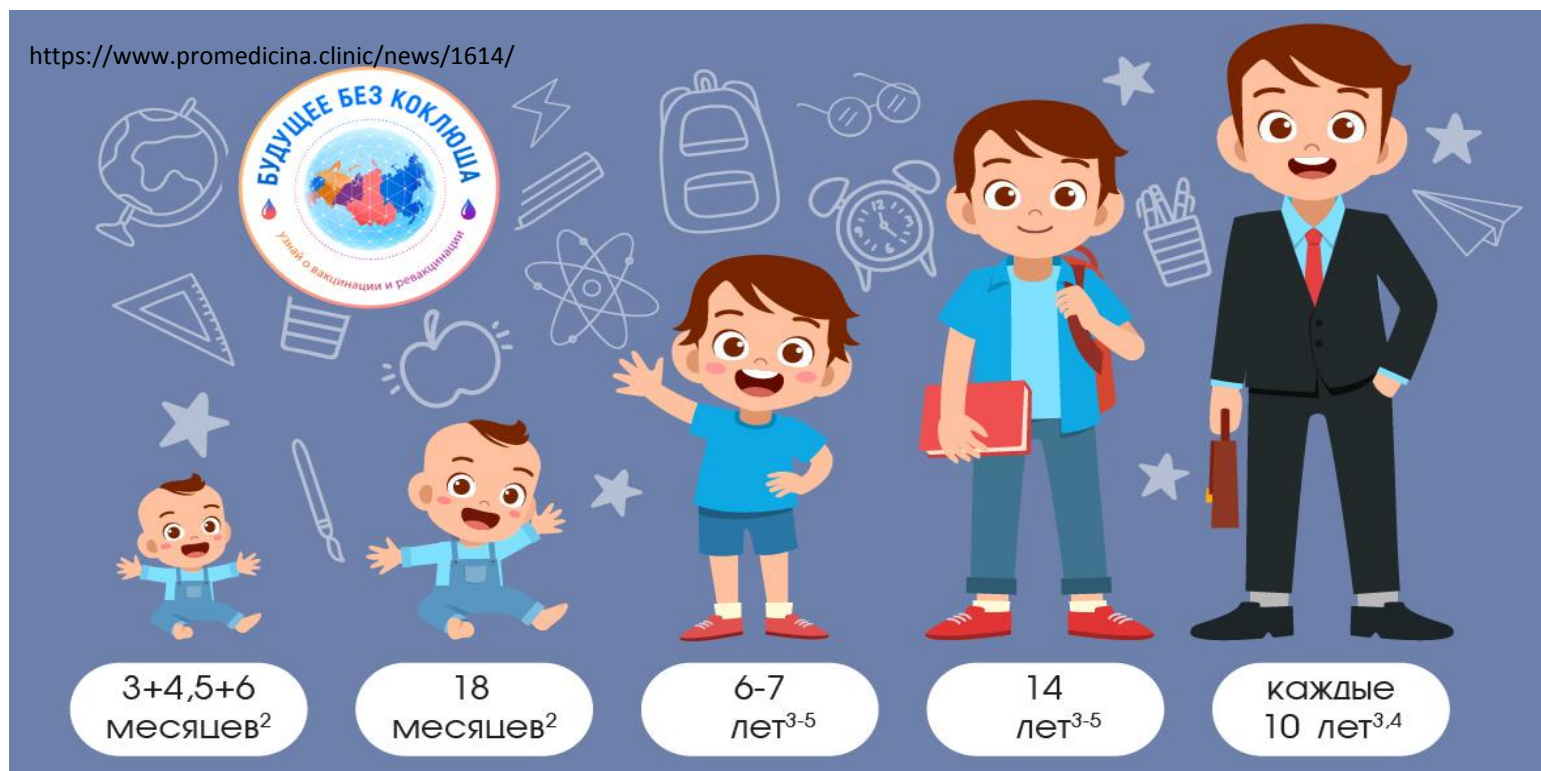


Коклюш – вчера, сегодня, завтра



Проф.С.М. Харит , ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА

Коклюш

.....врач, которого в первый раз пригласят в семью для лечения коклюша, может быть уверен, что в эту семью его никогда уж больше не позовут: нужно громадное, испытанное доверие к врачу или полное понимание дела, чтобы примириться с ролью врача в этом случае - следить за гигиеничностью обстановки и принимать меры против появляющихся осложнений.»

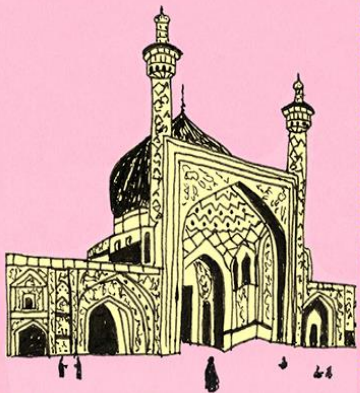
Викентий Вересаев. Записки врача. Глава

XII

С.М. Харит

XV век

Бахадол Рази впервые сообщил о двух эпидемиях коклюша в Персии



1578 год

Г. де Байю описал эпидемию коклюша в Европе



1679 год

Т. Сиденхам дал болезни название «pertussis» (сильный кашель)



1784 год

Коклюш впервые описан в России Н. Амбодик-Максимовичем в «Искусстве повивания»



1847 год

С.Хотовицкий описал развитие болезни и ее симптомы в «Педиятрике»



1906 год

Выделение коклюшных бактерий Ж.Борде и О. Жангу



1938 год

Создание вакцины Кендрик



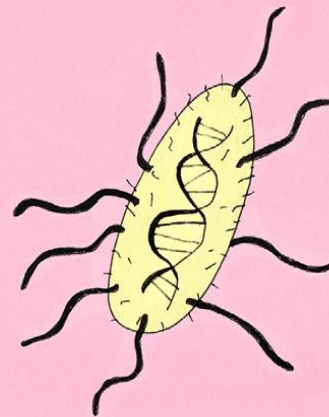
1981 год

Первая бесклеточная вакцина от коклюша появилась в Японии



2003 год

Секвенирован полный геном коклюшных бактерий



2006 год

На рынке появилась первая вакцина для взрослых



24.03.2023

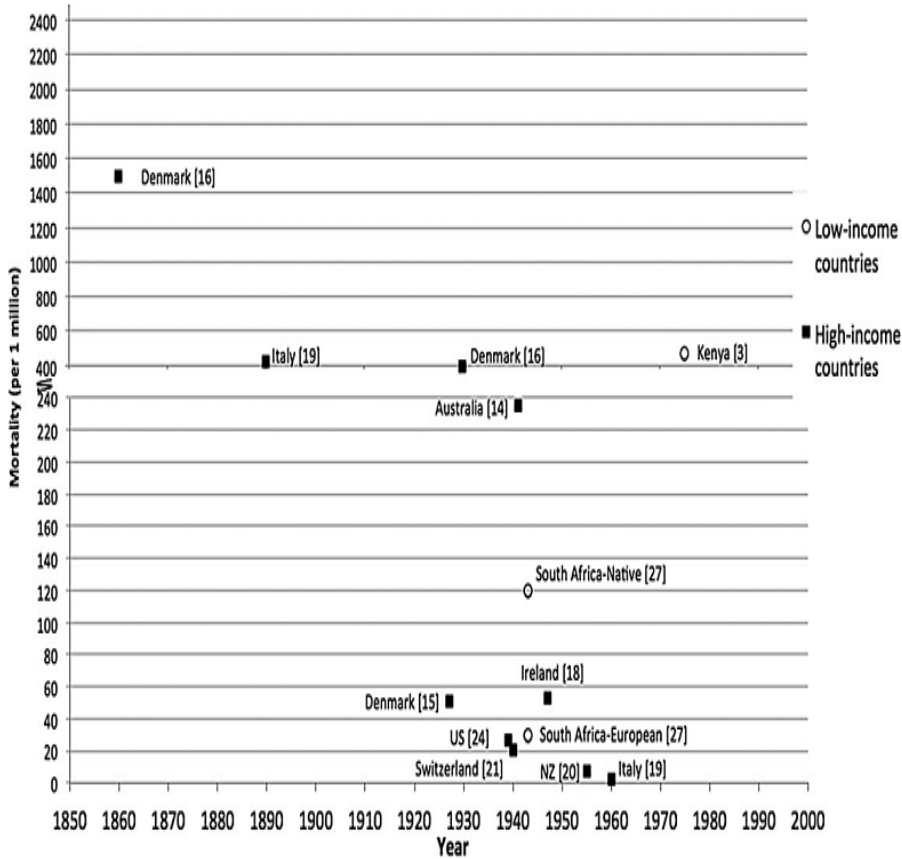
Биомолекула

Коклюш – высоко контагиозное респираторное заболевание, поражающее людей всех возрастов

- Дети раннего возраста и люди с сопутствующими заболеваниями подвергаются более высокому риску заражения и могут иметь более тяжелые последствия.
- Один зараженный человек может заразить до 17 других людей ($R_0=15-17$) (оценки различаются в зависимости от текущих динамических условий пандемии)
- Маленькие дети подвержены повышенному риску серьезных осложнений, включая средний отит, пневмонию, судороги, апноэ, энцефалопатию и легочную гипертензию
- Взрослые с сопутствующими заболеваниями также могут страдать от тяжелых последствий

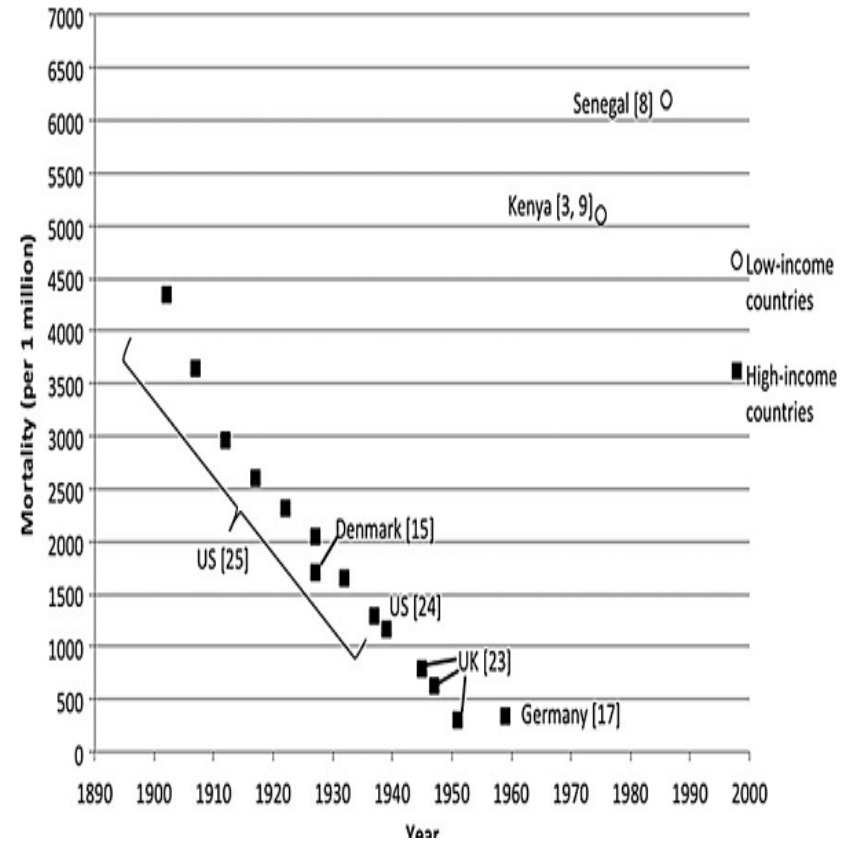
Смертность от коклюша в 20 веке

Общая



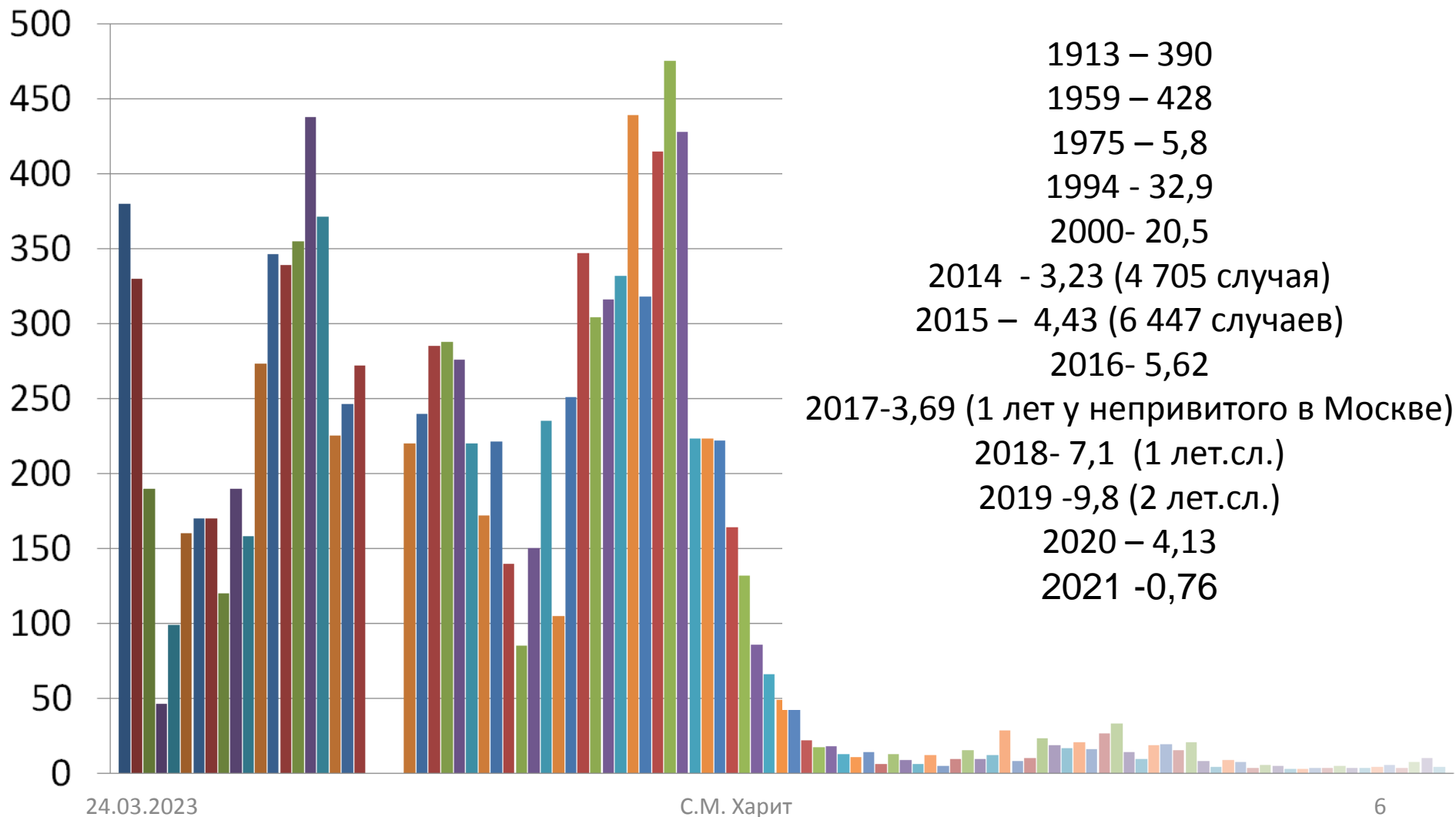
смертность на 1 000 000

Дети до года

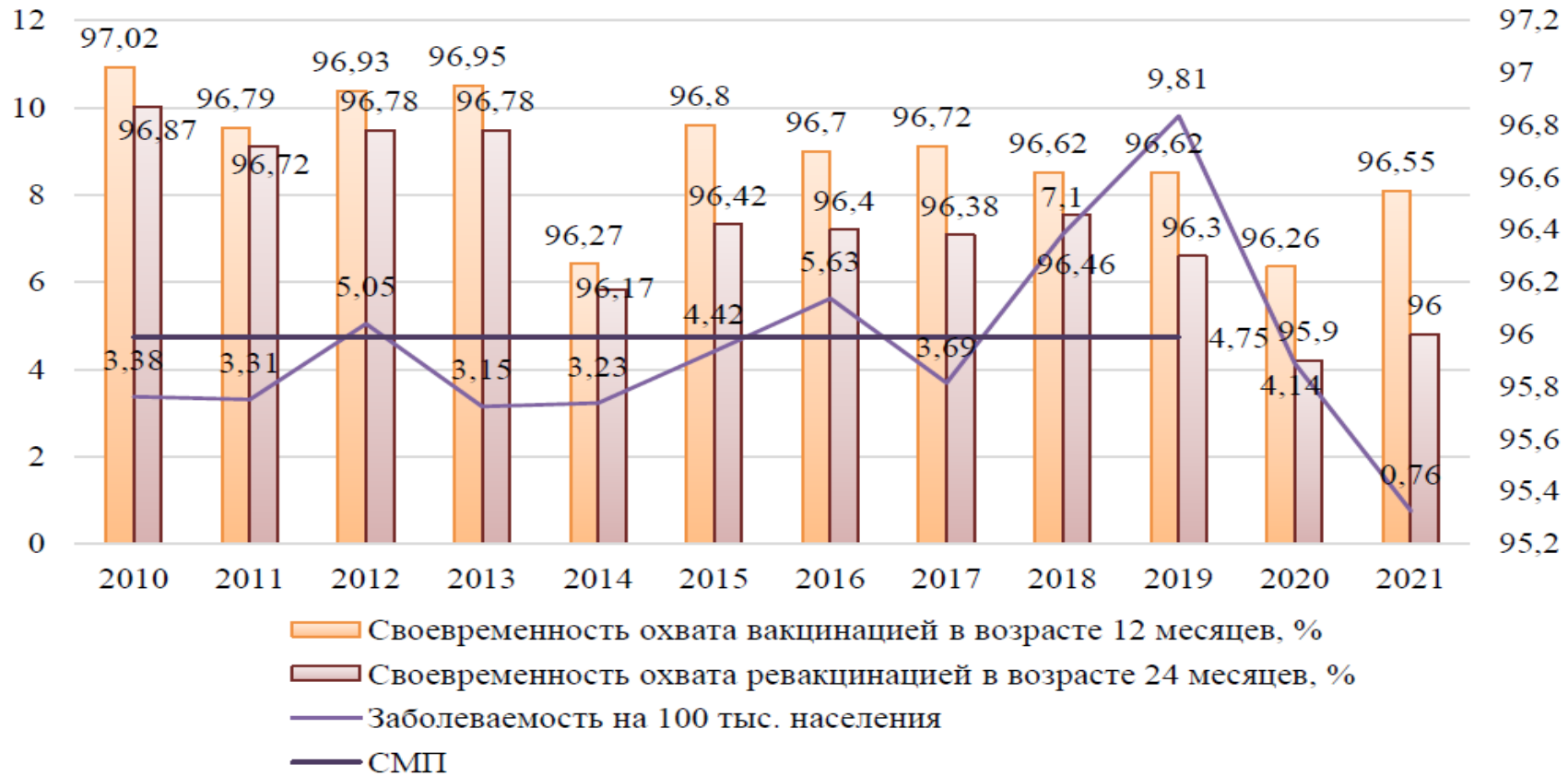


смертность на 1 000 000

Заболееваемость коклюшем в России 1913-2020 гг. на 100 000 населения (вакцинация с 1959г.)



Коклюш в РФ

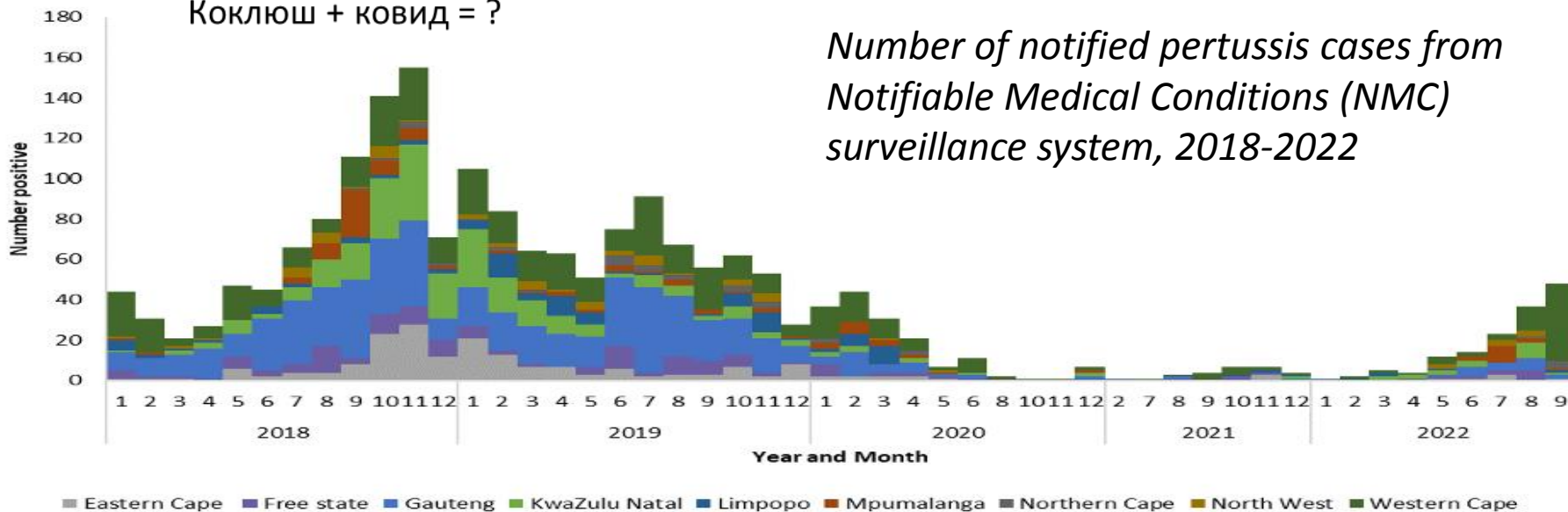


- в 2021 в структуре заболевших коклюшем: дети до 14 лет - 87,1 %, подростки от 15 до 17 лет – 4,2 %, взрослые – 8,6 % от всех заболевших.
- Показатель у детей до 1 года - **5,1 на 100 тыс., в возрасте 1–2 лет – 5,85 на 100 тыс. данного возраста, в 3–6 лет – 5,17 на 100 тыс.** , у взрослых - 0,08 на 100 тыс.
- заболеваемость детей снизилась по сравнению с 2020 годом в 10,2 раза

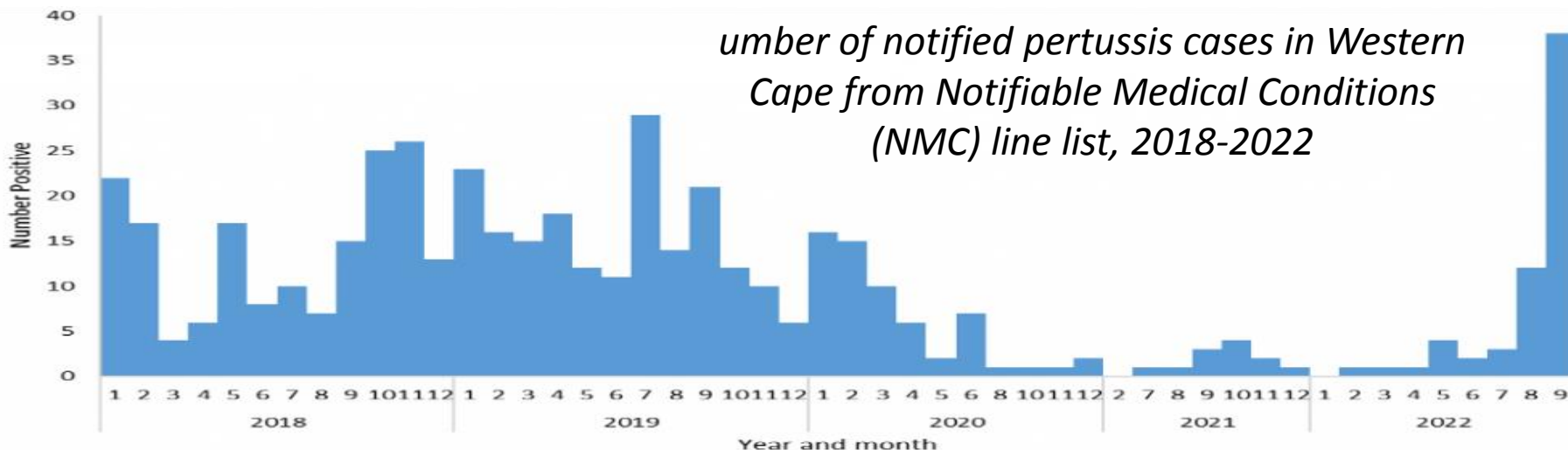
Заболевания	Число случаев, Всего				в т.ч. дети до 14 лет		
	Значение		к АППГ		Значение		отклонение
	январь-декабрь 2022 г.	январь-декабрь 2021 г.	отклонение	прирост	январь-декабрь 2022 г.	январь-декабрь 2021 г.	
Другие сальмонеллезные инфекции	24 878	19 824	5 054	25,00% ↑	13 481	11 975	1 506
Клещевой боррелиоз (болезнь Лайма)	7 257	3 850	3 407	88,00% ↑	614	368	246
Клещевой вирусный энцефалит	1 969	1 015	954	94,00% ↑	243	137	106
Коклюш	3 140	1 099	2 041	186,00% ↑	2 944	958	1 986
Корь	101	1	100	10000,00% ↑	60	0	60
Краснуха	0	2	-2	-100,00% ↓	0	0	0
Крымская геморрагическая лихорадка (вызванная вирусом Конго)	60	50	10	20,00% ↑	0	1	-1
Лептоспироз	89	96	-7	-7,00% ↓	3	2	1
Лихорадка Денге	28	9	19	211,00% ↑	0	0	0
Лихорадка Западного Нила	34	77	-43	-56,00% ↓	1	5	-4
Лихорадка Ку	158	43	115	267,00% ↑	20	7	13
Малярия, впервые выявленная	110	90	20	22,00% ↑	0	1	-1
Носительство возбудителя COVID-19	828 543	602 371	226 172	38,00% ↑	86 240	86 147	93
ОКИ, ПТ неустановленной этиологии	403 590	332 593	70 997	21,00% ↑	268 220	235 625	32 595
ОКИ, ПТ установленной этиологии	182 263	147 873	34 390	23,00% ↑	150 853	127 547	23 306
Острые вирусные гепатиты	4 019	3 538	481	14,00% ↑	982	889	93
Острые вялые параличи	249	205	44	21,00% ↑	249	202	47
Острые инфекции верхних дыхательных путей множественной или неуточненной локализации	42 176 449	38 379 894	3 796 555	10,00% ↑	19 587 095	18 659 439	927 656
Острый вирусный гепатит А	2 307	2 106	201	10,00% ↑	902	841	61
Острый вирусный гепатит В	428	453	-25	-6,00% ↓	14	11	3
Острый вирусный гепатит Е	75	58	17	29,00% ↑	4	2	2
Острый вирусный гепатит С	1 094	853	241	28,00% ↑	41	22	19
Острый паралитический полиомиелит	3	1	2	200,00% ↑	3	1	2
Паротит эпидемический	575	272	303	111,00% ↑	352	175	177
Педикулез	112 928	158 423	-45 495	-29,00% ↓	19 744	20 662	-918

Коклюш + ковид = ?

Number of notified pertussis cases from Notifiable Medical Conditions (NMC) surveillance system, 2018-2022



Number of notified pertussis cases in Western Cape from Notifiable Medical Conditions (NMC) line list, 2018-2022



Кто болеет коклюшем?

- Не привитые
- Не полностью привитые
- Утратившие иммунитет

Факторы риска

Возраст-? Максимально тяжело дети до 1 года и люди старшего возраста

Фоновые заболевания: наличие иммуносупрессии; хронические заболевания ССС, легких, избыточный вес

- 144 детей, госпитализированных с тяжелым коклюшем в период с января 2016 года по декабрь 2019 года.
- Средний возраст - 2 месяца, 90,3% <6 месяцев.
- В отделение интенсивной терапии (ОИТ) поступило 38 пациентов, 13 из них – умерли
- **На долю пациентов моложе 6 недель приходилось 76,9% смертей.**
- **Смертность от тяжелого коклюша составила -34,2%**

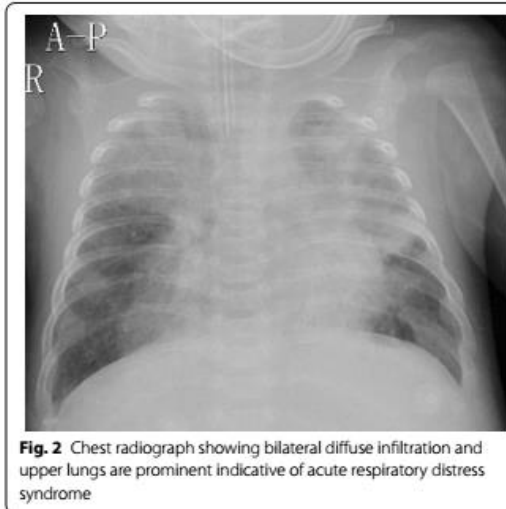
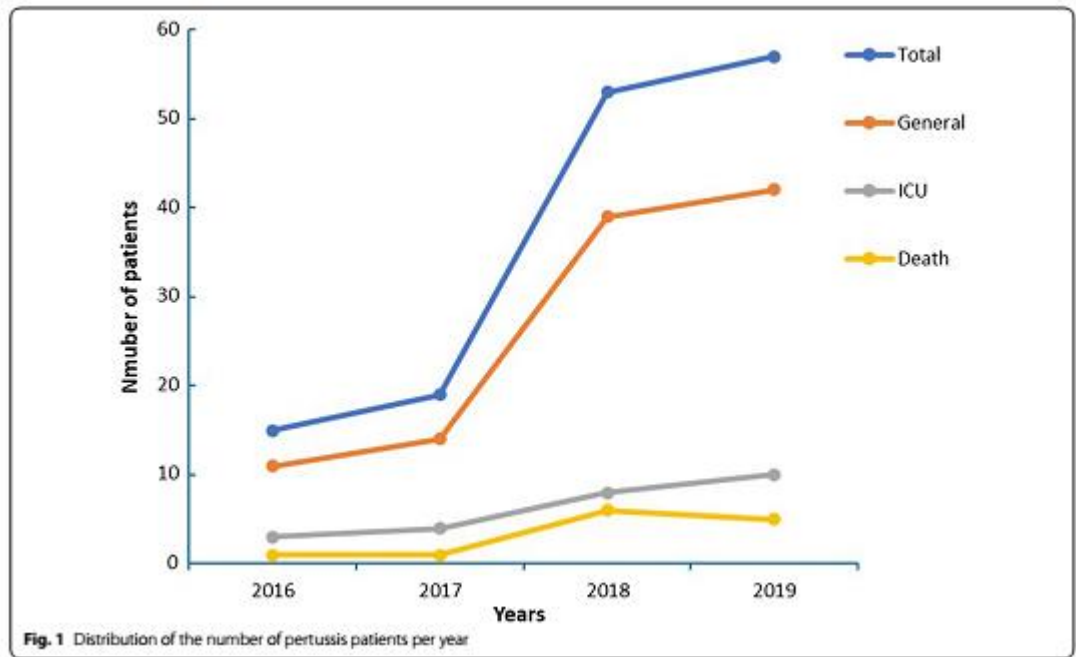
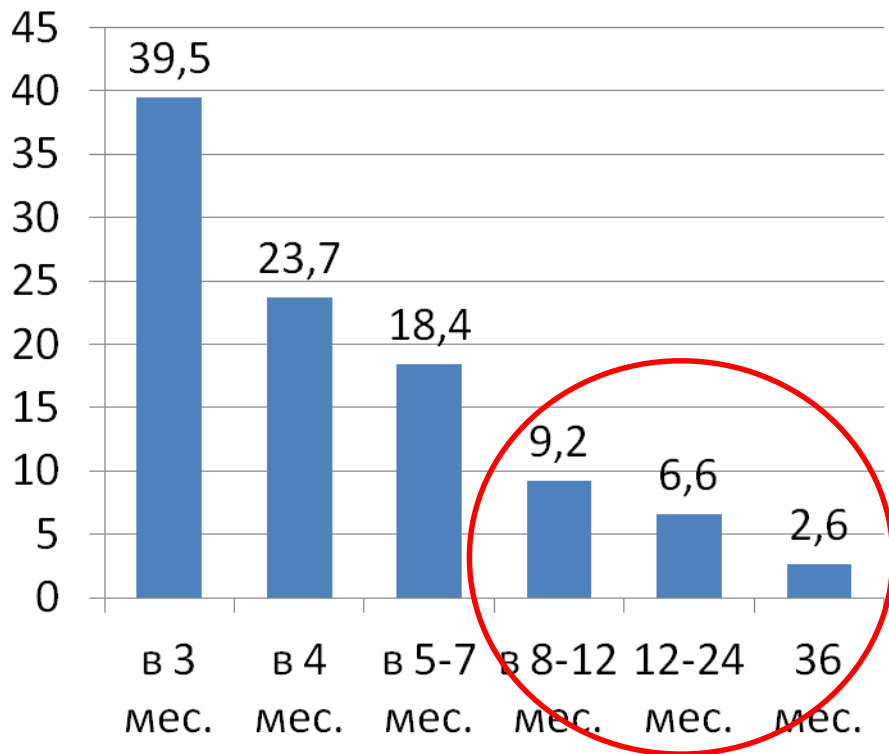


Fig. 2 Chest radiograph showing bilateral diffuse infiltration and upper lungs are prominent indicative of acute respiratory distress syndrome

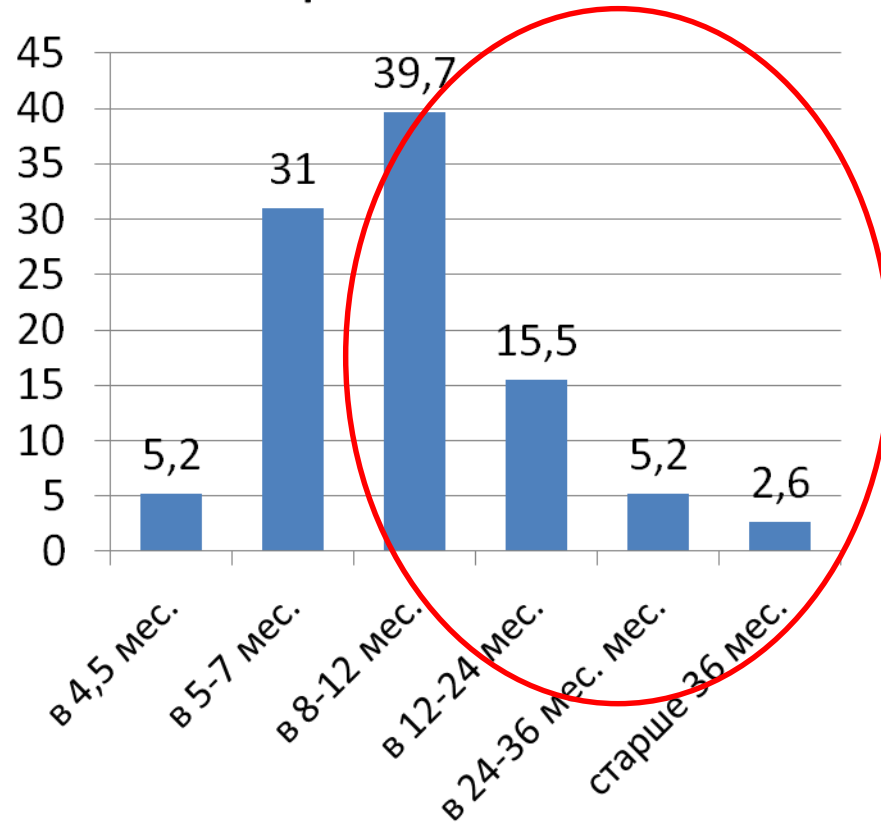
В Англии, 1994 г.- 1999 г.. выявлено 33 летальных исхода, **88% детей в возрасте до 4 месяцев** общее число смертей от коклюша за пять с половиной лет оценивается около девяти смертей в год

Возрастная структура детей, получивших 1 вакцинацию против коклюша:



Практически треть детей получили **1 прививку** во втором полугодии жизни, а **9,2% (7 из 76) – после года.**

Возрастная структура детей, получивших 2 вакцинацию против коклюша:



24,1% (14 из 58) детей получили вторую прививку после года.

Вакцинопрофилактика коклюша: проблемы, возможные решения, ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ, 2020, Том 12, № 2, 50-57 DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-50-57

24.03.2023

С.М. Харит

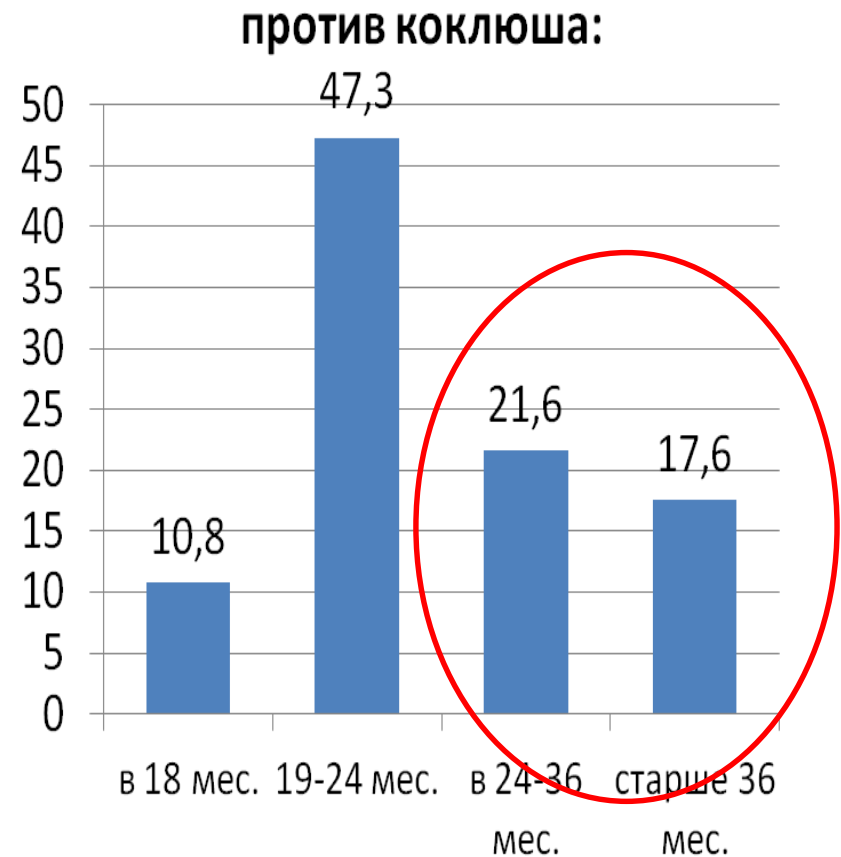
С.М. Харит, О.В. Иозефович, И.В. Фридман, Е.П. Начарова, К.К. Тихомирова

Возрастная структура детей, получивших 3 вакцинацию против коклюша:



3ю прививку 37,5% (24 из 64) детей получили после года

Возрастная структура детей, получивших 1 ревакцинацию против коклюша:



39,2% (29 из 74) детей получили ревакцинацию после 2 лет

Привитость детей в соответствии с НКПП (2018-19)

8 городов России: Москва, МО, Тюмень, Сургут, Ханты-Мансийск, Нижневартовск, Пермь, Барнаул (одна муницип. поликлиника в каждом городе)

привитые дети: n=2687 (от 6 мес. до 15 лет)

Привитость - завершенность вакцинации в соответствии с НКПП

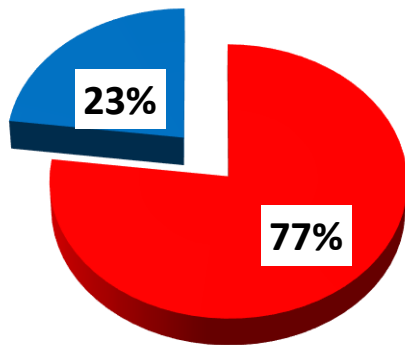
Таблица 4. Привитость детского населения в возрастных группах

Table 4. Immunization of children population in age groups

Инфекция	Возрастные группы, абс. (%)			
	6–11 мес (n = 631)	2–4 года (n = 787)	6–8 лет (n = 667)	14–15 лет (n = 602)
Туберкулез	612 (96,9)	770 (97,8)	654 (98,1)	601 (99,8)
Гепатит В	410 (64,9)	687 (87,3)	615 (92,2)	596 (99,0)
Коклюш, дифтерия, столбняк	370 (58,6)	508 (64,5)	362 (54,3)	387 (64,3)
Полиомиелит	364 (57,7)	407 (51,7)	588 (88,2)	388 (64,5)
Корь, краснуха, паротит	–	696 (88,4)	458 (68,7)	582 (96,7)
Пневмококковая инфекция	343 (54,4)	345 (43,8)	51 (7,6)	3 (0,5)
Грипп	79 (12,5)	38 (4,8)	4 (0,6)	36 (5,9)

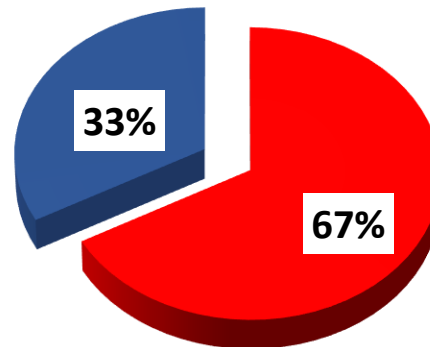
ИСТОЧНИКИ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ, БОЛЕЮЩИХ КОКЛЮШЕМ (НИИДИ, 2016, И.В. БАБАЧЕНКО)

От 0-2 лет



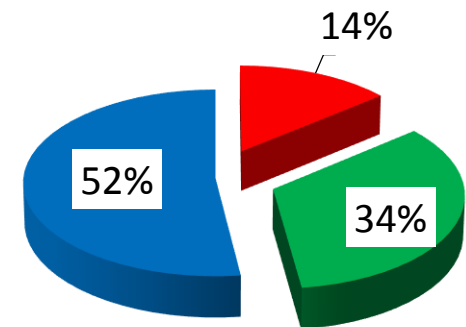
- Семейный очаг коклюша
- Источник не известен

От 3-6 лет



- Семейный очаг коклюша
- Источник не известен

Старше 7 лет



- Семейный очаг коклюша
- Детский коллектив
- Источник не известен

Число детей с незащитными титрами коклюшных антител в течение 1-го года и через 3 года после 1 ревакцинации среди привитых цельноклеточной (цК) и бесклеточной вакциной (бК)

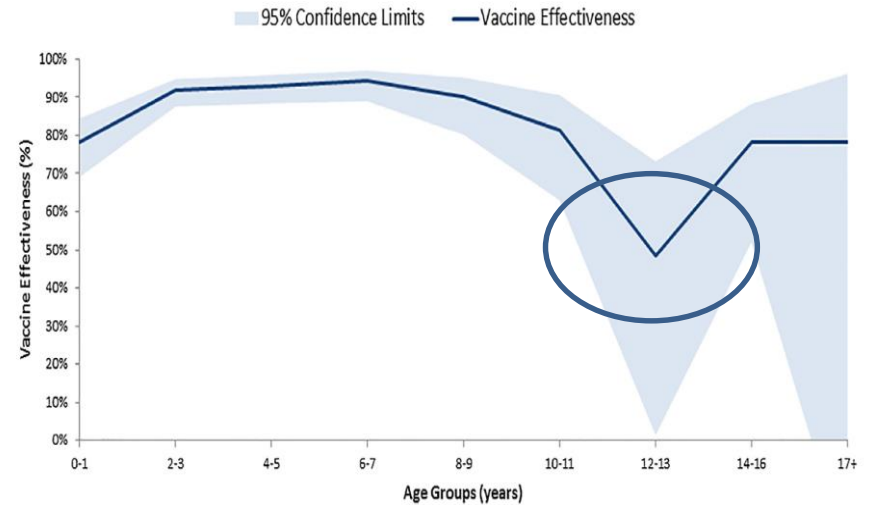
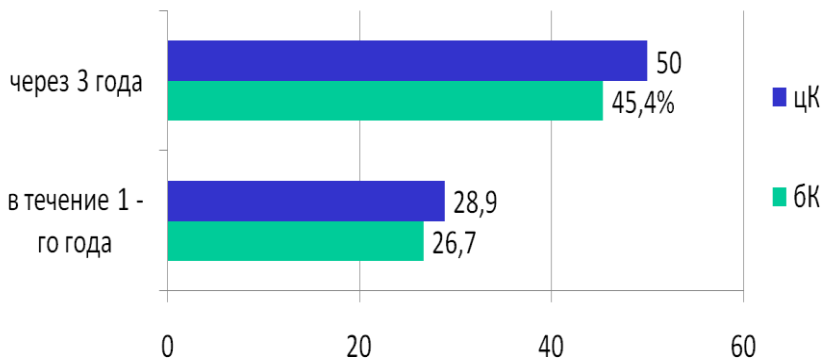
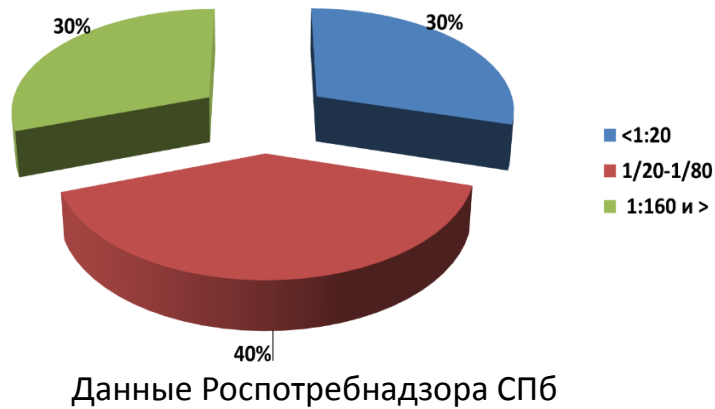
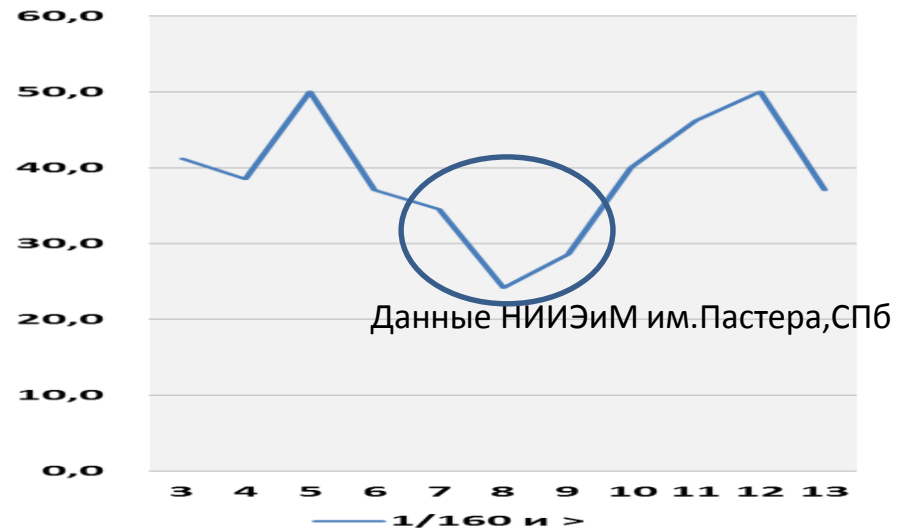


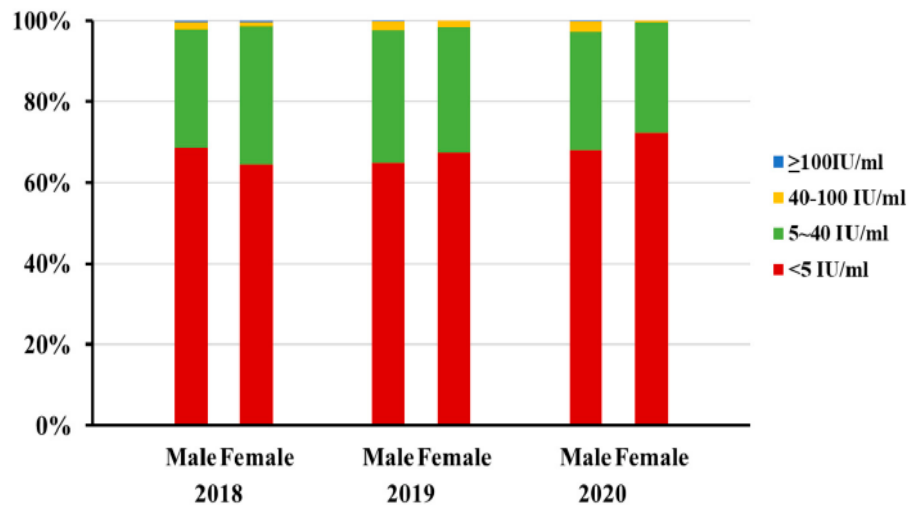
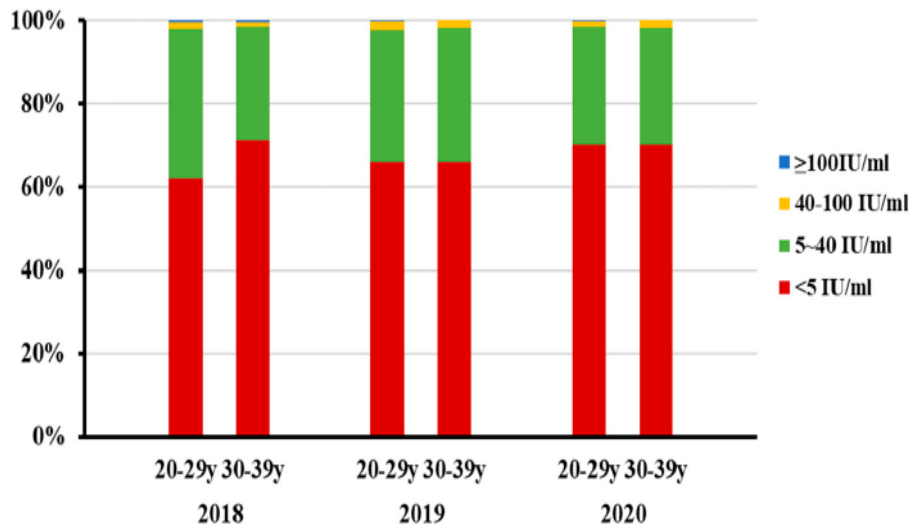
Fig. 2. Adjusted Pertussis Vaccine Effectiveness and 95% confidence intervals in Ontario by frequency-matched case-control design, 2009–2015, by age group, up-to-date compared to unvaccinated as the reference standard.

Противококлюшный иммунитет детей 3-4 лет



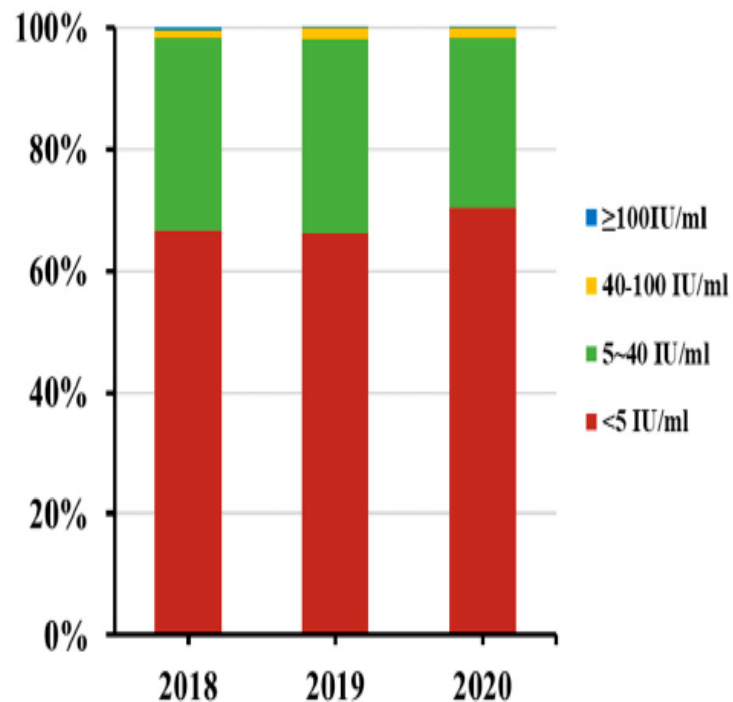
Уровень защищенности детей от 3 до 13 лет против коклюша по данным серологического обследования (защитный титр 1/160)





The numbers of serum specimens with anti-PT IgG antibody concentratic

IgG к РТ у взрослых в 2020 г. (2,96 МЕ/мл) был значительно ниже, чем в 2018 г. (3,27 МЕ/мл) ($p = 0,011$) и в 2019 г. (3,24 МЕ/мл) ($p = 0,014$). IgG к РТ <5 МЕ/мл составляли 66,60%, 65,99% и 70,24%. **Доля взрослых без иммунитета к коклюшу в детородном возрасте говорит о том, что должна быть рассмотрена ревакцинация у взрослых**





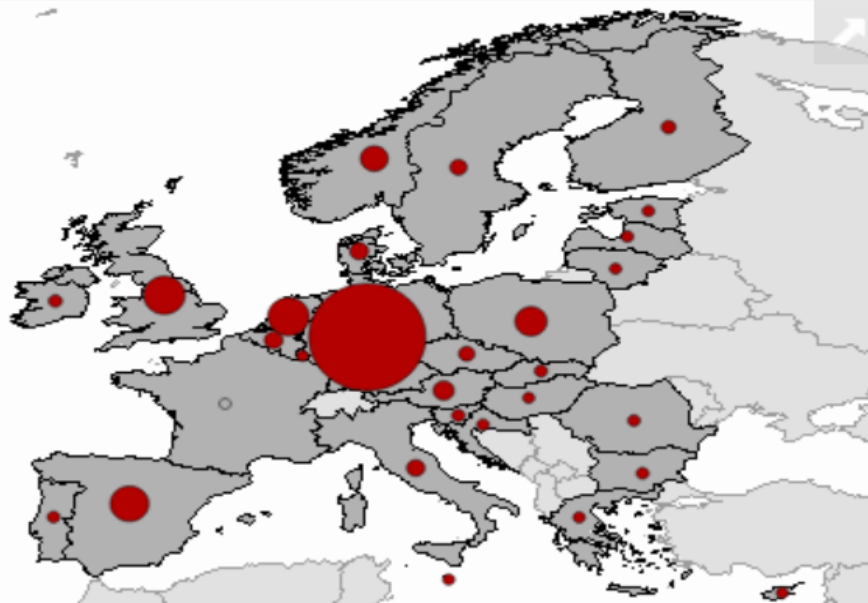
Pertussis | All cases | Reported cases

2017



Region	Reported cases (N)
Austria	1411
Belgium	1030
Bulgaria	116
Croatia	
Cyprus	17
Czech Republic	667
Denmark	1068
Estonia	56
EU/EEA	42242
Finland	401

КОКЛЮШ

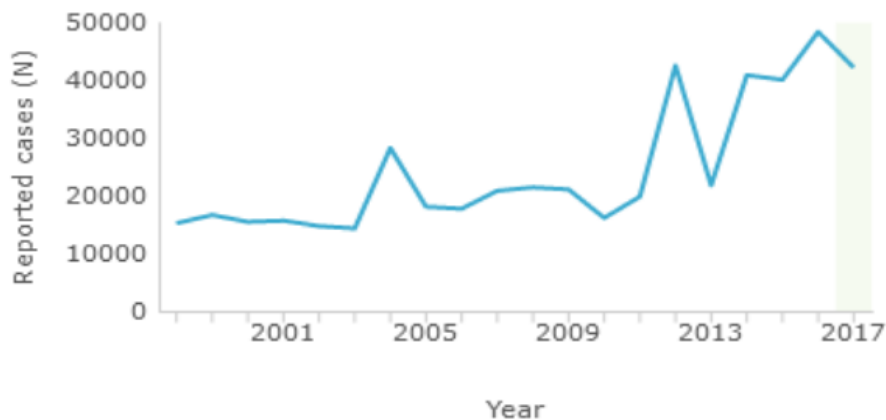


Reported cases (N)

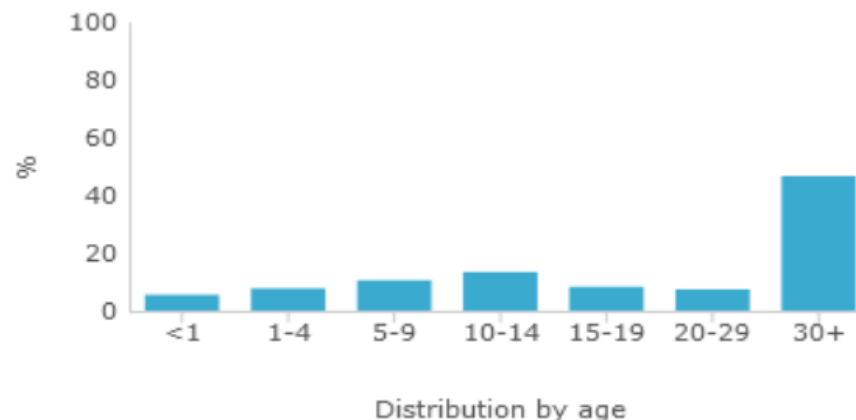
Value range: 1 - 15957

No data

Countries or regions



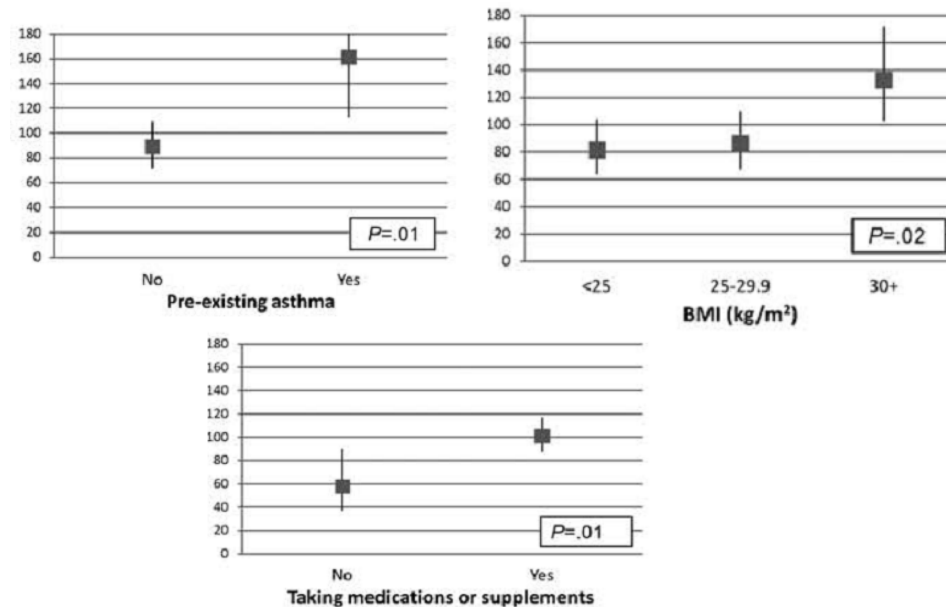
Distribution by age



EU/EEA

Коклюш у взрослых

- Популяционное проспективное когортное исследование - 263 094 взрослых в возрасте старше 45 лет (средний возраст 62,8 года)
- У 205 зарегистрирован коклюш и 12 были госпитализированы. **Частота регистрации коклюша не различалась по возрасту, но госпитализация увеличивались (2,2, 8,5 и 13,5 на 100 000 человеко-лет в возрастных группах 45–64, 65–74 и 75+). лет соответственно; P = 0,01).**
- **Факторы риска – высокий индекс массы тела (OR = 1,52; 95% ДИ, 1,06–2,19 для ИМТ 30+ кг/м² по сравнению с ИМТ <25 кг/м²) и предшествующая астма (OR =1,64; 95% ДИ, 1,06-2,55 по сравнению с теми, у кого не было астмы). Вакцинация против коклюша особенно важна для взрослых с этими характеристиками**



Characteristic	N	Pertussis-Related Hospitalizations (A37 and Other Respiratory)	
		N	Incidence (95% CI)
Age at recruitment			
45–64 years	127		2.2 (.7–7.0)
65–74 years	44		8.5 (3.2–22.7)
75+ years	34		13.5 (5.6–32.3)

Коклюш у взрослых:

Проявления коклюша (n=936)

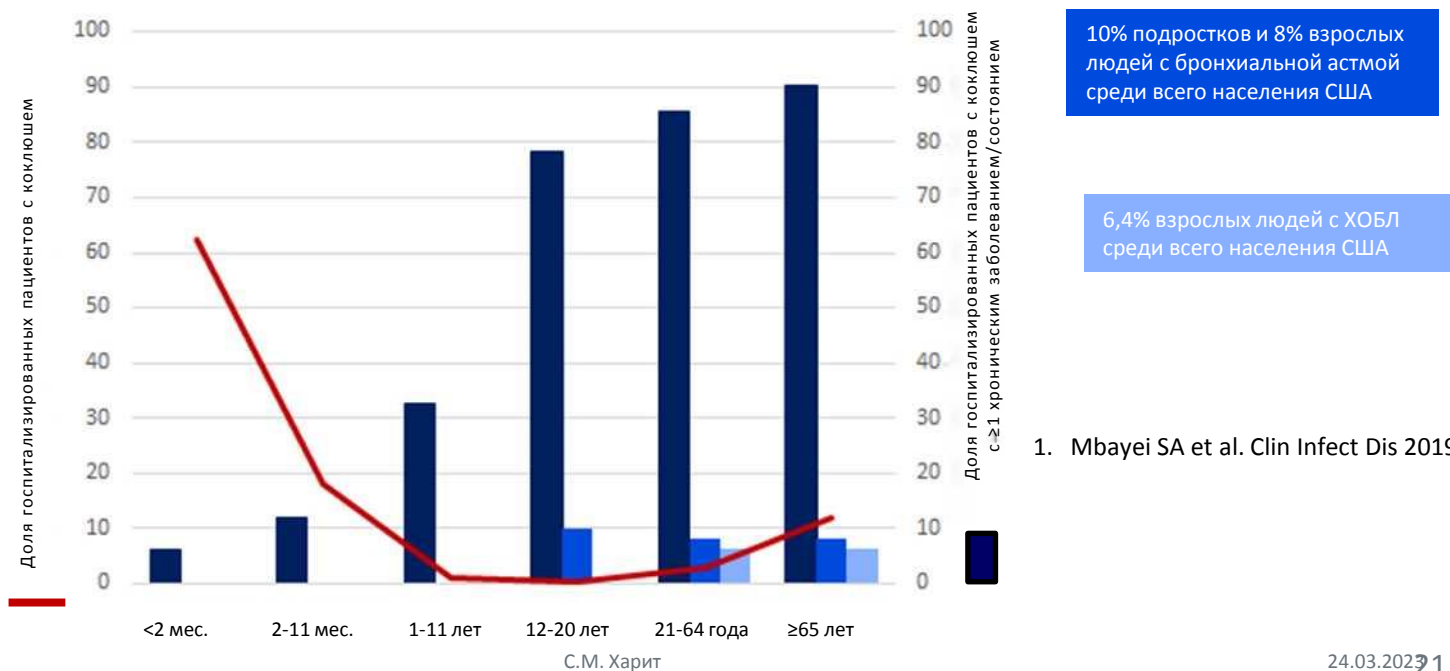
Осложнения коклюша (n=936)

Признак	Доля признака (%)	Признак	Доля признака (%)
Пароксизмы кашля	86%	Нарушенный сон	84%
Симптомы простуды	67%	Потеря массы тела	33%
Рвота	47%	Недержание мочи	28%
Апноэ	44%	Потеря сознания	6%
Судорожный вдох	41%	Перелом ребер	4%
Цианоз	10%		
Судороги	0,3%		

- Дни на больничном листе среди заболевших: **9,8 дней (от 0,1 до 180 дней)**
- 61% опрошенных еще кашляли на 94 день после начала заболевания

Коклюш. Чаще заболевают взрослые с хроническими заболеваниями

- Ретроспективный анализ данных Сети США по активному наблюдению случаев коклюша (US Enhanced Pertussis Surveillance Network) показал, что **у 87,2% взрослых пациентов в возрасте ≥ 21 года, госпитализированных с коклюшем, было выявлено по меньшей мере 1 хроническое заболевание/состояние.** Более высокая распространенность сопутствующих хронических заболеваний среди госпитализированных пациентов с коклюшем, чем в целом среди всего населения



С возрастом растет восприимчивость к инфекциям. Старение иммунитета проявляется снижением цитотоксичности НК в расчете на одну клетку, уменьшением пула наивных Т- и В-клеток накоплением дифференцированных эффекторных Т-клеток, снижением способности отвечать на новые антигены. Особенно выражены изменения у ослабленных пациентов.

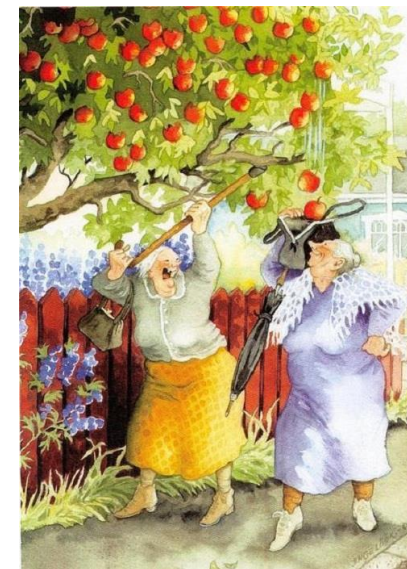


Рекомендуемые вакцины для пожилых людей в Австралии

Врачи общей практики должны обеспечить, чтобы каждый 65-летний пациент получал:

- вакцинацию против гриппа ежегодно;
- ППВ 23 с бустерами если необходимо;
- вакцинацию против опоясывающего герпеса;
- **ревакцинацию бесклеточной коклюшной вакциной, если это не сделано в предыдущие 10 лет**

75-80% привиты ежегодно против гриппа; 50% -ППВ 23; 25 - 30% против герпес зостер (чаще 70 - 79 летние); и только 10% против коклюша



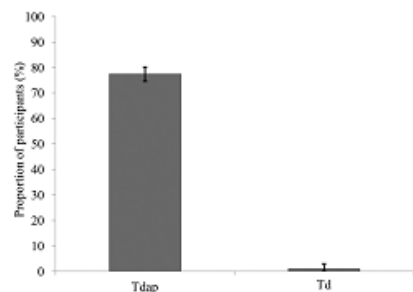
Кого ревакцинировать?

- Дети дошкольного возраста, подростки, взрослые, медицинские работники, беременные женщины.
- «Стратегия кокона»
- Бустерная вакцина для ослабленных людей

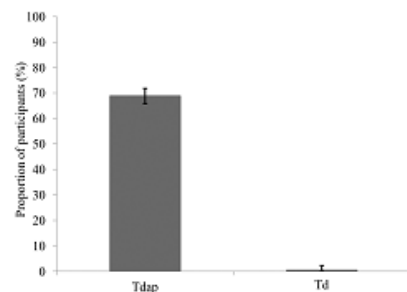
Эффективность ревакцинации против коклюша

- IV фаза КИ в Финляндии, Нидерландах и Великобритании с октября 2017 г. по январь 2019 г.
- **сравнили реакцию на вакцину у здоровых участников четырех возрастных групп: дети (7–10 лет), подростки (11–15 лет), молодые люди (20–34 года) и пожилые люди. (60 70г).**
- Все участники получили трехкомпонентную бесклеточную коклюшную вакцину.
- Результаты: **дети (n = 109), подростки (n = 121), молодые люди (n = 74) и пожилые люди (n = 75) показали высокие концентрации антител IgG к коклюшному токсину на 28-й день** с GMC 147 (95% ДИ 120 181), 161 (95% ДИ 132 196), 103 (95 % ДИ 80 133) и 121 МЕ/мл (95 % ДИ 94 155) соответственно.
- Антитела IgA ко всем антигенам увеличивались с возрастом во все моменты времени.
- **Бесклеточная бустерная вакцинация против коклюша вызывает значительный ответ IgG в сыворотке во всех возрастах, несколько меньше у пожилых людей. Но бустеры для пожилых людей могут уменьшить влияние на состояние здоровья и экономическое бремя коклюша**

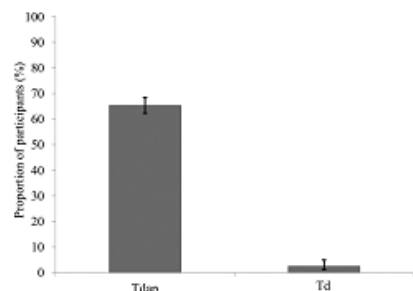
a) Booster response against PT



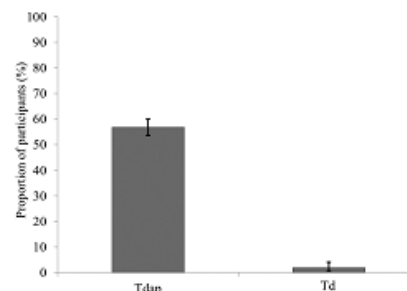
b) Booster response against FHA



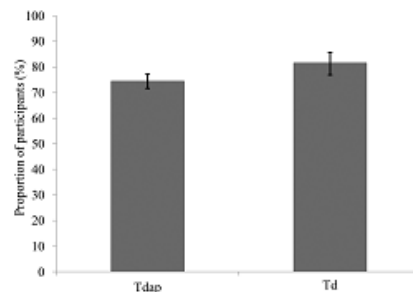
c) Booster response against PRN



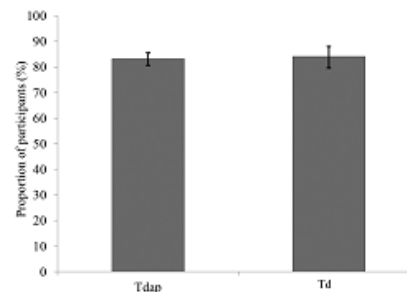
d) Booster response against FIM



e) Booster response against tetanus



f) Booster response against diphtheria



Ревакцинация против коклюша взрослых с интервалом 10 лет

Исследование с участием 1330 взрослых в возрасте от 18 до <65 лет, получавших Tdap (n = 1002 или Td) (n = 328) через 8–12 лет после ранее введенной дозы вакцины Tdap.

Реакции отмечены у 87,7% привитых Tdap и 88,0% Td.

Гуморальный ответ
В группе, вакцинированной Tdap средние соотношения концентраций коклюшных антител составляли 8:1 (после и до ревакцинации). Средние геометрические столбнячных антител (4,20 и 4,74 МЕ/мл соответственно) и дифтерийных антитела (10,1 и 12,6 МЕ/мл соответственно) были одинаковыми в группах Tdap и Td.

Вторая доза вакцины Tdap у взрослых через 10 лет после предыдущей хорошо переносилась и была иммуногенной.

- Гипотеза о том, что вакцина против кори, эпидемического паротита и краснухи (MMR) может обеспечить широкое нейтрализующее антитело против ряда заболеваний, включая COVID-19 основана на гомологии 30 аминокислотных последовательностей между спайком (S) гликопротеина SARS-CoV-2 (PDB: 6VSB) как гликопротеина слияния вируса кори (F1) (PDB: 5YXW_B), так и оболочки вируса краснухи (E1), гликопротеин (PDB: 4ADG_A). Гуморальный иммунитет, созданный с помощью вакцинации MMR, также обеспечивает детям выгодную защиту от COVID-19, однако требуется экспериментальный

Sidiq KR, Sabir DK, Ali SM and Kodzius R (2020) Does Early Childhood Vaccination Protect Against COVID-19? *Front. Mol. Biosci.* 7:120. doi: 10.3389/fmolb.2020.00120

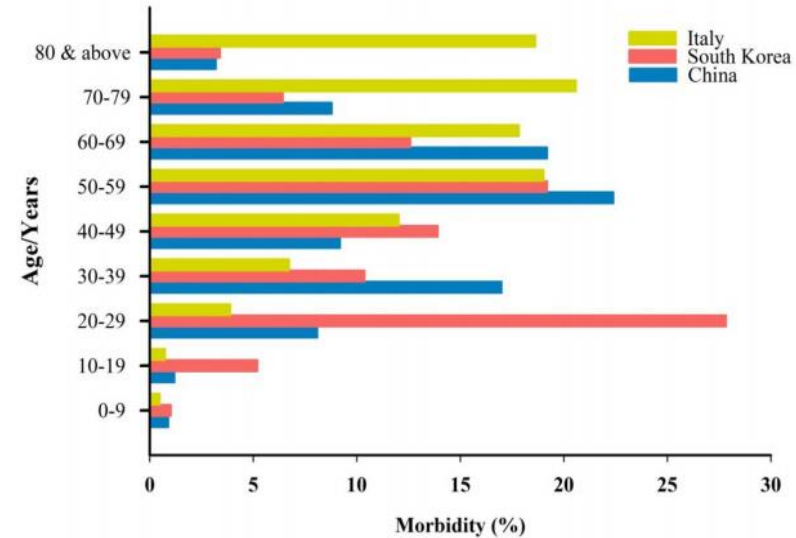
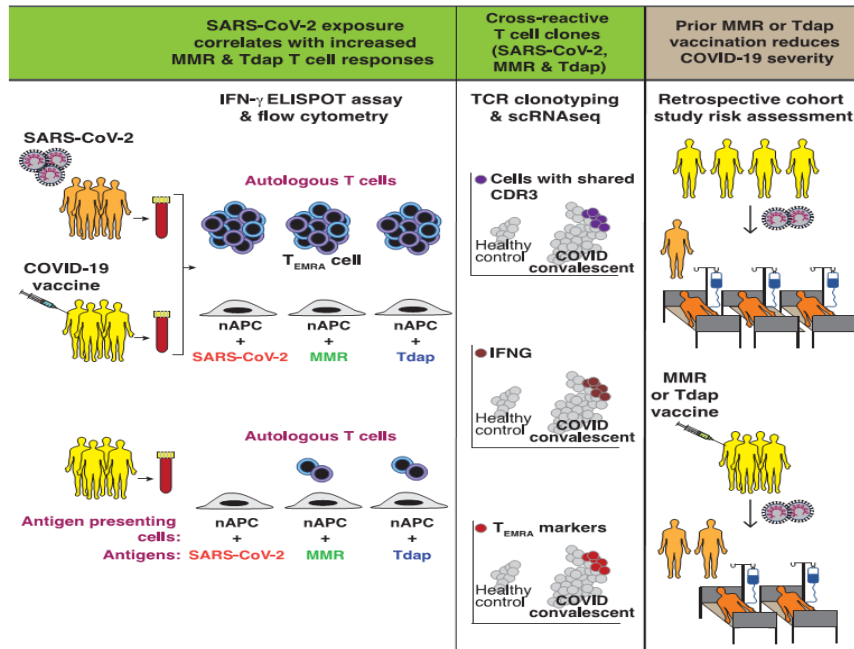


FIGURE 1 | Age distribution and the percentage of morbidity by COVID-19 in three different countries.



Реакции Т-клеток, вызванные инфекцией SARS-CoV-2 коррелируют с реакциями, вызванными MMR и Tdap, выявлена транскриптомная основа этих корреляций - гетерологичный адаптивный иммунитет – лучший прогноз заболевания COVID-19. Перекрестно-реагирующие клетки памяти CD4+ и CD8+ реагирующие на антигены. MMR и Tdap, БЦЖ способны вызывать гетерологичный ответ - «грунтовка» миелоидных клеток, которые претерпевают метаболические и эпигенетические изменения и влекут за собой широкую и постоянную защиту. **Prior MMR or Tdap vaccination may protect against severe COVID-19.**

Вакцинация беременной женщины?



Вакцинация во время беременности

- Исторически первой международной программой вакцинации беременных женщин более 50 лет назад было введение столбнячного анатоксина .
- Применение столбнячного анатоксина было эффективным и безопасным для матери и ребенка.
- Введение столбнячного анатоксина миллионам беременных женщин во всем мире снизила заболеваемость новорожденных и стало моделью иммунизации матерей

Позиция ВОЗ по коклюшу

- Вакцинация беременных женщин скорее всего является наиболее экономически эффективной стратегией для защиты младенцев, не достигших возраста вакцинации и является более эффективной и предпочтительной по сравнению со стратегией кокон-иммунизации
- Национальные программы иммунизации могут рассмотреть включение вакцинации беременных Tdap во втором или третьем триместре, но не позднее 15 дней до даты родов



ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

РАСПОРЯЖЕНИЕ

от 29 марта 2021 г. № 774-р

МОСКВА

1. Утвердить прилагаемый план мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года (далее - план).

2. Федеральным органам исполнительной власти, ответственным за реализацию плана:

осуществлять реализацию плана в пределах бюджетных ассигнований, предусмотренных им в федеральном бюджете на соответствующий финансовый год;

ежегодно, до 25 марта года, следующего за отчетным, представлять в Минздрав России информацию о ходе реализации плана.

3. Минздраву России ежегодно, до 25 апреля года, следующего за отчетным, представлять в Правительство Российской Федерации доклад о ходе реализации плана на основе информации, полученной от федеральных органов исполнительной власти, ответственных за реализацию плана.

4. Рекомендовать высшим исполнительным органам государственной власти субъектов Российской Федерации и соответствующим организациям принять участие в реализации плана.

Председатель Правительства
Российской Федерации

М.Мишустин

21. Проработка вопроса по внесению изменений в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям в части расширения категорий граждан, подлежащих вакцинации против гепатита А, иммунизации против коклюша детей старшего возраста и взрослых

доклад
в Правительство
Российской Федерации

ноябрь
2022 г.

Минздрав России,
Минпромторг России,
Роспотребнадзор,
ФМБА России,
высшие исполнительные
органы государственной
власти субъектов Российской
Федерации

24.03.2023

С.М. Харит

30

В календарь по эпидемическим показаниям обосновано включение профилактики коклюша с использованием бесклеточной вакцины (людям старше 7 лет цельноклеточные вакцины не применяют) в виде комбинированного препарата с дифтерийным и столбнячным анатоксинами для следующих категорий:

- **возрастные ревакцинации в 6-7, 14 лет и далее по календарю каждые 10 лет**
- **беременные в третьем триместре беременности;**
- **в первую очередь для пациентов с хроническими заболеваниями легких, в том числе с бронхиальной астмой, болезнями сердца, ЦНС, с иммунодефицитными заболеваниями; медицинских работников и работников учреждений круглосуточного пребывания.**

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ

