

Иммунологические аспекты дополнительной ревакцинации подростков против коклюша, дифтерии и столбняка

Е.В. Пруцкова¹, А.П. Черданцев¹, М.П. Костинов^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

Immunological aspects of additional revaccination of adolescents against whooping cough, diphtheria and tetanus

E.V. Prutskova¹, A.P. Cherdantsev¹, M.P. Kostinov^{2,3}

¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia;

²Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Во многих странах мира отмечается рост заболеваемости коклюшем, несмотря на высокий охват плановой иммунизацией детского населения, что указывает на необходимость введения дополнительных ревакцинирующих доз в старших возрастных группах.

Цель исследования. Сравнительный анализ напряженности специфического иммунитета против коклюша, дифтерии и столбняка у детей и подростков после ревакцинации вакцинами разных типов.

Материал и методы. Разные препараты, содержащие коклюшный, дифтерийный и столбнячный компоненты, в качестве ревакцинации получил 121 подросток.

Результаты. Применение коклюшного компонента в составе препаратов для ревакцинации подростков, при том что они изначально имеют определенный уровень серопротекции, не сопровождается клинически значимым приростом титров специфических антител. Некоторые отличия касались типов используемых препаратов: вакцина АбКДС-М по сравнению с АбКДС имела лучшие показатели серопротекции через 1 мес, однако спустя 12 мес наблюдалась обратная картина.

Вывод. Ревакцинация против столбняка и дифтерии всеми использованными препаратами давала более предсказуемый эффект, что отразилось в достоверном приросте титра специфических антител через 1 мес.

Ключевые слова: подростки, коклюш, дифтерия, столбняк, поствакцинальный иммунитет, ревакцинация.

Для цитирования: Пруцкова Е.В., Черданцев А.П., Костинов М.П. Иммунологические аспекты дополнительной ревакцинации подростков против коклюша, дифтерии и столбняка. *Росвестн перинатологии и педиатрии* 2023; 68:(4): 77–XX. DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-77-XX

The epidemiological situation of whooping cough in many countries of the world shows an increase in the incidence, despite the high coverage of routine immunization of the child population, which indicates the need for additional booster doses in older age groups.

Purpose. The study aims at a comparative analysis of the intensity of specific immunity against whooping cough, diphtheria and tetanus in adolescent children after revaccination with different types of vaccines.

Material and methods. 121 adolescents received various preparations containing pertussis, diphtheria and tetanus as revaccination.

Results. The use of the pertussis component in preparations for revaccination of adolescents, despite the fact that they initially have a certain level of seroprotection, is not accompanied by a significant increase in specific antibody titers. Some differences related to the types of drugs used: the AbDTP-M vaccine against AbDTP had the best seroprotection after 1 month, while at the same time, as after 12 months, this ratio reversed. The situation with the effectiveness of revaccination against tetanus and diphtheria with all the drugs used had a more predictable effect, which was reflected in a significant increase in the titer of specific antibodies after 1 month.

Key words: adolescents, whooping cough, diphtheria, tetanus, post-vaccination immunity, revaccination.

For citation: Prutskova E.V., Cherdantsev A.P., Kostinov M.P. Immunological aspects of additional revaccination of adolescents against whooping cough, diphtheria and tetanus. *Ros Vestn Perinatol i Peditr* 2023; 68:(4): 77–XX (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2023-68-4-77-XX

Несмотря на высокий охват плановой иммунизацией детского населения, во многих странах мира наблюдается рост заболеваемости коклюшем [1]. Существует множество мнений о причинах

повторного коклюша: улучшение методов диагностики заболевания, катamnестическое снижение уровня типоспецифического иммунитета после вакцинации, возможная связь с переходом от цель-

© Коллектив авторов, 2023

Адрес для корреспонденции: Пруцкова Екатерина Владимировна — ст. преподаватель кафедры педиатрии Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета, ORCID: 0000-0002-4242-3904 e-mail: katerina_44@list.ru

Черданцев Александр Петрович — д.м.н., доц., проф. кафедры педиатрии Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета, ORCID: 0000-0001-6589-3354 432000 Ульяновск, ул. К. Либкнехта, д. 1

Костинов Михаил Петрович — д.м.н., гл. науч. сотр., проф., зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний Научно-исследовательского института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; зав. кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); член-корр. РАН, засл. деятель науки РФ; ORCID: 0000-0002-1382-9403 105064 Москва, Малый Казенный пер., 5А

ноклеточных на бесклеточные вакцины, эволюция возбудителя [2, 3].

За последние 10 лет на территории России отмечен прирост заболеваемости коклюшем от 3,15 на 100 тыс. населения в 2013 г. до 9,8 на 100 тыс. населения в 2019 г. В 2020 г. завершился циклический эпидемический подъем инфекции, который длился 2 года [4]. Вероятно, текущее уменьшение числа заболевших коклюшем связано с карантинными мероприятиями и разобщением детей организованных коллективов на протяжении 2020 г. вследствие пандемии COVID-19. Рост заболеваемости коклюшем в России не связан с охватом прививками детей декретированных возрастов, который достигает регламентированных Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) требований 95%.

Анализ возрастной заболеваемости коклюшем в 2020 г. показал следующее: удельный вес детей младше 14 лет составил 87,9%, подростков 15–17 лет — 5,9%, взрослого населения — 6,2% от всех заболевших [4]. В 2018 г. в США по данным Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention) зарегистрированы 15 609 случаев коклюша, в 2019 г. — 18 617. Из них в группе 11–19 лет — 5673 (15,0 на 100 тыс. населения). Аналогичная тенденция в эпидемиологии коклюша за последние годы прослеживается и в других странах. Предполагается, что это совпадает с переходом на бесклеточные вакцины и взрослением поколения младенцев, привитых такими препаратами [5, 6]. В связи с этим обсуждается вопрос о необходимости дополнительной ревакцинации лиц декретированных возрастных групп.

Не менее важным остается понимание важности сохранения иммунитета у детей разных возрастов против дифтерии и столбняка, поскольку традиционно коклюшные вакцины ассоциируются с дифтерийно-столбнячной иммунизацией. Сложнее складывается ситуация с официальной регистрацией случаев столбняка. В основном в статистическую отчетность попадают только случаи, затронувшие новорожденных и лиц активного возраста. Так, в США с 2009 по 2017 г. выявлено 264 заболевших, из них 19 погибли. Но, как отмечается в источниках, эти цифры могут быть недостоверными.

С целью создания защиты от столбняка ВОЗ рекомендует календарь прививок вакциной, содержащей столбнячный компонент, включающий введение 6 доз: первичную серию из 3 доз в младенческом возрасте и 3 дозы ревакцинации, вводимые в возрасте 12–23 мес, 4–7 лет и 9–15 лет [7]. Что касается бустерных доз, предпочтение отдается комбинированным вакцинам (АКДС, АДС, АДС-М), содержащим столбнячный анатоксин и дифтерийный анатоксин, для формирования дополнительной защиты от дифтерии [8].

В настоящее время используются 2 типа противокклюшных вакцин: цельноклеточные и бесклеточные.

Большинство из них комбинируют с анатоксинами дифтерии и столбняка (АКДС или АКДС), часть — с гемофильной палочкой типа b (Hib), гепатитом В (HBV) и/или инактивированным полиовирусом. Вакцины, содержащие пониженные концентрации коклюшных антигенов и дифтерийного анатоксина (Tdap), используются для бустерной иммунизации [3]. Длительные споры ученых в целесообразности и эффективности применения двух коклюшных платформ не привели к окончательному решению. Убедительно доказана результативность разных препаратов в создании клинически значимого специфического клеточного и гуморального иммунитета против коклюша. В то же время механизм достижения эффекта зависит от структуры коклюшных антигенов в составе прививочной дозы [8, 9]. Так, при введении цельноклеточной вакцины иммунный ответ протекает при участии Toll-подобного рецептора 4-го типа (TLR4), ассоциированного с CD4-позитивными Т-хелперами 1-го типа (Th1), и IL-17-продуцирующими Т-хелперами (Th17). При использовании бесклеточной вакцины иммунный ответ осуществляется Т-хелперами CD4+ 2-го типа (Th2) и в меньшей степени — Th1 [10]. Установлено, что оптимальная защита от коклюша обеспечивается клеточным ответом Th1/Th17, а не ответом Th1/Th2 [11]. Этим может объясняться то, что бесклеточная вакцина обеспечивает сравнительно меньшую длительность защиты в отличие от цельноклеточной.

Цель исследования: сравнительный анализ напряженности специфического иммунитета против коклюша, дифтерии и столбняка у детей-подростков после ревакцинации препаратами разных типов.

Характеристика детей и методы исследования

Для исследования эффективности вакцин, содержащих коклюшный компонент, проведено рандомизированное простое слепое сравнительное исследование в параллельных группах детей-подростков 14 лет. Использованы разные типы вакцин против коклюша, дифтерии и столбняка для формирования групп наблюдения:

I группа — ревакцинированные против дифтерии и столбняка АДС-М препаратом ($n=34$);

II группа — привитые бесклеточной комбинированной вакциной против коклюша, дифтерии и столбняка — АКДС ($n=51$);

III группа — привитые бесклеточной комбинированной вакциной против коклюша, дифтерии и столбняка — АКДС-М ($n=36$).

Для определения типоспецифических IgG антител к каждой инфекции использовали иммуноферментный анализ с применением соответствующих тест-систем: SeroPertussis IgG Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA), Tetanus ELISA IgG, Vircel microbiologists, Diphtheria IgG ELISA, IBL Interna-

tional GmbH. Точками контроля определяли исходный уровень IgG антител через 1, 6 и 12 мес после бустеризации.

Статистическое сравнение трех групп и более по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполняли с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовали критерий Вилкоксона.

Протокол исследования утвержден на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (протокол №11 от 23.11.2016 г.). Перед проведением исследования было получено подписанное информированное согласие родителей или законного представителя ребенка.

Результаты и обсуждение

Анализ прививочного анамнеза показал, что большинство подростков имели высокий уро-

вень охвата иммунизацией в декретированные сроки (см. таблицу). Уровень IgG против коклюша между группами сравнения был изначально сопоставимым.

Через 1 мес после бустерной ревакцинации при сравнении эффективности разных типов вакцин между группами привитых наблюдали повышение IgG противокклюшных антител у детей, привитых АБКДС-М, в сравнении с АБКДС ($p < 0,001$; рис. 1). Указанные различия исчезали при последующем контроле: через 6 и 12 мес уровни IgG существенно не различались ($p=0,319$ и $p=0,007$ соответственно).

Анализируя уровень IgG против столбняка в динамике после бустеризации разными типами препаратов, мы заметили, что наибольший прирост показателя отмечается у детей, получивших вакцину АДС-М ($Me=8,67$ МЕ/мл) в сравнении с АБКДС ($Me=5,68$ МЕ/мл) и АБКДС-М ($Me=6,33$ МЕ/мл; рис. 2). Во всех группах регистрировались достоверные изменения IgG поствакцинальных антител к *Clostridium tetani* в динамике через 1 мес после ревакцинации. Схожая ситуация выявлена при анализе изменений IgG против дифтерии в случае иммунизации детей разными препаратами. Внутри групп

Таблица. Прививочный анамнез детей групп сравнения
Table. Vaccination history of children in comparison groups

Инфекция	АДС-М (n=34)			АБКДС (n=51)			АБКДС-М (n=36)		
	вакцинация	ревакцинация		вакцинация	ревакцинация		вакцинация	ревакцинация	
		I	II		I	II		I	II
Коклюш	33 (97%)	28 (82%)	0	50 (98%)	47 (92%)	0	36 (100%)	32 (88,8%)	0
Дифтерия	33 (97%)	33 (97%)	33 (97%)	50 (98%)	50 (98%)	50 (98%)	36 (100%)	36 (100%)	36 (100%)
Столбняк	33 (97%)	33 (97%)	33 (97%)	50 (98%)	50 (98%)	50 (98%)	36 (100%)	36 (100%)	36 (100%)

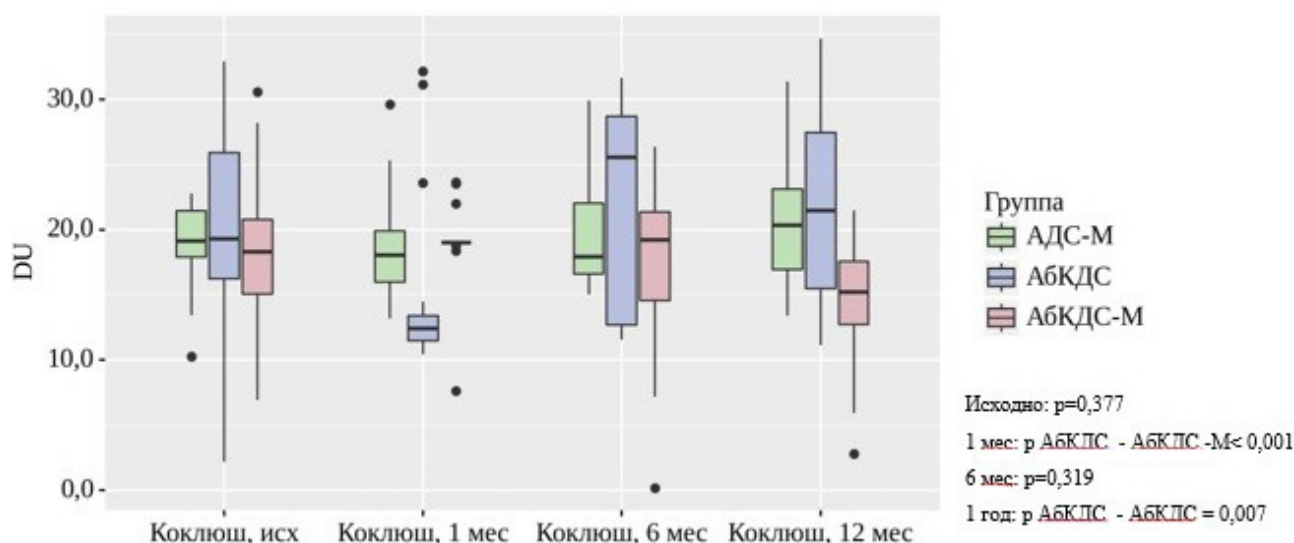


Рис. 1. Динамика IgG к *Bordetella pertussis* у детей и подростков в зависимости от типа полученной вакцины (DU). Составлено автором.

Fig. 1. Dynamics of IgG to *Bordetella pertussis* in adolescent children depending on the type of vaccine received (DU).

отмечалось достоверное увеличение антител между исходным и постпрививочным периодом ($p < 0,005$; рис. 3). Достоверных различий между группами сравнения не выявлено.

Выводы

1. Эпидемиологическая значимость коклюша, дифтерии и столбняка на территории Российской Федерации требует соблюдения своевременной ревакцинации в декретированные сроки с целью поддержания высокого уровня индивидуального и коллективного иммунитета. Данные показывают, что в подростковом периоде все дети имеют разный уровень иммунитета против коклюша, при том что последняя иммунизирующая доза у 88,8% детей

вводилась в возрасте 1,5 года. Таким образом, можно предположить, что за последующие годы сохранность противокклюшных антител обеспечивалась естественной бустеризацией в результате контактов детей с *Bordetella pertussis* и перенесением инфекции в стертой или атипичной форме.

Применение коклюшного компонента в составе препаратов для ревакцинации подростков, при том что они изначально имеют определенный уровень серопротекции, не сопровождается клинически значимым приростом специфических антител. Некоторые отличия касались типов используемых препаратов: вакцина АБКДС-М в сравнении с АБКДС имела лучшие показатели серопротекции через 1 мес, но спустя 12 мес наблюдалась обратная картина.

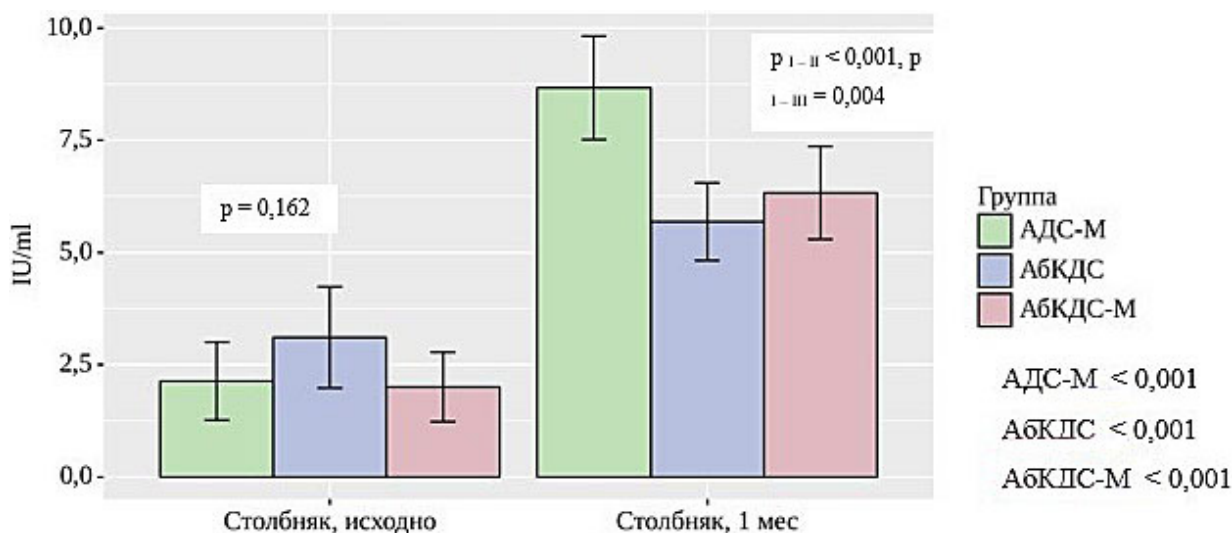


Рис. 2. Динамика уровня IgG к *Clostridium tetani* у детей и подростков в зависимости от типа полученной вакцины (МЕ/мл). Составлено автором.

Fig. 2. Dynamics of the level of IgG to *Clostridium tetani* in children — adolescents, depending on the type of vaccine received (IU/ml).

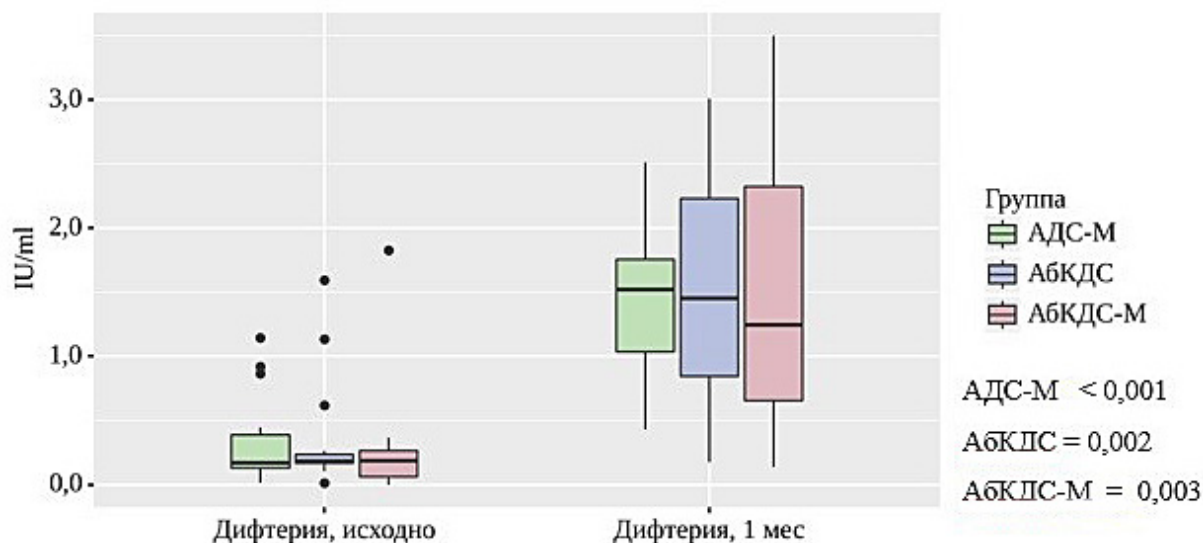


Рис. 3. Динамика уровня IgG к *Corynebacterium diphtheria* у детей и подростков в зависимости от типа полученной вакцины (МЕ/мл). Составлено автором.

Fig. 3. Dynamics of the level of IgG to *Corynebacterium diphtheria* in children — adolescents, depending on the type of vaccine received (IU/ml)

Кроме того, особенность подростковой ревакцинации против коклюша состояла в возврате показателей специфического иммунитета к исходным значениям через 12 мес наблюдения.

Изложенное представляет нерешенную проблему в связи с тем, что в мире не существует общепри-

нятого коррелята серопротекции этой инфекции. Ситуация с эффективностью ревакцинации против столбняка и дифтерии всеми использованными препаратами имела более прогнозируемый эффект, что отразилось в достоверном увеличении уровня специфических антител через 1 мес.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Riolo M.A., Rohani P. Combating pertussis resurgence: One booster vaccination schedule does not fit all. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112(5): E472–477. DOI: 10.1073/pnas.1415573112
2. Jackson D., Rohani P. The increasing application of multiplex nuclei detection tests to the diagnosis of syndromic infections. *Epidemiol Infect* 2013; 142(1): 1–11. DOI: 10.1017/S0950268813002367
3. Костинов А.М., Костинов М.П. Заболеваемость коклюшем и эффект от ревакцинации детей дошкольного и школьного возраста. *Инфекция и иммунитет* 2018; 8(3): 284–294. [Kostinov A.M., Kostinov M.P. Pertussis incidence and the effect of revaccination of preschool and school children. *Infektsiya i immunitet* 2018; 8(3): 284–294. (in Russ.)] DOI: 10.15789/2220–7619–2018–3–284–294
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021; 256 [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2021; 256. (in Russ.)]
5. Tartof S.Y., Lewis M., Kenyon C., White K., Osborn A., Liko J. et al. Waning immunity to pertussis following 5 doses of DTaP. *Pediatrics* 2013; 131(4): e1047–1052. DOI: 10.1542/peds.2012–1928
6. NCHS Bridged Race Intercensal Population Estimate for 2019. <https://www.cdc.gov/pertussis/downloads/pertuss-surv-report-2019–508.pdf> Ссылка активна на 29.06.2023.
7. World Health Organization. Tetanus vaccines: WHO Position Paper — February 2017. *Wkly Epidemiol Rec* 2017; 92(6): 53–76. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254582/1/WER9206.pdf?ua=1> Ссылка активна на 21.05.2023.
8. World Health Organization Pertussis vaccines: WHO position paper — August 2015. *Weekly Epidemiological Record* 2015; 35(90): 433–460. Available at: <http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf/> Ссылка активна на 21.05.2023.
9. Koepke R., Eickhoff J.C., Ayele R.A., Petit A.B., Schauer S.L., Hopfensperger D.J. et al. Estimating the effectiveness of tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) for preventing pertussis: evidence of rapidly waning immunity and difference in effectiveness by Tdap brand. *J Infect Dis* 2014; 210(6): 942–953. DOI: 10.1093/infdis/jiu322
10. Carollo M., Pandolfi E., Tozzi A.E., Buisman A.M., Mascart F., Ausiello C.M. Humoral and B-cell memory responses in children five years after pertussis acellular vaccine priming. *Vaccine* 2014; 32(18): 2093–2099. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.02.005
11. Palazzo R., Carollo M., Bianco M., Fedele G., Schiavoni I., Pandolfi E., Villani A. et al. Persistence of T-cell immune response induced by two acellular pertussis vaccines in children five years after primary vaccination. *New Microbiol* 2016; 39(1): 35–47.

Поступила: 24.04.23

Received on: 2023.04.24

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.