

Сравнительный анализ использования цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин для профилактики коклюшной инфекции

И. А. Алексеева, О. В. Перелыгина

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

Поступила 15.06.2017 г. Принята к публикации 26.10.2017 г.

В связи с ростом во многих странах мира заболеваемости коклюшем остро встал вопрос о вакцинах, используемых для иммунопрофилактики коклюша. Работа посвящена анализу применения цельноклеточной и бесклеточной коклюшных вакцин (ЦКВ и БКВ соответственно). Представленные материалы демонстрируют, что выбор коклюшной вакцины (ЦКВ или БКВ) играет определяющую роль в формировании иммунной прослойки населения. Широкое использование в 1950–1960 гг. ЦКВ привело к более чем 90 % снижению заболеваемости коклюшем и смертности от него. При высокой эффективности ЦКВ обладают определенной реактогенностью (особенно выраженной у зарубежных вакцин, содержащих в своем составе, по сравнению с отечественными препаратами, в 1,5–2 раза больше убитых коклюшных клеток). Альтернативным препаратом является БКВ, обладающая, по сравнению с ЦКВ, значительно меньшей реактогенностью. Имеющиеся данные указывают, что лицензированные БКВ и ЦКВ имеют эквивалентные показатели первичной эффективности в предотвращении заболевания в течение первого года жизни, но наблюдается более быстрое ослабление иммунитета и снижение влияния на передачу патогенного агента при применении БКВ в отличие от ЦКВ. Защита после введения бустерных доз БКВ ослабевает быстрее среди индивидуумов, которым во время первичной серии вводилась БКВ, а не ЦКВ. Эксперты полагают, что после введения повторной бустерной дозы БКВ ослабление иммунитета произойдет быстрее. Данные эпиднадзора позволили экспертам сделать вывод, что использование БКВ может привести к возрождению коклюша, и подобное возрождение может увеличить риск возникновения смертельного исхода среди детей, слишком маленьких для вакцинации. Подтверждением данного положения является рост заболеваемости коклюшем в развитых странах, где вакцинопрофилактика предполагает использование только БКВ. Необходимо привлечь внимание специалистов к выбору профилактического препарата с учетом его влияния на длительность и напряженность формируемого иммунитета.

Ключевые слова: цельноклеточная коклюшная вакцина; бесклеточная коклюшная вакцина; эффективность и безопасность коклюшных вакцин.

Библиографическое описание: Алексеева ИА, Перелыгина ОВ. Сравнительный анализ использования цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин для профилактики коклюшной инфекции. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2017; 17(4): 207–215.

Коклюш относится к инфекционным заболеваниям, представляющим значение для международного здравоохранения. Это обусловлено высокой контагиозностью бактерий *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*), значительной, даже в настоящее время, летальностью в возрастной группе до 1 года, отсутствием длительного постинфекционного иммунитета, сравнительно непродолжительным поствакцинальным иммунитетом.

ВОЗ, в соответствии со своими полномочиями предоставлять государствам-членам ВОЗ рекомендации по вопросам политики в области здравоохранения, регулярно выпускает обновляемые документы по позиции организации в отношении вакцин против болезней, в том числе коклюша, имеющих важное значение. Опубликованные материалы ВОЗ представляют собой выверенную информацию, основанную на анализе огромного объема сведений, поступающих из разных стран мира. Подготовленные документы рассматриваются сотрудниками ВОЗ и внешними экспертами, затем рассматриваются и утверждаются Стратегической консультативной группой экспертов (The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization) ВОЗ по иммунизации (<http://www.who.int/immunization/>

[sage/en/](http://www.who.int/immunization/)), после чего публикуются. Последний документ ВОЗ «Вакцины против коклюша: документ по позиции ВОЗ — август 2015 г.» [1] содержит самые актуальные данные, касающиеся коклюша и его профилактики путем вакцинации; он заменяет документ по позиции, опубликованный в 2010 году [2] и включает пересмотренные рекомендации в отношении выбора вакцин против коклюша, опубликованные в июле 2014 г. [3].

Целью работы является сравнительный анализ использования цельноклеточных и бесклеточных коклюшных вакцин для профилактики коклюшной инфекции, основанный на изучении публикаций современной научной литературы.

Коклюш остается серьезной причиной смертности и заболеваемости среди детей младенческого возраста во всем мире, несмотря на высокий уровень охвата прививками [4].

Коклюш вызывается граммотрицательными коккобактериями *B. pertussis*, которые инфицируют клетки мерцательного эпителия дыхательных путей человека. Клетки *B. pertussis* имеют ряд факторов патогенности, которые включают коклюшный токсин (КТ), филаментозный ге-

магглютинин (ФГА), пертактин (ПРН), фимбрии (ФИМ) типов 2 и 3, аденилатциклазный токсин (АЦТ), трахеальный цитотоксин (ТЦТ) и липополисахарид (ЛПС). В настоящее время патогенез коклюша в общих чертах можно представить следующим образом: ФГА, ПРН и ФИМ способствуют прикреплению бактерий к эпителиальным клеткам, а КТ, ТЦТ и АЦТ участвуют в разрушении эпителиальных клеток и противостоят воздействию иммунной системы хозяина.

Заболевание является эндемичным, эпидемические циклы наблюдаются каждые 2–5 лет (обычно 3–4 года), даже после внедрения эффективных программ иммунизации и достижения высокого охвата прививками. Большинство клинически выраженных случаев коклюша отмечается среди детей в возрасте 1–5 лет. Случаи смерти, как правило, регистрируются почти всегда в течение первых недель и месяцев жизни больного ребенка [5]. В развивающихся странах показатель летальности составляет почти 4 % среди детей младенческого возраста и 1 % — среди детей в возрасте 1–4 года [6]. В Сенегале, например, показатель летальности среди детей в возрасте младше 5 лет составлял 2,8 % [7]. Среди детей более старшего возраста, подростков и взрослых коклюш часто не диагностируется из-за обычно нетипично протекающего заболевания.

Различают три стадии заболевания: катаральную, пароксизмальную, характеризующуюся приступами спастического кашля, и выздоровление.

Этиологическая диагностика основана на выделении *B. pertussis* из проб, взятых из носоглотки в течение катаральной и начала пароксизмального периодов. Традиционно выделенная бактериальная культура рассматривается ВОЗ в качестве золотого стандарта для лабораторного подтверждения коклюша [8]. Но возможность выделения бактериальной культуры ограничена началом лекарственной терапии. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) более чувствительна и может проводиться с теми же биологическими пробами, что и для бактериологических исследований, хотя в зависимости от специфичности используемого праймера может произойти перекрестная реакция с другими видами рода *Bordetella* [9]. Эксперты ВОЗ не рекомендуют проводить реакцию прямой иммунофлюоресценции на материале, полученном из носоглотки, так как ее результаты часто могут быть ложноположительными или ложноотрицательными [1].

Серологическая диагностика может быть полезной и обычно она основывается на использовании парных проб сыворотки крови, которые должны быть взяты во время ранней катаральной стадии (сыворотка крови, полученная во время острой стадии) и через 1 месяц (сыворотка крови, полученная в период выздоровления). Значительное повышение концентрации специфических антител против КТ в сыворотке крови реконвалесцента подтверждает диагноз коклюша.

После перенесенного коклюша антитела к РТ — единственному антигену, специфичному для *B. pertussis*, — обнаруживаются у 80–85 % пациентов. Но, как отмечают эксперты ВОЗ, ни тип, ни концентрация антител не коррелируют с клинической защитой, роль клеточного иммунитета до конца не идентифицирована. Естественная инфекция не вызывает длительной защиты от коклюша [10]. Повторное инфицирование с клиническими проявлениями может наблюдаться среди подростков и взрослых, такие случаи также регистрируются и среди детей. Продолжительность защиты, связанной с естественным иммунитетом или индуцированной вакцинацией, сложно определить. В связи с этим трудно различить между собой продолжительность иммунитета, вызванного первичной естественной инфек-

цией, и индуцированного симптоматическим или бессимптомным реинфицированием.

Исследователи отмечают возможность плацентарного перехода противокклюшных антител, но, тем не менее, большинство младенцев первых месяцев жизни не защищено от заболевания. Как считают эксперты, это связано с низким и неадекватным уровнем антител, переданных от матери. Проведенные исследования по вакцинации коклюшной вакциной беременных женщин продемонстрировали ее эффективность в обеспечении защиты новорожденных младенцев, что дает основание говорить о наличии защиты за счет образовавшихся антител [11].

Ранее для защиты от коклюшной инфекции использовали АКДС с цельноклеточным или бесклеточным компонентом (DTP или DTap). В настоящее время для иммунопрофилактики коклюша, помимо АКДС, могут быть использованы многокомпонентные препараты, которые, кроме дифтерийного, коклюшного и столбнячного, включают и ряд других компонентов (полиомиелитный, гепатитный, гемофильный). Моновалентные коклюшные вакцины в практике используют редко.

Цельноклеточные коклюшные вакцины (ЦКВ) включают в свой состав убитые бактериальные клетки *B. pertussis*. Разные ЦКВ могут иметь различный антигенный состав. Это обусловлено использованием производителями разных штаммов, способов обезвреживания живой культуры, методов производства и контроля.

ВОЗ разработала ряд рекомендаций, касающихся качества (производства и выпуска серий), безопасности и активности ЦКВ [12]. Эти вакцины обычно не используют среди детей более старшего возраста в связи с их реактогенностью.

В 1950–1960 гг. цельноклеточные вакцины были широко внедрены в индустриально развитых странах, что привело к более чем 90 % снижению заболеваемости коклюшем и смертности от него. ЦКВ с 1974 г. включены в Расширенную программу иммунизации. Иммунный ответ на ЦКВ направлен против массива бактериальных антигенов. Как отмечают эксперты ВОЗ, при применении ЦКВ разных производителей отмечается значительное различие в иммунном ответе на коклюшные антигены. Данные по иммуногенности сложно интерпретировать и сравнивать в отношении ЦКВ от разных производителей, а данные клинических исследований показывали, что высокоэффективные ЦКВ не обязательно индуцируют наиболее высокие титры антител. Не определена иммунологическая корреляция защиты от заболевания коклюшем, хотя считается, что наличие антител к коклюшному токсину (РТ) может играть роль в обеспечении защиты от тяжелого заболевания среди младенцев.

Защитная активность ЦКВ, как показывает практика, может колебаться в довольно широких пределах. Это связано непосредственно с возможностью производителя изготовить высококачественный препарат. Системный обзор [13] эффективности вакцины против коклюша включал 49 рандомизированных контролируемых исследований и 3 когортных исследования; при этом использовали определение ВОЗ клинического случая коклюша [14]. Иммунологическая или клиническая эффективность (efficacy) ЦКВ среди детей составила 78 %, этот показатель значительно варьировал среди вакцин и составлял от 46 % (RR¹ 0,54 (0,46–0,63); 95 %) до 92 % (RR 0,08 (0,05–0,13); 95 %).

¹ RR (Relative Risk — относительный риск) — соответствует показателю «индекс эффективности» (ИЭ), используемому в Российской Федерации.

Рандомизированное исследование двойным слепым методом, проведенное в Сенегале, показало, что 3 дозы ЦКВ продемонстрировали общую эффективность в 55 % против менее тяжелых форм коклюша (определяется как заболевание в течение ≥ 21 дня с кашлем, подтвержденное бактериологически и серологически, или наличием контакта с бактериально подтвержденным случаем), в отличие от 96 % при использовании более специфичного определения случая ВОЗ (≥ 21 дня пароксизмального кашля, помимо тех же подтверждающих критериев) [15].

Эксперты ВОЗ отмечают сравнительную непродолжительность поствакцинального иммунитета. Так, исследование уровня пораженности коклюшем среди местного населения в Соединенном Королевстве в рамках медицины общей практики показало, что эффективность ЦКВ упала со 100 % в первый год после проведения первичной серии вакцинации до 84 % в 4-й год, 52 % в 5-й и 46 % в 6-й год после прививок [16]. По данным [17], продолжительность иммунитета, приобретенного в результате получения трех прививок первичной серии ЦКВ, варьирует от 4 до 12 лет. В отношении используемых в настоящее время вакцин выполненных в 2014 г. системный обзор показал, что после проведения первичной серии вакцинации ежегодная потеря защиты составляет максимум 13 % и минимум 2 % [4, 18].

Побочные поствакцинальные реакции при введении цельноклеточных вакцин явились причиной разработки менее реактогенных бесклеточных вакцин. Первая бесклеточная коклюшная вакцина (БКВ) была разработана в Японии в 1981 г., после чего БКВ стали доминирующим типом, используемым в индустриально развитых странах. Эти вакцины могут содержать один, два, три или пять очищенных антигенов: 1 — только КА (коклюшный анатоксин), 2 — КА и ФГА, 3 — КА, ФГА и ПРН, 5 — КА, ФГА, ПРН и ФИМ типов 2 и 3. Состав зарубежных БКВ, зарегистрированных в Российской Федерации, представлен в таблице 1. Как следует из данных, представленных в таблице 1,

дифтерийный, столбнячный и гепатитные компоненты в отечественных АКДС и Бубо-Кок вакцинах содержатся в значительно меньшем количестве, чем в зарубежных препаратах: 15 Lf вместо 25–30 Lf (дифтерийного анатоксина); 5 ЕС (Lf) вместо 10 Lf (столбнячного анатоксина) и 5 мкг HBsAg вместо 10 мкг. При этом меньшее количественное содержание антигенов обеспечивает требуемую специфическую (защитную) активность, что говорит о высоком качестве отечественных препаратов.

Эксперты ВОЗ отмечают, что четкое влияние конкретных бесклеточных антигенов на защиту не ясно. Вакцины отличаются не только по числу антигенных компонентов и их количественному содержанию, но также и по типу бактериального клона, использованного в производстве вакцины, методам очистки и детоксикации (глутаральдегид, формальдегид, перенос водорода или генетический метод), адъювантам и используемым консервантам, таким как тиомерсал и феноксиэтанол [19]. В связи с вышеперечисленным проведение сравнительного анализа БКВ, произведенных разными предприятиями, представляет трудности. ВОЗ разработала ряд рекомендаций в отношении качества (для производства и выпуска серии), безопасности и активности БКВ [19]. Разработаны вакцины для ревакцинации, содержащие уменьшенные дозы столбнячного и дифтерийного анатоксинов.

По результатам рандомизированного контролируемого исследования, при котором проводили сравнение 3-компонентной и 5-компонентной бесклеточных вакцин, было сделано заключение, что эффективность ЦКВ и БКВ была сходной в отношении бактериологически подтвержденного коклюша с минимум 21-дневным пароксизмальным кашлем: RR для 5-компонентной вакцины по сравнению с реципиентами ЦКВ был 0,85 (0,41–1,79), и RR для 3-компонентной вакцины был 1,38 (0,71–2,69). В отношении бактериологически подтвержденных случаев коклюша RR для 5-компонентной вакцины по сравнению с реципиентами ЦКВ был 1,4 (0,78–2,52), а для 3-компонент-

Таблица 1. Состав одной дозы (0,5 мл) комбинированных вакцин, содержащих бесклеточный или цельноклеточный коклюшный компонент

Компонент	Инфанрикс, Бельгия	Инфанрикс-гекса, Бельгия	Пентаксим, Франция	Тетраксим, Франция	АКДС, Россия	Бубо-Кок, Россия	
Активные вещества							
Дифтерийный анатоксин	Содержание, Lf Активность, МЕ	25 ≥ 30	25 ≥ 30	30 ≥ 30	30 ≥ 30	15 ≥ 30	15 ≥ 30
Столбнячный анатоксин	Содержание, Lf Активность, МЕ	10 ≥ 40	10 ≥ 40	10 ≥ 40	10 ≥ 40	5 ЕС ≥ 60	5 ≥ 60
Коклюшный компонент, млрд инактивированных клеток		25	25	25	10	10	
Коклюшный анатоксин, мкг		25	25	25	—	—	
Филаментозный гемагглютинин, мкг		25	25	25	—	—	
Фимбрии 2/3, мкг		8	8	—	—	—	
Пертактин, мкг		8	8	—	—	—	
HBsAg, мкг		—	10	—	—	5	
Вирус полиомиелита тип 1, ЕД D-антигена		—	40	—	—	—	
Вирус полиомиелита тип 2, ЕД D-антигена		—	8	—	—	—	
Вирус полиомиелита тип 3, ЕД D-антигена		—	32	—	—	—	
Капсульный полисахарид <i>H. influenzae</i> тип b, конъюгированный со столбнячным анатоксином		—	10 мкг ≈ 25 мкг	10 мкг	—	—	

Примечание. Знак «—» означает отсутствие компонента в данной вакцине.

ной вакцины RR был 2,55 (1,5–4,33) [20]. При проведении исследования в Италии иммунологическая эффективность в 84 % (76–89 %) и 84 % (76–90 %) в отношении типичного коклюша была зарегистрирована относительно двух разных 3-компонентных БКВ, по сравнению с малоэффективной ЦКВ [21]. При проведении большого исследования в отношении домашних контактов с первичными случаями в Германии иммунологическая эффективность вакцины составила 88,7 % (76,6–94,6 %) после первичной вакцинации 3-компонентной БКВ (DTaP) [22]. При проведении рандомизированного исследования двойным слепым методом в Сенегале [15] 2-компонентная DTaP-вакцина сравнивалась с DTP-вакциной. Расчеты абсолютной эффективности, полученные при проведении этого исследования (случай–контроль), показали, что БКВ обеспечивает меньшую защиту по сравнению с ЦКВ: 74 % (51–86 %) по сравнению с 92 % (81–97 %) при использовании определения случая ВОЗ, хотя различие не было статистически значимым.

Исследования, проведенные на сегодняшний день, показывают, что БКВ более эффективны, чем малоэффективные ЦКВ (ЦКВ, показавшие субоптимальную эффективность, более не используются), но они могут быть менее эффективны, чем высокоэффективные ЦКВ [1, 23].

Системный обзор трех больших двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований в отношении БКВ [24] позволил сделать заключение, что мультикомпонентные БКВ имеют более высокую защитную активность в отношении типичного коклюша и коклюша легкого течения, чем 1- и 2-компонентные БКВ. Системный обзор 49 рандомизированных контролируемых исследований и 3 когортных исследований подтвердил заключение, что 1- и 2-компонентные БКВ имеют более низкую иммунологическую (клиническую) эффективность по сравнению с вакцинами, содержащими ≥ 3 компонентов (67–70 % действенность по сравнению с 80–84 %) [13]. Однако исследования, проведенные после длительного широкомасштабного применения лицензированных 2-компонентных БКВ (первоначально в Швеции [25] и Японии [26]) и 1-компонентной БКВ (используемой в рамках национальной программы иммунизации в Дании), продемонстрировали, что все эти БКВ обладают высокой эффективностью в предотвращении коклюша, независимо от содержания конкретного антигена. Эксперты ВОЗ полагают, что требуются более продолжительные наблюдения и призывают с осторожностью интерпретировать факты более высокой действенности мультикомпонентных вакцин по сравнению с 1- и 2-компонентными вакцинами.

Большое исследование, проведенное в Италии в отношении двух БКВ через 6 лет после завершения первичной серии иммунизации детей (вакцинация проводилась в соответствии с календарем в 2, 4 и 6 месяца), показало защитную активность в 76 и 85 % соответственно при исследовании двух клинических определений коклюша различной специфичности [27]. В Швеции 2-дозовая первичная серия вакцинации с бустерной дозой в возрасте 12 месяцев обеспечила защиту от коклюша примерно на 5 лет [25].

Эксперты ВОЗ отмечают, что в настоящее время появляется все больше данных о том, что защита после введения бустерных доз БКВ ослабевает быстрее среди индивидов, которым во время первичной серии вводилась БКВ, а не ЦКВ [17, 28].

Эпидемиологические данные демонстрируют ослабление иммунитета среди детей школьного возраста, подростков и молодых взрослых, получивших БКВ [18, 29].

В качестве примера приведена эпидемическая ситуация, имевшая место в США в 2010 г. Эпиднадзор продемонстрировал повышение заболеваемости коклюшем среди детей в возрасте 7–10 лет, которые были вакцинированы 5 дозами БКВ. В 2010 г. в Калифорнии, штате с высоким уровнем охвата прививками детей, было зарегистрировано наибольшее число случаев коклюша за последние 52 года. Уровень заболеваемости на 100 тыс. населения составил: среди младенцев в возрасте <6 месяцев — 168 случаев; среди детей в возрасте от 7 до 9 лет — 28 случаев и среди подростков в возрасте 10–18 лет — 21 случай [30]. Эти данные позволили экспертам сделать заключение, что введение 3-дозовой первичной серии БКВ с бустерной дозой на втором году жизни, очевидно, не обеспечивает достаточную защиту детям в возрасте старше 6 лет; в этой ситуации следует вводить еще одну дополнительную бустерную дозу вакцины во время поступления ребенка в школу. Учитывая имеющиеся данные, эксперты полагают, что после введения повторной бустерной дозы ослабление иммунитета произойдет быстрее. В противоположность этому, ЦКВ, использованная в качестве первой дозы, обеспечивает более продолжительную защиту независимо от того, какая вакцина использовалась в последующем [17].

Снижение заболеваемости коклюшем в США с конца 1940-х и начала 1950-х гг. после начала применения ЦКВ (DTP) и рост заболеваемости с середины 1990-х гг., когда полностью перешли на использование БКВ (DTaP), наглядно демонстрирует диаграмма (рис. 1) [30].

Кроме США, возрождение коклюша было зарегистрировано и в некоторых других странах (Австралия, Португалия, Соединенное Королевство и др.) через несколько лет после их перехода от применения ЦКВ к БКВ [31].

Возможность возрождения коклюша была подтверждена недавно проведенными в Австралии, Англии и Уэльсе и США исследованиями по математическому моделированию. Кроме того, данные, полученные на бабуинах (модель на животных), у которых воспроизводится коклюш, как у человека, также поддержали гипотезу о том, что переход от ЦКВ к БКВ может быть ассоциирован с возрождением заболевания. При моделировании на бабуинах изучаемые БКВ защищали от заболевания, но имели ограниченную возможность предотвратить инфицирование или передачу коклюша другим животным, в то время как вакцины DTP (с ЦКВ компонентом) были эффективны в отношении как предотвращения, так и передачи заболевания [32]. Вероятно, что у людей, так же как и у нечеловекообразных приматов, бессимптомно или легко протекающая инфекция среди лиц, вакцинированных DTaP, может привести к передаче *B. pertussis* окружающим и стать причиной возникновения вспышки коклюша. В исследовании, проведенном на бабуинах, была определена роль Th1- и Th17-клеток в формировании иммунного ответа на естественное инфицирование и на введение вакцины DTP. Модель позволила установить, что ответная реакция клеток памяти Th1 и Th17 необходима для выработки стерилизующего местного иммунитета [33]. У бабуинов БКВ индуцировали более высокий ответ в виде Th2-клеток, но более низкий в виде Th1- и Th17-клеток и были менее эффективны в отношении выведения из организма возбудителя коклюша, а также в отношении предотвращения передачи инфекции.

Как отмечают эксперты ВОЗ, найденные причины возрождения коклюша оказались многообразными и варьируют по странам, но критическую роль, скорее всего, игра-

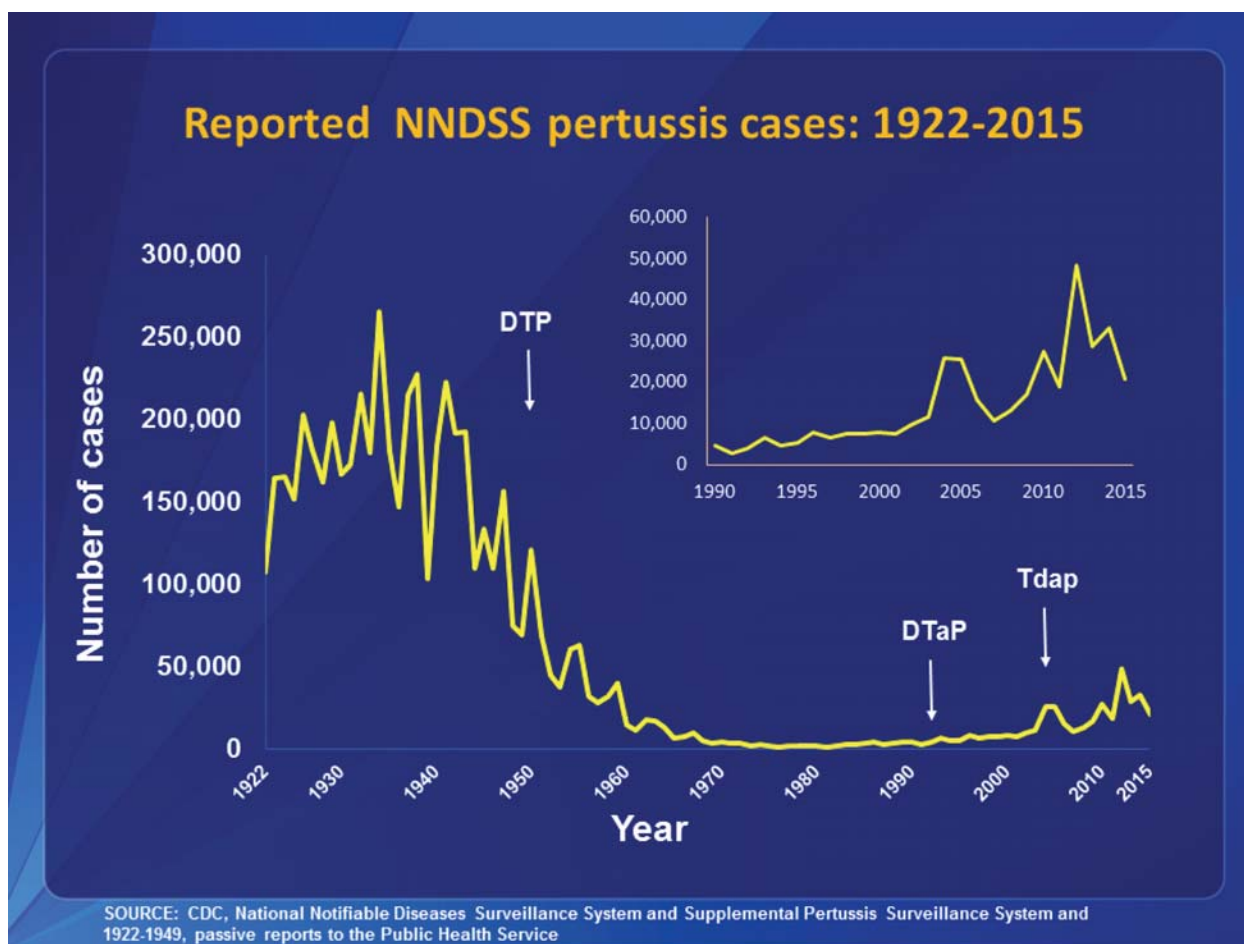


Рис. 1. Динамика заболеваемости коклюшем в США за период 1922–2015 гг. [31]; DTP — АКДС вакцина с цельноклеточным коклюшным компонентом; DTaP — АКДС вакцина с бесклеточным коклюшным компонентом; Tdap — АКДС вакцина с уменьшенным содержанием дифтерийного и бесклеточного коклюшного компонентов.

ет использование БКВ, ее короткий период защиты и слабое влияние на инфицирование и передачу инфекции [3, 31, 34, 35].

Подводя итог по представленным данным из рассматриваемых документов, необходимо отметить усилия ВОЗ, направленные на проведение вакцинации против коклюша всех детей в мире, включая и ВИЧ-позитивных. Широкий охват прививками позволит осуществить основную цель вакцинации — снизить риск возникновения тяжелых случаев коклюша среди младенцев и детей младшего возраста. Каждая страна должна стремиться к проведению ранней и своевременной вакцинации, начиная, как считает ВОЗ, с 6-недельного возраста и не позднее 8-недельного возраста, и поддерживать высокий охват ($\geq 90\%$) минимум тремя дозами вакцины гарантированного качества против коклюша.

Основной вывод и предостережение рассматриваемых документов, которые должны принять к сведению органы здравоохранения всех стран, — это опасность возрождения коклюша, связанная с широким использованием БКВ.

В связи с этим выбор коклюшной вакцины (ЦКВ или БКВ) при вакцинации играет определяющую роль в формировании иммунной прослойки населения.

Эксперты считают, что защита против тяжелых случаев коклюша в младенчестве или раннем детстве может быть получена после первичной серии вакцинации с при-

менением как ЦКВ, так и БКВ [36]. Имеющиеся данные указывают, что лицензированные БКВ и ЦКВ имеют эквивалентные показатели первичной эффективности в предотвращении заболевания в течение первого года жизни, но наблюдается более быстрое ослабление иммунитета и снижение влияния на передачу патогенного агента при применении БКВ в отличие от ЦКВ.

Поэтому ВОЗ рекомендует странам, в национальных программах которых предполагается использование ЦКВ, продолжать использовать эти вакцины для первичной вакцинации [1]. Переход от ЦКВ к БКВ для проведения первичной вакцинации младенцев следует рассматривать только при гарантии включения в национальный календарь дополнительной периодической бустерной или материнской вакцинации; это имеет значительные финансовые последствия в силу более высокой стоимости БКВ и необходимости введения большего числа доз. Более того, как отмечают эксперты, введение дополнительных доз БКВ может быть недостаточным для предотвращения возрождения коклюша. Данные эпиднадзора и моделирования позволяют ВОЗ полагать, что использование БКВ через несколько лет может привести к возрождению коклюша, и подобное возрождение может увеличить риск возникновения смертельного исхода среди детей, слишком маленьких для вакцинации. Сложно предугадать масштабы и сроки этого возрождения, принимая во внимание многие факторы, оказывающие влияние на этот процесс,

такие как охват прививками, естественный иммунитет, тип вакцины и календари прививок, оценку которых, как считают эксперты, необходимо продолжать. В связи с существующей опасностью возрождения коклюша ВОЗ подтвердила существующую политику Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI Alliance) по снабжению стран только цельноклеточной вакциной против коклюша в составе комбинированной пентавакцины [3]. При этом эксперты подчеркивают, что ЦКВ является практически безопасной («very safe») [3]. Противопоказаний к применению ЦКВ и БКВ нет, кроме редких анафилактических реакций после введения этих вакцин ранее. Реактогенность ЦКВ значительно снижается при введении ее в соответствии с календарями, предусматривающими ранние сроки с короткими интервалами между дозами.

В настоящее время ситуацию с заболеваемостью коклюшем в Российской Федерации, как практически во многих странах мира, нельзя считать благополучной. Официальные цифры заболеваемости коклюшем сравнительно невысокие: например, в 2015 г. — 4,42 на 100 тыс. населения. Необходимо отметить, что истинная заболеваемость, по-видимому, отражается более высокими показателями. Это связывают с несовершенной диагностикой заболевания, несоблюдением схемы вакцинации, стертым течением заболевания у подростков и взрослых, необоснованными отводами и отказом от прививок, необъективным отражением истинной эпидемической ситуации [37–39]. Одной из основных причин, влияющих на рост заболеваемости коклюшем, является качество используемого вакцинного препарата.

Технология изготовления АКДС в России была разработана в 1960 г. коллективом под руководством профессора М. С. Захаровой в НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи и с тех пор существенно не менялась. Преимуществом отечественной ЦКВ по сравнению с аналогичными зарубежными препаратами является то, что она в своем составе содержит три штамма коклюшного микроба разных серотипов — 1.2.3, 1.0.3 и 1.2.0, взятых в равных соотношениях, и минимальное количество инактивированных коклюшных микробных клеток (20 млрд/мл по сравнению с 35–40 млрд/мл, входящими в состав зарубежных ЦКВ). Невысокое содержание клеток *B. pertussis* обеспечивает высокую иммуногенную активность и демонстрирует лучшие показатели безопасности препарата по сравнению с зарубежными аналогами [40, 41]. Широкое использование ЦКВ при высоком охвате детского населения (не менее 90 %) позволило снизить заболеваемость коклюшем в Российской Федерации по сравнению с допрививочным периодом в 150 раз [38]. Таким образом, профилактическая эффективность и безопасность отечественной АКДС вакцины с цельноклеточным коклюшным компонентом не вызывает сомнений [42]. Наблюдаемый в настоящее время рост заболеваемости коклюшем в Российской Федерации мы объясняем, помимо вышеперечисленных причин, достаточно широким использованием в нашей стране зарубежных комбинированных вакцин, содержащих БКВ. Так, вакцины Пентаксим и Тетраксим, производства фирмы «Санофи Пастер», Франция используются с 2008 и 2011 гг. соответственно. Вакцины Инфанрикс и Инфанрикс-гекса, производства фирмы «ГланскоСмитКляйн», Бельгия — с 2009 и 2011 гг. соответственно.

Необходимо отметить, что в Российской Федерации разработана новая коклюшная вакцина, которая не является цельноклеточной, и в то же время ее нельзя считать типичной бесклеточной вакциной. Разработанная вакцина

обладает полноценной антигенной структурой и содержит природный комплекс антигенов *B. pertussis* (КА, ФГА, ПРН, ФИМ2 и ФИМ3) [43]. В настоящее время отечественная бесклеточная вакцина проходит клинические исследования.

Присоединяясь к мнению отечественных исследователей, считаем необходимым для снижения заболеваемости коклюшем в Российской Федерации включение в Национальный календарь профилактических прививок второй ревакцинации. Полный курс прививок, в том числе первую ревакцинацию, целесообразно проводить отечественными вакцинами АКДС или Бубо-Кок, содержащими цельноклеточный коклюшный компонент, вторую ревакцинацию детям 5–7 лет — комбинированными препаратами, содержащими БКВ. Такая схема обеспечит выработку как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. Кроме того, необходимо продолжать исследования, направленные на дальнейшее повышение качества как ЦКВ, так и неспецифических компонентов, входящих в состав АКДС вакцины [44], а также принятие мер и проведение мероприятий, направленных на ликвидацию причин роста заболеваемости.

Выводы

1. Выбор коклюшной вакцины (ЦКВ или БКВ) при вакцинации играет определяющую роль в формировании иммунной прослойки населения.
2. Лицензированные БКВ и ЦКВ имеют эквивалентные показатели первичной эффективности в предотвращении заболевания в течение первого года жизни, но наблюдается более быстрое ослабление иммунитета и снижение влияния на передачу патогенного агента при применении БКВ в отличие от ЦКВ.
3. Использование БКВ может привести к возрождению коклюша и, как следствие, к увеличению риска возникновения смертельного исхода среди детей, слишком маленьких для вакцинации.
4. Во избежание опасности возврата коклюшной инфекции рекомендуется использовать для иммунопрофилактики ЦКВ, которую эксперты ВОЗ характеризуют как практически безопасную.

Литература

1. WHO. Weekly epidemiological record. Pertussis vaccines: WHO position paper — August 2015. 2015; 90(35): 433–60.
2. WHO. Weekly epidemiological record. Pertussis vaccines: WHO position paper. 2010; 85(40): 385–400.
3. WHO Weekly epidemiological record. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. 2014; 89(21): 221–36.
4. Report from the SAGE Working Group on Pertussis vaccines, 26–27 August 2014 meeting, Geneva, Switzerland. Available from: <https://goo.gl/MY4aWo>; accessed July 2015.
5. Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccines. Vaccines. 6th ed. Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Eds. Philadelphia: Saunders, 2013; P. 447–92.
6. Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. Lancet 2006; 367(9526): 1926–36.
7. Préziosi MP, Yam A, Wassilak SG, Chabirand L, Simaga A, Ndiaye M, et al. Epidemiology of pertussis in a West African community before and after introduction of a widespread vaccination program. Am J Epidemiol. 2002; 155(10): 891–6.
8. Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella parapertussis*. Geneva, World Health Organization, Update 2014 (WHO/IPV/14.03). Available from: <https://goo.gl/74nuHj>.
9. Riffelmann M, Wirsing von König CH, Caro V, Guiso N, Pertussis PCR, Consensus Group. Nucleic acid amplification tests for diag-

- nosis of *Bordetella* infections. *J Clin Microbiol.* 2005; 43(10): 4925–9.
10. Wirsing von Kunig CH. *The immunological basis for immunization series: module 4: pertussis — update 2009.* Geneva. World Health Organization, 2010; P. 50.
 11. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014; 384(9953): 1521–8.
 12. WHO expert committee on biological standardization. WHO technical report series, № 941. Annex 6. Recommendations for whole-cell pertussis vaccine. Geneva. World Health Organization; 2007. P. 301–332.
 13. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonio C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003; 21: 2003–14.
 14. WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/V&B/03.01). Available from: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/843.pdf>.
 15. Simondon F, Preziosi M, Yam A, Kane CT, Chabirand L, Itean I et al. A randomized double-blind trial comparing a 2-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine* 1997; 15: 1606–12.
 16. Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *BMJ* 1988; 296: 612–4.
 17. Sheridan SL, Frith K, Snelling TL, Grimwood K, McIntyre PB, Lambert SB. Waning vaccine immunity in teenagers primed with whole cell and acellular pertussis vaccine: recent epidemiology. *Exp. Rev. Vaccines* 2014; 13(9): 1081–106.
 18. Whole Cell Pertussis Vaccines: Summary of evidence relevant to schedules. Available from: <https://goo.gl/8v5z5n>; accessed July 2015.
 19. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Technical Report Series No. 979. Sixty-second report. Annex 4. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of acellular pertussis vaccines. Geneva. World Health Organization, 2013. P. 187–260. Available from: <https://goo.gl/hRTF4w>.
 20. Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H. Randomized controlled trial of 2-component, 3-component, and 5-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet* 1997; 350: 1569–77.
 21. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, et al. A controlled trial of 2 acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *New Engl J Med.* 1996; 334: 341–8.
 22. Schmitt HJ, von Kunig CH, Neiss A, Bogaerts H, Bock HL, Schulte-Wissermann H et al. Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure. *JAMA* 1996; 275(1): 37–41.
 23. Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a 2-component acellular, a 5-component acellular and a whole-cell pertussis vaccine. *New Engl J Med.* 1996; 334: 349–55.
 24. Zhang L, Prietsch S, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2014; 9. CD001478.
 25. Carlsson R, Trollfors B. Control of pertussis—lessons learnt from a 10-year surveillance programme in Sweden. *Vaccine* 2009; 27: 5709–18.
 26. Okada K, Ohashi Y, Matsuo F, Uno S, Soh M, Nishima S. Effectiveness of an acellular pertussis vaccine in Japanese children during a non-epidemic period: matched case-control study. *Epidemiol. Infect.* 2009; 137: 124–30.
 27. Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, Stefanelli P, Anemona A et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. (Abstract). *Pediatrics.* 2001; 108(5): 1195. Available from: www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/5/e81 PMID:11694665.
 28. 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.
 29. Quinn HE, McIntyre PB. Pertussis epidemiology in Australia over the decade 1995–2005 — trends by region and age group. *Communicable Diseases Intelligence* 2007; 31: 205–15.
 30. CDC. Center for Disease Control and Prevention. CDC 24/7. Available from: <https://goo.gl/WNEXrj>.
 31. WHO SAGE pertussis working group. Background paper. SAGE April 2014. Available from: <https://goo.gl/rwaUgq>.
 32. Warfel JM, Merkel TJ. Reply to Domenech de Cellus, et al.: Infection and transmission of pertussis in the baboon model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(7): E718.
 33. Warfel JM, Merkel TJ. *Bordetella pertussis* infection induces a mucosal IL-17 response and long-lived Th17 and Th1 immune memory cells in nonhuman primates. *Mucosal Imm.* 2013; 6(4): 787–96.
 34. Hong Choi Y, Campbell H, Amirthalingam G, van Hoek AJ, Miller E. Investigating the pertussis resurgence in England and Wales, and options for future control. *BMC Med.* 2016; 14: 121.
 35. Gambhir M, Clark TA, Cauchemez S, Tartof SY, Swerdlow DL, Ferguson NM. A change in vaccine efficacy and duration of protection explains recent rises in pertussis incidence in the United States (A change in efficacy and duration of pertussis vaccine). *PLoS Comput Biol.* 2015; 11(4): e1004138.
 36. Grading of scientific evidence — table 1: Efficacy/effectiveness of pertussis vaccines in immunocompetent infants and children. Available from: <https://goo.gl/SKf6HB>.
 37. Иоозфович ОВ, Харит СМ, Каплина СП, Гостев ВВ, Сидоренко СВ, Калиногорская ОС и др. Распространенность коклюша у длительно кашляющих детей 6–17 лет, привитых в раннем возрасте АКДС-вакциной. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2012; (5): 56–9.
 38. Онищенко ГГ, Ежлова ЕБ, Мельникова АА. Актуальные вопросы организации вакцинопрофилактики в Российской Федерации. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии* 2011; (5): 110–4.
 39. Онищенко ГГ, Ежлова ЕБ, Мельникова АА. Актуальные проблемы вакцинопрофилактики в Российской Федерации. *Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии* 2014; (1): 9–19.
 40. 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.
 41. Алексеева ИА, Чупринина РП, Перелыгина ОВ, Миронов АН. Гармонизация требований к АКДС-вакцине в проекте ФС Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2013; (1): 36–40.
 42. Профилактика и мониторинг поствакцинальных осложнений. Таточенко ВК, Федоров АМ, Озерецковский НА, ред. М., 2004.
 43. Николаева АМ, Языкова МН, Калашникова ЕА, Иванов АВ, Сперанская ВН. Изучение безопасности и антигенной структуры новой бесклеточной коклюшной вакцины. *Российский иммунологический журн.* 2014; 8(3): 914–6.
 44. Озерецковский НА, Затолочина КЗ, Снегирева ИИ. Предложения по профилактике нежелательных реакций при применении иммунологических лекарственных препаратов в Российской Федерации. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2015; 1(6): 25–9.

Об авторах

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

Алексеева Ирина Андреевна. Главный эксперт лаборатории анатоксинов и антитоксических препаратов Испытательного центра экспертизы качества МИБП, д-р мед. наук.

Перелыгина Ольга Викторовна. Начальник лаборатории анатоксинов и антитоксических препаратов Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. мед. наук.

Адрес для переписки: Алексеева Ирина Андреевна; Alekseeval@expmed.ru

Comparative analysis of whole-cell and acellular pertussis vaccines efficacy in preventing pertussis

I. A. Alekseeva, O. V. Perelygina

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

In light of the increasing incidence of pertussis in many countries much attention is paid to vaccines for immunologic prophylaxis of pertussis. The article dwells upon the use of whole-cell and acellular pertussis vaccines (DTPs and DTaPs, respectively). The analyzed materials demonstrate that the choice of the vaccine (DTP or DTaP) plays a crucial role in the creation of the proportion of the population who are immune to the disease. The wide use of DTPs in 1950s–1960s resulted in more than a 90 % decrease in pertussis incidence and mortality rates. While DTPs are very efficacious they have also been associated with a high degree of reactogenicity (especially those vaccines produced abroad since they contain half or twice as many inactivated pertussis cells as Russian vaccines). An alternative variant is DTaPs which show significantly lower reactogenicity as compared to DTPs. Available data demonstrate that licensed DTaPs and DTPs have equivalent primary efficacy in preventing the disease during the first year of life, but the effect of APVs is not as long-standing as that of DTPs and this results in a more rapid weakening of the immune system and decrease in the influence on pathogen transmission. Immune protection following the administration of DTaP booster doses decreases more rapidly in those people who received first immunization with a DTaP rather than a DTP. Experts believe that after administration of a repeat DTaP booster dose the weakening of the immunity will be still more rapid. Epidemiological surveillance data suggest that the use of DTaPs can lead to the resurgence of pertussis, and this resurgence may increase the risk of death for children who are too small to be vaccinated. This conclusion is supported by the increase in pertussis incidence in developed countries where the immunological prophylaxis is based on DTaPs only. It is important that specialists make their choice of the prophylactic vaccine based on its effect on the immunity duration and level.

Key words: whole-cell pertussis vaccine; acellular pertussis vaccine; efficacy and safety of pertussis vaccines.

For citation: Alekseeva IA, Perelygina OV. Comparative analysis of whole-cell and acellular pertussis vaccines efficacy in preventing pertussis. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2017; 17(4): 207–215.

References

1. WHO. Weekly Epidemiological Record. Pertussis vaccines: WHO position paper — August 2015. 2015; 90(35): 433–60.
2. WHO Weekly epidemiological record. Pertussis vaccines: WHO position paper. 2010; 85(40): 385–400.
3. WHO Weekly epidemiological record. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization. 2014; 89(21): 221–36.
4. Report from the SAGE Working Group on Pertussis vaccines, 26–27 August 2014 meeting, Geneva, Switzerland. Available from: <https://goo.gl/MY4aWo>.
5. Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccines. In: Vaccines. 6th ed. Plotkin S, Orenstein W, Offit P., eds. Philadelphia: Saunders, 2013. P. 447–492.
6. Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. *Lancet* 2006; 367(9526): 1926–36.
7. Preziosi MP, Yam A, Wassilak SG, Chabirand L, Simaga A, Ndiaye M, et al. Epidemiology of pertussis in a West African community before and after introduction of a widespread vaccination program. *Am J Epidemiol.* 2002; 155(10): 891–6.
8. Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella parapertussis*. Geneva, World Health Organization, Update 2014 (WHO/IPV/14.03). Available from <https://goo.gl/74nuHj>.
9. Riffelmann M, Wirsing von König CH, Caro V, Guiso N, for the Pertussis PCR, Consensus Group. Acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. *J Clin Microbiol.* 2005; 43: 4925–9.
10. Wirsing von König CH. The immunological basis for immunization series: module 4: pertussis — update 2009. Geneva. World Health Organization, 2010. P. 50.
11. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014; 384(9953): 1521–8.
12. WHO expert committee on biological standardization. WHO technical report series, № 941. Annex 6. Recommendations for whole-cell pertussis vaccine. Geneva. World Health Organization. 2007. P. 301–32.
13. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003; 21: 2003–14.
14. WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/V&B/03.01). Available from: <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/843.pdf>.
15. Simondon F, Preziosi M, Yam A, Kane CT, Chabirand L, Iteanu I et al. A randomized double-blind trial comparing a 2-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine* 1997; 15: 1606–12.
16. Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *BMJ* 1988; 296: 612–4.
17. Sheridan SL, Frith K, Snelling TL, Grimwood K, McIntyre PB, Lambert SB. Waning vaccine immunity in teenagers primed with whole cell and acellular pertussis vaccine: recent epidemiology. *Exp Rev Vaccines* 2014; 13(9): 1081–106.
18. Whole Cell Pertussis Vaccines: Summary of evidence relevant to schedules. Available from: <https://goo.gl/8v5z5n>; accessed July 2015.
19. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Technical Report Series No. 979. Sixty-second report. Annex 4. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of acellular pertussis vaccines. Geneva. World Health Organization. 2013. P. 187–260. <https://goo.gl/hRTF4w>.
20. Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H. Randomised controlled trial of 2-component, 3-component, and 5-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet* 1997; 350: 1569–77.
21. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A et al. A controlled trial of 2 acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *New Engl J Med.* 1996; 334: 341–8.
22. Schmitt HJ, von König CH, Neiss A, Bogaerts H, Bock HL, Schulte-Wissermann H et al. Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure. *JAMA* 1996; 275(1): 37–41.
23. Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a 2-component acellular, a 5-component acellular and a whole-cell pertussis vaccine. *New Engl J Med.* 1996; 334: 349–55.
24. Zhang L, Prietsch S, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2014; 9: CD001478.

25. Carlsson R, Trollfors B. Control of pertussis—lessons learnt from a 10-year surveillance programme in Sweden. *Vaccine* 2009; 27: 5709–18.
26. Okada K, Ohashi Y, Matsuo F, Uno S, Soh M, Nishima S. Effectiveness of an acellular pertussis vaccine in Japanese children during a non-epidemic period: a matched case-control study. *Epidemiol Infect.* 2009; 137: 124–30.
27. Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, Stefanelli P, Anemona A, Cioffi degli Atti ML et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience (Abstract). *Pediatrics* 2001; 108(5): 1195. Available from: www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/5/e81 PMID: 11694665.
28. 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.
29. Quinn HE, McIntyre PB. Pertussis epidemiology in Australia over the decade 1995–2005 — trends by region and age group. *Communicable Diseases Intelligence* 2007; 31: 205–15.
30. CDC. Center for Disease Control and Prevention. CDC 24/7. Available from: <https://goo.gl/WNEXrj>.
31. WHO SAGE pertussis working group. Background paper. SAGE April 2014. Available from: <https://goo.gl/rwaUgq>.
32. Warfel JM, Merkel TJ. Reply to Domenech de Celles, et al.: Infection and transmission of pertussis in the baboon model. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111(7): E718.
33. Warfel JM, Merkel TJ. Bordetella pertussis infection induces a mucosal IL-17 response and long-lived Th17 and Th1 immune memory cells in nonhuman primates. *Mucosal Immunol.* 2013; 6(4): 787–96.
34. Hong Choi Y, Campbell H, Amirthalingam G, van Hoek AJ, Miller E. Investigating the pertussis resurgence in England and Wales, and options for future control. *BMC Med.* 2016; 14: 121.
35. Gambhir M, Clark TA, Cauchemez S, Tartof SY, Swerdlow DL, Ferguson NM. A change in vaccine efficacy and duration of protection explains recent rises in pertussis incidence in the United States (A change in efficacy and duration of pertussis vaccine). *PLoS Comput Biol.* 2015; 11(4): e1004138.
36. Grading of scientific evidence — table 1: Efficacy/effectiveness of pertussis vaccines in immunocompetent infants and children. Available from: <https://goo.gl/SKf6HB>.
37. Iozefovich OV, Harit SM, Kaplina SP, Gostiv VV, Sidorenko SV, Kalinogorsky OS et al. Prevalence of pertussis in long-term coughing in children 6–17 years of age, vaccinated at an early age of the DPT vaccine. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika* 2012; (5): 56–9 (in Russian).
38. Onishchenko GG, Ezhlova EB, Melnikova AA. Actual questions of organization of the vaccination in the Russian Federation. *Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii, immunobiologii* 2011; (5): 110–4 (in Russian).
39. Onishchenko GG, Ezhlova EB, Melnikova AA. Current problems of vaccination in the Russian Federation. *Zhurn. mikrobiologii, epidemiologii, immunobiologii* 2014; (1): 9–19 (in Russian).
40. Alekseeva IA, Chuprynina RP, Borisova VN. A comparative analysis of the safety and efficiency of domestic and foreign integrated vaccines containing whole-cell pertussis vaccine. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika* 2012; (3): 48–54 (in Russian).
41. Alekseeva IA, Chuprynina RP, Pereylygina OV, Mironov AN. Harmonization of requirements of pertussis-diphtheria-tetanus vaccine in the project monograph. The vaccine pertussis-diphtheria-tetanus adsorbed. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2013; (1): 36–40 (in Russian).
42. Prevention and monitoring of post-vaccination complications. Tatchenko VK, Fedorov AM, Ozeretskovsky NA, Eds. Moscow, 2004. 189 p. (in Russian).
43. Nikolaeva AM, Yazykova MN, Kalashnikova EA, Ivanov AV, Speranskaya VN. The study of the safety and antigenic structure of the new acellular pertussis vaccine. *Rossiiskii zhurn immunologii* 2014; 8(3): 914–6 (in Russian).
44. Ozeretskovsky NA, Zatulokina KE, Snegireva I. Suggestions for preventing undesirable reactions at application of immunobiological medicines in Russia. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2015; 1(6): 25–9 (in Russian).

Authors

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Alekseeva IA. Chief expert of the Laboratory of Toxoids and Antitoxic Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Doctor of Medical Sciences.

Pereylygina OV. Head of the Laboratory of Toxoids and Antitoxic Products of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Candidate of Medical Sciences.

Contact e-mail: Alekseeva Irina Andreevna; Alekseeval@expmed.ru