

М.П. Костинов^{1, 2}, В.Б. Полищук¹, А.А. Рыжов¹,
К.В. Машилов¹, Н.А. Карчевская³, А.Е. Власенко⁴



¹Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова,
Москва, Российская Федерация

²Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
(Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация

³Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского,
Москва, Российская Федерация

⁴Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

Состояние поствакцинального иммунитета к коклюшу у кандидатов на трансплантацию легких

Обоснование. С учетом высокой распространенности *Bordetella pertussis* пациенты с патологией органов дыхания имеют риск инфицирования и заболевания коклюшем, в связи с чем их следует рассматривать как целевую группу для вакцинации против коклюша. **Цель исследования** — оценка поствакцинального иммунитета к коклюшу у кандидатов на трансплантацию легких. **Методы.** 24 пациента с тяжелыми бронхолегочными заболеваниями в возрасте 18–60 лет были вакцинированы против коклюша трехкомпонентной вакциной для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточной). У 5 больных была выполнена трансплантация легких в течение года после вакцинации. Уровень IgG-антител (АТ) исследовали при помощи тест-системы RIDASCREEN® *Bordetella* IgG. **Результаты.** В поствакцинальном периоде только у 8,3% развилась местная реакция в виде болезненности и уплотнения места инъекции. Доля серопозитивных к коклюшу пациентов составила до, через 1 мес и через 1 год после вакцинации 71, 100 и 100% соответственно ($p = 0,02$). Выявлено значимое повышение IgG АТ против коклюша через 1 мес после однократного введения препарата, которое сохранялось и через 12 мес. В группе с двукратным введением вакцины уровни IgG АТ через 1 мес после первого и второго введения статистически не отличались. Интенсивный прирост IgG АТ к *B. pertussis* был отмечен в группе изначально серонегативных пациентов по сравнению с серопозитивными ($p = 0,03$). Через 1 год после вакцинации между пациентами, которым была проведена трансплантация легких, и пациентами без трансплантации статистически значимых различий по уровню IgG АТ не выявлено. **Заключение.** Большинство (71%) больных с тяжелой бронхолегочной патологией являются серопозитивными к *B. pertussis*. Однократная вакцинация против коклюша безопасна и приводит к синтезу и приросту специфических АТ у всех пациентов. Назначенная терапия после трансплантации легких не оказывает существенного влияния на уровень поствакцинальных АТ.

Ключевые слова: коклюшная вакцина, трансплантация легких, муковисцидоз, обструктивные заболевания легких, рестриктивные заболевания легких

Для цитирования: Костинов М.П., Полищук В.Б., Рыжов А.А., Машилов К.В., Карчевская Н.А., Власенко А.Е. Состояние поствакцинального иммунитета к коклюшу у кандидатов на трансплантацию легких. Вестник РАМН. 2024;79(2):131–142. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8377>

Обоснование

Коклюш остается серьезной проблемой для всего мира, несмотря на проводимую вакцинопрофилактику. Несомненно, группой высокого риска остаются дети 1-го года жизни, однако все больше внимания уделяется коклюшу у подростков и взрослых [1–5]. В настоящее время отмечается сдвиг заболеваемости коклюшем на более старшие возрастные группы населения, который обусловлен ослаблением поствакцинального иммунитета через 5–9 лет после последней вакцинации [6–9], что делает детей вновь восприимчивыми к инфекции и вовлекает их в эпидемический процесс. Иммунитет после перенесенного коклюша также со временем угасает, но более медленно [7, 9, 10], что может вести к росту заболеваемости коклюшем у взрослых вследствие угасания постинфекционного или поствакцинального иммунитета. По данным одних авторов, среди заболевших коклюшем школьников и подростков в возрасте от 7 до 17 лет 88% имели в анамнезе заверченный первичный курс вакцинации против коклюша [11], а по результатам других исследователей среди детей этой возрастной группы, госпи-

тализированных с коклюшем, ранее вакцинированные составляли 72,7–84,5% [12]. По данным А. Nunes et al., среди всех выявленных случаев коклюша доля пациентов в возрасте 10 лет и старше колебалась от 2,1 до 66,7% в зависимости от страны и характеристик выборки [13]. У подростков и взрослых заболевание может протекать в атипичной или стертой форме, что затрудняет диагностику, и, по мнению некоторых исследователей, реальная заболеваемость коклюшем значительно выше [3, 4, 14]. Это способствует созданию условий для циркуляции возбудителя, так как формируется неиммунная прослойка, состоящая как из невакцинированных, так и ранее вакцинированных и переболевших, но утративших иммунитет, и эти группы становятся основным источником передачи заболевания восприимчивому населению, состоящему из детей в возрасте до 1 года, для которых риск осложнений и смерти выше.

В течение длительного времени вакцинация против коклюша проводилась только в детском возрасте препаратами, которые содержат цельноклеточный коклюшный компонент. С появлением ацеллюлярных коклюшных вакцин стала возможна вакцинация против данной ин-

фекции подростков и взрослых. Во многих странах проводится ревакцинация против коклюша детей и подростков, а также взрослых [15, 16].

Пациенты с бронхолегочной патологией также являются группой риска по развитию тяжелого течения коклюша вследствие воздействия токсинов возбудителя на дыхательную, сердечно-сосудистую и нервную системы [17]. Риск заболевания коклюшем примерно в 2 раза выше у детей с бронхиальной астмой по сравнению с детьми без астмы [18]. При этом поражение органов дыхания, являющееся основным в симптомокомплексе коклюша, может вызывать различные изменения, такие как пневмококкоз, бронхит, пневмония и ателектаз [19]. Одновременно с этим токсины возбудителя оказывают действие на клетки врожденной и адаптивной иммунной системы организма [20] и могут снижать или угнетать противоинфекционный иммунный ответ, что способствует развитию вторичных осложнений бактериальной и вирусной природы с наиболее частой локализацией в дыхательных путях [4]. Пациенты с тяжелой бронхолегочной патологией из листа ожидания трансплантации легких относятся к группе, наиболее уязвимой для коклюшной инфекции, из-за значительного снижения функции мукозального иммунитета, который опосредован морфологическими и функциональными изменениями респираторного тракта. Вакцинация против коклюша данного контингента может явиться приоритетным мероприятием в профилактике инфекции, однако данные литературы скудны, особенно относительно формирования поствакцинального иммунитета.

Цель исследования — изучить поствакцинальный иммунитет к коклюшу у кандидатов на трансплантацию легких.

Методы

Дизайн исследования

Многоцентровое проспективное рандомизированное клиническое исследование.

Критерии включения. В исследование включены пациенты с тяжелой бронхолегочной патологией, которые по результатам обследования были поставлены в лист ожидания трансплантации легких и подписали добровольное согласие на проведение вакцинации.

Критерии не включения. Отказ пациента от участия в исследовании.

Условия проведения

Исследование проведено в ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Москва, Россия) и в ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва, Россия).

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с апреля 2020 по декабрь 2021 г.

Описание медицинского вмешательства

В рандомизированное клиническое исследование поствакцинального иммунитета к коклюшу было включено 24 пациента с различными бронхолегочными заболеваниями, состоящие в листе ожидания трансплантации легких. Для вакцинации против коклюша была использована трехкомпонентная вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная). Методом простой рандомизации пациенты были распределены на две

M.P. Kostinov^{1, 2}, V.B. Polishchuk¹, A.A. Ryzhov¹, K.V. Mashilov¹,
N.A. Karchevskaya³, A.E. Vlasenko⁴

¹I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

³N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

⁴Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Vaccine-Induced Immunity Against Pertussis in Lung Transplant Candidates

Background. Given the high prevalence of *Bordetella pertussis*, patients with respiratory disorders are at risk of getting infected with this pathogen and developing pertussis. Therefore, they should be considered a target group for vaccination against this infection. **Aims** — the objective of the study was to assess vaccine-induced immunity against pertussis in lung transplant candidates. **Methods.** Twenty-four patients with severe bronchopulmonary diseases, aged 18 to 60, were vaccinated against pertussis with Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine. Five patients underwent lung transplantation. Immunoglobulin G (IgG) antibodies (Abs) were measured using the RIDASCREEN® *Bordetella* IgG test system. **Results.** In the post-vaccination period, only 8.3% of the patients developed such local reactions as tenderness and induration at the injection site. The proportions of patients who were seropositive for pertussis before vaccination, one month and one year after vaccination were 71, 100 and 100%, respectively ($p = 0.02$). A significant increase in anti-pertussis IgG Ab levels was identified one month after a single vaccine dose, and was still observed after 12 months. In the group of two-dose vaccination, there was no statistical difference between the levels of IgG Abs one month after the first dose and one month after the second dose. A significant increase in anti-*Bordetella pertussis* IgG Ab levels was observed in the group of initially seronegative patients compared to seropositive patients ($p = 0.03$). A year after vaccination, there was no statistically significant difference in IgG Ab levels between the patients with and without a history of lung transplantation. **Conclusions.** The majority (71%) of patients with severe bronchopulmonary disease was seropositive for *B. pertussis*. Single-dose vaccination against pertussis was safe; it induced the production of additional specific Abs and an increase in their levels in all patients. Therapy administered after lung transplantation did not significantly affect the levels of vaccine-induced Abs.

Keywords: pertussis vaccine, lung transplantation, cystic fibrosis, obstructive pulmonary disease, restrictive pulmonary disease

For citation: Kostinov MP, Polishchuk VB, Ryzhov AA, Mashilov KV, Karchevskaya NA, Vlasenko AE. Vaccine-Induced Immunity Against Pertussis in Lung Transplant Candidates. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2024;79(2):131–142. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn8377>

группы: пациенты группы 1 вакцинированы однократно, пациенты группы 2 — дважды с интервалом между введением вакцины в 1 мес. Из группы 1 в начальном периоде исследования (до забора крови через 1 мес от начала вакцинации) были 4 участника. В итоге группу 1 составили 9 (37%) пациентов, группу 2 — 15 (63%). Вакцинация против коклюша проводилась при отсутствии у пациентов признаков респираторной инфекции и обострений основного заболевания.

Забор крови с целью последующего определения уровня антител (АТ) к *Bordetella pertussis* производился перед введением вакцины, а также через 1 и 12 мес после проведения вакцинации.

Уровень АТ класса IgG к *B. pertussis* в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы RIDASCREEN® *Bordetella* IgG (R-Biopharm, Германия). Согласно инструкции к тест-системе, результат анализа считали положительным, если концентрация IgG АТ к *B. pertussis* в исследуемом образце превышала 18 Ед/мл, при значениях 14–18 Ед/мл результат расценивался как сомнительный, а ниже 14 Ед/мл — как отрицательный. Лабораторная часть исследования выполнена с использованием сертифицированного оборудования центра коллективного пользования ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова».

Для вакцинации использовалась трехкомпонентная вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная). Вакцина содержит в качестве действующих веществ не менее 30 МЕ анатоксина дифтерийного, 40 МЕ анатоксина столбнячного, 25 мкг анатоксина коклюшного, 25 мкг гемагглютинаина филаментозного и 8 мкг пертактина (белка наружной мембраны).

Исходы исследования

Основной исход исследования. Конечной точкой исследования являлось определение уровня АТ к *B. pertussis* через 1 год после начала проведения вакцинации.

Анализ в подгруппах. Всего было рассмотрено три признака: схема вакцинации, исходный уровень АТ (участники исследования с концентрацией IgG АТ к *B. pertussis* > 18 Ед/мл составили группу серопозитивных пациентов, с результатами ≤ 18 Ед/мл — группу серонегативных пациентов), факт трансплантации легких. Также рассматривался такой признак, как терапия кортикостероидами: были выделены группы пациентов, получавших терапию на всем периоде исследования, не получавших кортикостероиды, а также начавших получать кортикостероиды как составную часть иммуносупрессивной терапии только после трансплантации легких. Описание и результаты проверки сопоставимости групп исследования приведены в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика групп исследования

Группа	N	Возраст ¹ , годы	Пол ² , %	Схема ³ , %	Исходно антител ⁴ , %	Трансплантация ⁵ , %	Терапия кортикостероидами ⁶ , %		
							Группа 1	Группа 2	Группа 3
1. Схема вакцинации (группа 1 — привиты однократно; группа 2 — привиты двукратно)*									
1	9	34 ± 8	33	—	77	22	44	44	12
2	15	31 ± 9	33	—	67	20	47	40	13
Сравнение		p = 0,36	p = 1,00	—	p = 0,67	p = 1,00	p = 1,00		
2. Исходный уровень АТ (группа 1 — серонегативные; группа 2 — серопозитивные)									
1	7	29 ± 7	29	71	—	14	57	43	0
2	17	34 ± 10	41	59	—	23	41	41	18
Сравнение		p = 0,31	p = 0,35	p = 0,67	—	p = 1,00	p = 1,00		
3. Трансплантация легких (группа 1 — не проводилась; группа 2 — проводилась)									
1	19	32 ± 10	37	79	68	—	58	42	0
2	5	32 ± 6	20	60	80	—	0	40	60
Сравнение		p = 0,99	p = 0,63	p = 0,57	p = 1,00	—	p = 0,004		
4. Стероидная терапия (группа 1 — нет; группа 2 — да; группа 3 — после трансплантации)									
1	11	28 ± 8	36	64	64	0	—	—	—
2	10	36 ± 10	30	60	70	20	—	—	—
3	3	33 ± 9	33	67	100	100	—	—	—
Сравнение		p = 0,17	p = 1,00	p = 1,00	p = 0,70	p = 0,001			

¹ Приведены среднее и стандартное отклонение, анализ различий в двух группах исследования проводился с помощью критерия Стьюдента, в трех группах — с помощью однофакторного дисперсионного анализа.

² Доля мужчин.

³ Доля пациентов, получивших двукратную вакцинацию.

⁴ Доля изначально серопозитивных пациентов.

⁵ Доля пациентов, которым была проведена трансплантация легких.

⁶ Доля пациентов с указанной схемой проведения терапии кортикостероидами: группа 1 — не проводилась; группа 2 — проводилась на всем периоде исследования; группа 3 — проводилась только после трансплантации как составная часть иммуносупрессивной терапии.

*Здесь и далее для анализа частот применялся точный критерий Фишера.

Методы регистрации исходов

Оценка уровня АТ класса IgG к *B. pertussis* в сыворотке крови осуществлялась методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы RIDASCREEN® Bordetella IgG (R-Biopharm, Германия). Согласно инструкции к тест-системе, результат анализа считали положительным, если концентрация IgG к *B. pertussis* в исследуемом образце превышала 18 Ед/мл, при значениях 14–18 Ед/мл результат расценивался как сомнительный, а ниже 14 Ед/мл — как отрицательный. Участники исследования с положительными результатами составили группу серопозитивных пациентов, с сомнительными и отрицательными результатами — группу серонегативных пациентов.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был утвержден локальным советом по этике ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (протокол № 1 от 21 апреля 2020 г.).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. В ходе анализа из исходной выборки были сформированы группы исследования по факту наличия/отсутствия анализируемого признака. Для этого был проведен расчет объема выборки на основе ожидаемой величины эффекта. Концентрация IgG АТ к *B. pertussis*, по данным литературы, через 1 мес после вакцинации достигает в среднем 150 ± 76 Ед/мл [21]. Ожидаемый прирост IgG АТ составляет 117 Ед/мл, что соответствует величине эффекта $h = 1,6$. Рассчитанное минимальное необходимое число пациентов для указанной величины эффекта составляет 5 человек в каждой группе исследования.

Методы статистического анализа данных. Нормальность распределения количественных признаков проверялась с помощью критерия Шапиро–Уилкса. Описательная статистика переменных, соответствующих нормальному закону распределения, представлена средним и стандартным отклонением — $M \pm s$. Если распределение переменной отличалось от нормального закона, для описания применялись медиана и интерквартильный размах — $Me (Q_1; Q_3)$. Описательная статистика концентрации IgG АТ представлена средним геометрическим и 95%-м доверительным интервалом — GMC (95% CI). Для анализа изменения уровня IgG АТ в зависимости от периода и группы исследования применялась модель смешанных эффектов, расчеты проводились на прологарифмированных данных. Предпосылки применения модели смешанных эффектов проверялись тестом Ливиня (гомоскедастичности остатков) и тестом Шапиро–Уилкса (нормальности распределения стандартизированных остатков). Апостериорные тесты проводились с помощью критерия Тьюки. Сравнение двух независимых выборок, распределение которых соответствует нормальному закону, проводилось с помощью критерия Стьюдента; сравнение двух независимых выборок, распределение которых отлично от нормального, — с помощью критерия Манна–Уитни; сравнение по качественному признаку двух связанных выборок — с помощью критерия Мак-Немара; сравнение независимых — с помощью критерия Фишера. Все расчеты проводились в свободно распространяемой статистической среде R (v. 3.6, лицензия GNU GPL2), применялись пакеты stats (v. 3.6.2), lme4 (v. 1.1-21), lmerTest (v. 3.1-1).

Результаты

Объекты (участники) исследования

Уровень противокклюшных АТ в динамике до и после введения ацеллюлярной коклюшной вакцины был изучен у 24 пациентов с различными бронхолегочными заболеваниями, включенных в лист ожидания трансплантации легких. Средний возраст пациентов составил 33 ± 9 лет, из них 33% ($n = 8$) мужчин, 67% ($n = 16$) женщин. У 42% ($n = 10$) пациентов были диагностированы обструктивные заболевания легких (хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), эмфизема, бронхоэктатическая болезнь, лимфангиолейомиоматоз); у 33% ($n = 8$) — рестриктивные (идеопатический легочный фиброз, фиброз в результате экзогенного аллергического альвеолита); у 25% ($n = 6$) — муковисцидоз. У всех участников исследования отсутствовали данные о предшествующей вакцинации против коклюша, и никто из них не подтвердил перенесенную болезнь в анамнезе.

Пациенты с обструктивными заболеваниями легких и муковисцидозом получали терапию бронхолитиками, муколитиками (дорназа альфа, 7% натрия хлорид и 0,1% натрия гиалуронат, амброксола гидрохлорид и др.). Больные с муковисцидозом получали также антибактериальную терапию в зависимости от высеваемой микрофлоры (цефепим, меропенем, имипенем/циластатин, линезолид, дорипенем, ципрофлоксацин, полимиксин и т.д.). Пациенты с идиопатическим легочным фиброзом находились на антифибротической терапии (пирфенидон или нинтеданиб), а больные с фиброзом в результате экзогенного аллергического альвеолита получали небольшие дозы системных кортикостероидов (10 мг/сут). На момент вакцинации терапию стероидами получали 42% ($n = 10$) пациентов.

У 21% ($n = 5$) пациентов в течение года (в среднем 184 ± 56 дней) после вакцинации была проведена трансплантация легких, после которой они стали получать иммуносупрессивную терапию, которая включала прием ингибитора кальциневрина (такролимус), мофетила микофенолата и системных кортикостероидов. Доза такролимуса у наших пациентов составляла от 1 до 6 мг/сут (в зависимости от концентрации препарата в крови целевая концентрация в первый год после трансплантации — 10–12 нг/мл). Доза стероидов на момент третьего забора крови (через 1 год от начала вакцинации) составляла 10–15 мг/сут, доза мофетила микофенолата — 500 мг 2 раза/день.

Основные результаты исследования

Исходно доля серопозитивных к *B. pertussis* пациентов составляла 71% ($n = 17$), остальные пациенты были изначально серонегативными либо имели сомнительный уровень IgG АТ. Через 1 мес после вакцинации доля серопозитивных пациентов выросла до 100% ($n = 24$), изменение статистически значимо ($p = 0,02$ по Мак-Немару). Через 1 год после первой вакцинации 100% ($n = 24$) пациентов оставались серопозитивными. Динамика концентрации IgG АТ к *B. pertussis* приведена на рис. 1.

Анализ динамики АТ проводился с помощью построения линейной модели смешанных эффектов (период — фиксированный фактор, отдельные пациенты — случайный). В результате было выявлено, что время после вакцинации оказывает на концентрацию IgG АТ к *B. pertussis* статистически значимое влияние ($F = 48,1$; $p < 0,001$). Через 1 мес после вакцинации отмечается статистически значимый рост концентрации АТ с $33,9$ Ед/мл

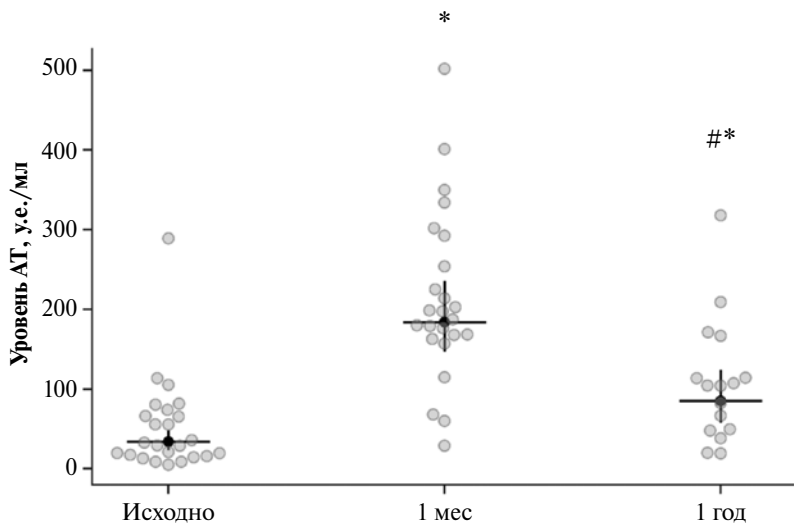


Рис. 1. Концентрация IgG АТ к *Bordetella pertussis* в каждой контрольной точке, приведены индивидуальные значения, средняя геометрическая концентрация и 95%-й доверительный интервал

Примечание. * — статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с исходной концентрацией антител; # — статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с концентрацией антител в предыдущей контрольной точке.

(23,0–48,4) до 184,2 Ед/мл (147,3–236,3) ($p < 0,001$). Через 1 год после вакцинации отмечается статистически значимое снижение концентрации АТ относительно месячного уровня до 84,7 Ед/мл (58,4–123,7) ($p < 0,001$). Но стоит отметить, что, несмотря на снижение, концентрация IgG АТ к *B. pertussis* через 1 год после вакцинации остается статистически значимо выше исходного уровня ($p < 0,001$).

1. Концентрация IgG АТ к *B. pertussis* в группах пациентов с тяжелыми заболеваниями легких с одно- и двукратным введением вакцины. Описание групп исследования представлено в табл. 1. В табл. 2 приведена концентрация АТ в группах пациентов с одно- и двукратной схемами вакцинации против коклюша в контрольных точках исследования.

В результате проведенного анализа было выявлено, что средняя концентрация IgG АТ к *B. pertussis* зависит от времени (периода) после вакцинации ($F = 48,2$; $p < 0,001$) и не зависит от схемы вакцинации ($F = 0,21$; $p = 0,65$). Изменение концентрации АТ в динамике

между группами статистически значимо не различается ($F = 0,32$; $p = 0,73$). Через 1 мес после первой вакцинации отмечается значительный прирост концентрации АТ в обеих группах исследования: с 36,9 Ед/мл (17,1–63,1) до 215,5 Ед/мл (182,5–251) в группе однократной вакцинации ($p < 0,001$) и с 32,3 Ед/мл (18,8–54) до 167,6 Ед/мл (120,2–246,3) в группе двукратной вакцинации ($p < 0,001$). Интенсивность прироста АТ относительно исходного уровня в группе однократной вакцинации через 1 мес составила 416% (215; 758), в группе двукратной — 597% (123; 995); различий между группами по интенсивности прироста не выявлено ($p = 0,78$). В группе двукратной вакцинации через 1 мес после второй иммунизации концентрация IgG АТ к *B. pertussis* статистически значимо не изменилась относительно месячного уровня после первой иммунизации — соответственно 173,1 Ед/мл (116,1–256,8) и 167,6 Ед/мл (120,2–246,3) ($p = 0,29$).

Через 1 год после первой вакцинации отмечается спад концентрации АТ относительно месячного уровня при обеих схемах вакцинации: при однократной —

Таблица 2. Концентрация IgG АТ (Ед/мл) к *Bordetella pertussis* в группах исследования (схема вакцинации) в каждой контрольной точке

Контрольная точка (период исследования)	Группа исследования (схема вакцинации) ¹		Сравнение между группами ²
	Однократно	Двукратно	
Исходно	36,9 (17,1–63,1)	32,3 (18,8–54,0)	$p = 0,71$
Через 1 мес после первой вакцинации	215,5 (182,5–251)	167,6 (120,2–246,3)	$p = 0,49$
Через 1 год после первой вакцинации	70,2 (35,7–164,7)	90,2 (58,7–139,1)	$p = 0,83$
Сравнение между контрольными точками	$p^{0-1} < 0,001$ $p^{1-12} = 0,01$ $p^{0-12} = 0,05$	$p^{0-1} < 0,001$ $p^{1-12} = 0,001$ $p^{0-12} = 0,005$	Период: $F = 48,2$; $p < 0,001$. Группа: $F = 0,21$; $p = 0,65$. Период/группа: $F = 0,32$; $p = 0,73$

¹Приведены средняя геометрическая концентрация и 95%-й доверительный интервал.

²Применялась линейная модель смешанных эффектов, где период и группа — фиксированные факторы, отдельные пациенты — случайные. Апостериорные сравнения (между группами в контрольных точках и между контрольными точками для каждой группы) проводились с помощью критерия Тьюки, где p^{0-1} — сравнение исходной концентрации антител и через 1 мес после вакцинации; p^{1-12} — сравнение концентрации антител через 1 мес и через 1 год после вакцинации; p^{0-12} — сравнение исходной концентрации антител и через 1 год после вакцинации.

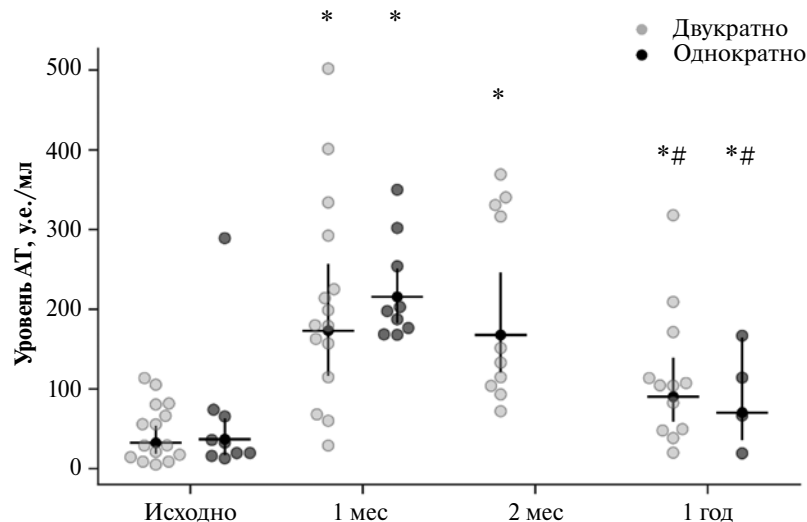


Рис. 2. Концентрация IgG антител к *Bordetella pertussis* в зависимости от схемы вакцинации в каждой контрольной точке, приведены индивидуальные значения, средняя геометрическая концентрация и 95%-й доверительный интервал
Примечание. * — статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с исходной концентрацией антител; # — статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с концентрацией антител в предыдущей контрольной точке.

136 до 70,2 Ед/мл (35,7–164,7) ($p = 0,01$); при двукратной — до 90,2 Ед/мл (58,7–139,1) ($p = 0,001$). Стоит отметить, что, несмотря на спад, через 1 год после вакцинации концентрация IgG АТ к *B. pertussis* остается статистически значимо выше исходного уровня в обеих группах исследования ($p = 0,05$ при однократной вакцинации и $p = 0,005$ при двукратной). Интенсивность прироста концентрации АТ через 1 год после вакцинации относительно исходного уровня составила в группе однократной вакцинации 125% (53; 365); в группе двукратной — 202% (47; 475); различий между группами по интенсивности прироста не выявлено ($p = 0,68$). Непосредственно концентрация АТ остается сопоставимой между группами с разными схемами вакцинации на всем периоде исследования ($p = 0,71$ исходно, $p = 0,49$ — через 1 мес после первой вакцинации и $p = 0,83$ — через 1 год) (рис. 2).

2. Динамика концентрации IgG АТ к *B. pertussis* в группах пациентов с тяжелыми заболеваниями легких в зависимости от исходного уровня АТ. Описание групп исследования представлено в табл. 1. В результате проведенного

анализа выявлена статистически значимая зависимость средней концентрации АТ от времени после вакцинации ($F = 62,3$; $p < 0,001$) и изначального уровня АТ ($F = 22,6$; $p < 0,001$) (табл. 3).
Исходно по концентрации IgG АТ к *B. pertussis* группы серонегативных и серопозитивных пациентов различались статистически значимо — соответственно 10,9 Ед/мл (8,3–15,2) и 54,1 Ед/мл (37–76,8) ($p = 0,001$). Но в результате более интенсивного прироста концентрации АТ в группе изначально серонегативных через 1 мес после вакцинации различия между группами нивелировались и уровни АТ составили в группе изначально серонегативных пациентов 148,4 Ед/мл (76,4–279,4); в группе изначально серопозитивных — 213,7 Ед/мл (174,3–267,1) ($p = 0,12$) (рис. 3).
Также выявлено, что динамика АТ различается в зависимости от изначального уровня ($F = 5,1$; $p = 0,01$): прирост IgG АТ к *B. pertussis* относительно исходного уровня через 1 мес после вакцинации был более интенсивным в группе изначально серонегативных по сравнению

Таблица 3. Концентрация IgG АТ (Ед/мл) к *Bordetella pertussis* в группах исследования (изначальный уровень антител) в каждой контрольной точке

Контрольная точка	Группа исследования (изначальный уровень антител) ¹		Сравнение между группами ²
	Серонегативные	Серопозитивные	
Исходно	10,9 (8,3–15,2)	54,1 (37–76,8)	$p < 0,001$
Через 1 мес после первой вакцинации	148,4 (76,4–279,4)	213,7 (174,3–267,1)	$p = 0,12$
Через 1 год после первой вакцинации	38,2 (19,5–75)	110,4 (80,2–155,9)	$p = 0,003$
Сравнение между контрольными точками	$p^{0-1} < 0,001$ $p^{1-12} < 0,001$ $p^{0-12} = 0,002$	$p^{0-1} < 0,001$ $p^{1-12} = 0,004$ $p^{0-12} = 0,001$	Период: $F = 62,3$; $p < 0,001$. Группа: $F = 22,6$; $p < 0,001$. Период/группа: $F = 5,1$; $p = 0,01$

¹Приведены средняя геометрическая концентрация и 95%-й доверительный интервал.
²Применялась линейная модель смешанных эффектов, где период и группа — фиксированные факторы, отдельные пациенты — случайные. Апостериорные сравнения (между группами в контрольных точках и между контрольными точками для каждой группы) проводились с помощью критерия Тьюки, где p^{0-1} — сравнение исходной концентрации антител и через 1 мес после вакцинации; p^{1-12} — сравнение концентрации антител через 1 мес и 1 год после вакцинации; p^{0-12} — сравнение исходной концентрации антител и через 1 год после вакцинации.

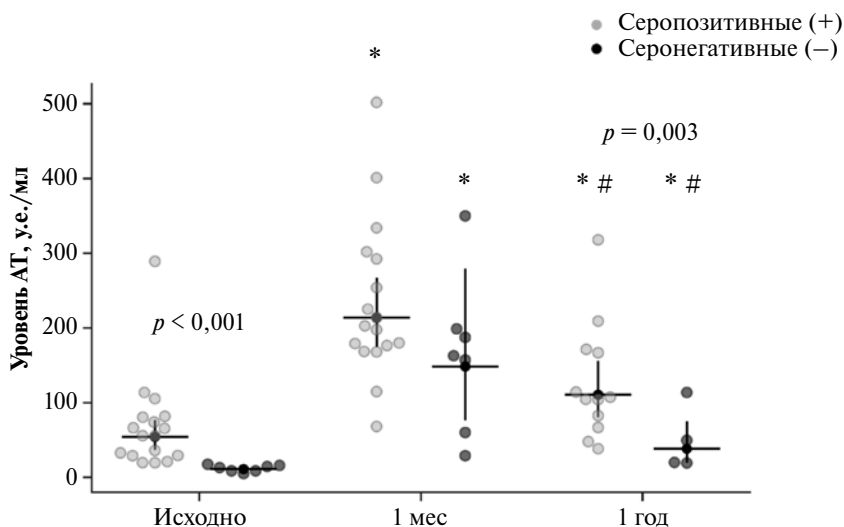


Рис. 3. Концентрация IgG антител к *Bordetella pertussis* в зависимости от исходного уровня антител, приведены индивидуальные значения, средняя геометрическая концентрация и 95%-й доверительный интервал

Примечание. * — статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с исходной концентрацией антител; # — статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с концентрацией антител в предыдущей контрольной точке; p — различия между группами, применялся критерий Тьюки в рамках построенной линейной модели смешанных эффектов.

с серопозитивными — 995% (482; 1349) против 404% (123; 679); различия статистически значимы ($p = 0,03$) (рис. 4).

Через 1 год после вакцинации концентрация АТ в обеих группах исследования снизилась относительно месячного уровня статистически значимо: в группе изначально серонегативных — на 65% (–76; –31) ($p < 0,001$); в группе изначально серопозитивных — на 47% (–66; –35) ($p = 0,004$); различия интенсивности снижения статистически незначимы ($p = 0,13$). Несмотря на снижение, через 1 год после вакцинации концентрация АТ остается статистически значимо выше исходного уровня в обеих группах исследования: в группе изначально серопозитивных — 110,4 Ед/мл (80,2–155,9) против 54,1 Ед/мл (37–76,8) ($p = 0,001$); в группе изначально серонегативных — 38,2 Ед/мл (19,5–75) против 10,9 Ед/мл (8,3–15,2) ($p = 0,002$). Между группами исследования через 1 год после вакцинации концентрация АТ различается статистически значимо ($p = 0,003$); интенсивность прироста

концентрации АТ через 1 год после вакцинации относительно исходного уровня составила в группе изначально серонегативных 235% (88; 351); в группе серопозитивных — 125% (47; 289); различия статистически незначимы ($p = 0,41$).

3. Концентрация IgG АТ к *B. pertussis* в группах пациентов с учетом проведенной трансплантации легких. Описание групп исследования представлено в табл. 1. Проведение трансплантации легких не влияет ни на уровень АТ ($p = 0,51$), ни на динамику после вакцинации ($p = 0,48$). До трансплантации группы исследования были сопоставимы и по исходному уровню АТ ($p = 0,32$), и по уровню АТ через 1 мес после вакцинации ($p = 0,40$). После трансплантации легких (через 1 год после вакцинации) между пациентами, которым была проведена трансплантация и которым трансплантация не проводилась, статистически значимых различий по уровню IgG АТ к *B. pertussis* выявлено не было ($p = 0,84$) (табл. 4, рис. 5).

Таблица 4. Концентрация IgG антител к *Bordetella pertussis* (Ед/мл) в группах исследования (проведение трансплантации легких) в каждой контрольной точке

Контрольная точка	Группа исследования (проведение трансплантации) ¹		Сравнение между группами ²
	Нет ($n = 19$)	Да ($n = 5$)	
Исходно	31 (20–48)	47 (20–102)	$p = 0,32$
Через 1 мес после первой вакцинации	171 (130–235)	215 (147–282)	$p = 0,40$
Через 1 год после первой вакцинации	88 (57–138)	78 (42–165)	$p = 0,84$
Сравнение между контрольными точками	$p^{0-1} < 0,001$ $p^{1-12} = 0,006$ $p^{0-12} < 0,001$	$p^{0-1} < 0,001$ $p^{1-12} = 0,04$ $p^{0-12} = 0,05$	Период: $F = 30,7$; $p < 0,001$. Группа: $F = 0,48$; $p = 0,51$. Период/группа: $F = 0,76$; $p = 0,48$

¹Приведены средняя геометрическая концентрация и 95%-й доверительный интервал.

²Применялась линейная модель смешанных эффектов, где период и группа — фиксированные факторы, отдельные пациенты — случайные. Апостериорные сравнения (между группами в контрольных точках и между контрольными точками для каждой группы) проводились с помощью критерия Тьюки, где p^{0-1} — сравнение исходной концентрации антител и через 1 мес после вакцинации; p^{1-12} — сравнение концентрации антител через 1 мес и через 1 год после вакцинации; p^{0-12} — сравнение исходной концентрации антител и через 1 год после вакцинации.

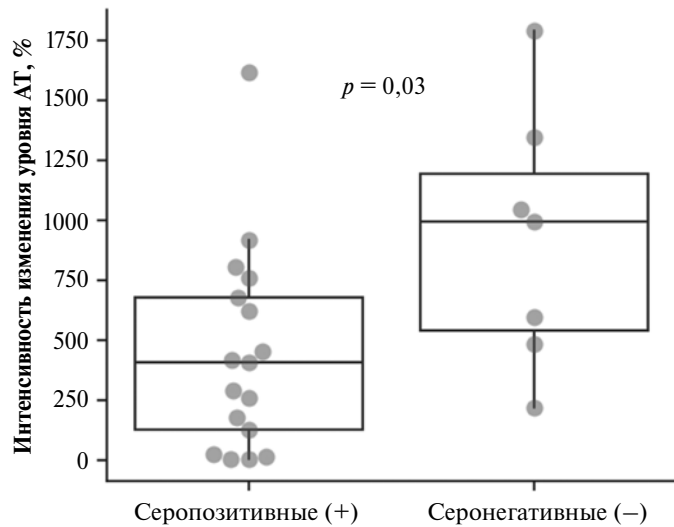


Рис. 4. Интенсивность изменения уровня IgG антител к *Bordetella pertussis* в зависимости от исходного уровня через 1 мес после вакцинации относительно исходного уровня, приведены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный размах, минимальное и максимальное значения

Концентрация АТ зависит только от времени после вакцинации ($p < 0,001$): наблюдается прирост через 1 мес после иммунизации с последующим спадом через 1 год.

Интенсивность изменений IgG АТ к *B. pertussis* сопоставима в группах пациентов без трансплантации и пациентов, которым трансплантация была проведена, на всем периоде исследования: соответственно 332% (258; 995) и 256% (123; 622) — через 1 мес относительно исходного уровня; –48% (–66; –31) и –47% (–61; –35) — через 1 год относительно месячного уровня; 141% (58; 365) и 109% (20; 241) — через 1 год после вакцинации относительно исходного уровня.

4. Влияние кортикостероидной терапии на уровень поствакцинальных IgG АТ к *B. pertussis*. Для оценки влияния терапии кортикостероидами на формирование поствакцинального иммунитета к коклюшу были выделены группы пациентов, получавших терапию на всем периоде

исследования, не получавших кортикостероиды, а также начавших получать кортикостероиды как составную часть иммуносупрессивной терапии только после трансплантации легких. Описание групп исследования представлено в табл. 1.

Ни в одной контрольной точке концентрация АТ не различается в группах исследования ($F = 1,64$; $p = 0,22$), динамика уровня АТ также не различается в зависимости от наличия/отсутствия стероидной терапии ($F = 0,23$; $p = 0,92$). Уровень АТ зависит только от времени после вакцинации: статистически значимый прирост через 1 мес после вакцинации во всех группах исследования с последующим снижением через 1 год. Темп прироста также не различается между группами: $p = 0,98$ — через 1 мес относительно исходного уровня; $p = 0,12$ — через 12 мес относительно месячного уровня; $p = 0,25$ — через 12 мес относительно исходной концентрации АТ) (табл. 5).

Таблица 5. Концентрация IgG антител (Ед/мл) к *Bordetella pertussis* в группах исследования (проведение кортикостероидной терапии) в каждой контрольной точке

Контрольная точка	Группа исследования (кортикостероидная терапия) ¹			Сравнение между группами ²
	Отсутствует	На всем периоде	Только после трансплантации	
Исходно	28 (14–51)	36 (22–59)	48 (19–169)	$p^{1-2} = 0,46$ $p^{1-3} = 0,30$ $p^{2-3} = 0,59$
Через 1 мес после первой вакцинации	145 (98–227)	222 (143–260)	233 (135–308)	$p^{1-2} = 0,24$ $p^{1-3} = 0,37$ $p^{2-3} = 0,92$
Через 1 год после первой вакцинации	62 (35–148)	100 (24–185)	125 (54–175)	$p^{1-2} = 0,19$ $p^{1-3} = 0,11$ $p^{2-3} = 0,53$
Сравнение между контрольными точками	$p^{0-1} < 0,001$ $p^{1-12} = 0,005$ $p^{0-12} = 0,05$	$p^{0-1} < 0,001$ $p^{1-12} = 0,01$ $p^{0-12} = 0,004$	$p^{0-1} = 0,008$ $p^{1-12} = 0,05$ $p^{0-12} = 0,04$	Период: $F = 32,2$; $p < 0,001$. Группа: $F = 1,64$; $p = 0,22$. Период/группа: $F = 0,23$; $p = 0,92$

¹Приведены средняя геометрическая концентрация и 95%-й доверительный интервал.
²Применялась линейная модель смешанных эффектов, где период и группа — фиксированные факторы, отдельные пациенты — случайные. Апостериорные сравнения (между группами в контрольных точках и между контрольными точками для каждой группы) проводились с помощью критерия Тьюки, где p^{0-1} — сравнение исходной концентрации антител и через 1 мес после вакцинации; p^{1-12} — сравнение концентрации антител через 1 мес и через 1 год после вакцинации; p^{0-12} — сравнение исходной концентрации антител и через 1 год после вакцинации.

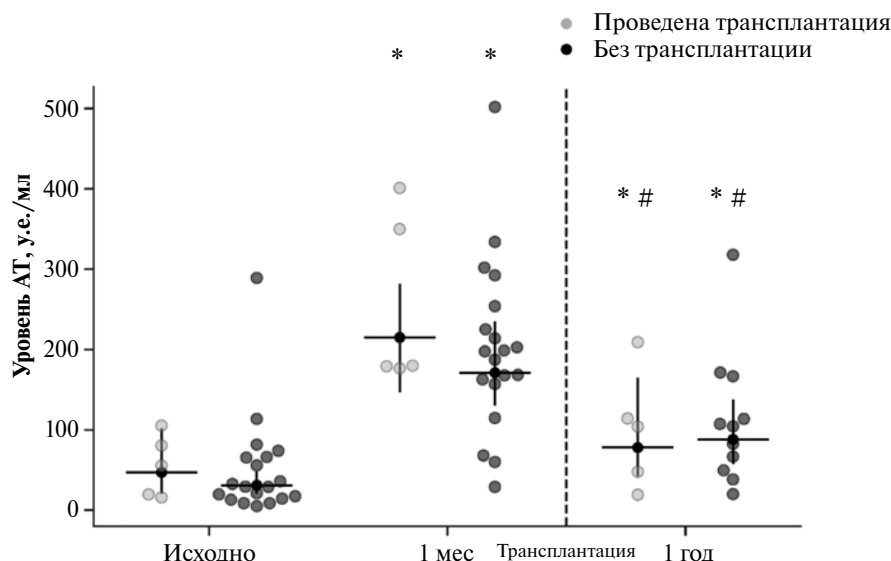


Рис. 5. Концентрация IgG антител к *Bordetella pertussis* в зависимости от проведения трансплантации легких, приведены индивидуальные значения, средняя геометрическая концентрация и 95%-й доверительный интервал

Примечание. * — статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с исходной концентрацией антител; # — статистически значимые различия ($p \leq 0,05$) по сравнению с концентрацией антител в предыдущей контрольной точке.

139

Нежелательные явления

В процессе проведения исследования системных побочных проявлений после иммунизации зарегистрировано не было, проявления местного характера были отмечены у 2 (8,3%) пациенток в виде болезненности и покраснения места инъекции, при этом у одной из них отмечалось уплотнение в месте инъекции размером менее 5 см. Обе участницы исследования исходно были серопозитивными, местные проявления были более выражены у пациентки с более низким уровнем АТ.

Обсуждение

Введение вакцинации цельноклеточной вакциной позволило значительно снизить смертность от коклюша детей 1-го года жизни. Однако затем некоторые страны отказались от вакцинации цельноклеточной вакциной из-за большого числа поствакцинальных осложнений, и это явилось толчком для развертывания работ по созданию ацеллюлярной коклюшной вакцины, которая обладает более безопасным профилем и которую можно было использовать также у детей более старшего возраста и взрослых. Со временем сравнительные исследования двух типов вакцин против коклюша выявили, что поствакцинальный иммунитет быстрее снижается после использования ацеллюлярных вакцин [22], что привело к пересмотру программ вакцинации против коклюша и введению ревакцинаций подростков и взрослых. В то же время имеются исследования, показывающие, что ацеллюлярные вакцины имеют повышенный индекс avidности АТ по сравнению с цельноклеточными [23]. Однако до настоящего времени не определены четкие иммунологические корреляты поствакцинальной защиты. Считается, что IgG АТ к токсину коклюша являются важным коррелятом протекции и «что, хотя они не всегда обеспечивают полную защиту, чем их больше, тем лучше» [24]. Другими важными защитными факторами являются IgG АТ к пертактину и фимбриальным гемаг-

глютинам. Уровни специфических АТ против коклюша различаются в зависимости от вакцинного антигена, что затрудняет интерпретацию данных. Также дальнейшего изучения требуют механизмы, защищающие от колонизации слизистых, которые зависят от стимуляции Th1- и Th17-ответов [1, 24].

Очевидно, что коклюш, ведущим проявлением которого является респираторная симптоматика, будет также тяжело протекать у людей с сопутствующими заболеваниями, особенно с патологией бронхолегочной системы. Появление бескеточной коклюшной вакцины позволяет контролировать коклюш среди взрослых групп населения.

Проведенное нами исследование у пациентов с тяжелой бронхолегочной патологией показало, что после вакцинации ацеллюлярной коклюшной вакциной не было отмечено общих реакций. Местные реакции в виде болезненности и покраснения места инъекции отмечены у 2 (8,3%) пациенток, при этом у одной из них отмечалось уплотнение в месте инъекции размером менее 5 см. Исследования, проведенные W.A. Keitel et al., также показали безопасность применения ацеллюлярных коклюшных вакцин с аналогичным содержанием коклюшного анатоксина у здоровых взрослых: при сравнении пяти ацеллюлярных вакцин против коклюша, содержащих различное количество коклюшного анатоксина (при этом высокая доза соответствовала таковой вводимой детям младшего возраста), не было выявлено значительных различий в частоте системных и местных реакций по сравнению с группой плацебо [25].

Анализ уровня IgG АТ выявил, что исходно более половины (71%) взрослых пациентов с тяжелой хронической легочной патологией, включенных в исследование, имели АТ против коклюша выше порогового (условно защитного) уровня. Вероятно, большинство из них в детстве переболели коклюшем. Среди иммунокомпromетированных больных, как показало исследование L. Voeu et al., доля серопозитивных пациентов

составляет от 31,2 до 55,8%, в том числе среди больных с ХОБЛ и реципиентов солидных органов — 47,1 и 46,1% соответственно [26]. В то же время исследование, проведенное Т.М.А. Wilkinson et al., выявило, что среди пациентов с ХОБЛ в возрасте 40 лет и старше уровни АТ к коклюшному токсину, превышающие пороговые, имели 86,2–89,8% [27].

Через 1 мес после проведенной вакцинации доля пациентов с уровнем IgG АТ к *B. pertussis*, превышающим пороговый, составила 100%, при этом выявлено статистически значимое нарастание среднего геометрического уровня IgG АТ к *B. pertussis* по сравнению с исходными показателями. Одновременно более интенсивный прирост отмечен в группе изначально серонегативных пациентов по сравнению с исходно серопозитивными ($p = 0,03$). Аналогичные результаты имели место при вакцинации пациентов против гриппа, и не исключено, что наличие высоких значений специфических АТ может нейтрализовать вакцинный антиген или замедлить синтез поствакцинальных АТ [28].

Через 1 год после вакцинации отмечалось снижение концентрации противокклюшных АТ вне зависимости от их предвакцинальных значений, однако их уровень оставался значительно выше исходного ($p < 0,001$). Аналогичная динамика уровня АТ к различным антигенам *B. pertussis* наблюдалась в исследованиях с участием здоровых детей, подростков и взрослых различных возрастных групп [29].

В своем исследовании J. Taranger et al. показали, что среди вакцинированных детей, впоследствии заболевших коклюшем, наблюдалась значимая отрицательная корреляция между уровнем IgG к коклюшному токсину и тяжестью заболевания. При этом дети, не заболевшие коклюшем, имели уровни IgG АТ в 2,5 раза выше по сравнению с заболевшими [21]. Вероятно, введение дополнительной (бустер) дозы вакцины может вызывать повышение уровня АТ и, соответственно, снижать вероятность возникновения тяжелых форм коклюша при контакте с возбудителем. В проведенном нами исследовании введение второй дозы вакцины с месячным интервалом не вызвало статистически значимого изменения уровня АТ ($p = 0,29$). Также не было выявлено различий в группах одно- и двукратной вакцинации через 1 год ($p = 0,83$), однако остается неизученной длительность сохранения поствакцинальных IgG АТ к *B. pertussis* в отдаленные сроки.

В процессе проведения исследования 5 пациентам, вакцинированным против коклюша (3 больных — с obstructивными заболеваниями, 1 — с муковисцидозом и 1 — с рестриктивным заболеванием легких), была выполнена трансплантация легких (в период наблюдения месяц–год) и начато проведение иммуносупрессивной терапии, которая включала прием ингибитора кальциневрина (такролимус), системных кортикостероидов и мофетила микофенолата. Ингибиторы кальциневрина ингибируют IL-2 зависимую Т-клеточную пролиферацию и, блокируя продукцию Т-клетками IL-4 и IL-5, оказывают ингибирующий эффект на В-клетки и продукцию АТ. Кортикостероиды являются мощными ингибиторами цитокинов (IL-1, IL-2, IL-6, TNF, γ -IFN) и блокируют антиген-индуцированную пролиферацию Т-клеток. Микофенолата мофетил нарушает синтез пуринов, блокируя пролиферацию Т- и В-клеток [30]. Известно, что у реципиентов солидных органов отмечается сниженный иммунный ответ на введение

различных вакцин [31, 32]. Нами не было выявлено различий в уровне АТ через 1 год после вакцинации между группой пациентов, которым была проведена трансплантация легких, и группой больных, которым операция не проводилась ($p = 0,84$). Однако в нашем исследовании трансплантация легких проводилась в среднем через 6 мес после вакцинации на фоне уже сформировавшегося опосредованного АТ гуморального иммунитета. Мы не нашли публикаций о сравнении поствакцинального иммунитета у реципиентов солидных органов и пациентов, которые были привиты до трансплантации, и оценке долгосрочного ответа на вакцинацию в посттрансплантационном периоде, наши же данные ограничены малым числом наблюдений.

Исследование влияния кортикостероидной терапии на уровень противокклюшных АТ также не выявило различий между группами пациентов, не принимавших стероиды, принимавших их на всем протяжении исследования, и группой, в которой до трансплантации не проводилась терапия стероидами, а после операции была начата иммуносупрессивная терапия: исходное значимое повышение уровня АТ к месячной точке в дальнейшем сопровождалось снижением уровня АТ к году после вакцинации, однако их уровень оставался значимо выше исходного.

Заключение

Проведенное исследование показало безопасность применения ацеллюлярной коклюшной вакцины у взрослых пациентов с тяжелой бронхолегочной патологией.

Изучение формирования гуморального иммунитета выявило, что введение одной дозы ацеллюлярной вакцины против коклюша вызвало значимое повышение уровня IgG АТ через 1 мес после вакцинации, которое сохранялось и через 12 мес, причем более интенсивный прирост уровня АТ был отмечен в группе исходно серонегативных пациентов. Не выявлено статистически значимых различий по уровню IgG АТ через 1 год после вакцинации между пациентами, получавшими иммуносупрессивную терапию после трансплантации легких и без ее проведения.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследования выполнены и их результаты опубликованы за счет финансирования по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Участие авторов. М.П. Костинов — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование текста; В.Б. Полищук — сбор материала, анализ собственных результатов, написание статьи; А.А. Рыжов — сбор материала, анализ собственных результатов, написание статьи; К.В. Машилов — обзор литературы, написание текста статьи; Н.А. Карчевская — сбор материала, написание текста статьи; А.Е. Власенко — статистическая обработка данных, написание текста статьи. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

ЛИТЕРАТУРА

- WHO position paper: pertussis vaccines. *Wkly Epidemiol Rec.* 2015;90:433–460. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WER9035>
- Mbayei SA, Faulkner A, Miner C, et al. Severe Pertussis Infections in the United States, 2011–2015. *Clin Infect Dis.* 2019;69(2):218–226. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciy889>
- Masseria C, Krishnarajah G. The estimated incidence of pertussis in people aged 50 years old in the United States, 2006–2010. *BMC Infect Dis.* 2015;15:534. doi: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-1269-1>
- Jõgi P, Oona M, Toompere K, et al. Estimated and reported incidence of pertussis in Estonian adults: A sero-epidemiological study. *Vaccine.* 2015;33(38):4756–4761. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.007>
- Chlibek R, Smetana J, Sosovickova R, et al. Seroepidemiology of whooping cough in the Czech Republic: estimates of incidence of infection in adults. *Public Health.* 2017;150:77–83. doi: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2017.05.012>
- Тюкавкина С.Ю., Харсеева Г.Г. Коклюш: эпидемиология, биологические свойства *Bordetella pertussis*, принципы лабораторной диагностики и специфической профилактики // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* — 2014. — Т. 19. — № 4. — С. 50–59. [Tyukavkina SU, Kharseeva GG. Whooping cough: epidemiology, biological features of *Bordetella Pertussis*, laboratory diagnostics and specific prophylaxis. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni.* 2014;19(4):50–59. (In Russ.)]
- Миндлина А.Я., Полибин Р.В. О необходимости совершенствования тактики иммунопрофилактики коклюша // *Пульмонология.* — 2016. — Т. 26. — № 5. — С. 560–569. [Mindlina AY, Polibin RV. About the need to improve immunization against the whooping cough. *Pul'monologiya.* 2016;26(5):560–569. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-5-560-569>
- Галицкая М.Г., Намазова Л.С., Федосеенко М.В., и др. Реактогенность ацеллюлярной коклюшной вакцины и возможность ее использования у детей старшего возраста // *Педиатрическая фармакология.* — 2008. — Т. 5. — № 1. — С. 14–19. [Galitskaya MG, Namazova LS, Fedoseenko MV, et al. Reactogenicity of acellular pertussis vaccine and the possibility of its use in elder children. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2008;5(1):14–19. (In Russ.)]
- Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(5 Suppl):S58–61. doi: <https://doi.org/10.1097/01.inf.0000160914.59160.41>
- Wearing HJ, Rohani P. Estimating the duration of pertussis immunity using epidemiological signatures. *PLoS Pathog.* 2009;5(10):e1000647. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1000647>
- Бабаченко И.В., Нестерова Ю.В., Скрипченко Н.В. Клинико-лабораторные особенности коклюша у детей разных возрастных групп // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* — 2020. — Т. 99. — № 6. — С. 98–104. [Babachenko IV, Nesterova YV, Skripchenko NV. Clinical and laboratory peculiarities of whooping cough in children of different age groups. *Pediatrica n.a. G.N. Speransky.* 2020;99(6):98–104. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-98-104>
- Попова О.П., Мазанкова Л.Н., Скирда Т.А., и др. Клинико-диагностические особенности коклюша у детей старшего возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2019. — Т. 64. — № 4. — С. 70–75. [Popova OP, Mazankova LN, Skirda TA, et al. Clinical and diagnostic features of pertussis in older children. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii. (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics).* 2019;64(4):70–75. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2019-64-4-70-75>
- Nunes A, Abreu A, Furtado B, et al. Epidemiology of pertussis among adolescents, adults, and older adults in selected countries of Latin American: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(6):1733–1746. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1827613>
- Chen CC, Balderston McGuiness C, Krishnarajah G, et al. Estimated incidence of pertussis in people aged < 50 years in the United States. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(10):2536–2545. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1186313>
- European Centre for Disease Prevention and Control. 2022. Available from: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=3&SelectedCountryIdByDisease=-1>
- Liang JL, Tiwari T, Moro P, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2018;67(2):1–44. doi: <https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6702a1>
- Jenkins VA, Savic M, Kandeil W. Pertussis in high-risk groups: an overview of the past quarter-century. *Hum Vaccin Immunother.* 2020;16(11):2609–2617. doi: <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1738168>
- Capili CR, Hettinger A, Rigelman-Hedberg N, et al. Increased risk of pertussis in patients with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(4):957–963. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.11.020>
- Грачева Н.М., Девяткин А.В., Петрова М.С., и др. Коклюш (клиника, диагностика, лечение) // *Поликлиника.* — 2016. — № 2-1. — С. 13–25. [Gracheva NM, Devjatkin AV, Petrova MS, et al. Kokljush (klinika, diagnostika, lechenie). *Poliklinika* 2016;(2-1):13–25. (In Russ.)]
- Scanlon K, Skerry C, Carbonetti N. Association of Pertussis Toxin with Severe Pertussis Disease. *Toxins (Basel).* 2019;11(7):373. doi: <https://doi.org/10.3390/toxins11070373>
- Taranger J, Trollfors B, Lagergård T, et al. Correlation between pertussis toxin IgG antibodies in postvaccination sera and subsequent protection against pertussis. *J Infect Dis.* 2000;181(3):1010–1013. doi: <https://doi.org/10.1086/315318>
- Sheridan SL, Frith K, Snelling TL, et al. Waning vaccine immunity in teenagers primed with whole cell and acellular pertussis vaccine: recent epidemiology. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(9):1081–1106. doi: <https://doi.org/10.1586/14760584.2014.944167>
- Prelog M, Almanzar G, Rieber N, et al. Differences of IgG antibody avidity after an acellular pertussis (aP) booster in adolescents after a whole cell (wcP) or aP primary vaccination. *Vaccine.* 2013;31(2):387–393. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.10.105>
- Plotkin SA. Updates on immunologic correlates of vaccine-induced protection. *Vaccine.* 2020;38(9):2250–2257. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.046>
- Keitel WA, Muenz LR, Decker MD, et al. A randomized clinical trial of acellular pertussis vaccines in healthy adults: dose-response comparisons of 5 vaccines and implications for booster immunization. *J Infect Dis.* 1999;180(2):397–403. doi: <https://doi.org/10.1086/314869>
- Boey L, Bosmans E, Ferreira LB, et al. Seroprevalence of Antibodies against Diphtheria, Tetanus and Pertussis in Adult At-Risk Patients. *Vaccines.* 2021;9(1):18. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines9010018>
- Wilkinson TMA, Van den Steen P, Cheuvart B, et al. Sero-prevalence of *Bordetella pertussis* Infection in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in England: Analysis of the AERIS Cohort. *COPD.* 2021;18(3):341–348. doi: <https://doi.org/10.1080/15412555.2021.1920904>
- Kostinov MP, Latysheva EA, Kostinova AM, et al. Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Adjuvant Subunit Influenza Vaccine in Seropositive and Seronegative Healthy People and Patients

- with Common Variable Immunodeficiency. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(4):640. doi: <https://doi.org/10.3390/vaccines8040640>
29. Versteegen P, Valente Pinto M, Barkoff AM, et al. Responses to an acellular pertussis booster vaccination in children, adolescents, and young and older adults: A collaborative study in Finland, the Netherlands, and the United Kingdom. *EBioMedicine*. 2021;65:103247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103247>
 30. Duchini A, Goss JA, Karpen S, et al. Vaccinations for adult solid-organ transplant recipients: current recommendations and protocols. *Clin Microbiol Rev*. 2003;16(3):357–364. doi: <https://doi.org/10.1128/CMR.16.3.357-364>
 31. Kumar D, Blumberg EA, Danziger-Isakov L, et al. Influenza vaccination in the organ transplant recipient: review and summary recommendations. *Am J Transplant*. 2011;11(10):2020–2030. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2011.03753.x>
 32. Manothummetha K, Chuleerarux N, Sanguankeo A, et al. Immunogenicity and Risk Factors Associated with Poor Humoral Immune Response of SARS-CoV-2 Vaccines in Recipients of Solid Organ Transplant: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(4):e226822. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.6822>

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Костинов Михаил Петрович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [*Mikhail P. Kostinov*, MD, PhD, Professor, Corresponding Member of the RAS]; **адрес:** 105064, Москва, Малый Казенный пер., д. 5а [**address:** 5a Malyy Kazenny Lane, 105064, Moscow, Russia]; **e-mail:** monolit.96@mail.ru, **SPIN-код:** 5081-0740, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>

Полищук Валентина Борисовна, к.м.н. [*Valentina B. Polishchuk*, MD, PhD]; **e-mail:** polishchuk@mail.ru, **SPIN-код:** 6294-9253, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0533-0909>

Рыжов Алексей Анатольевич, к.м.н. [*Alexey A. Ryzhov*, MD, PhD]; **e-mail:** 5231201@mail.ru, **SPIN-код:** 7238-8285, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-7759-2003>

Машилов Кирилл Вадимович, к.м.н., доцент [*Kirill V. Mashilov*, MD, PhD, Associate Professor]; **e-mail:** k.v.mashilov@gmail.com, **SPIN-код:** 5806-4450, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-1076-1930>

Карчевская Наталья Анатольевна, научный сотрудник [*Natalia A. Karchevskaia*, Researcher]; **e-mail:** karchevskaia@mail.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-8368-1056>

Власенко Анна Егоровна, к.т.н. [*Anna E. Vlasenko*, PhD in Engineering]; **e-mail:** vlasenkoanna@inbox.ru, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0001-6454-4216>