для бесклеточных. Миалгический синдром требует дальнейшего наблюдения и изучения, как состояние, видимо, обусловленное вакцинами. В тоже время существенного различия в безопасности цельноклеточных и бесклеточных вакцин не выявлено, также как в их влиянии на развитие судорожного синдрома при интеркуррентных инфекциях.



## ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА СПОСОБА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ПОБОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ В ВИДЕ СИЛЬНЫХ МЕСТНЫХ РЕАКЦИЙ И СУДОРОЖНОГО СИНДРОМА

Проведенный анализ показал, что в структуре заболеваний, с которыми госпитализируют детей в поствакцинальном периоде и которые в соответствии с вновь утвержденными методическими рекомендациями МЗ РФ, Росздравнадзора и Роспотребнадзора (Рекомендации Минздрава РФ 12.04.2019) рекомендовано называть побочные проявления поствакцинального периода, преобладают ОРИ, причем достаточно часто протекающие с судорожным синдромом и местные сильные реакции. Учитывая выявленные ассоциации сильных местных реакций с аллергическими проявлениями в анамнезе, а фебрильных судорог с предшествующей патологией НС, с целью прогноза вероятности развития этих состояний в поствакцинальном периоде были разработаны математико-статистические модели.

Признаки, включенные в модель для прогноза развития судорожного синдрома, представлены в таблице 6.1. Точность дискриминации для судорожного синдрома составляет 94,8%. Частичная лямбда Уилкса показывает, что переменная – «судороги в анамнезе» дает вклад больше всех, а «перинатальное поражение ЦНС» - вторая переменная по значению факторов для развития судорог при интеркуррентных заболеваниях в поствакцинальном периоде, третий фактор – «кратности вакцинации». Подставляя в полученное уравнение значение признаков конкретного ребенка, рассчитывается вероятность развития судорожного синдрома. Если рассчитанное  $ЛДФ1 > ЛДФ2$ , то у данного ребенка вероятность развития судорожного синдрома низкая, если значение  $ЛДФ2 > ЛДФ1$ , риск развития судорожного синдрома в поствакцинальном периоде высок.

Модель имеет вид:

$$\text{ЛДФ1} = -24,83 + 31,73 * X1 + 6,04 * X2 + 6,8 * X3;$$

$$\text{ЛДФ2} = -50,7 + 45,86 * X1 + 8,9 * X2 + 7,6 * X3$$

Таблица 6.1 - Модель для прогноза развития судорожного синдрома

Фактор	Код	Коэффициент модели		Уровень значимости, p	
		G1	G2		
Судороги в анамнезе	Да -1	X1	31,73	45,86	<0,001
	Нет - 0				
ППЦНС	Да -1	X2	6,04	8,9	<0,001
	Нет - 0				
Вакцина по счету	(1-2) -0	X3	6,8	7,6	<0,01
	(3-4) -1				
Константа, B0			-24,83	-50,68	<0,001

Для прогноза развития сильных местных реакций в модель, включены признаки, представленные в таблице 6.2. Точность дискриминации для сильных местных реакций составляют 93,5%. Частичная лямбда Уилкса показывает, что переменная «возраст ребенка» дает вклад больше всех, «наличие аллергопатологии в анамнезе» - вторая по значению вклада, «кратность введения вакцины» - третий фактор, «миалгический синдром ранее» - четвертый.

Таблица 6.2 - Модель для прогноза развития сильных местных реакций в поствакцинальном периоде

Фактор	Код		Коэффициент		Уровень значимости, p
			модели		
			G1	G2	
Возраст, месяцы		X1	-0,08	0,12	<0,001
Аллергопатология	Да -1 Нет - 0	X2	11,9	16,5	<0,001
Вакцина по счету	(1-3)-0, (4)-1	X3	7,1	5,0	<0,01
Миалгический синдром	Да -1 Нет - 0	X4	0,03	-0,11	<0,01
Константа, B0			-10,4	-19,9	<0,001

Модель имеет вид:

$$\text{ЛДФ1} = -10,4 - 0,8 * X1 + 11,9 * X2 + 7,1 * X3 + 0,03 * X4;$$

$$\text{ЛДФ2} = -19,9 + 0,12 * X1 + 16,5 * X2 + 5,0 * X3 - 0,11 * X4$$

Подставляя в уравнение значение признаков, выявленных у конкретного ребенка, рассчитывается вероятность развития сильных местных реакций у ребенка. Если рассчитанное ЛДФ1 > ЛДФ2, то у данного ребенка вероятность развития сильной местной реакции низка, если же значение ЛДФ2 > ЛДФ1, риск развития сильной местной реакции в поствакцинальном периоде высок.

Полученные модели не требуют затрат на дополнительные обследования перед прививкой, апробированы и оказались удобными в реализации.

## ГЛАВА 7. ИММУНОГЕННОСТЬ ЦЕЛЬНОКЛЕТОЧНЫХ И БЕСКЛЕТОЧНЫХ КОКЛЮШНЫХ ВАКЦИН ПО ДЛИТЕЛЬНОСТИ СОХРАНЕНИЯ ЗАЩИТНЫХ ТИТРОВ СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ ПОСЛЕ ЗАКОНЧЕННОЙ ВАКЦИНАЦИИ

Оценка специфического антителообразования к коклюшу проведена у 147 из 420 привитых детей, (53 ребенка -36,0% имели патологию НС, 94 - 64,0% -были из группы сравнения), 82 (55,8%) -- привиты цельноклеточными вакцинами, 65 (44,2%) – бесклеточными вакцинами.

Согласно МР 3.1.2.0072-13 с целью определения защитного титра антител серологическое исследование проводят через 1,5 месяца после третьей вакцинации или ревакцинации с использованием реакции агглютинации (РА) при иммунизации цельноклеточной коклюшной вакциной и ИФА с определением антител класса G к коклюшному токсину (РТ) и/или филоментозному гемагглютинину (ФНА) - при иммунизации бесклеточной вакциной.

Дети, привитые цК вакцинами были обследованы методом микроРА –126 исследований, привитые бК вакцинами- методом ИФА- 102 исследования.

В течение 1 года после ревакцинации, обследовано 114 детей: методом микро РА 58 детей, привитых цК вакциной и 56, привитых бК вакциной-методом ИФА. В группе привитых цК вакцинами у 17 из 59 детей (28,9%) не выявлено защитных уровней антител, и у 15 из 56 (26,7%), привитых бК вакцинами также не было защитных титров антител ( $p\chi^2 > 0,05$ ) (таблица 7.1). Таким образом, после законченного комплекса прививок как цельноклеточной, так и бесклеточной вакциной защищено не более 70% детей, что соответствует данным литературы по эффективности коклюшных вакцин (Plotkin S.A., 2017). Цельноклеточная вакцина оказалась не более эффективной, чем бесклеточные, что отличается от общепринятого мнения. Дети с патологией НС в 3 раза чаще группы сравнения не

имели защитных титров антител (50,0% и 16,2% соответственно), что было достоверно для обеих вакцин (50,0% по сравнению с 14,7% после цК, и 50,0% и 17,5% соответственно после бК) (табл. 24).

Таблица 7.1 - Число детей с незащитными и с защитными титрами в зависимости от типа вакцины в течение 1 года после ревакцинации

Группы детей	Число детей с незащитными титрами n/%	Число детей с защитными титрами n/%	Уровень значимости , p
С патологией НС			
цК -24	12/50,0*	12/50,0	<0,05
бК -16	8/50,0**	8/ 50,0	<0,05
Всего группа с патологией НС - 40	20/50,0	20/50,0	
Группа сравнения			
цК - 34	5/14,7*	29/85,3	<0,05
бК -40	7/17,5**	33/82,5	<0,05
Всего группа сравнения -74	12/16,2	62/83,8	
Всего	32/28,0	82/72,0	

\*, \*\* - статистически достоверные различия между группами

Для оценки длительности сохранения специфических антител, проведено изучение числа детей с незащитными титрами в течение 3-х лет после ревакцинации . На 2 году после ревакцинации обследован 61 ребенок, из них привитых бК вакцинами-25 и цК вакцинами-36 детей. В группе, привитых цК дети в 1,9 раз чаще не имели защитных титров антител ( 11 из 36 детей -30,5%),по сравнению с бК (4 из

25 привитых -16,0%), различия недостоверны,  $p\chi^2 > 0,05$ , рисунок 7.1). В группе с патологией НС сохранялась выявленная особенность – число лиц с незащитными титрами было в 2 раза больше, чем в группе сравнения (44,4% - 8 из 18, в группе с патологией НС и 20,0% - 2 из 10 детей в группе сравнения,  $p\chi^2 < 0,05$ ). Таким образом, на втором году после проведения вакцинации начинают утрачивать защитные титры антител те, кто их выработал. Эта тенденция продолжается и в последующие годы.

В группе с патологией НС сохранялась особенность выявленная на первом году после законченной вакцинации – число лиц с незащитными титрами было в 2 раза больше, чем в группе сравнения (44,4% - 8 из 18, в группе с патологией НС и 20,0% - 2 из 10 детей в группе сравнения,  $p\chi^2 < 0,05$ ). Таким образом, на втором году после проведения вакцинации начинают утрачивать защитные титры антител часть из тех, кто их выработал. Эта тенденция продолжается и в последующие годы.

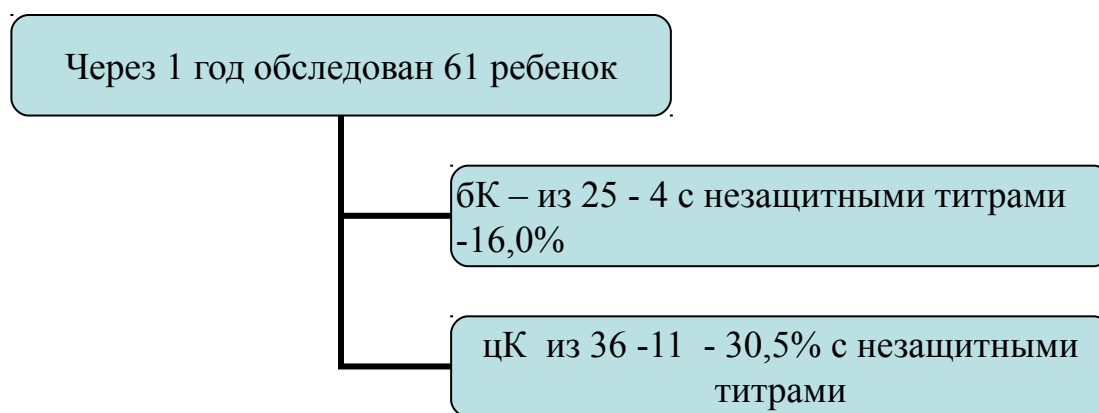


Рисунок 7. 1 -Число детей с защитными титрами на 2-м году ревакцинации

Такая же тенденция сохранялась на 3 году после ревакцинации. Обследовано 28 детей, из них привитых бК вакцинами- 10 детей и привитых цК вакцинами-18 . Из 10 детей, привитых бК -не имели защитных титров антител - 2(20,0%), из 18 детей привитых цК- 7 (38,9%) были не защищены (рисунок 7.2).

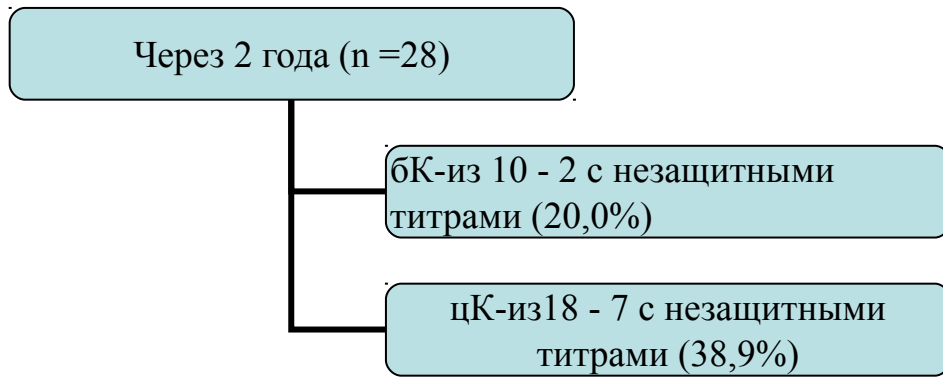


Рисунок 7.2 - Число детей с защитными титрами на 3-м году после ревакцинации

Через 3 года после ревакцинации было обследовано 25 детей привитых бК вакцинами-11, привитых цК -14 детей. Среди привитых цК вакцинами 7 из 14(50,0%) не имели защитных титров антител, после бК вакцин 5 из 11(45,4 % привитых). Через 3 года после проведенной ревакцинации половина обследованных оказалась незащищена и различий в зависимости от применяемой вакцины не было ( $p\chi^2 > 0,05$ ).

Таким образом, уже в течение первого года после первичного комплекса прививок практически треть детей не защищена, через 3 года - половина ранее привитых.

Дети с патологией НС достоверно чаще имели незащитный уровень антител после законченного комплекса прививок. При этом, не было достоверных различий в числе детей с незащитными титрами при применении цК и бК вакцин через 3 года после проведенной ревакцинации в этой группе. Подобная особенность антителообразования у детей с патологией НС отмечалась ранее при введении других вакцин (дифтерийного анатоксина, коревой, паротитной (Харит С.М., 2002)). При сравнении бесклеточных и цельноклеточных вакцин по сохранности защитных антител в течение 3-х лет не было выявлено достоверных различий.

Цельноклеточная вакцина не более иммуногена, чем бесклеточные и привитые любым типом вакцин должны иметь возрастные ревакцинации против коклюша.

Таким образом, цельноклеточная и бесклеточная вакцины имеют сходную иммуногенность и одинаковые темпы утраты защитных титров антител, что определяет необходимость возрастных ревакцинаций против коклюша для всех детей, вне зависимости от ранее полученной вакцины, особенно это необходимо детям с патологией нервной системы.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Начиная с 2011 года, во всем мире отмечается подъем заболеваемости коклюшем (Бабаченко И.В., 2014; Skerry C., 2017; CDC.MMWR, 2018; Бабаченко И.В., 2019). Это связывают с изменением системы диагностики (Керке R.,2014; Faulkner A., 2016; Нестерова Ю.В., 2019), снижением уровня привитости, изменением свойств циркулирующего микроорганизма (Kilgore P.E.,2016), быстрой утратой иммунитета после первичной иммунизации (The Pink Book.,2015).

Последний фактор считают основным в развитии заболеваний у детей школьного, подросткового возраста, взрослых, которые утратив защиту, начинают болеть преимущественно атипичными, легкими, плохо диагностируемыми формами инфекции и становятся источником инфекции для детей раннего возраста (Fulton T.R.,2016; Wiley K.E.,2013). В РФ по официальным данным в структуре заболевших коклюшем, подростки и взрослые составляют менее 5% (Государственный доклад, 2019).

Одной из важных мер, снижающих заболеваемость детей до 1 года, по мнению ВОЗ, являются возрастные ревакцинации (Amirthalingam G., 2016; Kilgore P.E.,2016; WHO,2018). Однако для их проведения не рекомендуется цельноклеточная вакцина из-за боязни осложнений. Решая вопрос о ревакцинациях, ВОЗ считает их необходимыми в регионах, в которых используется для первичной иммунизации бесклеточная вакцина и не обязательными в регионах, применяющих цельноклеточную вакцину, не только из-за более высокой ее реактогенности (WHO, 2018; CDC, 2019), но и из-за того, что цельноклеточную вакцину считают более иммуногенной, формирующей более длительный ответ после первичного комплекса прививок (Nieves D.J., 2016; Nguyen V.T.N., 2018). Стран, в которых для первичной иммунизации применяют цельноклеточную вакцину, а для возрастных ревакцинаций бесклеточную, в настоящее время, нет. В календаре прививок нашей страны для

первичного комплекса прививок против коклюша (вакцинации и ревакцинации) сегодня применяют как цельноклеточную, так и бесклеточную вакцины (для разных групп детей (Приказ МЗ N125н, 2019)). Поэтому для решения вопроса о введении возрастных ревакцинаций в наш календарь прививок, следует оценить, как часто болеют коклюшем дети старшего возраста, ранее привитые; кому проводить ревакцинации – ранее привитым бесклеточной вакциной или привитым любыми вакцинами. Все сказанное определило цель и задачи работы - изучить болеют ли коклюшем ранее привитые школьники и нужно ли введение возрастных ревакцинаций всем ранее привитым, вне зависимости от применявшейся первично вакцины.

Результаты исследования базируются на верификации коклюшной инфекции в группе 126 детей с кашлем более 2-х недель, а также на оценке реактогенности, безопасности и иммуногенности коклюшных вакцин, изученных в общей сложности при наблюдении за 714 детьми.

При обследовании 126 детей в возрасте от 6 до 17 лет, направленных в стационар с различными диагнозами, но имевшими кашель более 2-х недель без клиники ОРВИ, оказалось, что практически в трети случаев диагностируется коклюш. Высокая частота коклюша у детей этого возраста соответствует международным данным (Bolotin S., 2015; Mbayei S.A., 2018). Заболевание протекало в среднетяжелой степени тяжести достоверно чаще – в 69,8%, чем при других заболеваниях с длительным кашлем - 39,8 % ( $p\chi^2 < 0,05$ ). Таким образом течение коклюша у ранее привитых нельзя однозначно характеризовать, как легкое и атипичное, как это принято считать, причем выявлена была корреляция между частотой развития среднетяжелой степени тяжести заболевания и давностью проведенной вакцинации (через 4-7 лет - среднетяжелая форма у 56,0%, через 8-14 лет - у 88,9%, ( $r S = 0,39$ ,  $p < 0,05$ )).

Основными клиническими симптомами коклюша, определявшими степень тяжести заболевания, являлись частота приступов кашля более 10 раз в сутки (51,2 % при коклюше и 16,8% при других заболеваниях с синдромом длительного кашля) и рвота после кашля (53,5 % при коклюше и 16,8%- другие заболевания с синдромом длительного кашля). У детей с подтвержденным диагнозом коклюш указанная симптоматика встречалась достоверно чаще, чем при других заболеваниях с длительным кашлем ( $p\chi^2 < 0,05$ ), в тоже время, не отмечалось лихорадки, что также типично для течения коклюша. Подъем температуры наблюдался только при микст-инфекциях. Такое клиническое течение коклюша у ранее привитых с развитием среднетяжелых форм описано и некоторыми другими исследователями (Попова О.П., 2017).

Все дети, заболевшие коклюшем, ранее были привиты цельноклеточной коклюшной вакциной и получили 3 введения или 4 введения (полный комплекс), однако наличие ревакцинации (4 введения) не повлияло на частоту развития коклюша ( $p\chi^2 > 0,05$ ). По полученным результатам эффективность 3 и 4 введений коклюша оказалась сравнимой. Это соответствует данным ВОЗ о сравнимой эффективности схемы из 3 вакцинаций (когда 3 введение проводится в 12-15 месяцев с интервалом 6 месяцев и более - после 2 прививки), с графиком из 4 введений (3 прививки на первом году и ревакцинация на 2 году жизни) (WHO, 2015).

Таким образом, коклюш у детей школьного возраста и подростков ранее привитых, в нашей стране является такой же проблемой, как и в других странах мира, но для понимания его распространенности необходимо повсеместное внедрение ПЦР диагностики (Plotkin S.A., 2017; Moore A., 2017; WHO, 2018). Как показал проведенный анализ, обследование ПЦР методом должно осуществляться не позднее 3 недели от начала кашля, т.к. эффективность его существенно снижается на более поздних сроках обследования. Выявлена средней силы обратная корреляция между сроком обследования от начала кашля и эффективностью ПЦР-диагностики

( $r S = -0,54, p < 0,05$ ): до 3 недели кашля частота подтверждения коклюша - 93,33% , после 3 недели- 6,7%. На эффективность метода не оказывает влияние прием антибиотиков, хотя в литературе встречаются данные, что прием антибиотиков может привести к ложноотрицательному результату (Медицинские рекомендации 3.1.2.0072-13, 2013). Для диагностики коклюша на поздних этапах, после 3 недели кашля, может успешно применяться серологическое исследование, даже однократное, так как постпрививочные антитела угасают после комплекса прививок достаточно быстро, как показало дальнейшее исследование иммунитета у привитых (глава 7). Поэтому выявление высоких титров антител к коклюшу у детей старше 6 лет с длительным кашлем является практически достоверным признаком переносимого заболевания. Проведенный анализ показал, что дети, ранее привитые цельноклеточной вакциной, заболевают коклюшем, следовательно, являются распространителями инфекции в популяции, источником заболевания для младших, еще не привитых детей. Это определяет и важность возрастных ревакцинаций против коклюша в нашей стране, как и в других странах (Zycinska K., 2017; EUCDC, 2018).

Учитывая, что при реализации отечественного календаря прививок используются цельноклеточные и бесклеточные вакцины проведено сравнительное изучение их реактогенности, безопасности и эффективности, Традиционно цельноклеточные коклюшные вакцины, считают одними из наиболее реактогенных вакцинных препаратов в мире (WHO, 2015; Plotkin S.A., 2017; CDC, 2017). По данным литературы приблизительно у половины привитых цельноклеточной вакциной наблюдают подъем температуры до фебрильных цифр и у 1% привитых - до 40,5°C с интоксикационным синдромом, причем частота реакций возрастает с кратностью вакцинации (WHO, 2014). Местные реакции в виде покраснения, отека и болезненности до 2-5 см в диаметре развиваются в пять раз чаще после цельноклеточных коклюшных вакцин, чем после введения только дифтерийного и

столбнячного антигенов (АДС, АДСм); их частота увеличивается с каждой последующей вакцинацией (Le Saux N.,2003). Осложнения на цельноклеточную вакцину в виде синдрома пронзительного крика или фебрильных судорог описывают в четыре раза чаще, чем после анатоксинов (преимущественно после первой прививки), гипотензивно - гипореспансивный синдром (в течение 12 часов после прививки) - с частотой 6 на 10 000 доз (Matthias J., 2016).

Проведенный в работе сравнительный анализ реактогенности цельноклеточной отечественной и бесклеточных вакцин показал, что 91,7-89,9% привитых имели гладкое течение вакцинального процесса, при этом в 93,2- 85,3% - бессимптомное, т.е. реактогенность цельноклеточной отечественной вакцины не отличалась от используемых бесклеточных вакцин. У здоровых детей гладкое течение при АКДС вакцинации имело место в 86,7% случаев, при введении бесклеточных вакцин 83,6% (73,3% при применении Инфанрикса, после Пентаксима в 93,8%). В группе детей с патологией НС при АКДС вакцинации - в 87,9%, после бесклеточных- 88,9% (94,2% и 83,6% соответственно). Частота интеркуррентных заболеваний, так называемое осложненное течение поствакцинального периода, также не различалось у привитых цельноклеточной и бесклеточными вакцинами (после бК вакцин у 23 из 227 привитых (10,1%), у привитых АКДС - 16 из 193(8,3%), различия недостоверны ( $p\chi^2 > 0,05$ ). Таким образом, следует констатировать, что отечественная цельноклеточная вакцина характеризуется низкой реактогенностью, сравнимой с бесклеточными препаратами.

Частота фебрильных судорог при интеркуррентных инфекциях в поствакцинальном периоде также не различалась к привитых различными вакцинами (ОРИ с судорожным синдромом в 14,7% после цельноклеточных вакцин и у 13,4% после бесклеточных вакцин; ОКИ с фебрильными судорогами в 1,7% после цельноклеточных и 0% после бесклеточных вакцин), что подтверждает

отсутствии триггерного влияния цельноклеточной вакцины на возникновение фебрильных судорог ( $p\chi^2 > 0,05$ ).

Единственным существенным различием оказалась частота развития сильных местных реакций, которые достоверно чаще развивались после ревакцинирующего введения цельноклеточной вакцины (после АКДС у - 4,7%, после Инфанрикса - у 0,98% привитых, после Пентаксима в 1,6% случаев ( $p\chi^2 < 0,05$ )). При применении обоих типов вакцин сильные местные реакции развивались после 3 вакцинации и ревакцинации (4 прививка), и ни в одном случае после 1 и 2 введения, что свидетельствует о наличии аллергического механизма реакций (WHO.Report from the SAGE Working Group on Pertussis vaccines , 2014)

Миалгический синдром также достоверно чаще возникал у привитых цельноклеточными вакцинами - 10,2%, и 1,5% после бесклеточных коклюшных вакцин ( $p\chi^2 < 0,05$ ), что позволило высказать предположение о сходных механизмах его развития с местными сильными реакциями и рекомендовать включение его в регистрацию, как возможно связанного с вакцинами. Течение поствакцинального периода, также как частота развитие местных сильных реакций, интеркуррентных заболеваний у детей с патологией НС, не отличалось от таковых в группе сравнения, т.е. цельноклеточная вакцина для них не менее безопасна, чем бесклеточная, что опровергает устоявшийся взгляд на применение АКДС данной группе детей.

С целью прогнозирования риска развития сильных местных реакций и судорожного синдрома при интеркуррентных заболеваниях в поствакцинальном периоде разработаны математико-статистические модели. Точность дискриминации для судорожного синдрома составляют 94,8% . Частичная лямбда Уилкса показывает, что переменная «судороги в анамнезе» дает наибольший вклад, а «перинатальное поражение ЦНС» - вторая по значимости переменная из 5 рассмотренных (возраста, типа вакцины, кратности вакцинации, ПП ЦНС, наличия

судорог в анамнезе), определяющих прогноз развития судорог в поствакцинальном периоде

Точность дискриминации для сильных местных реакций составляет 93,5%. Частичная лямбда Уилкса показывает, что максимальный вклад дает переменная «возраст ребенка», вторым по значению является «наличие аллергопатологии в анамнезе», затем «кратность введения вакцины» и четвертым- «миалгический синдром на предшествующую прививку». Подставляя в уравнение значение признаков, выявленных у конкретного ребенка, рассчитывается вероятность развития сильных местных реакций и судорожного синдрома у ребенка.

Многими авторами описано, что причиной заболеваний среди детей школьного возраста и подростков является снижение специфического иммунитета через 5 - 14 лет после законченной вакцинации цельноклеточными коклюшными вакцинами, и через 4 - 7 лет после бесклеточных вакцин (Коерке R., 2014; The Pink Book, 2015; Kilgore P.E., 2016; Бабаченко И.В., 2019), у 70% ранее привитых детей школьного возраста антитела не определяются (Schwartz K.L., 2016; Klein N.P., 2016).

При проведенном анализе сохранности противокклюшных антител по числу детей, незащищенных через 1-3 года после законченного комплекса прививок, оказалось, что различий для цельноклеточной и бесклеточных вакцин – нет. Через год после законченного комплекса прививок только 70,0% детей имеет защитный уровень антител. Число незащищенных через три года после ревакцинации достигло 45,4% после бесклеточных вакцин и 50, 0% - после цельноклеточных. Отмечена тенденция к большему числу незащищенных в группе с поражением НС, уже через 2 года после ревакцинации (44,4% -дети с патологией НС, в группе здоровых - 20,0 % , $p\chi^2<0,05$ ). Больше число серонегативных в этой группе, так же, как более быстрая утрата антител была описана ранее для других вакцинных антигенов (Харит С.М., 2002).

Исходно значительное число незащищенных (практически треть привитых) и угасание поствакцинального иммунитета предрасполагает к заболеваемости

коклюшем детей старше 6 лет, ранее полностью привитых, и определяет необходимость введения возрастных ревакцинаций детей перед школой вне зависимости от того, какой вакциной они первоначально прививались – бесклеточной или цельноклеточной. Для возрастных ревакцинаций не может быть использована цельноклеточная вакцина, так как, несмотря на сходную реактогенность и безопасность при первых введениях, с ней связано достоверно больше сильных местных реакций и миалгического синдрома при увеличении кратности введения препарата.



## ВЫВОДЫ

1. Дети старше 6 лет, ранее полностью привитые против коклюша, в связи с утратой иммунитета, переносят коклюш, который подтверждается в 34,1% случаев заболеваний, характеризующихся кашлем более 2-х недель.

2. Коклюш у ранее привитых протекает со среднетяжелой степенью тяжести в 69,8% случаев, частота возникновения которой коррелирует со сроком, прошедшим после вакцинации: через 4-7 лет - в 56,0%, через 8-14 лет - в 88,9%

3. Реактогенность и безопасность цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин не различается по частоте общих вакцинальных реакций, и интеркуррентных заболеваний поствакцинального периода, в том числе сопровождающихся фебрильными судорогами. Местные сильные реакции (2,5% после первых 3 прививок и 26,2% после ревакцинации) и миалгический синдром (3,7% после первых 3 прививок и 19,7% после ревакцинации) достоверно чаще развиваются после ревакцинации, и достоверно чаще после применения цельноклеточной вакцины (после АКДС прививки у 4,7%, после Инфанрикса у 0,98% привитых, после Пентаксима у 1,6%).

4. Прогноз сильных местных реакций и судорожного синдрома в поствакцинальном периоде возможен с помощью математико-статистической модели, точность дискриминации для сильных местных реакций составляют 93,5%, для судорожного синдрома-94,8%.

5. Иммуногенность цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин по числу детей с незащитными титрами не различается (после законченного комплекса прививок не защищено 28,9% после бесклеточных и 26,7% после цельноклеточных вакцин, через 3 года -45,4- 50,0% соответственно). У детей с патологией нервной системы утрата титров антител происходит быстрее и через 2 года после ревакцинации число лиц с незащитными титрами в 2 раза больше (44,4% и 20,0% в группе сравнения).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дети в возрасте 6 лет и старше, ранее привитые против коклюша, при наличии кашля более 2-х недель, должны быть обследованы для верификации диагноза коклюш методом ПЦР до 3 недели кашля, после 3-ей недели – серологически.

2. С целью оценки рисков развития сильных местных реакций и судорожного синдрома в поствакцинальном периоде может быть применена разработанная математико-статистическая модель. Признаки, используемые в модели для прогноза развития судорожного синдрома: наличие судорожного синдрома в анамнезе, перинатальное поражение ЦНС у ребенка, кратность вакцинации против коклюша. Признаки, в модели прогноза развития сильных местных реакций: возраст ребенка, наличие аллергопатологии, кратность введения вакцины, наличие миалгического синдрома.

3. Детям, привитым как цельноклеточными, так и бесклеточными коклюшными вакцинами необходимы возрастные ревакцинации против коклюша в возрасте 6-7 лет, вместе с проводимой в настоящее время ревакцинацией против дифтерии и столбняка.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АБ - антибиотик

АКДС - вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная

АТ- антитела

БК - бесклеточная коклюшная вакцина

Бубо-Кок - вакцина дифтерийная, столбнячная, коклюшная и рекомбинантная против гепатита в (абсорбированная)

ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения

ИЗ - интеркуррентные заболевания

ИМВП- инфекция мочевыводящих путей

ИПВ - инактивированная полиомиелитная вакцина

Инфанрикс - вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная) трехкомпонентная адсорбированная жидкая

ИФА - иммуноферментный анализ

ЛПУ- лечебно-профилактическое учреждение

НСГ - нейросонограмма

ОРИ- острые респираторные инфекции

ПВО - поствакцинальное осложнение

Пентаксим - вакцина для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инактивированная, инфекции, вызываемой haemophilus influenzae тип b конъюгированная

ПП ЦНС- перинатальное поражение центральной нервной системы

ПЦР- полимеразная цепная реакция

РА-реакция агглютинации

ФУВ- факультет усовершенствования врачей

цК - цельноклеточная коклюшная вакцина

ЭЭГ - электроэнцефалограмма

FIM - фимбрии

FHA – филоментозный гемагглютинин

PRN – пертактин

PT – коклюшный токсин

Pv- ревакцинация

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бабаченко, И.В. Коклюш у детей. /И.В. Бабаченко [и др.] // М.: Комментарий. - 2014.
2. Бабаченко, И.В. Клинико-эпидемиологические аспекты коклюша у детей в условиях массовой вакцинопрофилактики / И.В. Бабаченко, Ю.В.Нестерова [и др.] // Журнал инфектологии. - 2019.- Т.11,№2.-С.88-96.
3. Грачева, Н.М. Коклюш (клиника, диагностика, лечение)/ Н.М. Грачева [и др.] // Инфекционные болезни органов дыхания. - 2016. -Т.3.-С.13-22.
4. Гасилина, Е.С. Коклюш у детей - клинико-эпидемическая характеристика в Самарской области / Е.С. Гасилина [и др.] // Журнал инфектологии. - 2018. - Т.10, № 3. - С. 54-60.
5. Диагностика коклюша и паракоклюша: методические рекомендации. - М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2013.—56 с.
6. Инструкция по применению набора реагентов для выявления и дифференциации ДНК возбудителей коклюша (*Bordetella pertussis*), паракоклюша (*Bordetella parapertussis*) и бронхисептикоза (*Bordetella bronchiseptica*) /Амплиценс// -2012
7. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. Рекомендации Минздрава РФ 12.04.2019. - М., 2019.
8. Методические указания 3.3.1.1095-02. 3.3.1. Вакцинопрофилактика. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок. – М.,2002
9. Миндлина, А.Я. О необходимости совершенствования тактики иммунопрофилактики коклюша / А.Я. Миндлина, Р.В. Полибин // Пульмонология. - 2016. - Т. 26, № 5. - С. 560-569
10. Михеева, И. В. Целесообразность и перспективы вакцинопрофилактики коклюша без возрастных ограничений/ И. В Михеева, Т. С. Салтыкова, М. А. Михеева// Журнал Инфектологии. -2018. -Т.10,№4. - С 14-23.

- 11.** Нестерова, Ю.В. Клинико-диагностическое значение генетических маркеров *Bordetella Pertussis* у контактных лиц в семейных очагах / Ю.В.Нестерова [и др.] // Журнал инфектологии. – 2019. – Т.11,№1.- 17-24с.
- 12.** О внесении изменений в приложение N 1 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 г. N 125н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям": Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2019 г. N 243н. [Электронный ресурс] – Режим доступа: - URL: <https://base.garant.ru/72296024/>
- 13.** Орадова, А.Ш. Лабораторная диагностика цитокинов / А.Ш. Орадова, К.З. Садуакасова, С.Д. Лесова //Вестник Казахского Национального медицинского университета - 2017. -.№2. -210-213 с.
- 14.** О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. –254 с. [Электронный ресурс] – Режим доступа: - URL: [https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT\\_ID=12053](https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=12053)
- 15.** О сроках проведения профилактических прививок: Приказ Минздрава СССР от 25.04.1973 N 322 . [Электронный ресурс] – Режим доступа: - URL: <https://www.lawru.info/dok/1973/04/25/>
- 16.** Полторак, А. Н. Toll-подобные рецепторы как парадигма клетки / А. Н. Полторак// Journal of Biomedical Technologies. - 2014.- № 1. - 52–57с.  
DOI: 10.15393/j6.art.2014.2941
- 17.** Попова, О.П. Современные аспекты коклюша у детей / О.П. Попова, А.В. Горелов. - М.: ГЭОТАР-Медиа. - 2017. - 192 с.
- 18.** Попова, О.П. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и хламидийной инфекции у детей / О.П.Попова [и др.] // Детские инфекции. -2018. - Т.17,№3. –С.16-21.

- 19.** Попова, О.П. Клинико-диагностические особенности коклюша у детей старшего возраста / О.П.Попова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. -2019. –Т.64,№4. – 70-75с.
- 20.** Профилактика коклюша: санитарные правила СП 3.1.2.3162-14 (приложение). - М., 2014.
- 21.** Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях за январь-декабрь 2018 (по данным формы №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»). [Электронный ресурс] / Федеральный центр гигиены и эпидемиологии. Режим доступа - URL: [https://ro=spotrebнадзора.ru/activities/statisticalmaterials/statistic\\_details.php?ELEMENT\\_ID=11277](https://ro=spotrebнадзора.ru/activities/statisticalmaterials/statistic_details.php?ELEMENT_ID=11277)
- 22.** Седышев, С.Х. IgG4 –связанное системное заболевание. Современный взгляд на «старые» болезни / С.Х. Седышев [и др.] // Научно- практическая ревматология. – 2012. - №5(54). – 64-72с.
- 23.** Спичак, Т. В. Респираторная микоплазменная инфекция у детей: насколько мы продвинулись в решении проблем? / Т. В. Спичак // Педиатрия. - 2015. - Т. 94, № 6. - С. 128-133
- 24.** Харит, С.М. Клинико-иммунологическая характеристика вакцинального процесса у детей с иммунопатологическими заболеваниями и поражением нервной системы : автореферат диссертации доктора медицинских наук /Санкт-Петербург. - 2002. – С. 42. [Электронный ресурс] – Режим доступа: - URL: <https://search.rsl.ru/ru/record/01000766407>
- 25.** Хлынина, Ю.О. Коклюш у детей: клиника, диагностика, лечение / Ю.О. Хлынина , Л.В. Крамарь, А.А. Арова, А.Б.Невинский // Лекарственный вестник. – 2017. –Т.11, №4(68).- 34-39 с.
- 26.** Чуприна, Р.П. Иммунопрофилактика и заболеваемость коклюшем. Настоящее и будущее / Р.П. Чуприна, Н.А. Озерцовский, И.А. Алексеева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. -2014. -№6(79). – 89-99с.
- 27.** Aaby, P. Sex-differential and nonspecific effects of routine vaccinations in a rural area with low vaccination coverage: an observational study from Senegal / P Aaby, J. Nielsen, C.S. Benn // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. - 2015. – Vol.109, №1. - 77-84 p.

- 28.** Amirthalingam, G. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study / G. Amirthalingam, N. Andrews, H. Campbell, S. Ribeiro, E. Kara, K. Donegan // *Lancet*.- 2014.- Vol.384. - 1521-8 p.
- 29.** Amirthalingam, G. Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction/ G. Amirthalingam, H. Campbell, S. Ribeiro // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 63, №4. - 236–243 p.
- 30.** Arias, L. 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 / L. Arias, H. Katz, T. E. Truong, J. D. Witt // *CID*. – 2013. – Vol.56,№1
- 31.** Asokanathan, C. A CpG-containing oligodeoxynucleotide adjuvant for acellular pertussis vaccine improves the protective response against *Bordetella pertussis* /C. Asokanathan, M. Corbel, D. Xing // *Hum .Vaccin . Immunother.* - 2013. - Vol. 9.
- 32.** Baxter, R. Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis / R. Baxter, J. Bartlett, B. Fireman // *Pediatrics*. – 2017. –Vol. 139,№ 5. - e20164091
- 33.** Bisgard , K.M. Infant Pertussis, who is the source? / K.M. Bisgard , B. Pascual, K.R. Ehresmann // *Pediatr.Infect .Dis. J.* 2004. – Vol.23. - 985-989 p.
- 34.** Bolotin, S. What to do about pertussis vaccines? Linking what we know about pertussis vaccine effectiveness, immunology and disease transmission to create a better vaccine / S. Bolotin, E.T. Harvill, N.S. Crowcroft // *Pathog. Dis.* - 2015.-Vol.73, №8.
- 35.** Bordet, J. Le microbe de la coqueluche. *Ann Inst Pasteur (Paris)/ J Bordet, O Gengou*// 1906.- Vol.20.- 731-741p.
- 36.** Brummelman, J. *Bordetella pertussis* Naturally Occurring Isolates with Altered Lipooligosaccharide Structure Fail To Fully Mature Human Dendritic Cells / J. Brummelman, R. E. Veerman, J. H. Hendrik // *Infect. Immun.* - 2015. - Vol.83, №1. - 227-38 p.
- 37.** Burdin, N. What Is Wrong with Pertussis Vaccine Immunity? The Problem of Waning Effectiveness of Pertussis vaccines / N. Burdin , L.K. Handy, S.A. Plotkin // *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* – 2017. – Vol. 1, № 9. Available at: – URL: <http://cshperspectives.cshlp.org/Downl>
- 38.** Burdin, N. What Is Wrong with Pertussis Vaccine Immunity?: The Problem of Waning Effectiveness of Pertussis Vaccines / N. Burdin, H. L. Kestenbaum, S .A. Plotkin //



CSH Perspectives. 2017. - Vol.9.- a029454

**39.** Carbonetti, N.H. Bordetella pertussis: new concepts in pathogenesis and treatment / N.H. Carbonetti // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2016. – Vol.29, №3. - 287–294 p.

**40.** Carlsson, R.M. Surveillance of infant pertussis in Sweden 1998-2012; severity of disease in relation to the national vaccination programme. / R.M. Carlsson, K. von Segebaden, J. Bergstrom, A.M. Kling, L. Nilsson // *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin.* – 2015.- Vol.20,№6.

**41.** Cherry, J.D. Treatment of pertussis-2017 / J.D. Cherry // *J. Pediatr. Infect Dis. Soc.* – 2018. – Vol. 7, №3. - 123–125 p.

**42.** Celle`s, D. M. Epidemiological evidence for herd immunity induced by acellular pertussis vaccines / D. M. de Cellès, M.A. Riolo, F.M. Magpantay // *Proc. Natl .Acad .Sci. U S A.* - 2014. – Vol.111. - 716-717 p.

**43.** Celle`s, D.M. The pertussis enigma: reconciling epidemiology, immunology and evolution / D.M. Celle`s, F.M.G. Magpantay // *Proc. R .Soc. B.* - 2016.-Vol.283.- 20152309 p.

**44.** Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis epidemic— Washington // *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.* - 2012. - Vol.61. – 517–22 p.

**45.** Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (whooping cough): surveillance and reporting – 2014 case definition. - 2014. Available at: <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/pertussis/case-definition/2014/>.

**46.** Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis Cases by Year (1922–2015) / Pertussis surveillance and reporting [Internet] Pertussis (Whooping Cough). - 2015. Available at: – URL: <https://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting/cases-by-year.html>.

**47.** Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (whooping cough): Complications 2017. - 2017. Available at: <https://www.cdc.gov/pertussis/about/complications.html>

**48.** Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // *MMWR.* – 2018. - Vol.67, №2. - 1-44 p.

**49.** Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Adult Immunization Schedule for ages 19 years or older, United States, 2019. – 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/imz/adult/schedule.html>

//www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html? CDC\_AA\_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fschedules%2Fhcp%2Fadult.html

**50.** Čereković, N. Plant signaling pathways activating defence response and interfering mechanisms by pathogen effectors, protein decoys and bodyguards / N. Čereković // AIMS Molecular Science AIMS Molecular .-2017. – Vol. 4. - 370-388p.

**51.** Crowcroft, N.S. Under-reporting of pertussis in Ontario: a Canadian Immunization Research Network (CIRN) study using capture-recapture / N.S Crowcroft, C. Johnson // PLoS. ONE. - 2018. - Vol.13, №5. -. e0195984 p.

**52.** de Greeff, C. Pertussis Disease Burden in the Household :How to Protect Young Infants / C. de Greeff, F. R. Mooi, A. Westerhof, J. M. M. Verbakel // Clinical Infectious Diseases . – 2010. –Vol. 50, №10. - 1339–1345 p.

**53.** Diavatopoulos, D.A. What Is Wrong with Pertussis Vaccine Immunity? Why Immunological Memory to Pertussis Is Failing / D.A. Diavatopoulos, K.M.Edwards // CSH. Perspectives. - 2017. – Vol.9

**54.** Donegan, K. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study / K. Donegan, B. King, P. Bryan // Safety Bmj. - 2014. – Vol.349. - g4219

**55.** Ebell, M.H. Clinical diagnosis of Bordetella pertussis infection: a systematic review / M.H. Ebell, C. Marchello, M. J. Callahan // Am. Board. Fam. Med. - 2017. – Vol.30, № 3. - 308–319 p.

**56.** Eberhardt, C. S. What Is Wrong with Pertussis Vaccine Immunity? Inducing and Recalling Vaccine-Specific Immunity / C. S. Eberhardt Siegrist // C-A UCLA Biomedical Library. Cold Spring Harbor Laboratore. - 2017. - Available from: <http://cshperspectives.cshlp.org/>

**57.** Edwards, K.M. Pertussis vaccines/ K.M. Edwards, M.D. Decker // Vaccines. – 5 th ed. -. USA, Saunders Co. - 2008. - 467-517 p.

**58.** Edwards, K.M. Pertussis vaccines/ K.M. Edwards, M.D. Decker // Vaccines. - 6th ed. - Edinburgh, Scotland: Elsevier Saunders. - 2013. - 447-492 p.

**59.** Edwards, K.M. Pertussis vaccines/ K.M. Edwards, M.D. Decker // Vaccines. - 6th ed. - Edinburgh, Scotland: Elsevier Saunders. - 2013. - 981-1007 p

**60.** Edwards, K.M. Immune responses to pertussis vaccines and disease/ , K.M. Edwards, G.A. Berbers // J. Infect. Dis. – 2014. –Vol.209, №1. - 10-15 p.

- 61.** Esposito, S. Prevention of pertussis: from clinical trials to real world evidence / S. Esposito // *J. Prev. Med. Hyg.* - 2018. – Vol.59, № 3. - 177–186 p.
- 62.** Esposito, S. Immunization against pertussis in adolescents and adults. S. Esposito, N. Principi // *Clin. Microbiol. Infect.* - 2016. – Vol.22, № 5. - 89–95 p.
- 63.** European Centre for Disease Prevention and Control. Shortage of acellular pertussis-containing vaccines and impact on immunisation programmes in the EU/EEA // Stockholm: ECDC. – 2016. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-shortage-acellular-pertussis-containing-vaccines-and-0>
- 64.** European Centre for Disease Control and Prevention. EU definitions Pertussis. – 2018. Available at: <https://ecdc.europa.eu/en/surveillance-and-disease-data/eu-case-definitions>
- 65.** Faulkner, A. Trends in pertussis diagnostic testing in the United States, 1990-2012 / A Faulkner, T.H. Skoff // *Pediatr. Infect. Dis. Journal.* - 2016. - Vol.35, №1. - 39–44 p.
- 66.** Fedele, G. T-cell immune responses to Bordetella pertussis infection and vaccination / G. Fedele, A. Cassone, C.M. Ausiello // *Pathog. Dis.* – 2015. – Vol.7
- 67.** Fulton, T.R. Protective effect of contemporary pertussis vaccines: a systematic review and meta-analysis / T.R. Fulton, V.K. Phadke, W.A. Orenstein, A.R. Hinman // *Clin. Infect. Dis.* - 2016. - Vol. 62, №9. – 1100–10 p.
- 68.** Gonfiantini, M.V. Epidemiology of pertussis in Italy: disease trends over the last century/ M.V. Gonfiantini, E. Carloni, F. Gesualdo, E. Pandolfi, E. Agricola, E. Rizzuto // *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin.* - 2014. – Vol.19, №40. – 20921
- 69.** Hardy, A. Whooping cough. In: / A. Hardy // *The Cambridge World History of Human Disease.* - New York, NY: Cambridge University Press. - 1993. - 1094-1096 p.
- 70.** He, Q. Cytokine mRNA expression and proliferative responses induced by pertussis toxin, filamentous hemagglutinin, and pertactin of Bordetella pertussis in the peripheral blood mononuclear cells of infected and immunized schoolchildren and adults. *Infect. Immun.* / Q. He, N.N. Tran Minh, K. Edelman // 1998. – Vol.66. - 3796-3801 p.
- 71.** Healy, C.M. Association between third-trimester Tdap immunization and neonatal pertussis antibody concentration / C.M. Healy, M.A. Rench, L.S. Swaim // *JAMA.* - 2018. - Vol. 320, №14. - 1464–1470 p.

- 72.** Holmes, W.H. Bacillary and Rickettsial Infections, Acute and Chronic: A Text-book: Black Death to White Plague / W.H. Holmes // New York, NY: Macmillan. -1940. - 674 p.
- 73.** Jackson, D.W. Perplexities of pertussis: recent global epidemiological trends and their potential causes/ D.W. Jackson, P. Rohani // Epidemiol. Infect. – 2014. Vol.142. - 672-684 p.
- 74.** Kharbanda, E.O. Maternal Tdap vaccination: Coverage and acute safety outcomes in the vaccine safety datalink, 2007-2013/ E.O. Kharbanda, G. Vazquez-Benitez, H.S. Lipkind, N.P. Klein, T.C. Cheetham, A.L. Naleway // Vaccine. – 2016. Vol.34, №7.- 968-73 p.
- 75.** Kilgore, P.E. Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention/ P.E. Kilgore, A.M. Salim, M.J. Zervos, H-J. Schmitt // Clin. Microbiol. Rev. - 2016. - Vol.293, №29. - 449–486 p.
- 76.** Klein, N.P. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children / N.P. Klein, J. Bartlett, A. Rowhani-Rahbar, B. Fireman, R. Baxter // N. Engl .J .Med. – 2012. - Vol.367,№11. - 1012-9 p.
- 77.** Klein, N.P. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children / N.P. Klein, J. Bartlett, A. Rowhani-Rahbar, B. Fireman, R.Baxter // N. Engl. J. Med. – 2013. – Vol.367,№11. - 1012-9 p.
- 78.** Klein N.P. Waning Tdap effectiveness in adolescents / N.P. Klein, J. Bartlett, B. Fireman, R. Baxter // Pediatrics. – 2016. – Vol.137, №3. - :e20153326. 3326.
- 79.** Koepke ,R. Estimating the effectiveness of tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) for preventing pertussis: evidence of rapidly waning immunity and difference in effectiveness by Tdap brand / R. Koepke, J.C. Eickhoff, R.A. Ayele et al. // J. Infect. Dis. - 2014. - Vol.10. – 942–53 p.
- 80.** Kovac ,M. Immunogenicity and reactogenicity of a decennial booster dose of a combined reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis and inactivated poliovirus booster vaccine (dTpa-IPV) in healthy adults/ M. Kovac , N. Rathi, S. Kuriyakose, K. Hardt // Vaccine. - 2015. – Vol.33, №22. - 2594-601p.
- 81.** Kubler-Kielb, J. Oligosaccharide conjugates of Bordetella pertussis and bron-

chiseptica induce bactericidal antibodies, an addition to pertussis vaccine / J. Kubler-Kielb, E. Vinogradov, T. Lagergard / Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2011.- Vol.108. - 4087–92 p.

**82.** Le Saux, N. Decrease in hospital admissions for febrile seizures and reports of hypotonic-hyporesponsive episodes presenting to hospital emergency departments since switching to acellular pertussis vaccine in Canada: a report A Report From IMPACT / N. Le Saux, N. J. Barrowman, D. L. Moore // Pediatrics. – 2003. - Vol.112, № 5

**83.** Liang, J.L. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / J.L. Liang, T. Tiwari, P. Moro // MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep.- 2018. - Vol.67, №2. - 1–44 p.

**84.** Locht, C. New pertussis vaccination approaches: en route to protect newborns? / C. Locht, N. Mielcarek // FEMS. Immunol. Med. Microbiol. - 2012. – Vol. 66. - 121–133 p.

**85.** Locht, C. Pertussis: where did we go wrong and what can we do about it? / C. Locht // J. Infect. - 2016. – Vol.72. - 34-40 p.

**86.** Madsen, T. Vaccination against whooping cough / T. Madsen // JAMA. – 1933. – Vol.101. - 187-188 p.

**87.** Martínón-Torres, F. Controlling pertussis: how can we do it? / F. Martínón-Torres, U. Heininger, A. Thomson // A focus on immunization, Expert Review of Vaccines. – 2018.- Vol.17, №4. - 289-297p.

**88.** Matthias, J. Sustained Transmission of Pertussis in Vaccinated, 1–5-Year-Old Children in a Preschool, Florida, USA / J. Matthias, P. S. Pritchard, W. Martin // Emerging Infectious Diseases. - 2016. – Vol.22, №2

**89.** Mbayei, S.A. Severe pertussis infections in the United States, 2011–2015 / S.A. Mbayei, A. Faulkner, C. Miner // Clin. Infect. Dis. - 2018. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy889>

**90.** McGirr, A. Duration of Pertussis Immunity After DTaP Immunization: A Meta-analysis / A. McGirr, N. D. Fisman // FRCPC. Pediatrics. 2015. - Vol.135, № 2

**91.** McGuinness, C. B. The disease burden of pertussis in adults 50 years old and older in the United States: a retrospective study BMC Infectious Diseases / C. B. McGuinness, J. Hill // BMC Infectious Diseases. - 2013. – Vol.13, №32.- doi:10.1186/1471-2334-13-32

- 92.** Microbiology Notes Online microbiology notes by SAGAR ARYAL. Immunoglobulin G (IgG)- Structure, Subclasses and Functions. - 2018. Available at: <https://microbenotes.com/immunoglobulin-g-igg-structure-subclasses-and-functions/>
- 93.** Mina, M.J. Vaccines. Long-term measles-induced immunomodulation increases overall childhood infectious disease mortality / M.J. Mina, C.J. Metcalf, R.L. de Swart // *Science*. - 2015. – Vol. 348, №6235. - 694-699 p.
- 94.** Moore, A. Clinical characteristics of pertussis-associated cough in adults and children: a diagnostic systematic review and meta-analysis / A. Moore, H.F. Ashdown, B. Shinkins // *Chest*. - 2017. – Vol.152, №2. - 353–367 p.
- 95.** Moraga-Llop, F. A. Vacuna de la tos ferina. Reemergencia de la enfermedad y nuevas estrategias de vacunación Pertussis vaccine. Reemergence of the disease and new vaccination strategies / F. A. Moraga-Llop, M. Campins-Martí // *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin.* - 2015. – Vol.33, №3. - 190-6 p.
- 96.** Mortimer, E.A. Jr. An evaluation of pertussis vaccine / Jr. E.A. Mortimer, P.K. Jones // *Rev. Infect. Dis.* – 1979.- Vol.1. 927-934 p. Madsen, T. Vaccination against whooping cough / T. Madsen // *JAMA*. – 1933. – Vol.101. - 187-188 p.
- 97.** NACI. Advisory committee statement: summary of the NACI update on immunization in pregnancy with tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and reduced acellular pertussis (Tdap) vaccine // *CCDR*. – 2018. Vol.44. - 91–4 p.
- 98.** Natasha, S.C. Pertussis vaccine effectiveness in a frequency matched population-based case-control Canadian Immunization Research Network study in Ontario, Canada 2009–2015 / S. C. Natasha, L. S. Kevin // *Vaccine*. -2019. - Vol. 37.-2617–2623 p.
- 99.** Nguyen, V.T.N. Pertussis: the whooping cough / V.T.N. Nguyen, L. Simon // *Prim. Care*. - 2018. – Vol.45, № 3. -423–431p.
- 100.** Nieves D.J. Bordetella pertussis / D.J. Nieves, U. Heininger // *Microbiol. Spectr.* - 2016. - Vol. 4, № 3. Available at: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.EI10-0008-2015>
- 101.** Olsen, M. Hospital-diagnosed pertussis infection in children and long-term risk of epilepsy / M. Olsen, S.K. Thygesen, J.R. Østergaard // *JAMA*. 2015. –Vol.314. - 1844-1849 p.
- 102.** Pandolfi, E. Does Breastfeeding Protect Young Infants From Pertussis? Case-

control Study and Immunologic Evaluation / E. Pandolfi, F. Gesualdo, E. Carloni, A. Villani, F. Midulla, R. Carsetti // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2017. – Vol. 36, №3. - 48–53p.

**103.** Plotkin, S.A. Вакцина АКДС-ИПВ//PRP~Т: Обзор 16-летнего опыта клинического применения / S.A Plotkin, J. Liese, S.A. Madhi, E. Ortiz // *Вопросы современной педиатрии.* -2012. -Т11, №1. – С.18-36.

**104.** Plotkin, S. A. The Pertussis Problem / S. A. Plotkin // *Clinical Infectious Diseases.* – 2014.- Vol. 830-833. - DOI: 10.1093/cid/cit934

**105.** Plotkin, S.A. Plotkin’s Vaccines / S.A. Plotkin // 7th ed. - Edinburgh, Scotland: Elsevier Saunders. - 2017. - 2331 p

**106.** Plotkin, S.A. Pertussis vaccines / S.A. Plotkin, W.A. Orenstein, P.A. Offit // *Vaccines.* - 7 th ed. - Edinburgh, Scotland: Elsevier Saunders. - 2018. - 711-761 p.

**107.** Polak, M. Pertactin-deficient *Bordetella pertussis* isolates in Poland-a country with whole-cell pertussis primary vaccination / M. Polak, A.A. Zasada, E. Mosiej // *Microbes Infect.* – 2018. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2018.12.001>

**108.** Principi, N. Pertussis-associated persistent cough in previously vaccinated children / N. Principi, D. Litt, L. Terranova // *J. Med. Microbiol.* – 2017. – Vol.66, №11. - 1699–1702 p.

**109.** Riolo, M.A. Combating pertussis resurgence: one booster vaccination schedule does not fit all / M.A. Riolo , P. Rohani // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A .* – 2015. – Vol.112. - 472–7 p.

**110.** Roper, MH. Tetanus toxoid. /M.H. Roper, S.G. Wassilak, T.S. Tiwari, W.A. Orenstein// *Vaccines.* - 5th ed. - Philadelphia, PA: Saunders: Elsevier. - 2012. - 746–77 p.

**111.** Ross P.J. Relative contribution of Th1 and Th17 cells in adaptive immunity to *Bordetella pertussis*: towards the rational design of an improved acellular pertussis vaccine/ P.J. Ross, C.E. Sutton, S. Higgins // *PLoS. Pathog.* 2013. – Vol.9. -: e1003264.

**112.** Scanlon, K.M. Fatal pertussis in the neonatal mouse model is associated with pertussis toxin-mediated pathology beyond the airways / K.M. Scanlon, Y.G. Snyder, C. Skerry // *Infect. Immun.* - 2017. – Vol.85, №11.

**113.** Scheller, E.V. *Bordetella* filamentous hemagglutinin and fimbriae: critical adhesins with unrealized vaccine potential / E.V. Scheller, P.A. Cotter // *Pathog. Dis.* – 2015.Vol.73

- 114.** Schwartz, K.L. Pertussis vaccine effectiveness and waning immunity: a case-control study/ K.L. Schwartz, J.C. Kwong, S.L. Deeks //CMAJ. -2016. -Vol.188, №16.
- 115.** Sealey, K.L. Genomic analysis of isolates from the United Kingdom 2012 pertussis outbreak reveals that vaccine antigen genes are unusually fast evolving / K.L. Sealey , S.R. Harris, N.K. Fry // J. Infect. Dis. – 2015. – Vol.212. - 294-301 p.
- 116.** Sheridan, S.L. Reduced risk of pertussis in whole-cell compared to acellular vaccine recipients is not confounded by a prior receipt of booster-doses / S.L. Sheridan, R.S. Ware, K. Grimwood, S.B. Lambert // Vaccine. - 2015. – Vol.33, №39. - 5027–30 p.
- 117.** Skerry ,C.Reduction of pertussis inflammatory pathology by therapeutic treatment with Sphingosine-1-phosphate receptor ligands by a pertussis toxin-insensitive mechanism / C. Skerry, K. Scanlon, J. Ardanuy / J. Infect. Dis. – 2017. – Vol.215, №2. - 278–286 p.
- 118.** Skoff ,T.H .Sources of infant pertussis infection in the United States / T.H . Skoff // Pediatrics. - 2015. – Vol.136,№4. - 635–41p.
- 119.** Skoff, T.H. Impact of the US maternal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination program on preventing pertussis in infants <2 months of age: a case-control evaluation / T.H. Skoff, A.E. Blain, J. Watt // Clin. Infect. Dis. - 2017. – Vol.65, №12. - 1977–1983 p.
- 120.** Stefanelli, P. Severe pertussis infection in infants less than 6 months of age: clinical manifestations and molecular characterization / P. Stefanelli, G. Buttinelli, P. Vacca // Hum. Vaccin. Immunother. - 2017. Vol.13, № 5. - 1073–1077 p.
- 121.** Sukumaran, L. Association of Tdap Vaccination With Acute Events and Adverse Birth Outcomes Among Pregnant Women With Prior Tetanus-Containing Immunizations / L. Sukumaran, N.L. McCarthy, E.O. Kharbanda et al. // Jama. - 2015. - Vol.314, №15. - 1581-1587p.
- 122.** Sukumaran, L. Safety of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis and Influenza Vaccinations in Pregnancy / L. Sukumaran, N.L. McCarthy, E.O. Kharbanda, E.S. Weintraub, G .Vazquez-Benitez, M.M. McNeil, et al. // Obstet. Gynecol. - 2015. – Vol.126, №5. - 1069-74 p.
- 123.** The Pink Book: course textbook. Epidemiology and Prevention of Vaccine-



Preventable Diseases. - 12th Edition. - 2012. Available at: – URL: <https://glossarissimo.wordpress.com/2013/05/27/en-pdf-pinkbook-epidemiology-of-vaccine-preventable-diseases-12th-edition-may-2012-cdc-gov/>

**124.** The Pink Book: course textbook. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. - 13th Edition. - 2015. Available at: – URL: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>.

**125.** Thierry-Carstensen, B. Experience with monocomponent acellular pertussis combination vaccines for infants, children, adolescents and adults—a review of safety, immunogenicity, efficacy and effectiveness studies and 15 years of field experience/ B. Thierry-Carstensen, T. Dalby, M.A. Stevner, J.B. Robbins, R. Schneerson, B. Trollfors // *Vaccine*. – 2013. –Vol.31. - 5178–91p.

**126.** Tran Minh, N.N. Cell-mediated immune responses to antigens of *Bordetella pertussis* and protection against pertussis in school children / N.N. Tran Minh, Q. He, K. Edelman // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1999. – Vol.18. - 366-370 p.

**127.** Trollfors , B. Pertussis after end of a mass vaccination project: end of the “vaccination honey-moon”/ B. Trollfors , L. Dotevall, V. Sundh // *Vaccine*. – 2011. – Vol. 29. - 2444-2450 p.

**128.** van den Biggelaar, A.H. Predicting future trends in the burden of pertussis in the 21st century: implications for infant pertussis and the success of maternal immunization / A.H. van den Biggelaar, J.T. Poolman // *Exp. Rev. Vacc.* – 2016. – Vol.15, №1. -69–80 p.

**129.** van der Zee, A. Laboratory diagnosis of pertussis / A. van der Zee, J.F. Schellekens, F.R. Mooi // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2015. – Vol.28. - 1005–1026 p.

**130.** van Gent, M. Analysis of *Bordetella pertussis* clinical isolates circulating in European countries during the period 1998-2012 / M. van Gent, C.J. Heuvelman, H.G. van der Heide // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* - 2015. –Vol.34. - 821-830 p.

**131.** Wagner, B. Genetic variation of *Bordetella pertussis* in Austria/ B. Wagner, H. Melzer, G. Freymüller // *PLoS. ONE*. – 2015. – Vol. 10:e0132623. Available at: – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0132623>

**132.** Wiley, K.E. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy / K.E. Wiley, Y. Zuo, K.K. Macartney //

Vaccine. - 2013. - Vol. 31. – 618–625 p.

**133.** Williams, M. M. Bordetella pertussis Strain Lacking Pertactin and Pertussis Toxin / M. M. Williams , A. K. Sen, R. M. Weigand /Emerging Infectious Diseases. – 2016. -Vol. 22, №2.

**134.** Winter, K. Effectiveness of prenatal tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination on pertussis severity in infants / K. Winter, J.D. Cherry, K. Harriman. Clin.Infect. Dis. - 2017. - Vol 64, № 1. - 9–14 p.

**135.** World Health Organization. SAGE Pertussis Working Group. Background paper. World Health Organization, Geneva. – 2014. Available at: [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1Pertussis\\_background\\_FINAL4\\_web.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1Pertussis_background_FINAL4_web.pdf).9 Accessed on 23 Jan 2019

**136.** World Health Organization (WHO). Pertussis vaccines: WHO position paper -August 2015 // Wkly. Epidemiol. Rec . 2015. – Vol.90. – 433–60 p.

**137.** World population prospects: the 2015 revision, volume I: comprehensive tables // United Nations, New York, NY. – 2015. – Vol.1. Available at: – URL: <https://esa.un.org/unpd/wpp/publications/Files/WPP2015>

**138.** World Health Organization. Immunization, vaccines, biologicals. Pertussis. - 2018. Available at: [https://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/burden/vp-dsurveillance\\_type/passive/pertussis/en/](https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vp-dsurveillance_type/passive/pertussis/en/). Accessed on 20 Jan 2019

**139.** WHO.UNICEF estimates of national immunization coverage. - 2015. Available at: – URL: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/routine/coverage/en/index4.html](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/routine/coverage/en/index4.html)

**140.** Yeung , K.H.T. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study / K.H.T. Yeung, P. Duclos, E.A.S. Nelson // Lancet Infect. Dis. - 2017.-Vol.17, №9. - 974–80 p.

**141.** Zycinska, K. Whooping cough in adults: a series of severe cases / K. Zycinska, M. Cieplak, M. Chmielewska // Adv. Exp. Med. Biol.-2017. - Vol. 955. - 47–50 p.