

КОКЛЮШ У ДЕТЕЙ, ПРИВИТЫХ ВАКЦИНАМИ С ЦЕЛЬНОКЛЕТОЧНЫМ И БЕСКЛЕТОЧНЫМ КОКЛЮШНЫМ КОМПОНЕНТОМ

*Республиканский научно-практический центр эпидемиологии
и микробиологии, г. Минск*

Проведен анализ частоты развития коклюша у привитых детей в возрасте 2–9 лет в зависимости от использованных вакцин (с цельноклеточным и бесклеточным коклюшным компонентами) и интервала от введения последней дозы вакцины. За восьмилетний период (2012–2019 гг.) лабораторно подтверждено 3700 случаев коклюша, из них 1466 (39,6 %) пришлось на детей 2–9 лет, среди которых 871 (59,4 %) были привиты в соответствии с национальным календарем профилактических прививок (т. е. получили 4 дозы вакцины). Среди детей с 4 дозами вакцины в анамнезе 791 из 871 (90,8 %) были привиты вакциной с цельноклеточным коклюшным компонентом, 55 (6,3 %) – с бесклеточным компонентом, 25 (2,9 %) были вакцинированы обеими вакцинами в различных комбинациях, что соответствует частоте использования разных типов вакцин (с цельноклеточным коклюшным компонентом/с бесклеточным компонентом/обе вакцины в различных комбинациях) в популяции. Число случаев коклюша у привитых заболевших увеличивалось с возрастом и составляло в среднем в год от 4,4 случаев у 2-летних детей до 21,3 случаев у 9-летних детей. Среди детей, получивших 4 дозы вакцины с цельноклеточным компонентом, интервал от последней дозы вакцины до заболевания составил 5,20 (SD, 2,0) лет, с бесклеточным компонентом – 3,35 (SD, 1,8) лет, обе вакцины в различных комбинациях – 3,58 (SD, 2,0) лет. Полученные данные свидетельствуют о снижении иммунитета к коклюшу с возрастом и целесообразности бустерных вакцинаций.

Ключевые слова: *коклюшная инфекция, клеточная АКДС вакцина, бесклеточная вакцина.*

V. L. Kolodkina, V. S. Martynov, E. O. Samoiloovich

PERTUSSIS IN CHILDREN VACCINATED WITH WHOLE-CELL AND ACELLULAR PERTUSSIS VACCINES

An analysis was made of the incidence of pertussis in vaccinated children aged 2–9 years depending on the vaccines used (whole-cell pertussis vaccine, acellular pertussis vaccine or combination of vaccines) and the interval from the last dose of the vaccine. For an eight-year period (2012–2019), 3700 cases of pertussis were laboratory-confirmed, of which 1466 (39.6 %) were in children 2–9 years old with 871 (59.4 %) completely vaccinated in accordance with the national vaccination schedule (i. e. received 4 doses of the vaccine). Among the children with a full history of vaccination 791 out of 871 (90.8 %) were vaccinated with a whole-cell pertussis vaccine, 55 (6.3 %) – with acellular pertussis vaccine, 25 (2.9 %) – with both vaccines in different combinations. The frequency of use of different types of vaccines (whole-cell pertussis/acellular pertussis vaccine/both vaccines in different combinations) in the population of children was similar. The number of cases of pertussis among full vaccinated children increased with age and varied from 4.4 cases per year in 2-year-old children to 21.3 cases in 9-year-old children. The mean interval from the last vaccination was 5.20 (SD, 2.0) years for whole-cell vaccine, 3.35 (SD, 1.8) years for acellular vaccine and 3.58 (SD, 2.0) years for combinations of vaccines. This study indicates a decrease immunity to pertussis with age and the need for booster immunizations.

Key words: *pertussis infection, whole cell pertussis vaccine, acellular pertussis vaccine.*

Введение вакцинации существенным образом снизило заболеваемость коклюшем в Республике Беларусь. Если в довакцинальный период (1945–1957 гг.) среднемноголетний показатель заболеваемости составлял 134,7 на 100 000 населения, то в 2019 г. – 8,18 на 100 000. Если до 2012 г. коклюш в Республике Беларусь диагностировался в основном на основании клинических данных, то начиная с 2012 г. в стране наряду с использованием бактериологического метода диагностики внедрена лабораторная диагностика коклюша с использованием серологического и молекулярного методов [1].

Несмотря на высокий уровень охвата профилактическими прививками и очевидные успехи проводимой массовой иммунизации детского населения и, до настоящего времени сохраняются подъемы и спады заболеваемости. Иммунизация детского населения проводится в стране в соответствии с национальным календарем профилактических прививок в основном вакциной АКДС – комбинированным препаратом, содержащим содержащей цельноклеточный коклюшный компонент (убитые микробы), в комбинации с дифтерийным и столбнячным анатоксинами. Наряду с этим используются и комбинированные вакцинные препараты (четырёх, пяти и шестивалентные) с бесклеточным коклюшным компонентом. В 2011–2014 гг. в г. Минске вакцина с бесклеточным коклюшным компонентом (в сочетании с дифтерийным и столбнячным анатоксинами, инактивированной вакциной против полиомиелита и конъюгированной вакциной против инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae*, Пентаксим, Санофи Пастер, Франция) использовалась для иммунизации всех де-

тей в рамках календаря профилактических прививок. Позднее (2015–2019 гг.) комбинированные вакцинные препараты с бесклеточным коклюшным компонентом использовались в Республике Беларусь в основном для иммунизации на платной основе. В соответствии с национальным календарем прививок к возрасту 2 года ребенок должен получить 4 дозы вакцины: первая доза – в 3 месяца (начиная с 2019 года в 2 месяца), последующие две дозы вводятся с интервалом 1 месяц между введениями, четвертая доза – в 18 месяцев. Данные литературы свидетельствуют о том, что и цельноклеточная и бесклеточная вакцины индуцируют образование антител в высоких титрах и обеспечивают защиту от коклюша в течение нескольких лет [6, 8, 12]. В то же время, результаты других исследований показывают, что защита после иммунизации бесклеточной вакциной менее устойчива, чем после цельноклеточной вакцины [2, 13, 15]. Хотя причины возрождения подъемов заболеваемости коклюшем на фоне высокого охвата иммунизацией, по всей вероятности, являются комплексными, проведение анализа лабораторно подтвержденных случаев коклюша с учетом полученных доз и типа вакцин необходимо для определения оптимальной тактики иммунизации с целью эффективного контроля заболеваемости.

Цель исследования – провести анализ частоты развития коклюша у привитых детей 2–9 лет в зависимости от типа использованных вакцин (с цельноклеточным и бесклеточным коклюшным компонентами) и интервала от введения последней дозы вакцины.

Материалы и методы. Материалом для лабораторного подтверждения диагноза коклюша являлись

носоглоточные мазки от госпитализированных и амбулаторных пациентов с подозрением на коклюшную инфекцию, взятые в интервале более 1 дня и менее или равным 30 дней от начала кашля, и сыворотки крови, взятые не ранее 21 дня от начала кашля.

Всего за период 2012–2019 гг. исследовано 7229 носоглоточных мазка и 2029 сывороток крови, из них от детей в возрасте 2–9 лет соответственно носоглоточных мазков – 3570 и сывороток крови – 1058.

Мазки брали двумя сухими ватными тампонами, один из которых помещали в стерильную пробирку с целью последующего исследования в ПЦР, другой помещали в пробирку с транспортной средой Amies с целью исследования бактериологическим методом. Носоглоточные мазки хранились при +4 °С и доставлялись в лабораторию в течение 48 часов. В носоглоточные мазки для ПЦР-исследования, после доставки в лабораторию добавляли 300 мкл стерильной бидистиллированной воды и тщательно перемешивали на вортексе. Стерильным пинцетом аккуратно удаляли тампон, отжимая его о стенки пробирки. Аликвоту образца в объеме 30 мкл прогревали при +95 °С в течение 15 мин для разрушения клеток и по 5 мкл на реакцию использовали в мультиплексной TaqMan ПЦР реального времени.

Сыворотки крови, собранные от пациентов, хранились при –20 °С до начала исследования. Для подтверждения диагноза коклюша сыворотки крови исследовали на наличие антител IgG к коклюшному токсину с использованием ИФА тест-системы SERION ELISA classic (Virion/Serion, Германия).

Диагностика коклюша основывалась на следующих критериях:

– наличие в носоглоточных мазках ДНК возбудителя коклюша и отсутствие ДНК возбудителя паракоклюша в мультиплексной TaqMan ПЦР реального времени;

– наличие в сыворотке крови антител класса G к коклюшному токсину в диагностическом титре 100 МЕ/мл и более при исследовании одной сыворотки крови, взятой не ранее 21 дня от начала кашля и в интервале от последней прививки 1 год и более;

– 4-х кратное нарастание титра антител класса G при исследовании парных сывороток крови.

Выявление одного или нескольких критериев у ребенка с клиническими признаками заболевания считали лабораторным подтверждением диагноза.

Результаты и обсуждение. За период 2012–2019 годы в Республике Беларусь зарегистрировано 4113 случаев коклюша, из них 3700 (90,0 %) подтверждено лабораторно, в том числе 2024 подтверждено в ПЦР, 1676 – в ИФА и 183 – обоими методами. Показатель лабораторно подтвержденных случаев в расчете на 100 000 возрастной группы варьировал в возрастных группах. Наиболее высокая заболеваемость отмечалась среди детей 0–5 мес., далее имело место снижение заболеваемости с возрастом (рисунок 1). Среди детей 6–9 лет отмечался небольшой подъем заболеваемости, и данная тенденция сохранялась на протяжении всех 8 лет наблюдения.

За анализируемый период времени (2012–2019 гг.) среди 3700 лабораторно подтвержденных случаев коклюша 1466 (39,1 %) пришлось на детей 2–9 лет, среди которых 871 (59,4 %) были привиты в соответ-

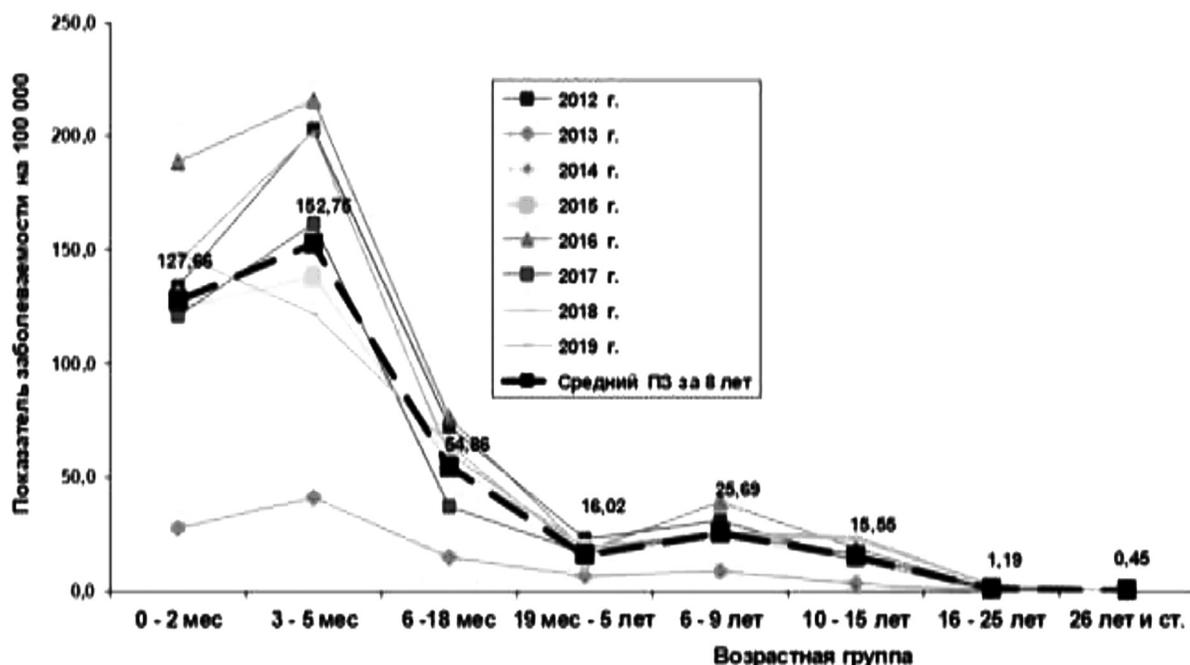


Рисунок 1. Возрастная заболеваемость коклюшем, лабораторно подтвержденные случаи, 2012–2019 гг.

ствии с национальным календарем профилактических прививок (т. е. получили 4 дозы вакцины). Остальные 40,6 % заболевших были не привиты (24,4 %), не имели данных о прививках (12,1 %), или получили 1 дозу (1,1 %), 2 дозы (0,5 %), 3 дозы (2,5 %) вакцины.

Среди 871 ребенка с 4 дозами вакцины в анамнезе 791 (90,8 %) были привиты вакциной с цельноклеточным коклюшным компонентом, 55 (6,3 %) – с бесклеточным компонентом, 25 (2,9 %) были вакцинированы обеими вакцинами в различных комбинациях. Сходная частота использования разных типов вакцин (с цельноклеточным коклюшным компонентом/с бесклеточным компонентом/обе вакцины в различных комбинациях) отмечалась и среди всех полностью привитых детей в возрасте 2–9 лет, обследованных на коклюш за этот период времени (2611 детей): большинство из них – 2273 (87,1 %) получили клеточную вакцину, 236 (9,0 %) – бесклеточную вакцину и 102 (3,9 %) – клеточную и бесклеточную вакцины в различных комбинациях.

Следует отметить, что число обследованных детей, привитых по полной схеме (4 прививки), в зависимости от их возраста составило от 207 в возрасте 2 года до 412 в возрасте 9 лет (таблица). У детей с лабораторно подтвержденным диагнозом прослеживалась четкая связь числа выявления случаев коклюша и возрастом ребенка (таблица). Так, за 8 лет наблюдения 35 случаев коклюша (т. е. в среднем 4,4 случая в год) было выявлено у двухлетних детей, 50 случаев (т. е. 6,3 случая в год) – у трехлетних де-

Таблица. Результаты лабораторной диагностики коклюша у детей 2–9 лет, получивших 4 дозы вакцины, 2012–2019 гг.

Возраст	Число обследованных детей с подозрением на коклюш	Позитивные случаи	Негативные случаи
2 года	207	35	172
3 года	336	50	286
4 года	271	71	200
5 лет	295	94	201
6 лет	300	109	191
7 лет	375	153	222
8 лет	415	169	246
9 лет	410	190	222
Всего	2611	871	1740

тей. С возрастом частота выявления случаев коклюша у привитых детей постепенно возрастала и составила 169 и 190 случаев у детей в возрасте 8 и 9 лет (21,1 и 23,8 случаев в год, соответственно).

Интервал от введения последней дозы вакцины до заболевания у детей, привитых вакциной с бесклеточным коклюшным компонентом, оказался существенно короче в сравнении с детьми, привитыми вакциной с цельноклеточным компонентом. Так, среди детей, получивших 4 дозы вакцины с клеточным компонентом, значение интервала от последней дозы вакцины до заболевания равнялось 5,20 (SD, 2,0) лет. Среди детей, привитых вакциной с бесклеточным компонентом, интервал от последней дозы составил 3,35 (SD, 1,8), среди лиц, получивших комбинации вакцин – 3,58 (SD, 2,0) лет (рисунок 2).

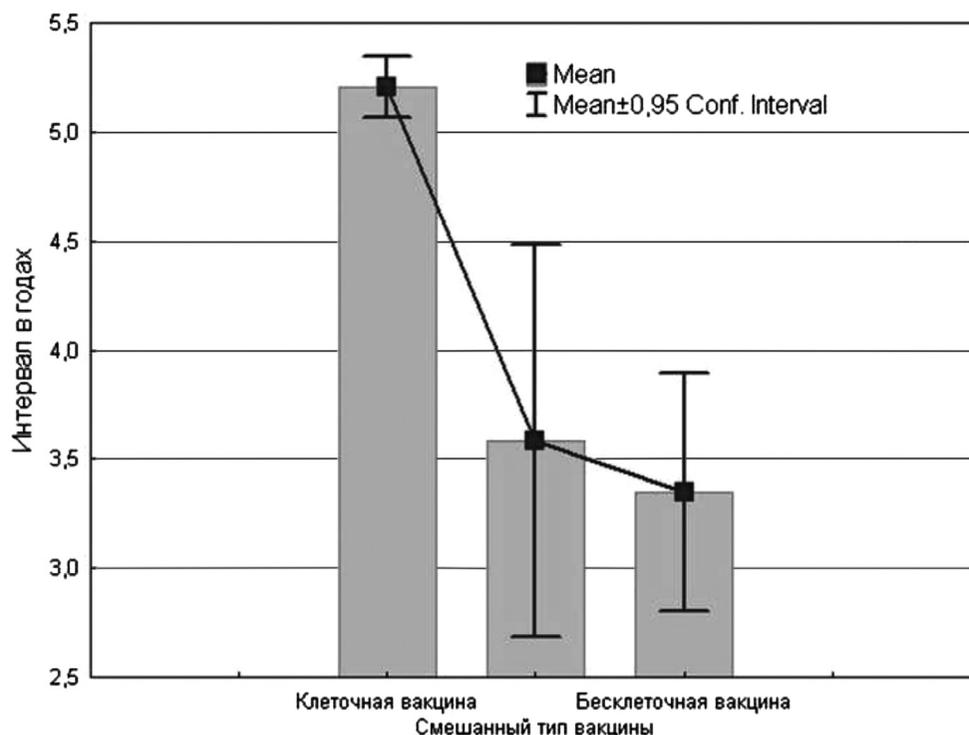


Рисунок 2. Значение интервала от последней дозы вакцины до заболевания среди лабораторно подтвержденных случаев коклюша с 95 % доверительным интервалом

В соответствии с позицией ВОЗ, основной целью вакцинации против коклюша является снижение риска развития тяжелого коклюша у младенцев и детей младшего возраста из-за высокой заболеваемости и смертности, вызванных заболеванием в этих возрастных группах. Использование как цельноклеточной, так и бесклеточной коклюшных вакцин позволяет достичь этой цели. Более высокая реактогенность характерна для цельноклеточной коклюшной вакцины, однако обе вакцины имеют отличные показатели безопасности [14].

Как известно, несмотря на существенное снижение заболеваемости в сравнении с довакцинальным периодом, коклюш остается одной из наиболее распространенных вакциноуправляемых инфекций в мире [16]. В Республике Беларусь при 97–98 % охвате иммунизацией детей в период 2012–2019 гг. ежегодно регистрировалось от 500 до 700 случаев коклюша, за исключением 2013 года, когда было зарегистрировано 188 случаев. Данные официальной регистрации свидетельствуют о том, что заболеваемость коклюшем все еще остается высокой. При этом нельзя не отметить, что в основном в эти годы регистрировались только лабораторно подтвержденные случаи, что исключает вероятность гипердиагностики инфекции.

Возрастная структура коклюша в Республике Беларусь за 8-летний период наблюдения (2012–2019 гг.) свидетельствует о наиболее высокой заболеваемости среди детей 0–5 мес., которые еще не успевают получить вакцинацию против коклюша. Следующий небольшой пик заболеваемости отмечается у детей 6–9 лет, что, вероятно, связано со снижением поствакцинального иммунитета к этому возрасту.

Данные литературы и наши собственные исследования подтверждают, что ни перенесенная инфекция, ни вакцинация не обеспечивают пожизненной защиты против коклюша. Согласно данным А. М. Wendleboe и соавторов иммунитет ослабевает через 7–20 лет после естественной инфекции и через 5–10 лет после иммунизации цельноклеточными вакцинами [17].

В соответствии с полученными нами данными в период 2012–2019 гг. в Республике Беларусь был выявлен 871 случай коклюша у детей 2–9 лет, получивших полный курс вакцинации. Если в первые годы после окончания иммунизации против коклюша (дети в возрасте 2–3 лет) среднее число выявленных случаев заболевания составляло 4,4–6,3 случая в год, то в более отдаленный период (дети 8–9 лет) среднее число выявленных случаев заболевания составляло 21,1–23,8 случая в год.

Наиболее дискутируемым вопросом в области вакцинопрофилактики коклюша является продолжительность сохранения поствакцинального иммунитета у детей, привитых двумя различными типами

вакцин – с цельноклеточным и бесклеточным коклюшными компонентами. Высказываются предположения, что бесклеточная вакцина имеет сниженную эффективность, а также сниженную длительность иммунитета в сравнении с клеточной вакциной [3, 9]. Косвенный ответ на этот вопрос может дать анализ интервала времени, прошедшего от получения последней дозы вакцины до развития клинических симптомов коклюша. Проведенный нами анализ показал, что у детей привитых бесклеточной вакциной, этот интервал существенно короче в сравнении с детьми, привитыми клеточной вакциной. Так, среди детей, получивших 4 дозы клеточной вакцины, значение интервала от последней дозы вакцины до заболевания равнялось 5,20 (SD, 2,0) лет. Среди лиц, вакцинированных бесклеточной вакциной, интервал от последней дозы составил 3,35 (SD, 1,8), среди лиц, получивших 4 дозы вакцины в разной комбинации – 3,58 (SD, 2,0) лет (рисунок 2).

Полученные нами данные подтверждаются и результатами других исследователей. Так, N. P. Klein и соавторами показано, что риск заболевания среди подростков 10–17 лет, получивших 4 дозы бесклеточной вакцины в течение первых 2-х лет жизни, был в 6 раз выше в сравнении с подростками, вакцинированными цельноклеточной вакциной, а лица, получившие комбинацию из цельноклеточной и бесклеточной вакцин, имели риск заболевания в 4 раза выше в сравнении с теми, кто получил только цельноклеточную вакцину [5].

Вероятно, разная продолжительность иммунного ответа после вакцинации цельноклеточной и бесклеточной коклюшными вакцинами связана с различиями в иммунном ответе, который индуцируют эти вакцины [7]. Обе вакцины обуславливают высокий уровень специфических антител после иммунизации, в то же время клеточная вакцина, как и перенесенное заболевание, продуцируют Т-хелперы первого типа (Th1), тогда как бесклеточные вакцины вызывают смешанный иммунный ответ Th1/Th2 с большим смещением в сторону Т-хелперов второго типа (Th2). Хотя не ясно, сохраняется ли это смещение на протяжении всего детства [11], поскольку в одном исследовании отмечалось, что 4-летние дети, получившие 5 доз бесклеточной вакцины, имели более выраженный ответ иммуноглобулинов подкласса G4 по сравнению с детьми, вакцинированными клеточной вакциной или перенесших инфекцию, что подразумевает смещение в сторону Т-хелперов второго типа (Th2), в тоже время другие исследователи обнаружили незначительное смещение в сторону Т-хелперов второго типа (Th2) в возрасте от 10 до 14 лет [4, 10]. Так же подростки, которые получили первичный курс иммунизации либо клеточной, либо бесклеточной вакцинами, демонстрировали сильный гуморальный и клеточный иммунный ответ по-

сле ревакцинации бесклеточной вакциной. Однако, те, кто получил праймирование клеточной вакциной, имели более высокие титры антител к коклюшному токсину, что свидетельствует, что клеточная вакцина индуцирует лучшее праймирование В-клеточной памяти [11].

В нашем исследовании по причине более частого использования в стране для иммунизации вакцины с цельноклеточным коклюшным компонентом отмечено малое число заболевших в группе 2–9 лет, вакцинированных бесклеточной вакциной, а также получивших смешанный тип вакцины в сравнении с пациентами, получившими цельноклеточную вакцину. Тем не менее, полученные данные свидетельствуют о различиях в длительности поствакцинального иммунитета у детей 2–9 лет, получивших 4 дозы клеточной или бесклеточной вакцины, что может свидетельствовать о различиях в иммунных ответах при иммунизации клеточной или бесклеточной вакциной.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что коклюш продолжает оставаться инфекцией с достаточно высокими, в сравнении с другими вакциноуправляемыми инфекциями, показателями заболеваемости. В эпидемический процесс инфекции в определенной степени включаются и привитые лица вследствие снижения иммунитета с возрастом. Продолжительность сохранения иммунитета у детей, привитых вакциной с цельноклеточным коклюшным компонентом, несколько выше в сравнении с вакциной с бесклеточным коклюшным компонентом. Ввиду того, что иммунитет против коклюша не является пожизненным, необходимо проведение ревакцинации. В будущем стратегии иммунизации против коклюша должны включать использование клеточных вакцин, проведение дополнительных ревакцинаций бесклеточными вакцинами. Это исследование также подтверждает необходимость разработки и внедрения новых вакцин против коклюша, способных обеспечивать более продолжительный иммунитет.

Литература

1. Колодкина, В. Л., Мартынов В. С. Эпидемиологическая ситуация по коклюшу в Беларуси в 2012 году // Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии; под ред. Л. П. Титова. – Минск: РНМБ, 2013. – Вып. 6. – С. 54–56.
2. Cherry, J. D. The present and future control of pertussis // *Clinical Infectious Diseases*. – 2010. – Vol. 51, № 6. – P. 663–667.
3. Centers for Disease Control and Prevention et al. Use of diphtheria toxoid-tetanus toxoid-acellular pertussis vaccine as a five-dose series // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. – 2000. – Vol. 49. – P. 1–8.

4. Hendrikx, L. H., Schure R. M., Oztürk K., de Rond L. G., de Greeff S. C., Sanders E. A., Berbers G. A., Buisman A. M. Different IgG-subclass distributions after whole-cell and acellular pertussis infant primary vaccinations in healthy and pertussis infected children // *Vaccine*. – 2011. – Vol. 29, № 40. – P. 6874–6880.
5. Klein, N. P., Bartlett J., Fireman B., M. A., Ali Rowhani-Rahbar, Roger Baxter R. Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers // *Pediatrics*. – 2013. – Vol. 131, № 6. – P. e1716–e1722.
6. Lugauer, S., Heininger U., Cherry J. D., Stehr K. Long-term clinical effectiveness of an acellular pertussis component vaccine and a whole cell pertussis component vaccine // *European journal of pediatrics*. – 2002. – Vol. 161, № 3. – P. 142–146.
7. Mascart, F., Hainaut M., Peltier A., Verscheure V., Levy J., Loch C. Modulation of the infant immune responses by the first pertussis vaccine administrations // *Vaccine*. – 2007. – Vol. 25, № 2. – P. 391–398.
8. Olin, P., Gustafsson L., Barreto L. et al. Declining pertussis incidence in Sweden following the introduction of acellular pertussis vaccine // *Vaccine*. – 2003. – Vol. 21, № 17–1.8. – P. 2015–2021.
9. Rendi-Wagner, P., Kundi M., Mikolasek A., Vecsei A., Fruhwirth M., Kollaritsch H. Hospital-based active surveillance of childhood pertussis in Austria from 1996 to 2003: estimates of incidence and vaccine effectiveness of whole-cell and acellular vaccine // *Vaccine*. – 2006. – Vol. 24, № 33–34. – P. 5960–5965.
10. Rieber, N., Graf A., Belohradsky B. H., Hartl D., Urschel S., Riffelmann M., Carl-Heinz Wirsing von König, Liese J. Differences of humoral and cellular immune response to an acellular pertussis booster in adolescents with a whole cell or acellular primary vaccination // *Vaccine*. – 2008. – Vol. 26, № 52. – P. 6929–6935.
11. Rieber, N., Graf A., Hartl D., Urschel S., Belohradsky B. H., Liese J. Acellular pertussis booster in adolescents induces Th1 and memory CD8+ T cell immune response // *PLoS one*. – 2011. – Vol. 6, № 3.
12. Salmasso, S., Mastrantonio P., Tozzi A. E., Stefanelli P., Anemona A., Ciofi degli Atti M. L., Giammanco A. Stage III Working Group. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience // *Pediatrics*. – 2001. – Vol. 108, № 5. – P. e81–e81. DOI:10.1542/peds.108.5.e81.
13. Sheridan, S. L., Ware R. S., Grimwood K., Lambert S. B. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection // *JAMA*. – 2012. – Vol. 308, № 5. – P. 454–456.
14. Vaccines, P. WHO Position Paper–August 2015 // *Weekly epidemiological record*. – 2015. – P. 433–460.
15. Vickers, D., Ross A. G., Mainar-Jaime R. C., Neudorf C., Shah S. Whole-cell and acellular pertussis vaccination programs and rates of pertussis among infants and young children // *CMAJ*. – 2006. – Vol. 175, № 10. – P. 1213–1217.
16. Witt, M. A., Katz P. H., Witt D. J. Reply to Guiso, Misegades et al, and Sheridan and Lambert // *Clin Infect Dis*. – 2012. – Vol. 55. – P. 1435–6.
17. Wendleboe, A. M., Van Rie A., Salmasso S., Englund J. A. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination // *The Pediatric infectious disease journal*. – 2005. – Vol. 24, № 5. – P. S58–S61.

Поступила 04.02.2020 г.