

УДК 615.076:615.371:579.61
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-83-96>

Обзор | Review



Эволюция АКДС-вакцины: разнообразие составов, трудности стандартизации, перспективы развития

Е.И. Комаровская[✉], О.В. Проскурина, А.А. Солдатов

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

✉ Комаровская Елена Игоревна; Komarovskaya@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Современные комбинированные АКДС-вакцины представлены четырех-, пяти- и шестивалентными препаратами, содержащими инактивированные полиомиелитные и гемофильные компоненты, а также вакцинные компоненты против гепатита В. Несмотря на широкое внедрение этих вакцин в национальные программы вакцинации, остаются проблемные вопросы, связанные с иммуногенностью и безопасностью коклюшного компонента, стандартизацией производства и методов контроля качества АКДС-вакцин, а также с включением этих вакцин в национальные календари профилактических прививок.

ЦЕЛЬ. Обзор состояния комбинированных вакцин на основе АКДС, анализ актуальных проблем, связанных с применением и совершенствованием их качества.

ОБСУЖДЕНИЕ. АКДС-вакцина занимает центральное положение в национальных календарях профилактических прививок. Разработки многочисленных безопасных и эффективных АКДС-вакцин способствовали созданию комбинированных препаратов для вакцинации младенцев. Добавление инактивированных вакцин от полиомиелита, гемофильной инфекции и гепатита В благоприятствовало внедрению комбинированных вакцин в рекомендуемые графики иммунизации и позволило сократить количество инъекций, получаемых ребенком. Вакцины на основе АКДС от разных производителей отличаются по составу и количественному содержанию антигенов, а также по применяемым методам контроля их качества. Основные различия состава вакцин обусловлены содержанием цельноклеточного или бесклеточного коклюшных компонентов. В настоящее время повышение заболеваемости коклюшем в мире связывают с широким применением бесклеточной вакцины, которая не обеспечивает формирование долговременного иммунитета. В обзоре рассмотрены вопросы взаимного влияния антигенов на эффективность и безопасность вакцин, стандартизации производства и контроля качества антигенов. Проанализированы данные о различных комбинациях вакцин на основе АКДС и количественном содержании антигенов. Предложены перспективные направления разработок по повышению качества и эффективности рассматриваемой группы вакцин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Достижение высокого уровня специфической активности и безопасности комбинированных вакцин на основе АКДС возможно прежде всего при решении проблем в области стандартизации производства и контроля качества, принимая во внимание ограничения международного обмена вакцинными препаратами и особенности их лицензирования.

Ключевые слова:

вакцина против дифтерии; вакцина против столбняка; вакцина против коклюша; бесклеточная коклюшная вакцина; цельноклеточная коклюшная вакцина; АКДС-вакцина; вакцинопрофилактика; вакцинация; иммунитет; комбинированные вакцины; национальный календарь профилактических прививок

Для цитирования: Комаровская Е.И., Проскурина О.В. Солдатов А.А. Эволюция АКДС-вакцины: разнообразие составов, трудности стандартизации, перспективы развития. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2025;25(1):83–96. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-83-96>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-25-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200103-5).

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

DPT vaccine evolution: Formulation differences, standardisation issues, and development prospects

Elena I. Komarovskaya✉, Olga V. Proskurina, Aleksandr A. Soldatov

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

✉ Elena I. Komarovskaya; Komarovskaya@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Currently, diphtheria, pertussis, and tetanus (DTP) vaccines are available in tetra-, penta-, and hexavalent combinations with inactivated poliomyelitis, *Haemophilus influenzae*, and hepatitis B components. Despite the widespread introduction of DTP vaccines in national vaccination programmes, concerns remain about the immunogenicity and safety of the pertussis component, the standardisation of vaccine production and quality control methods, and the inclusion of DTP vaccines in national routine vaccination schedules.

AIM. This study aimed to provide an updated overview of DTP-based combined vaccines and analyse the current challenges associated with their use and quality improvement.

DISCUSSION. DTP vaccines hold a central place in national routine vaccination schedules. The development of numerous safe and effective DTP vaccines has contributed to the formulation of DTP-based combined vaccines that include additional components and are suitable for infants. The addition of inactivated components against poliomyelitis, *H. influenzae*, and hepatitis B has facilitated the introduction of DTP-based combined vaccines into the recommended vaccination programmes and has reduced the number of injections received by a child. However, DTP-based combined vaccines from different manufacturers differ in the composition and quantity of antigens and in quality control methods. The key differences in the composition of these vaccines are due to the inclusion of either whole-cell or acellular pertussis. The current global rise in the incidence of pertussis is associated with the widespread use of acellular vaccines, which do not induce long-term immunity. This review considers the mutual influence of antigens in relation to vaccine efficacy and safety and addresses the standardisation issues associated with antigen production and quality control. The article analyses data on various DTP-based combined vaccines and the quantity of antigens in them. The review discusses promising areas for further improvement of the quality and effectiveness of DTP-based combined vaccines.

CONCLUSIONS. Addressing unresolved standardisation issues in the production and quality control of DTP-based combined vaccines, which (along with country-specific licensing requirements) limit the international exchange of vaccines, can facilitate international recognition and ensure a high level of potency and safety of DTP-based combined vaccines.

Keywords:

diphtheria vaccine; tetanus vaccine pertussis vaccine; acellular pertussis vaccine; whole-cell pertussis vaccine; DPT vaccine; preventive vaccination; vaccination; immunity; combination vaccines; national vaccination schedule

For citation: Komarovskaya E.I., Proskurina O.V., Soldatov A.A. DPT vaccine evolution: Formulation differences, standardisation issues, and development prospects. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2025;25(1):83–96. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-83-96>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00001-25-00 (R&D Registry No. 124022200103-5).

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка и коклюша (АКДС-вакцина) является одной из старейших вакцин, но ее применение до настоящего времени сопряжено с серьезными дискуссиями относительно безопасности и эффективности. Основные опасения вызывает наличие в вакцине цельноклеточного коклюшного компонента, консерванта и адъюванта. Антипрививочная кампания в 70-х годах XX века в результате череды судебных исков к производителям привела к тому, что многие фармацевтические компании прекратили производство АКДС-вакцин [1]. В этот период ученые начали поиски решения проблемы реактогенности корпускулярного коклюшного компонента и разработки возможных комбинаций вакцин на основе дифтерийного и столбнячного компонентов (анатоксинов) с новыми антигенами.

В настоящее время комбинированные вакцины на основе дифтерийного и столбнячного анатоксинов представлены широким спектром пяти- или шестивалентных вакцин с цельноклеточным или бесклеточным коклюшным компонентом, а также вакцин со сниженным содержанием антигенов. Применение многокомпонентных вакцин призвано значительно повысить эффективность вакцинопрофилактики и ее охват. В то же время отличия в составе и концентрации антигенов в вакцинах создают сложности при включении в национальные календари профилактических прививок.

Внедрение комбинированных вакцин, содержащих бесклеточную коклюшную вакцину, связывают с резким повышением заболеваемости коклюшем во всем мире [2–4]. Сложившаяся ситуация вызывает серьезные дискуссии относительно состава комбинированных вакцин на основе АКДС, поскольку он зачастую различается у разных производителей. Усилия ученых также направлены на поиск альтернативных вакцин против коклюша и новых стратегий вакцинации.

Цель работы — обзор состояния комбинированных вакцин на основе АКДС, анализ актуаль-

ных проблем, связанных с применением и совершенствованием их качества.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

История разработки АКДС-вакцины

Вакцина против коклюша, дифтерии и столбняка была впервые одобрена в 1948 г. в США [5]. Все три компонента вакцины объединили в 1943 г. До этого в практике использовали вакцины, содержащие каждый компонент отдельно. Вакцина, содержащая коклюшный компонент, была зарегистрирована в 1914 г. в США. Вакцина с дифтерийным анатоксином адсорбированная зарегистрирована в 1926 г. (США), а вакцина против столбняка адсорбированная — в 1937 г. (США) [6].

Дифтерийный и столбнячный анатоксины

В конце XIX века был достигнут существенный прогресс в понимании эпидемиологии и патогенеза дифтерии и столбняка. В 1883 г. Э. Клебс описал, а в 1888 г. Ф. Леффлер выделил возбудителя дифтерии — *Corinebacterium diphtheriae*. В 1888 г. Э. Ру и А. Йерсен (Ерсин) установили, что дифтерийный токсин в фильтратах бактериальных культур был причиной гибели морских свинок. В 1891 г. Э. фон Беринг для лечения дифтерии у детей начал успешно применять гипериммунную лошадиную сыворотку, что позволило снизить смертность с 7 до 2,5%. В 20-е годы XX века Г. Рамон во Франции, а А. Гленни и Б. Хопкинс в Великобритании по отдельности разработали успешный способ изготовления дифтерийной вакцины. Было установлено, что токсин при нагревании в присутствии формальдегида инвертируется в нетоксическую форму — анатоксин без потери иммуногенной активности [7].

Из-за тяжести клинического течения дифтерии контролируемые клинические исследования эффективности дифтерийного анатоксина никогда не проводились. Эффективность вакцинации подтверждалась данными о заболеваемости¹. Например, в 1943 г. в Великобритании заболеваемость дифтерией среди непривитых людей по сравнению с привитыми регистрировалась

¹ <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/vaccine-preventable-diseases/diphtheria/health-professionals.html#fig1>

в 3,5 раза чаще, а уровень смертности был в 25 раз выше [8].

В 1884 г. две независимые группы ученых впервые спровоцировали столбняк у животных. А. Карле и Дж. Раттоне вводили гнойное отделяемое раны умершего от столбняка человека, А. Николаер — образцы почвы. В 1889 г. К. Сибасабуро выделил чистую культуру возбудителя столбняка *Clostridium tetani*. Э. Нокард установил, что симптомы и тяжесть заболевания напрямую зависят от количества токсина, достигшего центральной нервной системы. В 1897 г. он сообщил об успехах лечения больных столбняком лошадей противостолбнячной гипериммунной сывороткой [9]. Для лечения людей противостолбнячную сыворотку начали активно применять во время Первой мировой войны [10].

В начале 20-х годов XX века Г. Рамон разработал метод получения столбнячного анатоксина, а в 1924 г. в США была зарегистрирована первая вакцина от столбняка. Во время Второй мировой войны вакцину начали внедрять в вооруженных силах, что позволило снизить заболеваемость в армии до 0,44 случая на 100 тыс. человек. Заболевание регистрировали в основном у солдат, избегавших вакцинации. В 40-х годах XX века во многих странах начали внедрять в практику здравоохранения вакцинацию детей против столбняка [11].

Цельноклеточная коклюшная вакцина

Первая неудачная попытка разработки коклюшной вакцины была предпринята французским бактериологом Ш. Николем в 1913 г. Сотрудники Датского серологического института в Копенгагене в 1923–1924 гг. разработали вакцину из свежeweделенной культуры *Bordetella pertussis*, выращенной на среде Борде–Жангу. Препарат содержал 10 млрд клеток в 1 мл физиологического раствора и фенол в качестве консерванта. Эту вакцину использовали во время двух эпидемий коклюша на Фарерских островах. Было установлено, что вакцина не обеспечивала полную защиту от инфекции, но заметно облегчала тяжесть заболевания [11–13].

В 30-е годы XX века Департамент здравоохранения штата Мичиган (США), занимавшийся реализацией программы по разработке и производству вакцин [14], начал исследования вакцины против коклюша. П. Кендрик и Г. Элдеринг установили, что степень защиты зависит от количества клеток *B. pertussis*, содержащихся в прививочной дозе вакцины [11–15]. В 1934–1935 гг. было проведено первое контролируемое

клиническое исследование коклюшной вакцины, в котором приняли участие 1592 ребенка: 712 — в группе с введением вакцины и 880 — в контрольной группе. В результате четверо из 712 вакцинированных детей заболели коклюшем в легкой форме, в контрольной группе — 63 ребенка, в том числе и в тяжелой форме [16]. В последующих исследованиях было установлено, что трехкратная иммунизация оказывала такой же защитный эффект, как и четырехкратная [15]. В 1938 г. на основе этих исследований Департамент здравоохранения штата Мичиган начал производство вакцины против коклюша для детей в Мичигане, и до 1940 г. вакцина против коклюша была внедрена в практику здравоохранения по всей территории США.

В 1948 г. дифтерийный, столбнячный и коклюшный антигены были объединены в одну вакцину, что позволило сократить количество прививок детям и увеличить охват детского населения вакцинацией [11]. В дальнейшем компоненты вакцины были адсорбированы на солях алюминия. При этом иммуногенность дифтерийного и столбнячного анатоксинов усилилась за счет совместного адъювантного эффекта коклюшной вакцины и соли алюминия [7].

Включение АКДС-вакцины в программы иммунизации принесло огромные преимущества, такие как быстрое снижение заболеваемости и смертности от всех трех инфекций во всем мире. Однако в 1970–1980 гг. в некоторых странах мира, например в Японии, Швеции и ФРГ, активная пропаганда со стороны активистов антипрививочного движения, утверждавших, что коклюшный компонент в составе АКДС-вакцины является причиной тяжелых заболеваний (в том числе аутизма), привела к резкому снижению охвата населения вакцинацией. На фоне этих событий ежегодная заболеваемость коклюшем, а также смертность от него вернулись к уровню довакцинального периода [1]. В результате судебных исков от родителей к производителям часть компаний остановила производство вакцин, что спровоцировало их дефицит в США и Европе². В ответ на быстрый рост заболеваемости коклюшем были предприняты усилия по разработке более безопасной бесклеточной коклюшной вакцины [17].

Бесклеточная коклюшная вакцина

Антигены *B. pertussis* — филаментозный гемагглютинин (ФГА), коклюшный токсин (в вакцине инактивированный в анатоксин — КА), пертактин (ПРН) и фимбрии типов 2 и 3 (ФИМ2

² <https://historyofvaccines.org/vaccines-101/misconceptions-about-vaccines/history-anti-vaccination-movements>

и ФИМЗ) рассматривали для включения в состав АКДС-вакцины. В конце 70-х — начале 80-х гг. XX века в Японии и Швеции были проведены первые клинические исследования бесклеточных вакцин: однокомпонентной — на основе КА и двухкомпонентной, содержащей обработанные формальдегидом ФГА и КА. Вакцины вводили детям в возрасте 2 лет и старше. В Японии, в зависимости от возрастной группы прививаемых детей и дозировки вакцинного препарата, показатели эффективности вакцины составили от 78 до 92%. В Швеции эффективность двухкомпонентной вакцины, содержащей ФГА и КА, при введении двух доз младенцам составила 69%, однокомпонентной вакцины (КА) — 54%. В другом клиническом исследовании эффективность вакцины на основе КА при введении трех доз была на уровне 71% [12, 18]. Тем не менее течение коклюша у вакцинированных детей было более легким, а длительность спазматического периода была короче, чем у непривитых [19]. Таким образом, было признано, что полученные результаты свидетельствуют о достаточной эффективности бесклеточных вакцин.

В 1981 г. АКДС-вакцина, содержавшая бесклеточный коклюшный компонент (DTaP), была одобрена в Японии и постепенно заменила АКДС-вакцину, содержащую цельноклеточный коклюшный компонент (DTwP) [11]. Результаты применения вакцины в Японии побудили другие страны к активным разработкам DTaP. В 90-е годы XX века в разных странах были проведены клинические исследования по оценке эффективности бесклеточных вакцин. Сравнить результаты клинических исследований между собой и сделать однозначные выводы не удалось по причинам использования вакцин, отличавшихся по композиции и количественному содержанию антигенов, используемым адъювантам и вспомогательным веществам, а также методам очистки и детоксикации³. В качестве препаратов сравнения использовали вакцины DTwP от разных производителей, которые отличались по количественному составу антигенов и обладали различной специфической активностью [13, 20].

Первоначально DTaP применяли для ревакцинации детей младшего возраста и при поступлении детей в школу. Постепенно DTaP была включена в национальные программы иммунизации разных стран для первичной вакцинации. В 1992 г. были введены рекомендации Консультативного комитета по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) по использованию DTaP в качестве четвертой и пятой бустерных доз коклюшной вакцины. Согласно рекомендациям ACIP с 2006 г. все подростки должны получать вакцину против дифтерии со сниженным содержанием антигена, столбняка и коклюша (бесклеточный компонент) по программе ревакцинации⁴.

АКДС-вакцина в настоящее время

По данным ВОЗ и Международного чрезвычайного фонда помощи детям при Организации Объединенных Наций (United Nations International Children's Emergency Fund) в настоящее время 64% всех стран мира⁵ используют АКДС-вакцины с цельноклеточным коклюшным компонентом. В Австралии, США, Канаде, Евросоюзе (за исключением Польши⁶) и некоторых странах Азии и Латинской Америки — с бесклеточным компонентом.

Производство и контроль качества компонентов вакцин

Требования к безопасности и качеству компонентов вакцины и их содержанию как на этапе производства, так и в готовом препарате строго регламентированы в рекомендациях ВОЗ⁷, а также в региональных и национальных фармакопеях. К производству и контролю анатоксинов предъявляют жесткие требования.

Производственный процесс для дифтерийного (ДА) и столбнячного (СА) анатоксинов во всем мире идентичен. Каждый анатоксин представляет собой обезвреженный при нагревании в присутствии формальдегида соответствующий бактериальный экзотоксин. Анатоксин проверяют на стерильность, полноту обезвреживания токсина, отсутствие реверсии

³ The immunological basis for immunization series: module 4: Pertussis. WHO; 2017.

⁴ ACIP Recommendations: Diphtheria, tetanus and pertussis (DTaP/Tdap/Td) vaccines. <https://www.cdc.gov/acip-recs/hcp/vaccine-specific/dtap-tdap-td.html>

⁵ Diphtheria tetanus pertussis containing vaccines: Market and supply update. UNICEF Supply Division; 2023. <https://www.unicef.org/supply/media/17606/file/Diphtheria-Tetanus-Pertussis-Vaccine-Containing-Market-and-Supply-Update-June-2023.pdf>
Global market study diphtheria and tetanus-containing vaccines. WHO; 2019. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/mi4a/dt_market_study_public_summary-may2019.pdf?sfvrsn=ddfb81b8_6&download=true

⁶ Vaccine scheduler. European Centre for Disease Prevention and Control; 2024. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/https://biomed.pl/en/products/?cat=vaccines>

⁷ Technical report series, No. 800. WHO; 1989.

Technical report series, No. 980. WHO; 2012.

Manual for quality control of diphtheria, tetanus and pertussis vaccines. WHO; 2013.

токсических свойств, антигенную активность и чистоту антигена. Методы лабораторного контроля этих показателей качества у производителей могут отличаться [21]. Затем анатоксины очищают, концентрируют и сорбируют на адъюванте — алюминия гидроокиси или соли алюминия. Адсорбция анатоксинов позволяет снизить концентрацию антигенов в вакцине, сохранив высокую эффективность и уменьшив реактогенность [22]. В настоящее время в мире ДА и СА в неадсорбированном виде в вакцинах не используются. При необходимости в препарат добавляют консервант (например, мертиолят или 2-феноксиэтанол), который гарантирует стерильность на протяжении всего срока годности вакцины.

Факт наличия в вакцинном препарате адъюванта на основе алюминия, а также консерванта часто используется активистами антипрививочного движения в качестве аргумента о причинении тяжкого вреда здоровью несмотря на то, что в открытом доступе достаточно информации, опровергающей эти ложные утверждения⁸.

Цельноклеточные вакцины против коклюша представляют собой инактивированную формалином суспензию бактерий *B. pertussis*. Вакцина содержит все основные антигены коклюша, такие как коклюшный токсин, аденилатциклазный токсин, липоолигосахарид, филаментозный гемагглютинин и агглютиногены. Методы производства вакцины и различные штаммы возбудителя, которые отбирают в качестве «производственных», отличаются у разных производителей, в результате чего группа цельноклеточных вакцин является относительно разнородной⁹ [23, 24]. Требования ВОЗ к безопасности, содержанию микробных клеток в прививочной дозе и эффективности цельноклеточных вакцин против коклюша изложены в соответствующем документе¹⁰.

Бесклеточные коклюшные вакцины могут содержать от одного до пяти очищенных и детоксицированных антигенов коклюшной клетки — ФГА, КА, ПРН, ФИМ2 и ФИМ3. Вакцины отличаются по числу компонентов, количеству каждого компонента, методам их очистки и методу инактивации коклюшного токсина. До настоящего

времени требования к составу бесклеточных вакцин не установлены¹¹. До настоящего времени требования к составу бесклеточных вакцин и критерии оценки специфической активности не установлены [22]. ВОЗ разработаны рекомендации¹² по производству, контролю критических точек, проведению доклинических и клинических исследований вакцин.

Совершенствование вакцинопрофилактики

Высокая эффективность и безопасность АКДС-вакцин способствовала исследованиям и разработкам комбинированных вакцин с новым составом. К созданию новых комбинаций антигенов в вакцинах производителей побудила рекомендация ВОЗ о сокращении числа визитов детей к врачу для проведения профилактических прививок.

При разработке и внедрении новых комбинаций вакцин на основе АКДС исследователи столкнулись с техническими проблемами, связанными со взаимным влиянием моновакцин на иммуногенность других вакцин в составе комбинированной вакцины. Наиболее часто сообщаемым примером иммунной интерференции в комбинированных вакцинах на основе ДТаР является снижение титров антител к Hib-компоненту (*Haemophilus influenzae* тип b). В вакцинах на основе DTwP интерференцию регистрировали в меньшей степени, предположительно из-за адъювантного эффекта цельноклеточного коклюшного компонента. Например, в доклинических испытаниях вакцины ДТаР, содержащей полисахарид Hib в одном шприце, регистрировали снижение защитных титров антител к Hib-компоненту, в то время как при использовании вакцин на основе DTwP снижения не обнаружено. Одним из объяснений этого является несовместимость Hib-компонента с адъювантом на основе квасцов. Эксперименты с вакциной, содержащей один Hib-компонент и адсорбированный на алюминия гидроокиси, показали, что снижение уровней протективных антител к полирибозилрибитолфосфату (основной антиген вакцины) при адсорбции на алюминия гидроокиси составило от 5 до 11 раз [25].

В настоящее время применяют вакцины, содержащие ДА, СА и коклюшный компонент

⁸ <https://www.unicef.org/kazakhstan/media/9281/file/Borshure%20egu.kz%20rus.pdf>

<https://www.kb85.ru/blog/news/mify-o-vakzinah-i-vakzinoprofilaktike/>

<https://fantasyclinic.ru/encyclopedia/vaccinations/privivki-prichina-smertelnykh-zabolevaniy/>

<https://informburo.kz/cards/rtut-autizm-izmenenie-dnk-vsya-pravda-o-vakcinah>

⁹ <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/242416/WER9035-rus.pdf?sequence=40&isAllowed=y>

¹⁰ Technical report series, No. 941. WHO; 2007.

¹¹ <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/242416/WER9035-rus.pdf?sequence=40&isAllowed=y>

¹² Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of acellular pertussis vaccines. Replacement of Annex 2 of WHO Technical report series, No. 878. WHO; 1998.

в комбинации с инактивированными полиомиелитными компонентами (IPV), вакцинами против гепатита В (НерВ) и/или *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) в качестве тетра-, пента- или гексавалентных препаратов (табл. S1, опубликована на сайте журнала¹³).

В 1994–1995 гг. количество профилируемых инфекций в календарях разных стран достигало 9, а к настоящему времени их количество возросло до 17. Современный ребенок к двухлетнему возрасту может получить до 27 инъекций. В результате график прививок стал сложным, и дети получают гораздо больше инъекций¹⁴ [26, 27]. Упрощение графиков иммунизации стало возможным благодаря применению многокомпонентных комбинированных вакцин на основе DTwP и DTaP. Сокращение количества инъекций за счет применения комбинированных вакцин способствует следованию сложным графикам вакцинации и приводит к увеличению охвата вакцинацией [28, 29]. В качестве примера G.S. Marshall с соавт. сообщили о повышении показателей охвата вакцинацией детей до двух лет при применении пентавалентной вакцины Pediarix™ (табл. 1) по сравнению с другими вакцинами, содержащими те же антигены в составе трех- и четырехвалентных вакцин [30].

Применение новых комбинированных вакцин позволяет уменьшить количество вспомогательных веществ (адъюванты, консерванты и другие вещества), вводимых в организм ребенка. В то же время это может вызывать сложности при нарушении графика вакцинации, связанные с взаимозаменяемостью вакцин, особенно для младенцев [31].

Проблемы, возникающие при объединении различных схем иммунизации, можно продемонстрировать на примере вакцины против гепатита В. ВОЗ рекомендует вводить первую дозу вакцины в первые 24 ч после рождения ребенка. Затем в возрасте 1 и 6 мес. должны следовать вторая и третья доза вакцины соответственно. В возрасте 2, 4 и 6 мес. должна быть проведена вакцинация АКДС (время вакцинации может отличаться в зависимости от национального календаря профилактических прививок). В этом случае применение комбинированной вакцины, содержащей гепатитный компонент, у детей в возрасте 2, 4 и 6 мес. приведет к необходимости введения лишней (четвертой) дозы вакцины

против гепатита В в возрасте 6 мес. [25]. Таким образом, комбинированные вакцины на основе АКДС могут быть применены только для вакцинации младенцев старше 6 мес.

В условиях глобализации для современной вакцинной индустрии характерна интернационализация производства, когда компоненты вакцины производят на предприятиях в разных странах. При производстве одного и того же компонента вакцины производители могут использовать различные штаммы, среды, стабилизаторы и методы очистки, что оказывает влияние на эффективность конечного продукта. Поэтому вакцины, предназначенные для профилактики одних и тех же инфекций, но полученные разными производителями, не всегда взаимозаменяемы¹⁵ [31].

Анализ состава комбинированных АКДС-вакцин

Содержание антигенов в прививочной дозе (0,5 мл) и их специфическая активность регламентированы в соответствии с рекомендациями ВОЗ и выражаются в принятых международных единицах (табл. 1). Такой подход обеспечивает единство качества всех производимых вакцин в мире. Например, содержание ДА и СА выражают в флокулирующих единицах (Lf) и определяют как количество, которое вступает в реакцию инициальной флокуляции с 1 МЕ международного стандартного дифтерийного или столбнячного антитоксина. К настоящему времени на международном уровне для бесклеточного коклюшного компонента не утвержден состав антигенов, не существует надежного метода определения специфической активности как для цельноклеточной вакцины (метод интрацеребрального заражения лабораторных мышей) [22]. В таблице 1 представлено сравнение состава современных комбинированных вакцин на основе АКДС-вакцины, используемых для иммунизации младенцев. Из таблицы 1 следует, что содержание дифтерийного и столбнячного анатоксинов, а также коклюшных компонентов в вакцинных препаратах отличается не только у разных производителей, но и в рамках одного концерна.

Согласно рекомендации ВОЗ специфическая активность анатоксинов, входящих в состав комбинированных препаратов или применяющихся отдельно и используемых для первичной вакцинации, должна выражаться в международных

¹³ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-83-96-table-S1>

¹⁴ <https://www.chop.edu/centers-programs/vaccine-education-center/vaccine-history/developments-by-year>
<https://historyofvaccines.org/>
<https://vaccineknowledge.ox.ac.uk/vaccination-schedules-other-countries#Why-are-different-vaccination-schedules-used-in-different-countries>

¹⁵ www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/generalrecs/downloads/general-recs.pdf
<https://natural-sciences.ru/ru/article/view?id=35506>

Таблица 1. Сравнительный состав антигенов в прививочной дозе (0,5 мл) комбинированных вакцин на основе АКДС
Table 1. Comparative antigenic composition per single human dose (0.5 mL) of combined DTP vaccines

Содержание антигена в прививочной дозе (требования ВОЗ) <i>Antigen amount per single human dose (WHO requirements)</i>															
Торговое наименование, производитель <i>Trade name, manufacturer</i>	ДА, Lf <i>DT, Lf</i>	СА, Lf <i>TT, Lf</i>	КК, млрд <i>wP, B</i>	Бесклеточный коклюшный компонент <i>Acellular pertussis component</i>						HiB-компонент ^a <i>Hib component^a</i>		Гепатитный компонент, мкг <i>Hepatitis B component, µg</i>	Полиомиелитный компонент (инактивированный) <i>Inactivated poliovirus vaccine</i>		
				КА, мкг <i>PTx, µg</i>	ФГА, мкг <i>FHA, µg</i>	ПРН, мкг <i>PRN, µg</i>	ФИМ, мкг <i>FIM, µg</i>	ПРФ, мкг <i>PRP, µg</i>	СА-конъюгат, мкг <i>TT conjugate, µg</i>	Тип 1 ^b , ед <i>Type 1^b, units</i>	Тип 2, ед <i>Type 2, units</i>		Тип 3, ед <i>Type 3, units</i>		
≤30 Lf	≤25 Lf	≤20 млрд <i>≤20 B</i>	н/у <i>No</i>	н/у <i>No</i>	н/у <i>No</i>	н/у <i>No</i>	н/у <i>No</i>	н/у <i>No</i>	н/у <i>No</i>	н/у <i>No</i>	≥40 ед <i>≥40 units</i>	≥8 ед <i>≥8 units</i>	≥32 ед <i>≥32 units</i>		
Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная (АКДС-вакцина) [™] , АО «НПО Микrogen» (Россия) <i>DTwP (adsorbed), JSC SIC Microgen, Russia</i>	15	5 EC <i>5 BU</i>	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	≤25	≥5	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	15	5 EC <i>5 BU</i>	10	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	-	
DTwP, Serum Institute of India Pvt Ltd	≤25	≥5	16	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	
АКДС-ГепВ-вакцина [®] , АО «НПО Микrogen» (Россия) <i>DTwP-HepB (adsorbed), JSC SIC Microgen, Russia</i>	15	5 EC <i>5 BU</i>	10	-	-	-	-	-	-	-	5	-	-	-	
DTwP-HepB, Serum Institute of India Pvt Ltd	≤25	≥5	16	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	
Diphtheria, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B and <i>Haemophilus influenzae</i> type b Conjugate Vaccine Adsorbed, Serum Institute of India Pvt Ltd	≤25	≥5	16	-	-	-	-	-	10	19–33	10	-	-	-	
Инфанрикс [®] / <i>Infanrix[™]</i> , GlaxoSmithKline Beecham Plc	25	10	-	25	25	8	-	-	-	-	-	-	-	-	
Daptacel [®] , Sanofi Pasteur Ltd	15	5	-	10	5	3	5	-	-	-	-	-	-	-	
Пентаксим [®] / <i>Pentaxim[®]</i> , Sanofi Pasteur Ltd	30	10	-	25	25	-	-	-	10	18–30	-	40	8	32	
Инфанрикс [®] / <i>Infanrix[®]-IPV/Hib</i> , GlaxoSmithKline Beecham Plc	25	10	-	25	25	8	-	-	10	≈25	-	40	8	32	
HEXASIIIL [®] , Serum Institute of India Pvt Ltd ^c	≤30 ME <i>≤30 IU</i>	≥40 ME <i>≥40 IU</i>	≥4 ME <i>≥4 IU</i>	-	-	-	-	-	10	19–33	15	40	8	32	

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Торговое наименование, производитель <i>Trade name, manufacturer</i>	Содержание антигена в прививочной дозе (требования ВОЗ) <i>Antigen amount per single human dose (WHO requirements)</i>														
	ДА, Lf <i>DT, Lf</i>	СА, Lf <i>TT, Lf</i>	КК, млрд <i>wP, B</i>	Бесклеточный коклюшный компонент <i>Acellular pertussis component</i>						НйВ-компонент ^a <i>Hib component^a</i>		Гепа-титный компонент, мкг <i>Hepatitis B component, µg</i>	Полиомиелитный компонент (инактивированный) <i>Inactivated poliovirus vaccine</i>		
				КА, мкг <i>PTx, µg</i>	ФГА, мкг <i>FHA, µg</i>	ПРН, мкг <i>PRN, µg</i>	ФИМ, мкг <i>FIM, µg</i>	ПРФ, мкг <i>PRP, µg</i>	СА-конъюгат, мкг <i>TT conjugate, µg</i>						
										Тип 1 ^b , ед <i>Type 1^b, units</i>	Тип 2, ед <i>Type 2, units</i>		Тип 3, ед <i>Type 3, units</i>		
	≤30 Lf	≤25 Lf	≤20 млрд <i>≤20 B</i>	н/у <i>No</i>	н/у <i>No</i>	н/у <i>No</i>	н/у <i>No</i>	н/у <i>No</i>	н/у <i>No</i>	н/у <i>No</i>	≥40 ед <i>≥40 units</i>	≥8 ед <i>≥8 units</i>	≥32 ед <i>≥32 units</i>		
Гексасим® / <i>Hexaxim®</i> , Sanofi Pasteur Ltd	30	10	–	25	25	–	–	12	22–36	10	40	8	32		
Инфанрикс-гекса® / <i>Infanrix™ hexa</i> , GlaxoSmithKline Beecham Plc	25	10	–	25	25	8	–	10	≈ 25	10	40	8	32		
Vaxelis™, MCM Vaccine Co.	15	5	–	20	20	3	5	3 ^d	50 ^d	10	40	8	32		

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание: ДА – дифтерийный анатоксин; СА – столбнячный анатоксин; КК – коклюшные клетки; КА – коклюшный анатоксин; ФГА – коклюшный анатоксин; ПРН – перт-актин; ФИМ – фимбрии (тип 2, 3); ПРФ – полирибозилрибитол фосфат; Lf – единицы флокуляции; ЕС – единицы связывания; ME – международные единицы; ед – единицы; «–» не содержится в вакцине; н/у – не установлены.

^a Капсульный полисахарид *Haemophilus influenzae* тип b (ПРФ) конъюгированный со столбнячным анатоксином (СА-конъюгат).

^b Единицы D-антигена вируса полиомиелита: тип 1 (Mahoney), тип 2 (MEF-1), тип 3 (Saukett).

^c Данные были извлечены из https://www.seruminstitute.com/product_hexasil.php

^d Капсульный полисахарид *Haemophilus influenzae* тип b (ПРФ) конъюгированный с наружным белком мембраны *Neisseria meningitidis* (белок-носитель).

Note: DT, diphtheria toxoid; TT, tetanus toxoid; wP, whole-cell pertussis; PTx, pertussis toxin; FGA, filamentous haemagglutinin; PRN, pertactin; FIM, fimbriae (type 2, 3); PRP, polyribosylribitol phosphate; Hib, *Haemophilus influenzae* type b vaccine; IPV, inactivated poliovirus vaccine; Lf, flocculation units; BU, binding units; IU, international units; –, not contained in the vaccine; No, no requirements established.

^a *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide (PRP) conjugated to tetanus protein (TT conjugate).

^b D-antigen units of poliovirus: Type 1 (Mahoney), Type 2 (MEF-1), Type 3 (Saukett).

^c Data retrieved from https://www.seruminstitute.com/product_hexasil.php

^d *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide (PRP) conjugated to meningococcal carrier protein (*Neisseria meningitidis*).

единицах (МЕ). Для дифтерийного анатоксина этот показатель должен составлять не менее 30 МЕ на дозу и не менее 40 МЕ для столбнячного анатоксина при определении на морских свинках (60 МЕ при оценке на мышах)¹⁶; для цельноклеточного коклюшного компонента — не менее 4 МЕ.

Российские DTwP вакцины отличаются от зарубежных более низким содержанием коклюшного и гепатитного компонентов и дифтерийного анатоксина (табл. 1), но при этом обеспечивают требуемую специфическую активность и низкую реактогенность препарата. Но существует сложность, связанная с тем, что в Российской Федерации количественное содержание СА в препаратах выражают в единицах связывания (ЕС), а не в Lf, которые для этого антигена могут быть не идентичны. Для гармонизации требований к содержанию СА необходимо провести сравнительные испытания активности образцов столбнячных анатоксинов в реакции флокуляции и связывания анитоксина для оценки возможности перехода от ЕС к Lf.

Качество АКДС-вакцины российского производства соответствует требованиям ВОЗ и Европейской фармакопеи. Многолетняя работа сотрудников Государственного научно-исследовательского института стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича позволила создать высокоэффективную и безопасную вакцину¹⁷. Важнейшая работа по отбору штаммов *B. pertussis* позволила производить цельноклеточную коклюшную вакцину, содержащую 20 млрд обезвреженных клеток в 1 мл, что в два раза меньше дозы, рекомендованной ВОЗ¹⁸, сохранив при этом защитную активность не менее 4 МЕ в прививочной дозе [24]. Несмотря на отсутствие в DTwP-вакцинах такого иммуностимулятора, как коклюшные клетки, требования к специфической активности для дифтерийного и столбнячного анатоксинов также остались прежними¹⁹.

В Европейской фармакопее в разделе, посвященном маркировке вакцин, указано, что на этикетке вторичной упаковки должен быть приведен состав вакцины в МЕ. В связи с этим многие зарубежные производители на упаковке препарата приводят именно показатель специфической активности ДА и СА в МЕ, а не их

содержание в прививочной дозе, выраженное в Lf. В препаратах российского производства на этикетке вторичной упаковки указывают содержание анатоксинов в Lf и ЕС для ДА и СА соответственно.

Таким образом, информация о настоящем содержании антигенов в некоторых вакцинах для специалистов здравоохранения скрыта. На это обращают внимание регуляторные органы при регистрации препаратов, отдавая предпочтение тем, которые обладают высокой иммуногенностью при минимальном содержании антигена. К таким препаратам, например, относятся российские вакцинные препараты.

Актуальной проблемой в производстве АКДС-вакцины является стандартизация методов, применяющихся для контроля качества вакцин этой группы. Это относится прежде всего к контролю специфической активности антигенов и способам выражения их количественного содержания.

В настоящее время в мире используют разные способы определения специфической активности анатоксинов: традиционные (летальное заражение) и альтернативные (определение антител в сыворотке крови). Способы определения специфической активности ДА и СА основаны на анализе антителообразования в ответ на введение вакцины животным. Определение уровня антител проводят при помощи иммуноферментного анализа, титрования сыворотки на культуре клеток Vero или ингибирования связывания токсина (toxin binding assay). Альтернативные методы находят все большую поддержку в мире, заменяя метод летального заражения, который принят как «золотой стандарт»²⁰. Производители пяти- и шестивалентных вакцин на основе АКДС разрабатывают методы in-house для одновременной оценки специфической активности каждого антигена. Недостаток таких методик заключается в том, что они не стандартизованы в соответствии с международными стандартами, а результаты тестов оценивают в условных единицах на 1 мл для каждого антигена вместо МЕ [32].

Современное производство вакцин уже давно перешло от медицинской бактериологии к биотехнологии. Сложность состава современных вакцин влечет за собой существенные изменения в методах контроля качества как каждого

¹⁶ Manual for quality control of diphtheria, tetanus and pertussis vaccines. WHO; 2013.

¹⁷ Чупринина Р.П. Система измерения и оценки качества коклюшного компонента в АКДС вакцине и проблемы стандартизации этого препарата: дис. ... д-ра мед. Ростов-на-Дону; 1987.

¹⁸ Technical report series, No. 800. WHO; 1992.

¹⁹ Technical report series, No. 979. WHO; 2013.

Manual for quality control of diphtheria, tetanus and pertussis vaccines. WHO; 2013.

²⁰ Manual for quality control of diphtheria, tetanus and pertussis vaccines. WHO; 2013.

отдельного компонента, так и готового продукта. Важным фактором разработки и регистрации комбинированных вакцин на основе АКДС является отсутствие гармонизации нормативных требований к оценке качества, что не позволяет адекватно сравнивать и признавать результаты исследований, полученных разными производителями. Это значительно осложняет регистрацию и продвижение на рынок данных вакцин.

Эффективность цельноклеточной и бесклеточной коклюшных вакцин

Замещение цельноклеточной вакцины на бесклеточную решило проблемы реактогенности, но в то же время явилось причиной формирования недостаточно продолжительного поствакцинального иммунитета в популяции детей и подростков по сравнению с долгосрочной защитой, формирующейся при применении DTwP²¹.

Многие исследования доказали, что бесклеточные вакцины не предотвращают колонизацию возбудителем слизистых дыхательных путей и передачу инфекции, тем самым способствуя ослаблению защитного иммунитета. P. Olin с соавт. предположили, что защита от коклюша сохраняется в течение примерно 5–6 лет после введения третьей дозы DTaP [33]. Вакцины DTaP обеспечивают соответствующую защиту в течение первых лет жизни, которая быстро ослабевает до проведения ревакцинации в возрасте от 4 до 6 лет [34]. Эпидемии коклюша среди полностью вакцинированных детей школьного возраста, получивших только бесклеточную вакцину, вероятно, связаны со снижением иммунитета. Предполагают, что основная проблема снижения эффективности бесклеточных вакцин заключается в неспособности индуцировать оптимальный противокклюшный иммунитет, а не в ослаблении иммунной памяти в подростковом возрасте [35]. S. van der Lee с соавт. [36] показали, что подростки, получившие бесклеточную вакцину, были менее защищены от коклюша по сравнению с теми, кто был вакцинирован цельноклеточной вакциной.

Таким образом, вакцины DTwP показали высокую эффективность в течение сравнительно короткого периода наблюдения. Постоянный мониторинг в течение >25 лет показал, что существующие DTaP и программы

вакцинации не способны контролировать заболеваемость коклюшем на должном уровне. В последние годы отмечается значительный рост числа лабораторно подтвержденных случаев коклюша среди подростков и взрослых²², а также распространение стертых форм заболевания. Повысилась частота выявления бессимптомного носительства бактерий *B. pertussis*, что является причиной увеличения числа стертых форм заболевания и формирования бактерионосительства [37].

Существующие вакцины DTaP не способны стимулировать образование CD4⁺ Т-клеток и индуцировать синтез иммуноглобулина А слизистой оболочки дыхательных путей, в то время как DTwP способны стимулировать образование пролонгированных эффекторных В-клеток памяти и генерации Th1/Th17 Т-клеток²³.

Вакцины DTaP и DTwP имеют разные профили безопасности. Применение DTwP может вызывать более неблагоприятные местные (покраснение, отек, боль в месте инъекции) и системные (лихорадка, постоянный плач) реакции, но не приводит к развитию таких серьезных явлений, как фебрильные судороги, энцефалопатия, синдром внезапной детской смерти и синдром Рея. Многочисленные клинические исследования и мониторинг безопасности вакцин на постмаркетинговой стадии доказали отсутствие подобной связи.

Перспективы применения комбинированных АКДС-вакцин

DTwP является высокоэффективной вакциной, однако в силу наличия в бактериальной клетке *B. pertussis* набора токсинов ей свойственна реактогенность, что ограничивает ее использование. DTaP является слабореактогенным препаратом, но обладает недостаточной эффективностью. В этой связи для осуществления оптимального контроля над заболеванием и снижения риска развития тяжелой инфекции требуется обновление ассортимента коклюшных вакцин. Поэтому основная цель совершенствования качества коклюшных вакцин заключается в снижении реактогенности DTwP и повышении эффективности DTaP.

Исследователи обсуждают следующие варианты повышения эффективности DTaP:

²¹ <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/242416/WER9035-rus.pdf?sequence=40&isAllowed=y>

²² <https://www.cdc.gov/pertussis/php/surveillance/index.html>
<https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx?Dataset=27&HealthTopic=51>
<https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/pertussis-reported-cases-and-incidence?CODE=Global&YEAR=>
<https://www.gov.uk/government/publications/pertussis-epidemiology-in-england-2024/confirmed-cases-of-pertussis-in-england-by-month>
<https://fedstat.ru>

²³ <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/242416/WER9035-rus.pdf?sequence=40&isAllowed=y>

- применение DТаР в качестве моновакцины для проведения более частых ревакцинаций [38] (данный вариант не оптимален, учитывая высокую стоимость бесклеточной коклюшной вакцины и необходимость частых посещений врача);
- модификация антигенов в существующих DТаР вакцинах (при сохранении антигенного состава есть возможность увеличения содержания коклюшного анатоксина или изменения метода детоксикации токсина) [39];
- добавление в вакцину новых дополнительных антигенов [40];
- замена используемых адъювантов на основе соединений алюминия новыми, что может привести к изменению типа иммунного ответа и баланса Th1/Th2/Th17, увеличению продолжительности защиты [41] и снижению интерференции антигенов;
- изменение системы доставки антигенов (интраназальный путь введения [42–44]).

Интраназальное введение живого аттенуированного штамма *B. pertussis* способно стимулировать другой тип иммунного ответа, включая иммунитет слизистых оболочек. Разработаны вакцины, содержащие живой аттенуированный штамм *B. pertussis*: BPZE1 [43, 44] – за рубежом и ГамЖВК [42, 45] – в Российской Федерации. Вакцины для интраназального введения²⁴, а также вакцины на основе генетически инактивированного коклюшного токсина²⁵ проходят клинические исследования.

Эпидемия дифтерии в конце прошлого столетия в нашей стране стимулировала разработку вакцины Кодивак, которая формировала антибактериальный иммунитет, а не антитоксический, как все современные вакцины. Вакцина содержала антигены клеточных стенок нетоксигенного штамма коринебактерий дифтерии и предназначалась для лечения носителей токсигенных коринебактерий с семилетнего возраста. Препарат

прошел доклинические и клинические исследования [46, 47], но дальнейшая разработка была приостановлена. В перспективе можно ожидать продолжения исследований [48], поскольку проблема бактерионосительства при дифтерийной инфекции остается до конца не решенной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамичное развитие вакцинных технологий привело к созданию новых комбинированных вакцин на основе АКДС. Они представляют собой высокоэффективные и безопасные препараты, а перспективные разработки АКДС-вакцин будут в ближайшее время востребованы вследствие роста заболеваемости коклюшной инфекцией во всем мире.

Нерешенными остаются проблемы, связанные как со стандартизацией производства, так и с поддержанием высокого уровня специфической активности и безопасности многокомпонентных АКДС-вакцин, особенно принимая во внимание трудности международного обмена вакцинами и лицензиями, а также регистрации вакцин.

К настоящему времени специалисты ВОЗ подготовили несколько десятков рекомендаций (WHO Technical Report Series) для национальных регуляторных органов, касающихся различных сторон производства и контроля вакцин. Следование рекомендациям позволит гармонизировать подходы к контролю качества вакцин, что упростит их регистрацию и увеличит доступность вакцинных препаратов на мировом рынке.

Проблема стандартизации производства АКДС-вакцин, несмотря на многолетний опыт их применения, все еще до конца не решена. В Российской Федерации для комбинированных АКДС-вакцин приняты национальные нормативные требования, которые не в полной мере гармонизированы с требованиями ВОЗ.

Литература/References

1. Оффит ПА. *Смертельно опасный выбор*. М.: Corpus; 2022. Offit PA. *Deadly Choices*. Moscow: Corpus; 2022 (In Russ.).
 2. Szejser-Zawislak E, Wilk MM, Piszczek P, Krawczyk J, Wilczyńska D, Hozbor D. Evaluation of whole-cell and acellular pertussis vaccines in the context of long-term herd immunity. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(1):1. <https://doi.org/10.3390/vaccines11010001>
 3. Eberhardt C, Siegrist C. What is wrong with pertussis vaccine immunity? Inducing and recalling vaccine-specific immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(12):a029629. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029629>
 4. Prevost B, Nathan N, Corvol H. Letter to the editor: Is the acellular pertussis vaccine driving the increase in severe whooping cough cases in children? *Euro Surveill*. 2024;29(37):2400574. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2024.29.37.2400574>
 5. Klein NP. Licensed pertussis vaccines in the United States. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(9):2684–90. <https://doi.org/10.4161/hv.29576>
 6. Plotkin SL, Plotkin SA. A short history of vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, eds. *Plotkin's Vaccines*. 7th ed. Philadelphia PA: Elsevier; 2018. P. 1–15.
 7. Tejpratap SP, Wharton T, Wharton M. Diphtheria toxoid. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, eds. *Plotkin's Vaccines*. 7th ed. Philadelphia PA: Elsevier; 2018. P. 261–75.
- ²⁴ <https://clinicaltrials.gov/search?term=intranasal%20pertussis%20vaccine>
<https://www.ih.europa.eu/news-events/newsroom/periscope-model-accelerates-development-new-pertussis-vaccine>
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT03035370?term=pertussis%20vaccine&page=2&rank=18>
- ²⁵ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05193734>

8. Stuart G. Diphtheria incidence in European countries. *Br Med J*. 1945;2(4426):613–5. <https://doi.org/10.1136/bmj.2.4426.613>
9. Kaufmann SH. Remembering Emil von Behring: From tetanus treatment to antibody cooperation with phagocytes. *mBio*. 2017;8(1):e00117-17. <https://doi.org/10.1128/mBio.00117-17>
10. Wever PC, van Bergen L. Prevention of tetanus during the First World War. *Med Humanit*. 2012;38(2):78–82. <https://doi.org/10.1136/medhum-2011-010157>
11. Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, eds. *Plotkin's Vaccines*. 7th ed. Philadelphia PA: Elsevier; 2018. P. 711–61.
12. Kuchar E, Karlikowska-Skwarnik M, Han S, Nitsch-Osuch A. Pertussis: History of the disease and current prevention failure. *Adv Exp Med Biol*. 2016;934:77–82. https://doi.org/10.1007/5584_2016_21
13. Cherry JD. The 112-year odyssey of pertussis and pertussis vaccines — mistakes made and implications for the future. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2019;8(4):334–41. <https://doi.org/10.1093/jpids/piz005>
14. Marks HM. The Kendrick-Eldering-(Frost) pertussis vaccine field trial. *J R Soc Med*. 2007;100(5):242–7. <https://doi.org/10.1177/014107680710000516>
15. Shapiro-Shapin CG. Pearl Kendrick, Grace Eldering, and the pertussis vaccine. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(8):1273–8. <https://doi.org/10.3201/eid1608.100288>
16. Kendrick P, Eldering G. Progress report on pertussis immunization. *Am J Public Health Nations Health*. 1936;26(1):8–12. <https://doi.org/10.2105/ajph.26.1.8>
17. Gangarosa EJ, Galazka AM, Wolfe CR, Phillips LM, Gangarosa RE, Miller E, Chen RT. Impact of anti-vaccine movements on pertussis control: The untold story. *Lancet*. 1998;351(9099):356–61. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(97\)04334-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(97)04334-1)
18. Prygiel M, Mosiej E, Gorrska P, Zasada A. Diphtheria-tetanus-pertussis vaccine: Past, current & future. *Future Microbiol*. 2022;17:185–97. <https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0167>
19. Sato Y, Kimura M, Fukumi H. Development of a pertussis component vaccine in Japan. *Lancet*. 1984;1(8369):122–6. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(84\)90061-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(84)90061-8)
20. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *N Engl J Med*. 1996;334(6):341–8. <https://doi.org/10.1056/NEJM199602083340601>
21. Комаровская ЕИ, Перельгина ОВ. Современное состояние методов оценки безопасности и эффективности дифтерийного и столбнячного компонентов комбинированных вакцин. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2022;21(3):96–106. Komarovskaya EI, Perelygina OV. Current state of methods for control the safety and potency of diphtheria toxoid and tetanus toxoid in combined vaccines. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(3):96–106 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2022-21-3-96-106>
22. Prygiel M, Mosiej E, Wdowiak K, Rabczenko D, Zasada AA. Adjuvant effect of whole-cell pertussis component on tetanus toxoid potency in murine model. *Biomedicines*. 2023;11(7):1795. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11071795>
23. Перельгина ОВ, Алексеева ИА. Безопасность комбинированных вакцин с цельноклеточным коклюшным компонентом. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016;15(6):62–9. Perelygina OV, Alekseeva IA. Safety of combination vaccines with whole cell pertussis component. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(6):62–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-6-62-69>
24. Алексеева ИА, Чупринина РП, Борисова ВН. Сравнительный анализ безопасности и эффективности отечественных и зарубежных комплексных вакцин, содержащих цельноклеточную коклюшную вакцину. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2012;(3):48–54. Alekseeva IA, Chuprinina RP, Borisova VN. Comparative analysis of safety and effectiveness of domestic and foreign complex vaccines containing whole-cell pertussis vaccine. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2012;(3):48–54 (In Russ.). EDN: OZINNB
25. Skibinski DA, Baudner BC, Singh M, O'Hagan DT. Combination vaccines. *J Glob Infect Dis*. 2011;3(1):63–72. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.77298>
26. Шамшева ОВ. Эволюция национального календаря профилактических прививок. Результаты и перспективы. *Детские инфекции*. 2022;21(1):5–15. Shamsheva OV. Evolution of the national vaccination calendar. Results and prospects. *Children Infections*. 2022;21(1):5–15 (In Russ.). <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2022-21-1-5-15>
27. Намазова-Баранова ЛС, Федосеенко МВ, Баранов АА. Новые горизонты Национального календаря профилактических прививок. *Вопросы современной педиатрии*. 2019;18(1):13–30. Namazova-Baranova LS, Fedoseenko MV, Baranov AA. New horizons of National Immunization Calendar. *Current Pediatrics*. 2019;18(1):13–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vsp.v18i1.1988>
28. Kurosky SK, Davis KL, Krishnarajah G. Effect of combination vaccines on completion and compliance of childhood vaccinations in the United States. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(11):2494–502. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1362515>
29. Marshall GS, Petigara T, Liu Z, Wolfson L, Johnson D, Goveia MG, et al. Timing of monovalent vaccine administration in infants receiving DTaP-based combination vaccines in the United States. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(9):775–81. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000003609>
30. Marshall GS, Happe LE, Lunacek OE, Szymanski MD, Woods CR, Zahn M, et al. Use of combination vaccines is associated with improved coverage rates. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(6):496–500. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31805d7f17>
31. Гаврилова НА, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Бондарев ВП, Рычихина ЕМ, Обухов ЮИ. Взаимозаменяемость вакцин: проблемы и перспективы. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2021;21(3):142–157. Gavrilova NA, Olefir YuV, Merkulov VA, Bondarev VP, Rychikhina EM, Obukhov Yul. Vaccine interchangeability: Problems and prospects. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021;21(3):142–57 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-3-142-157>
32. Bandiera S, Lebas A, Canizares-Martinello L, Guinchard F, Lyonais C, Perrin S, et al. A single immunogenicity assay for testing potency of combination DTaP vaccines: Simultaneous quantitation of anti-DT, anti-TT, anti-PTx and anti-FHA antibodies in Guinea-pig serum with a Lumindex®-xMAP® bead-based serological assay. *Biologicals*. 2019;61:15–21. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2019.08.002>
33. Olin P, Gustafsson L, Barreto L, Hessel L, Mast TC, Rie AV, et al. Declining pertussis incidence in Sweden following the introduction of acellular pertussis vaccine. *Vaccine*. 2003;21(17–18):2015–21. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(02\)00777-6](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(02)00777-6)
34. Quinn HE, Snelling TL, Macartney KK, McIntyre PB. Duration of protection after first dose of acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatrics*. 2014;133(3):e513–9. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3181>
35. Eberhardt C, Siegrist C. What is wrong with pertussis vaccine immunity? Inducing and recalling vaccine-specific immunity. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9(12):a029629. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029629>
36. van der Lee S, Hendrikx LH, Sanders EAM, Berbers GAM, Buisman AM. Whole-cell or acellular pertussis primary immunizations in infancy determines adolescent cellular immune profiles. *Front Immunol*. 2018;9:51. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00051>
37. Басов АА, Высочанская СО, Цвиркун ОВ, Белова ТР, Адугозлов СЭ, Жернов ЮВ и др. Критерии оценки эпидемиологической ситуации по коклюшу в Российской Федерации. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2024;23(1):4–13. Basov AA, Vysochanskaya SO,

- Tsvirkun OV, Belova TR, Aduguzelov SE, Zhernov YuV, et al. Criteria for assessing the epidemiological situation of pertussis in Russian Federation. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(1):4–13 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-1-4-13>
38. Libster R, Edwards KM. Re-emergence of pertussis: What are the solutions? *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(11):1331–46. <https://doi.org/10.1586/erv.12.118>
 39. Meade BD, Plotkin SA, Locht C. Possible options for new pertussis vaccines. *J Infect Dis*. 2014;209(S1):24–7. <https://doi.org/10.1093/infdis/jit531>
 40. Locht C, Mielcarek N. New pertussis vaccination approaches: Enroute to protect newborns? *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;66(2):121–33. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2012.00988.x>
 41. Polewicz M, Gracia A, Garlapati S, van Kessel J, Strom S, Halperin SA, et al. Novel vaccine formulations against pertussis offer earlier onset of immunity and provide protection in the presence of maternal antibodies. *Vaccine*. 2013;31(31):3148–55. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.008>
 42. Джидарян АА, Матуа АЗ, Медкова АЮ, Семин ЕГ, Синяшина ЛН, Дьяков ИН и др. Безопасность и иммуногенность препарата живой коклюшной вакцины ГамЖВК интраназального применения на экспериментальной модели детенышей обезьян вида павиан гамадрил. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2022;99(2):203–14. Djidaryan AA, Matua AZ, Medkova AYU, Semin EG, Sinyashina LN, Dyakov IN, et al. Safety and immunogenicity of live intranasal pertussis vaccine Gam-LPV in the experimental infant hamadryas baboon model. *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2022;99(2):203–14 (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0372-9311-190>
 43. Keech C, Miller VE, Rizzardi B, Hoyle Ch, Pryor MJ, Ferand J, et al. Immunogenicity and safety of BPZE1, an intranasal live attenuated pertussis vaccine, versus tetanus-diphtheria–acellular pertussis vaccine: A randomised, double-blind, phase 2b trial. *Lancet*. 2023;401(10379):843–55. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02644-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02644-7)
 44. Lin A, Apostolovic D, Jahnmatz M, Liang F, Ols S, Tecleab T, et al. Live attenuated pertussis vaccine BPZE1 induces a broad antibody response in humans. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2332–46. <https://doi.org/10.1172/JCI135020>
 45. Медкова АЮ, Лиджиева АА, Семин ЕГ, Синяшина ЛН, Сюндюкова РА, Дьяков ИН и др. Клинические исследования безопасности переносимости живой вакцины интраназального применения для профилактики коклюша. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2021;10(1):114–9. Medkova AYU, Lidzhiyeva AA, Semin EG, Sinyashina LN, Sioundioukova RA, Dyakov IN, et al. A clinical study of the safety and tolerability of live nasal vaccines for the prevention of pertussis. *Drug Development & Registration*. 2021;10(1):114–9 (In Russ.). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2021-10-1-114-119>
 46. Шмелева ЕА, Вершинин АЕ, Андина СС. Метабиотический препарат из симбионтных коринебактерий: профилактика и лечение. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019;18(4):59–66. Shmeleva EA, Vershinin AE, Andina SS. Metabiotic medicine of symbiotic corynebacteria: Prevention, treatment and immunological safety. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(4):59–66 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-4-59-66>
 47. Еремина ОФ, Ющук НД, Шмелева ЕА. Влияние противодифтерийной бактериальной вакцины Кодивак на результаты санации иммунный статус бактерионосителей *C. diphtheriae* tox+. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2007;(2):55–9. Eremina OF, Yushchuk ND, Shmeleva EA. Diphtheriae tox+. The influence of diphtheria vaccine Codivac on sanitation results and immune status of *C. diphtheriae* tox+ carriers. *Epidemiology and Vaccination*. 2007;(2):55–9 (In Russ.). EDN: HEPWNR
 48. Шмелева ЕА, Мелехова АВ, Сафронова АВ. Популяционные и эпидемиологические аспекты носительства токсигенных (*Cd* tox+) и нетоксигенных (*Cd* tox-) коринебактерий дифтерии (*C. diphtheriae*). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2023;22(3):85–92. Shmeleva EA, Melekhova AV, Saphronova AV. Population and epidemiological aspects of carriage of toxigenic (*Cd* tox+) and non-toxicogenic (*Cd* tox-) diphtheria corynebacteria. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(3):85–92 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-85-92>

Дополнительная информация. На сайте журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» размещена таблица S1. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-83-96-table-S1>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **Е.И. Комаровская** — идея исследования, написание текста рукописи, формулировка выводов исследования; **О.В. Проскурина** — сбор и систематизация данных литературы, оформление таблиц и данных литературы; **А.А. Солдатов** — концепция и дизайн исследования.

Additional information. Table S1 is published on the website of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-83-96-table-S1>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **E.I. Komarovskaya** conceived the study idea, drafted the manuscript, and formulated the conclusions. **O.V. Proskurina** collected and collated literature data, formatted tables and references. **A.A. Soldatov** conceptualised and designed the study.

Об авторах / Authors

Комаровская Елена Игоревна / Elena I. Komarovskaya

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9035-6072>

Проскурина Ольга Владимировна / Olga V. Proskurina

ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-1937-4946>

Солдатов Александр Алексеевич, д-р мед. наук / Aleksandr A. Soldatov, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6624-2692>

Поступила 16.08.2024

После доработки 05.02.2025

Принята к публикации 21.03.2025

Received 16 August 2024

Revised 5 February 2025

Accepted 21 March 2025