

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА КОКЛЮША: РЕАЛИИ И БЛИЖАЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Л. В. Крамарь, К. О. Каплунов, Т. Ю. Ларина, Д. Ю. Морозова

Кафедра детских инфекционных болезней ВолгГМУ

В структуре заболеваемости детей управляемыми инфекциями коклюш до настоящего времени занимает одно из ведущих мест, несмотря на очевидные успехи по охвату вакцинацией.

Медико-социальная значимость коклюша определяется не только повсеместной распространенностью и сохранением заболеваемости с периодическими подъемами, очаговостью, но также длительным и негладким течением заболевания, развитием осложнений, в том числе угрожающих жизни. Летальность от коклюша регистрируется в основном у детей первого года жизни. Именно у данной категории пациентов заболевание протекает тяжело из-за недостаточной эффективности терапии, поражения центральной нервной системы, развития вторичного иммунодефицитного состояния. Особенно тяжело коклюш протекает у младенцев, имеющих неблагоприятный преморбидный фон – недоношенность, врожденные внутриутробные инфекции, а также при присоединении или обострении сопутствующих заболеваний.

Известно, что эффективная специфическая профилактика, охватывающая более 95 % декретированного детского населения в возрасте до 4 лет, влияет не только на эпидемический процесс, биологические свойства возбудителя, но и на клиническое течения коклюша, преимущественно за счет изменения возрастной структуры заболевших. Несмотря на значительный охват прививками, в последние годы в мире отмечается рост заболеваемости коклюшем. При этом в США зарегистрировано трехкратное увеличение числа заболевших коклюшем (с 1,7 до 4,0 на 100 тысяч населения), а пик заболеваемости приходится на детей первого года жизни и

подростков. Кроме того, повсеместно в мире отмечается рост заболеваемости среди взрослых пациентов.

Сложившаяся ситуация нашла свое объяснение при оценке данных по длительности существования напряженного иммунитета после применения различных видов вакцин. Оказалось, что после вакцинации цельноклеточными вакцинами длительность циркуляции защитного титра антител составляет от 5 до 10 лет, при использовании ацеллюлярных – 4–6 лет. Следует отметить, что и перенесенное заболевание также не обеспечивает пожизненной защиты, и длительность иммунитета у отдельных лиц может варьировать от 4 до 20 лет.

Таким образом, коклюш в нашей стране остается актуальной проблемой практического здравоохранения и требует повышенного внимания к нему врачей различных специальностей (педиатров, инфекционистов, пульмонологов, аллергологов).

Вакцинопрофилактика коклюша в Российской Федерации осуществляется коклюшно-дифтерийно-столбнячной адсорбированной жидкой вакциной (АКДС) в виде суспензии для внутримышечного введения.

Она представляет собой смесь убитых формальдегидом коклюшных микробов и очищенных белков дифтерийного и столбнячного анатоксинов, сорбированных на гидроксиде алюминия.

Вакцина используется в дозе 0,5 мл на одно введение, в которой содержится 10 млрд коклюшных микробных клеток, 15 флокулирующих единиц дифтерийного анатоксина и 5 анитоксин-связывающих единиц (ЕС) столбнячного анатоксина. В состав вакцины также входит алюминия гидроксида (55 мг) и от 40–60 мкг формальдегида.

Введение препарата в соответствии с утвержденной схемой вызывает формирование специфического иммунитета против коклюша, дифтерии и столбняка. Назначение вакцины – профилактика коклюша, дифтерии и столбняка у детей.

Прививки АКДС-вакциной проводят детям в возрасте от 3 месяцев до 4 лет (3 года 11 месяцев 29 дней). Препарат вводят внутримышечно в передне-наружную поверхность бедра. Курс вакцинации состоит из 3-х доз препарата, введенных с интервалом в 1,5 месяца (согласно Национальному календарю профилактических прививок РФ в 3, 4,5 и 6 месяцев). Сокращение интервалов между введениями не допускается. При невозможности сделать вакцину в указанное время, очередную дозу следует вводить в возможно ближайший срок, определяемый состоянием здоровья ребенка. Детям, у которых курс вакцинации был прерван, следует возобновить курс прививок, не повторяя предшествующих доз.

Ревакцинацию проводят однократно в возрасте 18 месяцев (или при нарушении сроков введения АКДС – через 12–13 месяцев после последней дозы АКДС-вакцины).

Если ребенок по какой-то причине не получил вакцинации против дифтерии, коклюша столбняка до 3 лет 11 месяцев и 29 дней АКДС-вакциной, то ее проводят двумя препаратами:

АДС-анатоксином (для возрастов 4 года – 5 лет 11 месяцев 29 дней) или АДС-М анатоксином (дети 6 лет и старше).

АДС-анатоксин (дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный анатоксин) применяют:

1) детям, переболевшим коклюшем (с 3-месячного возраста до достижения 6-летнего возраста);

2) детям, имеющим противопоказания к введению АКДС-вакцины;

3) детям в возрасте 4–5 лет включительно, ранее не привитым против дифтерии и столбняка.

АДС-М-анатоксин (дифтерийно-столбнячный очищенный адсорбированный с

уменьшенным содержанием антигенов жидкий) используется для профилактики дифтерии и столбняка у детей с 6-летнего возраста и взрослых.

Показания для использования АДС-М-анатоксина

1. Плановая ревакцинация против дифтерии и столбняка в 7 лет, 14 лет, и далее каждые 10 лет без ограничения возраста.

2. Первичная вакцинация детей старше 7 лет, ранее не привитых против дифтерии и столбняка, при этом курс вакцинации сокращается до 2 доз, введенных с интервалом 30–45 дней (сокращение интервала не допускается). Первую ревакцинацию проводят через 6–9 месяцев после законченной вакцинации, вторую – через 5 лет, далее каждые 10 лет без ограничения возраста.

3. В качестве замены АКДС или АДС у детей, выдавших сильную общую реакцию ($T > 40^{\circ}\text{C}$ и выше) или с развившимися поствакцинальными осложнениями после их введения.

При этом:

- если реакция развилась на первую вакцинацию АКДС, то АДС-М анатоксин вводят однократно не ранее, чем через 3 месяца. Ревакцинацию АДС-М-анатоксином проводят через 9–12 месяцев;

- если реакция развилась на 2 дозу АКДС-вакцины, то курс вакцинации считается оконченным, АДС-М-анатоксин применяют для ревакцинации спустя 9–12 месяцев после окончания курса вакцинации;

- если реакция развилась на 3 дозу АКДС, то курс вакцинации считается законченным, ревакцинацию АДС-М-анатоксином проводят через 12–18 месяцев после окончания курса вакцинации.

4. Проведение курса вакцинации взрослых, которые ранее не были привиты против дифтерии и столбняка. Им проводится полный курс, который состоит из 2 доз АДС-М-анатоксина, введенных с интервалом в 30 дней, и ревакцинацией через 6–9 месяцев.

Лицам, давшим на введение АДС-М анатоксина тяжелые формы аллергических

реакций, плановые прививки препаратом прекращают.

В настоящее время профилактика коклюша осуществляется двумя видами вакцин – цельноклеточными и бесклеточными (ацеллюлярными).

Цельноклеточные вакцины против коклюша представляют собой суспензию бактерий *B. pertussis*, инактивированных с помощью формалина. Большинство из них существуют лишь в комбинации с дифтерийным и столбнячным анатоксинами. Все цельноклеточные вакцины против коклюша содержат соль алюминия в качестве адъюванта и, в большинстве случаев, тиомерсал в качестве консерванта. Эти вакцины не должны замораживаться и хранятся при температуре 2–8 °С. Срок годности всех цельноклеточных вакцин составляет 24–36 месяцев.

Бесклеточные вакцины против коклюша содержат инактивированный коклюшный токсин в отдельности либо в комбинации с другими компонентами *B. pertussis*, как филаментозные гемагглютинины (FHA), агглютиногены фимбрий и пертактин (PRN). Существующие вакцины различаются между собой по бактериальному клону, числу и количеству компонентов, методам очистки и детоксификации, включенным адъювантам, наполнителям и консервантам, например, тиомерсалу.

У детей старше 4 лет и взрослых как для первичной вакцинации, так и для ревакцинации используются только бесклеточные вакцины.

Оптимальный календарь прививок и число прививок четко не определены, однако в большинстве стран младенцам в возрасте 2–6 месяцев вводится три дозы вакцины с месячным интервалом, а через 1–6 лет – бустерная доза.

ВОЗ рекомендует проводить первичный курс иммунизации в возрасте 6, 10 и 14 недель. Однако национальные рекомендации в каждой отдельной стране существенно варьируют.

Так, в Великобритании 3 первичные дозы цельноклеточной вакцины вводятся в 2, 3

и 4 месяца, за которыми следует бустерная доза бесклеточной вакцины в возрасте 3,5–5 лет. Российский Национальный календарь предусматривает 3-и прививки в 3, 4,5 и 6 месяцев с бустерной дозой в 18 месяцев. Другие страны, такие как Франция и Германия, проводят аналогичный первичный курс из 3 доз, за которым следуют бустерные дозы в 12–18 месяцев и ревакцинация в подростковом возрасте 9–17 лет. В Италии и Скандинавских странах 2 дозы вводятся в возрасте до 6 месяцев и бустерная доза в 10–18-месячном возрасте.

Несмотря на значительные различия в содержании, способе изготовления и эффективности между цельноклеточными и бесклеточными вакцинами против коклюша, комплексные клинические испытания показали, что наиболее действенные вакцины любой из этих категорий защищают от клинических проявлений болезни 85 % вакцинированных лиц.

Считается, что продолжительность иммунитета после введения грудным детям первичных трех доз вакцины и год спустя одной бустерной дозы составляет в среднем 6–12 лет как при использовании цельноклеточной, так и ацеллюлярной коклюшной вакцины. Это та же продолжительность или несколько меньшая, чем иммунитет после естественной инфекции.

Лучшие бесклеточные вакцины демонстрируют такую же эффективность, что и лучшие цельноклеточные вакцины ($\geq 85\%$). До сих пор ведутся споры о том, являются ли моновалентные или бивалентные бесклеточные вакцины (содержащие один только инактивированный коклюшный токсин или в комбинации с FHA) столь же эффективными, что и поливалентные бесклеточные вакцины (содержащие 3–5 компонентов). Однако все лицензированные бесклеточные вакцины продемонстрировали свою высокую эффективность в борьбе с коклюшем среди детей грудного и раннего возраста при условии достижения надлежащего уровня охвата прививками ($>90\%$).

Независимо от числа входящих в вакцину компонентов, частота побочных проявлений после первичной вакцинации бесклеточной вакциной не отличается от частоты реакций, наблюдаемых в группе плацебо или после введения только дифтерийного и столбнячного анатоксинов.

На протяжении первичного курса вакцинации ребенку должна вводиться вакцина одного и того же типа. Однако, если тип вакцины, ранее введенной, не известен, можно использовать любую бесклеточную вакцину.

Общая позиция ВОЗ по вакцинам, используемым для массовой вакцинации, следующая.

Вакцины должны:

- соответствовать текущим требованиям ВОЗ в отношении качества;
- быть безопасными и оказывать существенное влияние на саму болезнь во всех целевых группах населения;
- если они предназначены для детей грудного или раннего возраста, легко адаптироваться к календарям прививок и времени проведения национальных программ иммунизации детей;
- не оказывать существенного влияния на иммунный ответ на другие одновременно вводимые вакцины;
- разрабатываться в соответствии с общими техническими требованиями, например, в отношении их хранения в условиях холодной цепи и возможностей для хранения;
- иметь цену, соответствующую различным рыночным условиям.

Что касается вакцинопрофилактики коклюша, то основным препаратом в мире остается АКДС. Несмотря на большое количество исследований, показавших высокую эффективность и малую реактогенность ацеллюлярных коклюшных вакцин, маловероятно, что они будут использоваться в большинстве развивающихся стран по экономическим соображениям (цена одной дозы бесклеточной вакцины против коклюша зна-

чительно превышает цену дозы цельноклеточной вакцины). Поэтому в странах, где ресурсы ограничены и вакцина хорошо воспринимается населением, цельноклеточная вакцина против коклюша по-прежнему является предпочтительной.

Однако в странах, где цельноклеточный коклюшный компонент вакцины АКДС исключен из-за опасения серьезных побочных проявлений или где свойственная ему реактогенность является препятствием для его широкого использования, бесклеточные вакцины могут являться предпосылкой для принятия населением вакцинации против коклюша. В этих случаях бесклеточная вакцина против коклюша должна заменить в национальных программах иммунизации цельноклеточную вакцину как для введения бустерных доз, так и для проведения всего курса прививок.

Основная цель вакцинации против коклюша заключается в уменьшении частоты и остроты течения заболевания среди детей младшего возраста.

Проведенные эпидемиологические исследования показывают, что защита от заболевания после вакцинации снижается по прошествии 6–12 лет. В результате этого число манифестных, а также и бессимптомных случаев коклюша регистрируется все больше среди детей старшего возраста, подростков и взрослых даже в районах с высоким уровнем охвата прививками.

Согласно исследованиям, проведенным в США, 12–21 % взрослых с затянувшимся кашлем (более 2 недель) могут быть больными коклюшем. Как следует из сероэпидемиологических исследований, коклюш среди взрослых также относительно широко распространен и в Европе. Во многих промышленно развитых странах передача инфекции от групп старшего возраста неиммунным детям самого раннего грудного возраста ведет к увеличению заболеваемости коклюшем среди младенцев.

В странах, где заболеваемость коклюшем значительно снизилась благодаря успешной иммунизации, оправдано введение бустерной

дозы вакцины по прошествии 1–6 лет после первичного курса прививок. Поэтому в ряде стран Европы в национальные календари включены 2 или 3 ревакцинирующие прививки бесклеточной коклюшной вакциной, как правило в 4–6 лет и в 14–16 лет. В США и Канаде ревакцинация проводится и взрослым старше 18 лет.

Для ревакцинаций может быть использована только бесклеточная вакцина с уменьшенным содержанием дифтерийного и столбнячного антигенов, которая в Российской Федерации не выпускается.

На территории России зарегистрирована вакцина «Адасель» (ADACEL) производства SANOFI PASTEUR.

Это вакцина, содержащая столбнячный и дифтерийный анатоксины, отдельно адсорбированные фосфатом алюминия, комбинированные с ацелюлярной вакциной для профилактики коклюша, содержащей 5 адсорбированных коклюшных антигенов – коклюшный анатоксин (PT), филаментный гемагглютинин (FHA), пертактин (PRN) и фимбрии 2-го и 3-го типов (FIM), растворенные в воде для инъекций (см табл.).

Компоненты вакцины «Адасель»

Компоненты вакцины	1 доза (0,5 мл)
Столбнячный анатоксин, адсорбированный	5 Lf (более 20 ME)
Дифтерийный анатоксин, адсорбированный	2 Lf (более 2 ME)
Бесклеточная коклюшная вакцина, содержащая:	
Коклюшный анатоксин, адсорбированный	2,5 мкг
Филаментозный гемагглютинин, адсорбированный	5 мкг
Агглютиногены фимбрий типов 2 и 3, адсорбированные	5 мкг
Пертактин, адсорбированный	3 мкг

В качестве вспомогательных веществ в ее состав входят алюминия фосфат, 2-феноксиэтанол, вода.

Иммуногенность коклюшных антигенов, входящих в состав вакцины, была подтверждена на основании сравнения концентрации антител к этим антигенам, достигнутых у однократно привитых вакциной «Адасель», с концентрацией антител к тем же антигенам, достигнутых у детей в возрасте до 1 года, получивших трехкратную иммунизацию вакциной для детей до 12 месяцев, содержащей столбнячный анатоксин, дифтерийный анатоксин и аналогичный бесклеточный коклюшный компонент в рамках исследования эпидемиологической эффективности данной вакцины, проведенного в Швеции в 1992–1995 гг. Эпидемиологическая эффективность вакцины составила 77,9 %.

В клинических исследованиях гуморального ответа на антигены коклюша у детей, подростков и взрослых, показано, что ревакцинация одной дозой вакцины «Адасель» приводит к выраженному образованию антител ко всем антигенам коклюша, входящим в вакцину, с формированием поствакцинального уровня антител в 2–5 раз выше, чем защитный уровень, наблюдавшийся в исследовании в Швеции.

Длительное (в течение 10 лет) наблюдение за уровнем антител к антигенам вакцины у подростков и взрослых, которые были привиты в раннем детском возрасте против дифтерии, столбняка и коклюша (вакциной, содержащей цельноклеточный коклюшный компонент) и однократно ревакцинированных препаратом «Адасель», продемонстрировало сохранение защитных показателей для столбнячного ($\geq 0,01$ ME/мл) и дифтерийного

($\geq 0,01$ МЕ/мл) анатоксинов через 10 лет после вакцинации (у 99,2 и у 92,6 % соответственно). Концентрация коклюшных антител оставалась в 2–9 раз выше исходного уровня в течение 5 лет. Через 10 лет после вакцинации концентрация коклюшных антител снижалась до исходного (до вакцинации) уровня.

Исследования продолжительности поствакцинального иммунитета и данные изучения повторных введений вакцины Адасель подтверждают возможность ее применения с интервалом в 10 лет вместо вакцин, содержащих только столбнячный и дифтерийный анатоксины.

В соответствии с Национальным прививочным календарем, вакцина «Адасель» может применяться как 5-доза у детей от 4 до 6 лет одновременно с вакциной для профилактики полиомиелита, инактивированной (ИПВ) в разные участки тела, рекомендованные для завершения серии вакцинации, при наличии показаний.

Прививки рекомендуется также лицам, переболевшим столбняком, дифтерией и коклюшем, так как перенесенные инфекции не всегда вызывают образование напряженного иммунитета. Вакцина разрешена для вакцинации ВИЧ-инфицированных лиц (симптоматическая или бессимптомная форма) для вакцинации в соответствии с национальными рекомендациями.

Вакцина отличается хорошей переносимостью и редкостью возникновения постпрививочных реакций. Безопасность препарата оценивалась на 4648 пациентах, получивших единовременное прививки «Адасель» в 5 клинических исследованиях (298 детей старше 4 лет, 1508 подростков, 2842 взрослых).

Наиболее распространенной местной реакцией является болезненность в месте прививки. Большая часть реакций в месте введения наблюдалась в первые 3 дня после прививки, а средняя их продолжительность составляла менее 3 суток. Наиболее частыми общими реакциями было ощущение усталости у детей и головная боль у подростков и

взрослых. Температурные реакции наблюдались менее чем у 10 % привитых. Эти клинические проявления обычно проходили самостоятельно, а их тяжесть оценивалась как низкая или умеренная.

Кроме того, местные и общие реакции у подростков и взрослых были схожи с реакциями при введении бустерной дозы АДС-м. У детей частота местных реакций и лихорадка при введении вакцины «Адасель» были значительно ниже, чем у детей, получивших бустерную дозу вакцины ДТАР-IPV в возрасте от 4 до 6 лет. Кроме лихорадки, частота общих реакций была аналогичной для обеих вакцин.

Сильная местная реакция (> 50 мм) и распространенный отек конечности от места прививки за пределы одного или двух суставов были зарегистрированы после прививки «Адасель» как у подростков, так и взрослых. Такие реакции наблюдались в течение 24–72 часов после прививки, сопровождалась покраснением, локальным повышением температуры, напряженностью или болезненностью в месте введения и исчезали через 3–5 суток самостоятельно.

Противопоказанием к введению вакцины «Адасель» является гиперчувствительность к любому компоненту вакцины или реакция на предыдущее введение препарата «Адасель», или иного, содержащего аналогичные компоненты.

Так как невозможно выяснить, на какой именно компонент вакцины возникла реакция, не следует вводить препарат при наличии любой аллергической реакции на предыдущие прививки.

Острые неврологические расстройства, такие как энцефалопатия (кома, снижение уровня сознания, длительные судороги) в течение 7 дней после предыдущей прививки, содержащей коклюшный компонент, являются противопоказанием для последующей прививки любой вакциной, содержащей коклюшный компонент, в том числе и препаратом «Адасель». Вакцина «Адасель» не применяется для лечения заболеваний, вызванных *B.pertussis*, *C.diphtheriae* или *C.tetani*.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ильина И. В.* Вакцинация для всех: простые ответы на непростые вопросы: рук. для врачей / И. В. Ильина, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Баранов; Союз Педиатров России. – М.: ПедиатрЪ, 2016. – 204 с.
2. *Крамарь Л. В.* Вакцинация и вакцинопрофилактика. – Волгоград: Изд-во ВолгГМУ, 2011. – 105 с.
3. *Инфекции и затяжной кашель у детей / Л. Л. Нисевич [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2011. – № 3 (5). – С. 42–50.*
4. *Таточенко В. К.* // Педиатрическая фармакология. – 2012. – № 9 (4). – С. 26–30.
5. *Таточенко, В. К.* Иммунопрофилактика-2018. Справочник, 13-е издание, расширенное / В. К. Таточенко, Н. А. Озерецковский. – М., 2018. – 272 с.
6. *Учайкин В. Ф.* Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей / В. Ф. Учайкин, Н. И. Нисевич, О. В. Шамшева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 688 с.