

# Еженедельный эпидемиологический бюллетень

Август 2015 г. 90-й год издания

№ 35, 2015, 90, 433-460

<http://www.who.int/wer>

## Вакцины против коклюша: документ по позиции ВОЗ – август 2015 г.

### Введение

В соответствии с возложенными на организацию обязанностями предоставлять государствам – членам ВОЗ информацию по вопросам политики в области здравоохранения ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых документов с изложением своей позиции по вакцинам и их комбинациям, которые используются против болезней, представляющих значение для международного здравоохранения. Эти документы, которые касаются, в основном, использования вакцин в широкомасштабных программах иммунизации, обобщают основную информацию по соответствующим болезням и вакцинам и излагают текущую позицию ВОЗ относительно их применения в глобальном контексте.

Документы рассматриваются внешними экспертами и сотрудниками ВОЗ, затем рассматриваются и утверждаются Стратегической консультативной группой экспертов (СКГЭ) ВОЗ по иммунизации (<http://www.who.int/immunization/sage/en/>). Для системной оценки качества имеющихся данных используется методология GRADE. Описание процесса создания документов по позиции ВОЗ в отношении вакцин можно найти по адресу:

[http://www.who.int/immunization/position\\_papers/position\\_paper\\_process.pdf](http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf)

Документы по позиции ВОЗ в отношении вакцин предназначены для использования, в основном, представителями национальных органов здравоохранения и руководителями программ иммунизации. Они также могут представлять интерес для международных финансирующих агентств, консультативных групп по иммунизации, производителей вакцин, медицинского сообщества, научных изданий и населения. Этот документ содержит самые последние данные, касающиеся коклюша и его профилактики путем вакцинации; он заменяет документ по позиции, опубликованный в октябре 2010 года<sup>1</sup> и включает пересмотренные рекомендации в отношении выбора вакцин против коклюша, опубликованные в июле 2014 года<sup>2</sup>. Рекомендации по применению вакцин против коклюша обсуждались на совещаниях СКГЭ в апреле 2014 года<sup>3</sup> и в апреле 2015 года<sup>4</sup>; данные, представленные на этих совещаниях, можно найти по следующим адресам:

<http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/en/>

<http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/en/>

Основные изменения в этом документе по позиции касаются рекомендаций по выбору вакцины против коклюша – вакцины, содержащий цельноклеточный коклюшный компонент (цК) или бесклеточный коклюшный компонент (бК), – отражая обновленные рекомендации, опубликованные в 2014 году, и включая последние данные по использованию дополнительных стратегий, особенно вакцинации во время беременности с целью профилактики смертности в раннем младенческом возрасте.

## Общие сведения

### Эпидемиология

#### Распространение болезни и ее бремя

Коклюш является важной причиной смертности и заболеваемости среди детей младенческого возраста во всем мире и остается причиной озабоченности для общественного здравоохранения, несмотря на высокий уровень охвата прививками. Это заболевание, вызываемое бактерией *Bordetella pertussis*, является эндемичным во всех странах. Эпидемические циклы коклюша наблюдаются каждые 2-5 лет (обычно 3-4 года), даже после внедрения эффективных программ иммунизации и достижения высокого охвата прививками<sup>5</sup>. Прежде чем вакцина против коклюша стала широко доступной в 1950-е годы, это заболевание было одной из наиболее распространенных детских инфекций в мире. Ограниченное количество данных в прошлом показывало, что большинство индивидуумов инфицировалось в детстве, и у >50% из них развивалось клиническое заболевание. В соответствии с данными, полученными до внедрения вакцины в Соединенных Штатах Америки (США), примерно 80% случаев заболевания наблюдалось среди детей в возрасте до 5 лет и менее 3% случаев - среди лиц в возрасте  $\geq 15$  лет. Такая же картина была отмечена при проведении исследований в развивающихся странах, включая Африку и южную Азию, в период до внедрения вакцины против коклюша. Показатели летальности (CFR) при коклюше были и остаются самыми высокими среди лиц младенческого возраста<sup>6</sup>. Ранние ретроспективные данные, скорее всего, относились к тяжелым проявлениям коклюша и могут не отражать полного бремени более легких случаев заболевания среди всех возрастных групп.

Внедрение эффективных программ вакцинации младенцев ассоциировалось со значительным снижением числа случаев коклюша и числа смертельных исходов от коклюша среди детей. Вакцина против коклюша (в комбинации с дифтерийным и столбнячным анатоксинами) используется в рамках расширенной программы иммунизации (РПИ) с момента ее создания в 1974 году. По расчетам, без вакцинации в 2001 году в глобальном масштабе от коклюша погибло бы >1.3 миллиона детей<sup>7</sup>. По расчетам ВОЗ, в 2013 году коклюш все еще являлся причиной примерно 63 000 случаев смерти среди детей в возрасте <5 лет<sup>8</sup>, хотя имеется значительная неопределенность в отношении этой оценки в связи с отсутствием достоверных данных эпиднадзора, особенно в развивающихся странах. В 2014 году глобальный охват 3 дозами вакцины, содержащей коклюшный компонент, составил, по оценке, 86%<sup>9</sup>.

В последние годы в некоторых странах с высоким уровнем доходов населения был зарегистрирован сдвиг в возрастном распределении коклюша в сторону более старших возрастных групп (подростков и молодых взрослых), особенно в странах, где вакцины, содержащие бесклеточный коклюшный компонент, заменили вакцину с цельноклеточным коклюшным компонентом для проведения первичной серии вакцинации. Возрастной сдвиг может быть частично объяснен возрастающим распознаванием менее типичных проявлений заболевания среди более старших групп населения, появлением более чувствительных методов лабораторной диагностики и более чувствительным эпиднадзором, осуществляемым на протяжении всей жизни. Ослабление защиты, полученной при вакцинации, и снижение бустерного иммунитета за счет циркуляции *B.pertussis*, скорее всего, повышает восприимчивость к заболеванию среди подростков и взрослых. В результате коклюш часто регистрируется в качестве причины постоянного кашля у подростков и взрослых<sup>10</sup>.

После повышения заболеваемости коклюшем в нескольких странах, применяющих бК-вакцины, и в связи с появившейся озабоченностью о потенциальном глобальном возрождении коклюша<sup>11</sup> ВОЗ был проведен обзор в 2014 году<sup>12</sup>. В целом данные, полученные из 19 стран с высокими и средними уровнями доходов населения, не позволили получить доказательств широко распространенного возрождения коклюша. В большинстве стран, в которых в последние годы отмечалось увеличение числа случаев заболевания коклюшем, это было, в основном, связано с естественно наблюдаемыми циклическими особенностями. К факторам, которые, возможно, оказали влияние на повышение числа зарегистрированных случаев, относятся большая осведомленность о заболевании, улучшение чувствительности эпиднадзора и повышение чувствительности новой широко используемой

полимеразной цепной реакции (ПЦР). Однако имеются данные, подтверждающие, что реальное возрождение коклюша произошло в 5 из 19 рассмотренных стран, 4 из которых используют исключительно бК-вакцины<sup>12</sup>. Наблюдаемое повышение числа случаев в 5-ой стране, которая использовала цК-вакцину, рассматривалось вне связи с применяемой вакциной, а ассоциировалось с изменениями системы эпиднадзора и применяемых лабораторных методов, а также снижением в последнее время уровня охвата прививками.

### Способ передачи

Коклюш передается от инфицированного восприимчивому лицу воздушно-капельным путем. На ранней катаральной стадии коклюш высоко контагиозен с вторичным уровнем пораженности до 90% среди неиммунных контактов в семье<sup>5</sup>. Не получающие лечения пациенты могут распространять инфекцию в течение 3-х недель или более с момента начала типичных приступов кашля, хотя контагиозность быстро снижается после катарального периода. Не задокументировано хроническое носительство *B.pertussis*, а бессимптомное или легкое течение инфекции встречается редко, особенно среди более старших ранее вакцинированных лиц. Подростки и взрослые являются важными источниками распространения *B.pertussis* среди невакцинированных детей раннего младенческого возраста. Системный обзор источников инфекции в отношении детей в возрасте <6 месяцев продемонстрировал, что домашние контакты были источником *B.pertussis* в 74–96% случаев, когда источник инфекции был выявлен<sup>13</sup>. Суммарный анализ показывает, что из домашних источников в 39% (95%, CI: 33%–45%) были матери, в 16% (95%, CI: 12%–21%) были отцы и в 5% (95%, CI: 2%–10%) - бабушки и дедушки. Суммарные оценки не принимали во внимание расчет в отношении случаев инфицирования от братьев или сестер из-за более широкой гетерогенности, которая составляла от 16 до 43%. У 32–52% младенцев, заболевших коклюшем, источник инфекции выявить не удавалось.

### Возбудитель

*B.pertussis* – маленькая, требовательная к питательной среде грамотрицательная коккобактерия, которая инфицирует клетки мерцательного эпителия дыхательных путей человека. Иногда другие возбудители, особенно *B.parapertussis*, микоплазма, респираторный синцитиальный вирус (РСВ) или вирусы парагриппа<sup>14</sup>, могут вызвать заболевание, подобное коклюшу. В зависимости от условий окружающей среды может изменяться статус фенотипа видов *Bordetella*; они демонстрируют ряд факторов вирулентности, включая коклюшный токсин (РТ), филаментный гемагглютинин (FHA), пертактин (PRN), фимбрии (FIM) типа 2 и типа 3, аденилатциклазный токсин (АСТ), трахеальный цитотоксин (ТСТ) и липополисахарид. Патогенез коклюша достаточно ясен, FHA, PRN и FIM способствуют прикреплению к эпителиальным клеткам, а РТ, ТСТ и АСТ позволяют бактерии избегать воздействия иммунной системы хозяина и разрушать эпителиальные клетки. Данные демонстрируют, что штаммы *B.pertussis* эволюционируют со временем, и их изоляты, полученные до и после начала вакцинации, отличаются. Умеренные изменения были отмечены в нуклеотидной последовательности генома факторов вирулентности, таких как РТ, FIM и PRN, в циркулирующих штаммах. В настоящее время нет фактов, подтверждающих, что эффективность цК-вакцин снижается в связи с антигенным дрейфом и продолжающимся отбором наименее вакциночувствительных клонов<sup>15,16</sup>. Однако недавно в регионах, в которых применяется вакцина, содержащая бК-компонент, была выявлена циркуляция антигено-дефицитных изолятов, в большинстве из которых невыраженным вакцинным антигеном был PRN<sup>17</sup>. Эти изоляты показали лучшую пригодность (селективное преимущество) вакцинированных бК-вакциной мышей и людей<sup>18,19</sup>. В зависимости от пропорции подобных изолятов среди населения иммунитет при применении бК-вакцины может быть потенциально нарушен. Однако, несмотря на изменения со временем генетической конструкции циркулирующих штаммов *B.pertussis*, значительных изменений в эффективности бК-вакцин не задокументировано<sup>16,17,20</sup>.

К настоящему времени нет данных относительно снижения эффективности вакцин против различных аллельных вариантов *B.pertussis*. В странах, в которых недавно был отмечен рост числа случаев заболевания, стратегии целевой вакцинации позволили получить дополнительные данные относительно того, что этот рост не был связан с каким-либо снижением эффективности вакцины против циркулирующих в настоящее время штаммов<sup>12</sup>.

## Заболевание

После инкубационного периода, составляющего 9-10 дней (с амплитудой 6-20 дней), у заболевших развиваются катаральные симптомы, включая кашель. В течение 1-2 недель могут наблюдаться приступы кашля, заканчивающиеся классическим судорожным кашлем. В типичных случаях кашель, особенно сильный ночью, часто сопровождается рвотой<sup>21</sup>. У детей раннего младенческого возраста коклюш может первоначально проявляться в виде апноэ и цианоза, а не кашля, а у ранее иммунизированных подростков и взрослых единственным проявлением заболевания может быть стойкий кашель, не характерный для коклюша. Стадии выздоровления могут длиться до нескольких месяцев. Хотя большинство клинически выраженных случаев коклюша отмечается среди детей в возрасте 1-5 лет, тяжелые случаи заболевания и случаи смерти в странах с хорошо функционирующими программами вакцинации против коклюша регистрируются почти всегда в течение первых недель и месяцев жизни<sup>5</sup>. Среди детей более старшего возраста, подростков и взрослых коклюш часто не диагностируется из-за часто нетипично протекающего заболевания.

Основные осложнения коклюша у младенцев и детей делятся на 3 типа: легочные, неврологические (острая коклюшная энцефалопатия) и нарушения питания<sup>5</sup>. В промышленно развитых странах такое осложнение, как бронхопневмония, наблюдается у приблизительно 6% инфицированных детей; у детей младенческого возраста <6 месяцев уровень осложнений может быть в четыре раза выше<sup>21</sup>. В развивающихся странах средний показатель летальности (CFR) составляет, по оценкам, почти 4% среди детей младенческого возраста <1 и 1% среди детей в возрасте 1-4 лет<sup>22</sup>. В Сенегале, например, CFR среди детей в возрасте младше 5 лет составлял 2,8%<sup>23</sup>.

## Диагностика и лечение

Этиологическая диагностика основана на выделении *B.pertussis* из проб, взятых из носоглотки в течение катарального периода и начала пароксизмального периода. Традиционно бактериальная культура рассматривается в качестве золотого стандарта для лабораторного подтверждения<sup>24</sup>. Бактериальная культура требует избирательной питательной среды и, хотя она специфична и чувствительна у младенцев, она недостаточно чувствительна у подростков и взрослых. ПЦР более чувствительна и может проводиться с теми же биологическими пробами, что и для бактериологических исследований, хотя в зависимости от специфичности используемого праймера перекрестная реакция с другими *Bordetella* может произойти<sup>25</sup>. Реакция прямой иммунофлюоресценции на материале, полученном из носоглотки, больше проводить не рекомендуется, так как ее результаты часто могут быть ложноположительными или ложноотрицательными.

Серологическая диагностика может быть полезной, и обычно она основывается на выявлении значительного повышения концентрации специфических антител против РТ в парных пробах сыворотки, которые должны быть получены во время ранней катаральной стадии (сыворотка, полученная во время острой стадии) и через 1 месяц (сыворотка, полученная в период выздоровления). Высокая концентрация антител в сыворотке невакцинированных индивидуумов может свидетельствовать о недавно перенесенной инфекции. Во время первого года после вакцинации проведение серологического тестирования с использованием единичной пробы сыворотки проблематично, так как не позволяет отличить антитела, появившиеся в результате естественного инфицирования, от антител, появившихся в результате вакцинации. Однако после этого времени высокие титры антител против РТ в единичной сыворотке могут быть полезны в отношении диагностики заболевания.

Макролидные антибиотики, такие как эритромицин, могут предотвратить или ослабить клинические проявления коклюша, если они будут применяться во время инкубационного периода или на ранней катаральной стадии. При применении во время пароксизмальной фазы заболевания антимикробные препараты не изменяют клиническое течение, но могут элиминировать бактерии из носоглотки и таким образом снизить их передачу<sup>26</sup>.

## **Естественный приобретенный иммунитет**

После перенесенного коклюша антитела к РТ – единственному антигену, специфичному для *B.pertussis*, – обнаруживаются у 80–85% пациентов. Но ни тип, ни концентрация антител не коррелируют с клинической защитой, и на сегодняшний день клеточный иммунитет у людей не играет защитной роли. Естественная инфекция не вызывает длительной защиты от коклюша<sup>27</sup>. Повторное инфицирование с клиническими проявлениями может наблюдаться среди подростков и взрослых, такие случаи также регистрируются и среди детей. Продолжительность защиты, связанной с естественным иммунитетом или индуцированной вакцинацией, сложно определить. Поэтому сложно различить между собой продолжительность иммунитета, вызванного первичной естественной инфекцией, и иммунитета, индуцированного симптоматическим или бессимптомным реинфицированием. Хотя имеет место плацентарный переход антител в отношении коклюша, большинство младенцев, похоже, не защищено от клинического заболевания во время первых месяцев жизни, за исключением тех случаев, когда мать была недавно вакцинирована, скорее всего, из-за низкого и неадекватного уровня антител, переданных от матери. Восприимчивость младенцев раннего возраста к угрожающему жизни коклюшу хорошо задокументирована, с наибольшей заболеваемостью коклюшем в первые 6 месяцев жизни. Недавно проведенные исследования вакцинации матерей продемонстрировали ее эффективность в обеспечении защиты новорожденных младенцев, что дает возможность полагать о наличии защиты за счет образовавшихся антител<sup>28</sup>.

## **Вакцины против коклюша**

На протяжении нескольких десятилетий программы, использующие для иммунизации детей младенческого возраста вакцины против коклюша подтвержденного качества, были высокоэффективными в предотвращении тяжелого коклюша среди детей младенческого возраста в мире. Имеется два типа вакцин против коклюша: цельноклеточные вакцины (цК), основанные на убитых *B.pertussis*, и бесклеточные (бК) вакцины, основанные на одном или более высокоочищенных отдельных антигенах коклюша. Цельноклеточные вакцины были широко внедрены в индустриально развитых странах в середине 20-го века и включены в РПИ с 1974 года. Многие страны с высоким уровнем доходов населения заменили цК-вакцины на бК, начиная с 1981 года (Япония), имея в виду пониженную реактогенности этих вакцин. Различные производители используют разные штаммы *B.Pertussis* для производства вакцины, но «генеалогия» этих бактериальных штаммов не легко установить<sup>12</sup>. Кроме того, значительная разнородность проведенных исследований осложняет сравнение действенности и эффективности различных вакцин. Более 80 различных календарей прививок против коклюша используется в мире<sup>6</sup>. Вакцины против коклюша выпускаются в комбинации с другими антигенами, моновалентных вакцин нет.

## **Цельноклеточные вакцины против коклюша**

### **Характеристика вакцин, их содержание, дозировка, введение, хранение**

Для производства цК-вакцин используют культуры отобранных штаммов *B.pertussis*, которые затем были убиты посредством обычно нагревания или обработки формалином. Каждая партия вакцины проходит экстенсивное тестирование с целью оценки ее активности, токсичности, стерильности и бактериальной концентрации. Методы производства варьируют среди производителей, и поэтому цК-вакцины являются относительно разнородными. Роль в отношении эффективности вакцины различного количества биологически активного РТ, липополисахарида, ТСТ или АСТ не ясна. Все цК-вакцины выпускаются в комбинации с дифтерийным и столбнячным анатоксинами (АцКДС). Некоторые цК-вакцины выпускаются в комбинации с другими вакцинами, используемыми в рамках плановых прививок в младенческом возрасте, такими как вакцины против гемофильной инфекции типа b (Ниб) и гепатита В (ГепВ). Комбинации, включающие инактивированную полиомиелитную вакцину (ИПВ), находятся в процессе разработки. Все цК-вакцины содержат соли алюминия в качестве адьюванта, а некоторые содержат тиомерсал или феноксиэтанол, используемые в качестве консервантов в многодозовых расфасовках.

ВОЗ разработала ряд рекомендаций, касающихся качества (производства и выпуска серий), безопасности и действенности цК-вакцин<sup>29</sup>. Эти вакцины обычно не используются среди детей более старшего возраста в связи с их реактогенностью. Стандартная доза цК-вакцины составляет 0,5 мл;

она вводится внутримышечно в верхне-латеральную поверхность бедра младенцам и в дельтовидную мышцу при вакцинации лиц более старших возрастных групп.

Вакцина лицензирована для применения начиная с 6-недельного возраста, и производители рекомендуют введение 3 доз вакцины в рамках первичной серии с интервалом между дозами минимум в 4 недели. Некоторые производители также рекомендуют введение бустерной дозы. В рамках первичной серии вакцинации используются разные национальные календари прививок: в возрасте 6, 10 и 14 недель; в 2, 3 и 4 месяца; в 3, 4 и 5 месяцев; в 2, 4 и 6 месяцев. Сроки введения бустерных доз также варьируют. Вакцины, содержащие цК-компонент, не должны подвергаться замораживанию. Их следует хранить при температуре от 2 до 8°C.

### ***Иммуногенность, действенность и эффективность***

Иммунный ответ на цК-вакцины направлен против массива бактериальных антигенов. При применении разных цК-вакцин отмечается значительное различие в иммунном ответе на разные антигены. Данные по иммуногенности сложно интерпретировать и сравнивать в отношении цК-вакцин, а данные клинических испытаний показывали, что высокоэффективные цК-вакцины не обязательно индуцируют наиболее высокие титры антител. Не определена иммунологическая корреляция защиты от заболевания коклюшем, хотя считается, что наличие антител к РТ может играть роль в обеспечении защиты от тяжелого заболевания среди младенцев. Разные цК-вакцины могут иметь различный антигенный состав, а также методы производства и контроля, что может привести к вариациям относительно пост-вакцинального иммунного ответа. Опубликованные данные ограничены, и большинство имеющейся информации касается состава вакцин, которые более уже не применяются.

Ограниченные данные системного обзора<sup>30</sup> позволяют полагать, что краткосрочный иммунный ответ (от несколько недель до нескольких месяцев после вакцинации) повышается с увеличением числа доз и бывает сильнее при более продолжительных интервалах между вводимыми дозами первичной серии. По данным обсервационных исследований, более высокие титры антител отмечаются через 6-8 недель после введения 3-й дозы, если она вводится приблизительно через 6 месяцев после введения 2-й дозы, т.е. 2 первичные дозы плюс 1 бустерная доза (в соответствии с календарем 2+1), чем при ее введении через 1-2 месяца после введения 2-й дозы, т.е. 3 первичные дозы (в соответствии с 3-дозовым календарем), введенные с интервалом 4-8 недель.

Системный обзор<sup>31</sup> действенности и эффективности вакцины против коклюша включал 49 рандомизированных контролируемых испытаний и 3 когортных исследования; при этом использовалось определение ВОЗ клинического случая коклюша<sup>32</sup>. Суммарная действенность цК-вакцины против коклюша среди детей составила 78%, этот показатель значительно варьировал среди вакцин. Данных по непосредственной эффективности вакцин, используемых в настоящее время, пока нет. Действенность АцКДС-вакцин, по оценке, варьировала от 46 (RR, 0.54; 95%, ДИ: 0.46–0.63) до 92% (RR, 0.08; 95%, ДИ: 0.05–0.13). Рандомизированное испытание двойным слепым методом, проведенное в Сенегале, показало, что 3 дозы цК-вакцины продемонстрировали общую действенность в 55% против менее тяжелых форм коклюша (определяется, как заболевание в течение  $\geq 21$  дня с кашлем, подтвержденное бактериологически и серологически, или наличием контакта с бактериально подтвержденным случаем), в отличие от 96% при использовании более специфичного определения случая ВОЗ ( $\geq 21$  дня пароксизмального кашля, помимо тех же подтверждающих критериев)<sup>33</sup>. Это демонстрирует важность определения случая для оценки действенности вакцины.

Обновленный системный обзор<sup>30,34</sup> показывает, что трехдозовый календарь прививок младенцев цК-вакциной эффективен против коклюша в течение первых 5 лет жизни. Также отмечается постоянство, хотя имеются более ограниченные данные, демонстрирующие, что вакцинация младенцев в соответствии с календарем 2+1 (в возрасте 3, 5 и 10-13 месяцев) эффективна в течение первых 5 лет жизни. Имеющиеся данные, полученные при сравнении исследований, демонстрируют отсутствие отличий в эффективности при введении 3-х доз вакцины против коклюша с интервалами в 1 или 2 месяца. Имеются данные, только касающиеся вакцинации в соответствии с календарем 2+1 с интервалом между 1-й и 2-й дозами вакцины в 2 месяца.

Данные по эффективности имеются только в отношении календарей прививок, начинающихся в возрасте 2-3 месяцев. Очень мало известно об эффективности цК-вакцин в более старших возрастных группах, так как на момент проведения испытаний коклюш считался проблемой только детей младшего возраста. Помимо этого, реактогенность цК-вакцин считалась слишком высокой для планового их использования среди детей более старшего возраста, подростков и взрослых.

### **Бесклеточные коклюшные вакцины**

#### ***Характеристика вакцин, их содержание, дозировка, введение, хранение***

Первая бК-вакцина была разработана в Японии в 1981 году, после чего бК-вакцины стали доминирующим типом, используемым в индустриально развитых странах. Эти вакцины содержат один или более из перечисленных далее очищенных антигенов: РТ, FHA, PRN, и FIM типов 2 и 3. Вакцины отличаются не только по числу (1 [РТ только], 2 [РТ и FHA], 3 [РТ, FHA и PRN] или 5 [РТ, FHA, PRN, и FIM типов 2 и 3] компонентов) и концентрации антигенных компонентов, но также и по типу бактериального клона, использованного в производстве вакцины, методам очистки и детоксикации (глутаральдегид, формальдегид, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> или генетический метод), адьювантам и используемым консервантам, таким как тиомерсал и феноксиэтанол<sup>35</sup>. Количество коклюшного антигена, а также дифтерийного и столбнячного компонентов варьирует в разных продуктах, предназначенных для использования среди детей младшего возраста. Четкое влияние конкретных бК-антигенов на защиту не ясно.

ВОЗ был разработан ряд рекомендаций в отношении качества (для производства и выпуска серии), безопасности и действенности бК-вакцин<sup>35</sup>. Хотя бК-вакцины обычно применяются в комбинации с дифтерийным и столбнячным анатоксинами (АБКДС), комбинированные вакцины, содержащие бК-компонент, могут также включать другие вакцины, используемые в рамках плановой иммунизации в младенческом возрасте, такие как Hib, ГепВ и ИПВ. Вакцины, содержащие уменьшенные дозы столбнячного и дифтерийного анатоксинов, были также разработаны для использования в качестве бустерной вакцинации. Стандартная доза бК-вакцины составляет 0,5 мл; она вводится внутримышечно в передне-латеральную поверхность бедра детям в возрасте <12 месяцев и в дельтовидную мышцу лицам в более старшем возрасте.

Так же как и цК-вакцины, бК-вакцины лицензированы для использования начиная с 6-недельного возраста, и производители рекомендуют вводить 3 дозы в рамках первичной серии с интервалом не менее 4-х недель, а также введение 1 или 2-х бустерных доз. Имеет место значительное разнообразие относительно календаря первичной серии прививок. В некоторых странах используется календарь 2+1, а не трехдозовый, при этом вакцина вводится в 3, 5 и 12 месяцев или в 2, 4 и 11/12 месяцев. Вакцины, содержащие бК-компонент, не должны подвергаться замораживанию. Они должны храниться при температуре от 2 до 8°C.

#### ***Иммуногенность, действенность и эффективность***

По результатам рандомизированного контролируемого исследования, при котором проводилось сравнение 3-компонентной и 5-компонентной вакцины, содержащей бК-компонент, было сделано заключение, что действенность цК-вакцины и бК-вакцины была сходной в отношении бактериологически подтвержденного коклюша с минимум 21-дневным пароксизмальным кашлем: RR для 5-компонентной вакцины по сравнению с реципиентами цК-вакцины был 0.85 (95%, ДИ: 0.41–1.79) и RR для 3-компонентной вакцины был 1.38 (95%, ДИ: 0.71–2.69). В отношении случаев коклюша, бактериологически подтвержденных, RR для 5-компонентной вакцины по сравнению с реципиентами цК-вакцины был 1.4 (95%, ДИ: 0.78–2.52), а для 3-компонентной вакцины RR был 2.55 (95%, ДИ: 1.5–4.33)<sup>36</sup>.

При проведении исследования в Германии в отношении 4-компонентной бК-вакцины ее действенность в отношении типичного коклюша составила 83% (95%, ДИ: 76%–88%)<sup>37</sup>. При проведении исследования в Италии действенность в 84% (95%, ДИ: 76%–89%) и 84% (95%, ДИ: 76%–90%) в отношении типичного коклюша была зарегистрирована относительно 2-х разных 3-компонентных бК-вакцин, по сравнению с малоэффективной цК-вакциной<sup>38</sup>. При проведении большого исследования в отношении домашних контактов с первичными случаями в Германии

действенность вакцины составила 88.7% (95%, ДИ: 76.6%–94.6%) после первичной вакцинации 3-компонентной бК-вакциной (АбКДС)<sup>39</sup>. При проведении рандомизированного испытания двойным слепым методом в Сенегале<sup>33</sup> 2-компонентная АбКДС-вакцина сравнивалась с АцКДС-вакциной. Расчеты абсолютной действенности, полученные при проведении этого исследования случай-контроль показали, что бК-вакцина обеспечивает меньшую защиту по сравнению с цК-вакциной: 74% (95%, ДИ: 51%–86%) по сравнению с 92% (95%, ДИ: 81%–97%) при использовании определения случая ВОЗ, хотя различие не было статистически значимым. Продолжительность действенности различных вакцин будет обсуждаться далее.

Системный обзор 3-х больших двойных слепых рандомизированных контролируемых испытаний в отношении бК-вакцин<sup>40</sup> позволил сделать заключение, что мультикомпонентные бК-вакцины имеют более высокую защитную действенность в отношении типичного коклюша и коклюша легкого течения, чем 1- и 2-компонентные бК-вакцины. Точно так же системный обзор, в который было включено 49 рандомизированных контролируемых испытаний и 3 когортных исследования, позволил сделать заключение о том, что 1 и 2-компонентные бК-вакцины имеют более низкую абсолютную действенность по сравнению с вакцинами, содержащими  $\geq 3$  компонентов (67–70% действенность по сравнению с 80–84%)<sup>31</sup>. Однако при проведении обсервационных исследований в отношении эффективности вакцин, проведенных после длительного широкомасштабного применения лицензированных 2-компонентных бК-вакцин (первоначально в Швеции<sup>41</sup> и Японии<sup>42</sup>) и 1-компонентной бК-вакцины, используемой в рамках национальной программы иммунизации в Дании, было продемонстрировано, что все эти бК-вакцины обладают высокой эффективностью в предотвращении коклюша, независимо от содержания конкретного антигена. Таким образом, следует с осторожностью интерпретировать факт более высокой действенности мультикомпонентных вакцин по сравнению с 1- и 2-компонентными вакцинами, использованными при проведении рандомизированных клинических испытаний.

Исследования, проведенные на сегодняшний день, показывают, что бК-вакцины более эффективны, чем малоэффективные цК-вакцины (цК-вакцины, показавшие субоптимальную эффективность, более не используются), но они могут быть менее эффективны, чем высокоэффективные цК-вакцины<sup>43</sup>. Хотя некоторые системные обзоры продемонстрировали преимущество мультикомпонентных бК-вакцин по сравнению с 1- или 2-компонентными бК-вакцинами, учитывая опыт применения вакцин в странах<sup>12,40</sup>, имеющиеся данные недостаточны для подтверждения значительной разницы в эффективности бК-вакцин, содержащих разное число компонентов. Эти данные в отношении эффективности относятся к сравнительно короткому периоду наблюдения.

Опыт, накопленный в Соединенном Королевстве, дает возможность полагать, что более низкая иммуногенность антигена гемофильной палочки b фосфата полирибосиврибитола в комбинации АбКДС+Нib может иметь клиническое значение при сравнении с комбинированной АцКДС–Нib-вакциной, если календарь прививок не предусматривает введение бустерной дозы в течение второго года жизни<sup>44</sup>.

На основании проведенного недавно системного обзора<sup>45</sup> был сделан вывод, что: (i) при вакцинации в соответствии с календарем для бК-вакцины 2+1 клиническая защита и титры антител в течение первого года жизни значительно ниже, чем при использовании трехдозового календаря, до тех пор, пока не будет введена 3-я доза; (ii) календарь прививок 2+1 обеспечивает лучшую клиническую защиту, чем трехдозовый календарь после введения 3-ей дозы; (iii) возраст при введении первой дозы и продолжительность интервалов при использовании трехдозового календаря не оказывают значительного влияния на иммуногенность, и (iv) время введения бустерной дозы в возрасте от 15 до 18 месяцев (после 3-х доз первичной серии) не имеет, вероятно, серологического влияния.

### ***Эффективность при неполном использовании календарей прививок в отношении цК или бК-вакцин***

Обсервационные исследования последовательно демонстрируют около 50% защиты от тяжелого коклюша среди младенцев после введения одной дозы либо цК, либо бК-вакцины, и не менее 80% защиты при введении 2-х доз вакцины. Однако, поскольку данные убедительны относительно того,



что с введением каждой дополнительной дозы степень защиты возрастает, важно для получения полной защиты от заболевания в результате вакцинации провести полную первичную серию прививок<sup>12,33,46,47,48,49,50,51</sup>. Также было показано, что последующее ведение бустерных доз позволяет продлить продолжительность защиты от коклюша.

### ***Сравнение эффективности вакцин, содержащих цК и бК-компоненты***

Возрождение коклюша было зарегистрировано в некоторых странах через несколько лет после их перехода от применения цК к бК-вакцине (Австралия, Португалия, Соединенное Королевство, США). В Соединенном Королевстве и Португалии наблюдался рост заболеваемости коклюшем среди незащищенных младенцев, включая тех, которые были еще слишком малы для того, чтобы быть вакцинированными<sup>12</sup>. В странах, в которых было зарегистрировано возрождение коклюша, использовались разные календари прививок, которые также со временем менялись как до, так и после перехода к использованию бК-вакцины.

Недавно проведенные в Австралии, Англии и Уэльсе и США исследования по математическому моделированию, а также данные в отношении модели на животных (бабуины), у которых воспроизводится коклюш, как у человека, поддержали гипотезу о том, что переход от цК к бК-вакцинам может быть ассоциирован с возрождением заболевания. При моделировании на бабуинах изучаемые бК-вакцины защищали от заболевания, но имели ограниченное влияние на инфицирование или передачу коклюша другим животным, в то время как вакцины АцКДС были эффективны в отношении как предотвращения, так и передачи заболевания<sup>52</sup>. Вероятно, что у людей, так же как и у не человекообразных приматов, бессимптомно или легко протекающая инфекция среди лиц, вакцинированных АБКДС, может привести к передаче *V.pertussis* окружающим и стать причиной возникновения вспышки коклюша. Другим примечательным результатом исследования, проведенного на бабуинах, стало определение роли Th1 и Th17 клеток в формировании иммунного ответа на естественное инфицирование и на введение вакцины АцКДС. Модель позволила полагать, что ответная реакция клеток памяти Th1 и Th17 необходима для выработки стерилизующего местного иммунитета<sup>53</sup>. У бабуинов бК-вакцины индуцировали более высокий ответ в виде Th2-клеток, но более низкий в виде Th1 и Th17-клеток и были менее эффективны в отношении выведения из организма возбудителя коклюша, а также в отношении предотвращения передачи инфекции. Необходимо проведение соответствующих исследований среди людей.

Хотя найденные причины возрождения коклюша оказались сложными и варьируют по странам, короткий период защиты и, возможно, более слабое влияние бК-вакцин на инфицирование и передачу инфекции, скорее всего, играет критическую роль<sup>3,12,54,55</sup>.

### ***Продолжительность защиты и необходимость во введении бустерных доз среди детей***

Обсервационное исследование уровня пораженности коклюшем среди местного населения в Соединенном Королевстве в рамках медицины общей практики показало, что эффективность цК-вакцин упала со 100% в первый год после проведения первичной серии вакцинации до 84% в 4-й год, 52% в 5-й и 46% в 6-й год после прививок<sup>56</sup>.

Имеются ограниченные данные относительно продолжительности клинической защиты, вызываемой цК-вакциной. Однако имеются убедительные данные о снижении эффективности вакцины со временем. Продолжительность иммунитета, приобретенного в результате получения 3-х прививок первичной серии цК-вакцины, варьирует, по оценкам, от 4 до 12 лет<sup>57</sup>. В отношении используемых в настоящее время вакцин проведенный в 2014 году системный обзор показал, что после проведения первичной серии вакцинации ежегодная потеря защиты составляет максимум 13% и минимум 2%<sup>6,34</sup>. Большое исследование, проведенное в Италии в отношении 2-х бК-вакцин через 6 лет после завершения первичной серии иммунизации детей (вакцинация проводилась в соответствии с календарем 2, 4 и 6 месяцев), показало защитную действенность в 76 и 85% соответственно при исследовании 2-х клинических определений коклюша различной специфичности<sup>58</sup>. В Швеции 2-дозовая первичная серия вакцинации с бустерной дозой в возрасте 12 месяцев обеспечила защиту от коклюша примерно на 5 лет<sup>41</sup>.

Точный уровень снижения эффективности вакцины и механизм, по которому он происходит, не известен. Факторами этого феномена могут быть снижение уровня антител или прогрессивное приобретение естественного иммунитета невакцинированным населением, или оба этих фактора. В настоящее время появляется все больше данных о том, что защита после введения бустерных доз БК-вакцины ослабевает быстрее среди индивидуумов, которым во время первичной серии вводилась БК, а не цК-вакцина<sup>57,59</sup>. Эпидемиологические данные демонстрируют ослабление иммунитета среди детей школьного возраста, подростков и молодых взрослых, получивших БК-вакцину<sup>34,60</sup>. Продолжающийся в США пассивный эпиднадзор продемонстрировал повышение заболеваемости коклюшем среди детей в возрасте 7-10 лет, которые были вакцинированы 5-ю дозами БК-вакцины. В 2010 году в Калифорнии, штате с высоким уровнем охвата прививками среди детей, было зарегистрировано наибольшее число случаев коклюша за последние 52 года. Уровень заболеваемости среди младенцев в возрасте <6 месяцев составил 168 случаев/100 000, а среди детей в возрасте от 7 до 9 лет – 28 случаев/100 000 и среди подростков в возрасте 10-18 лет - 21 случай/100 000<sup>61</sup>. Эти данные позволяют полагать, что вакцины, содержащие БК-компонент, использовались в условиях низкой заболеваемости, а введение 3-дозовой первичной серии с бустерной дозой на втором году жизни, может быть, обеспечивает недостаточную защиту детям в возрасте >6 лет; таким образом, следует вводить еще одну дополнительную бустерную дозу вакцины во время поступления ребенка в школу. Имеющиеся данные также дают возможность полагать, что после введения повторной бустерной дозы ослабление иммунитета происходит быстрее. В противоположность этому цК-вакцина, использованная в качестве хотя бы первой дозы, обеспечивает более продолжительную защиту независимо от того, какая вакцина использовалась в последующем<sup>57</sup>.

### **Безопасность вакцины**

Вакцинация с применением цК-вакцины часто ассоциируется с незначительными местными и системными побочными проявлениями (1 на 2-10 вакцинаций), такими как покраснение и припухлость, уплотнение в месте укола, лихорадка и возбуждение. Длительный плач и фебрильные судороги встречаются нечасто (<1 на 100 вакцинаций); гипнотические – гипореактивные эпизоды также наблюдаются редко (<1 на 1000–2000 вакцинаций)<sup>62</sup>. Среди разных цК-вакцин могут наблюдаться значительные различия в реактогенности. Имеются ограниченные данные о том, что реактогенность после введения 3-й дозы вакцины выше у детей при использовании календаря прививок 2+1 по сравнению с трехдозовым календарем<sup>34</sup>. Поскольку частота местных реакций имеет тенденцию возрастать с возрастом и с числом инъекций, использование цК-вакцин не рекомендуется для детей в возрасте  $\geq 7$  лет, подростков и взрослых. Для сокращения реактогенности бустерных доз среди подростков и взрослых были созданы БК-вакцины, содержащие пониженные концентрации антигенов.

Частота возникновения побочных проявлений после первичной серии прививок БК-вакциной не отличается от группы плацебо, независимо от числа включенных в вакцину компонентов. Однако после первичной серии уровень и тяжесть местных реакций имеют тенденцию к росту с каждой последующей дозой АбКДС. Преходящая легкая и безболезненная отечность, иногда распространяющаяся на всю конечность, наблюдается у 2-6% детей, получивших бустерную дозу АбКДС. Подобная отечность редко ассоциируется с введением некоторых других вакцин, применяемых в детском возрасте. Отечность всегда проходит самостоятельно и без последствий<sup>63</sup>. При проведении сравнительного исследования цК и БК-вакцин преимущества БК-вакцин существенно сокращались при введении вакцины в соответствии с календарем 2/3/4 месяца в связи с более низкой реактогенностью АцКДС-вакцины при ее введении в более раннем возрасте<sup>64</sup>.

Была развернута значительная полемика относительно того, что цК-вакцины могут стать причиной возникновения долгосрочных неврологических проблем. В 1976 году в рамках проводимого в Соединенном Королевстве Национального исследования по детской энцефалопатии было сделано предположение, что АцКДС в редких случаях может быть причиной возникновения энцефалопатии у детей, которые ранее не имели неврологических отклонений. Это предположение не получило подтверждения при проведении последующего исследования, в котором использовались данные оригинального исследования<sup>65, 66</sup> или последующих исследований<sup>67, 68</sup>. Несмотря на проведенный повторный анализ, который продемонстрировал, что в действительности не было связи между

вакцинацией против коклюша и энцефалопатией, их продолжали связывать в течение многих лет, включая информацию в учебниках по педиатрии, которые не обновлялись. Новые более уточненные диагностические методы позволили выявить значительное число альтернативных причин, включая синдром Дравета<sup>69</sup>, являющихся причиной возникновения практически всех неврологических нарушений, которые после вакцинации ошибочно ассоциировались с ней.

Ни одна из комбинированных вакцин не вызывала какие-либо побочные проявления, которые бы не наблюдались при введении индивидуальных компонентов. В 2012 году в обзоре Cochrane было установлено, что применение обеих комбинированных вакцин - АбКДС-ГепВ-Ніb и АцКДС-ГепВ-Ніb - по сравнению с применением отдельных вакцин не приводит к повышению частоты серьезных побочных проявлений (RR 0.94; 95%, ДИ: 0.58–1.53), но вызывает несколько чаще незначительные реакции, такие как покраснение (RR 1.09; 95%, ДИ: 1.01–1.18) и боль (RR 1.09; 95%, ДИ: 1.02–1.16)<sup>70</sup>.

Противопоказаний к применению цК или бК-вакцин нет, кроме редких анафилактических реакций после введения этих вакцин прежде.

### **Взаимозаменяемость вакцин**

В принципе, во время проведения первичной вакцинации следует использовать тот же тип цК или бК-содержащих вакцин. Однако имеющиеся ограниченные данные не дают право полагать, что замена вакцины, содержащей цК, на другую вакцину цК, вакцины, содержащей бК, на другую вакцину бК или замена бК-вакцины на цК-вакцину оказывает какое-либо влияние на безопасность или иммуногенность. Поэтому, если предыдущий тип введенной вакцины неизвестен или недоступен, любая цК или бК-вакцина может использоваться для последующей вакцинации, в зависимости от того, какая из них имеется в наличии.

### **Одновременное введение вакцин**

В целом, одновременное введение инактивированных вакцин приемлемо. Данные относительно одновременного введения первых 3-х доз АбКДС или АцКДС с другими детскими вакцинами, такими как ПКВ, ИПВ и ОПВ и коревая, КК и КПК, конъюгированная менингококковая, ротавирусная, Ніb вакцины и вакцина против ветряной оспы, указывают на отсутствие интерференции в отношении ответа на любой из этих антигенов или в отношении иммунного ответа на антигены коклюша как во время их введения в рамках первичной серии, так и при введении бустерных доз<sup>71,72</sup>.

При проведении большинства исследований было обнаружено, что множественные одновременные вакцинации ассоциировались только с несколько более тяжелыми побочными проявлениями, чем при отдельном использовании более реактогенной вакцины. С другой стороны, вакцины, которые содержат множество антигенов, ограничивают число побочных проявлений за счет сокращения числа инъекций. Нет данных, подтверждающих, что одновременное введение вакцины против коклюша с другими вакцинами снижает защитную действенность вакцинации против коклюша, однако иногда в таких ситуациях отмечалось снижение иммуногенности вакцины против коклюша<sup>73</sup>.

### **Дополнительные стратегии для предотвращения ранней младенческой смертности**

#### ***Бустерные дозы для подростков и взрослых***

В некоторых странах, включая Австралию, Канаду, Францию, Германию и США, подросткам и взрослым вводится бустерная доза бК-вакцины в комбинации со столбнячным анатоксином и уменьшенным содержанием дифтерийного анатоксина (АбКДС-М). Хотя эти программы (в отличие от программ вакцинации беременных женщин) оказывают влияние непосредственно на целевые группы населения, пока нет существенных данных, подтверждающих, что они оказывают значительное влияние на тяжелый коклюш у младенцев; возможно, их влияние ограничено из-за более быстрого ослабления иммунитета, наблюдаемого после вакцинации с применением бК-вакцин, соотносительно продолжительности иммунитета после вакцинации с применением цК-вакцин<sup>57</sup>.

### ***Иммунизация новорожденных младенцев***

С учетом данных, демонстрирующих защиту против тяжелых форм коклюша у младенцев человека и бабуинов после введения одной дозы вакцины, иммунизация младенцев при рождении рассматривается как потенциально заслуживающая внимания стратегия. Однако эта стратегия не может быть рекомендована в настоящее время, так как нет достаточных данных по безопасности применения вакцины среди новорожденных младенцев, и на сегодня нет моновалентной бК-вакцины (не комбинированной с другими антигенами). Введение дополнительной дозы АбКДС при рождении ассоциируется со значительно более низкой ответной реакцией на дифтерийный анатоксин и на 3-4 антигена коклюша по сравнению с контрольной группой<sup>74</sup>, в то время как вводимая при рождении моновалентная бК-вакцина нет<sup>75</sup>.

### ***Иммунизация против коклюша при беременности***

Некоторые страны (например, Аргентина, Израиль, Новая Зеландия, Соединенное Королевство, США) внедрили вакцинацию АбКДС-М во время беременности с целью предотвращения смертности среди младенцев, которые еще слишком малы для вакцинирования. Недавно полученные данные убедительно указывают, что иммунизация матерей вакцинами, содержащими бК-компонент, во время третьего триместра беременности безопасна<sup>76</sup> и высокоэффективна для обеспечения защиты младенцев от коклюша и может иметь высокое влияние на заболеваемость и смертность младенцев, которые слишком малы для вакцинирования. Этот вывод не относится к цК-вакцинам, учитывая отсутствие данных по иммуногенности и эффективности этих вакцин среди беременных женщин и озабоченность в отношении потенциально большей реактогенности вакцины у взрослых. Модель коклюша на бабуинах также демонстрирует, что материнская вакцинация обеспечивает защиту младенцев<sup>77</sup>.

Опыт вакцинации беременных женщин в Соединенном Королевстве демонстрирует ее большое влияние на смертность, вызываемую коклюшем<sup>28</sup>. Этот результат, вероятно, в первую очередь связан с защитой, непосредственно обеспечиваемой передачей материнских антител<sup>78</sup>, и частично с пониженным риском передачи коклюша среди женщин в пренатальном периоде. Эффективность материнской вакцинации за  $\geq 7$  дней до рождения была 91% (95%, ДИ: 84%–95%); эта оценка проведена методом скрининга, при этом выверенный уровень эффективности вакцины при проведении ассоциированного исследования случай-контроль составил 93% (95%, ДИ: 81%–97%).

Данные, полученные из Канады, Соединенного Королевства и США, показывают некоторое снижение реакции младенцев вакцинированных матерей в виде антител на антигены коклюша, дифтерии, конъюгат менингококка С и некоторые серотипы пневмококка, в то же время некоторое повышение иммунного ответа на другие антигены также наблюдалось, например, на Hib и столбняк<sup>79,80</sup>. Клиническая значимость этих результатов пока не ясна, но в настоящее время нет данных о повышении риска возникновения коклюша среди младенцев в возрасте 3-11 месяцев в Соединенном Королевстве. Рассматриваемые данные касаются использования во время беременности только бК-вакцин, и данные по иммуногенности ограничиваются младенцами, вакцинированными бК-вакцинами. Поэтому выводы относительно иммунизации матерей не могут быть экстраполированы на младенцев, вакцинируемых цК-вакцинами при отсутствии дополнительных данных по иммуногенности и безопасности.

Ценность этой стратегии требует проведения дальнейшего исследования среди женщин, которые получили бК-вакцины в детском возрасте, а также проведения оценки в странах с уровнем доходов населения ниже среднего (СДНС), в которых используются календари ранней ускоренной вакцинации с применением комбинированных вакцин, содержащих цК-компонент.

### ***Стратегия «кокона»***

Стратегия «кокона» – это стратегия защиты младенцев, которые слишком малы для вакцинирования, путем снижения риска инфицирования за счет организации вакцинации их близких контактов, которые, скорее всего, могут быть источником инфекции. Стратегия «кокона» рекомендована к использованию в определенных индустриально развитых странах, включая Австралию, Францию, Германию и США, с начала 2000-ных годов; недавно она была рекомендована в Чили и Коста-Рике.

В Чили (неопубликованные данные), по оценкам, стратегия «коккона» позволила предотвратить 84% случаев смерти от коклюша среди младенцев в возрасте <6 месяцев в тех регионах, где эта стратегия применялась<sup>12</sup>, но в других странах влияние этой стратегии было ниже или отсутствовало. В Новом Южном Уэльсе, Австралия, риск возникновения коклюша среди младенцев был сокращен до 51% (95%, ДИ: 10%–73%) при условии вакцинации обоих родителей<sup>81</sup>. В США изучение результатов неонатальной программы по реализации стратегии «коккона» не показало положительного эффекта<sup>82</sup>.

Стратегия «коккона» может оказывать влияние на профилактику заболевания в некоторых условиях, если своевременный высокий охват прививками может быть достигнут. Однако общее влияние и экономическая эффективность, вероятно, будут значительно ниже, чем при материнской иммунизации, которая требует введения только одной дозы, в то время как стратегия «коккона» требуется, как минимум, множественных доз вакцины для родителей и членов семьи. Реализация эффективной стратегии «коккона» с обеспечением высокого уровня охвата прививками оказалась проблематичной в нескольких странах.

### ***Вакцинация медицинских работников***

Несколько исследований показали, что медицинские работники (МР) имеют повышенный риск заражения коклюшем, и что передача инфекции в медицинских учреждениях является значительным риском в отношении инфицирования младенцев и индивидуумов с ослабленным иммунитетом<sup>83</sup>. Во многих странах вакцинация МР вакцинами БК рекомендуется и является обязательной в некоторых странах для минимизации потенциального воздействия на пациентов инфекционных агентов, что соответствует требованиям их законодательств. Это требование может распространяться либо на всех МР, либо на специальные группы МР, которые, вероятно, имеют более интенсивные контакты с беременными женщинами, новорожденными и младенцами.

Пока нет опубликованных данных относительно защитного эффекта БК-вакцинации МР в отношении передачи коклюша новорожденным и/или младенцам. Неясно, в какой степени вакцинация БК-вакциной предотвращает передачу инфекции в медицинских учреждениях, а также не задокументирована передача инфекции от медработников, которые получили АБКДС-М в течение предыдущих 3 лет. Поэтому вакцинация МР считается только частично эффективной в предотвращении нозокомиального распространения инфекции.

### **Экономическая эффективность**

Было опубликовано несколько результатов исследований по изучению экономической эффективности иммунизации против коклюша в индустриально развитых странах, но данных из развивающихся стран нет. В 1990 году была проведена экономическая оценка плановой вакцинации с применением БК-вакцины в Италии с использованием математической модели<sup>84</sup>. Повышение охвата вакцинацией >50% принесло пользу здоровью населения при минимальных чистых затратах, а охват на уровне 90% позволил получить прямую экономию в размере 42 доллара США на каждого вакцинированного. Общая чистая экономия при реализации этой стратегии составила бы более 100 долларов США на каждого дополнительно вакцинированного.

В Соединенном Королевстве было проведено исследование по прогнозированию влияния на здоровье и экономику введения дополнительной бустерной дозы вакцины против коклюша перед поступлением в школу; по данным этого исследования, прогнозируется снижение заболеваемости и смертности в более младших возрастных группах до 40–100%, при вероятных затратах на полученный год жизни <£10 000<sup>85</sup>.

Следует отметить, что большие затраты на разработку и производство БК-вакцин приведут к повышению цены за дозу вакцины, которая стоит значительно дороже, чем ЦК-вакцины.

Недавно проведенные исследования по экономической эффективности были сконцентрированы на дополнительных стратегиях, дополняющих программы плановой вакцинации детей младенческого возраста. Анализ экономической эффективности ограничен из-за недостатка данных, т.е. неизвестного объема недоучета, отсутствия информации о стоимости и тяжести неучтенных и не

диагностированных случаев, ограниченной информации о смертности, а также гетерогенности используемых методов. Поэтому результаты таких анализов зачастую непоследовательны и противоречивы. В 2014 году был проведен системный обзор в нескольких странах с высоким уровнем доходов населения с целью оценки экономической эффективности вакцинации беременных женщин, лиц, ухаживающих за ребенком (стратегия «кокона»), взрослых и подростков, и медицинских работников в отношении сокращения заболеваемости и смертности, вызванной коклюшем среди детей в возрасте <1 года. Он показал, что вакцинация беременных женщин была наиболее экономически эффективной стратегией и более эффективной, чем стратегия «кокона»<sup>86</sup>. Эти результаты не обязательно касаются СДНС.

## **Позиция ВОЗ**

Основной целью вакцинации против коклюша является снижение риска возникновения тяжелых случаев коклюша среди младенцев и детей младшего возраста в связи с высокой заболеваемостью и смертностью, вызываемой заболеванием в этой возрастной группе. Против коклюша должны быть вакцинированы все дети в мире, включая и ВИЧ-позитивных детей. Каждая страна должна стремиться к достижению ранней и своевременной вакцинации, начиная с 6-недельного возраста и не позднее 8-недельного возраста, и поддерживать высокий охват ( $\geq 90\%$ ) минимум 3-мя дозами вакцины против коклюша гарантированного качества на всех уровнях (национальном и субнациональном). Это позволит обеспечить защиту высокого уровня среди детей в возрасте до 5 лет. Любое снижение общего охвата прививками может привести к росту числа случаев коклюша.

## **Выбор вакцин**

Защита против тяжелых случаев коклюша в младенчестве или раннем детстве может быть получена после первичной серии вакцинации с применением либо цК, либо бК-вакцин<sup>87</sup>.

Хотя местная и системная реактогенность чаще ассоциируется с вакцинами, содержащими цК-компонент, обе вакцины, содержащие как бК, так и цК-компонент, имеют прекрасные характеристики по безопасности<sup>88</sup>. Реактогенность цК-вакцин значительно снижается при введении ее в соответствии с календарями, предусматривающими ранние сроки с короткими интервалами между дозами. Имеющиеся данные указывают, что лицензированные бК и цК-вакцины имеют эквивалентные показатели первичной эффективности в предотвращении заболевания в течение первого года жизни, но наблюдается более быстрое ослабление иммунитета и, возможно, снижение влияния на передачу при применении бК-вакцин в отличие от цК-вакцин.

При рассмотрении перехода от цК к бК-вакцине для проведения первичной серии вакцинации следует принимать во внимание общие цели национальной программы иммунизации. Смертность, связанная с заболеванием в течение первого года жизни, может быть значительно сокращена путем проведения первичной серии вакцинации с использованием либо цК, либо бК-вакцин, в то время как реактивирование защиты против симптоматического коклюша детей более старшего возраста или взрослых требует периодического введения бустерных доз менее реактогенных бК-вакцин. Национальные программы, использующие в настоящее время цК-вакцины, должны продолжать их использовать для первичной вакцинации<sup>89</sup>. Данные эпиднадзора и моделирования позволяют полагать, что использование бК-вакцин может привести к возрождению коклюша через несколько лет, и подобное возрождение может также привести к увеличению риска возникновения смертельного исхода среди детей, слишком маленьких для вакцинации. Сложно предугадать масштабы и сроки этого возрождения, принимая во внимание многие факторы, оказывающие влияние на этот процесс, такие как охват прививками, естественный иммунитет, тип вакцины и календари прививок, оценку которых необходимо продолжать. Переход от цК-вакцин к бК-вакцинам для проведения первичной вакцинации младенцев следует рассматривать только при гарантии включения в национальный календарь дополнительной периодической бустерной или материнской вакцинации; это имеет значительные финансовые последствия в силу более высокой стоимости бК-вакцин и необходимости введения большего числа доз. Более того, введение дополнительных доз может быть недостаточным для предотвращения возрождения коклюша.

Национальные программы иммунизации, использующие бК-вакцину, могут продолжать ее использовать, но они должны принять во внимание необходимость введения дополнительных бустерных доз и реализацию стратегий, направленных на предотвращение ранней детской смертности, таких как организация материнской вакцинации в случае возрождения коклюша.

### **Первичная вакцинация детей и бустерные дозы**

ВОЗ рекомендует проведение первичной 3-дозовой серии, при которой первая доза вводится в возрасте 6 недель, а последующие дозы вводятся с интервалом в 4-8 недель, в возрасте 10-14 недель и 14-18 недель. Введение последней дозы первичной серии в идеале должно быть завершено к 6-месячному возрасту; тем, кто не завершил первичную серию вовремя, вакцина может быть введена позднее шестимесячного возраста в любом возрасте и при самой первой возможности. Все младенцы, включая ВИЧ-позитивных, должны быть вакцинированы против коклюша.

Календари первичной вакцинации могут быть скорректированы с учетом перечисленных выше ограничений, что позволит программам иммунизации адаптировать свои календари прививок с учетом местной эпидемиологии, задач программы иммунизации и любых других программных аспектов. Внесение изменений в календари первичной иммунизации вызывает трудности, потенциально затратно и может иметь определенные последствия относительно одновременного введения разных антигенов. Любые изменения календаря и стратегии и любые соображения по переходу от 3-дозовой первичной вакцинации к календарю 2+1 при вакцинации против коклюша должны опираться на данные, рассмотрение существующей местной эпидемиологической ситуации и потенциального влияния на коклюш и Нib в контексте достижения охвата прививками в различных возрастных группах и своевременности этой вакцинации. Устойчивая действенность вакцины наблюдается в течение первого года жизни при проведении первичной серии из 3-х доз и отсутствии признаков раннего ослабления иммунитета, что может иначе благоприятствовать введению последней дозы в возрасте 9 месяцев. Хотя некоторая защита возникает после введения 1-й или 2-х доз вакцины, имеется дополнительная польза от 3-ей дозы. Задержка введения 3-ей дозы до 9-месячного возраста может подвергнуть риску завершение полного курса вакцинации и может снизить общую защиту от тяжелого заболевания в течение первого года жизни. Национальные программы, использующие альтернативные календари при адекватном эпиднадзоре, должны продолжать использовать эти календари вакцинации и продолжать проводить мониторинг тенденций, связанных с данным заболеванием.

Продолжительность защиты после первичной серии вакцинации в значительной степени зависит от таких факторов, как местные эпидемиологические условия, календарь прививок и выбор вакцины. Поэтому рекомендуется введение бустерной дозы детям в возрасте 1-6 лет, предпочтительно в течение 2-ого года жизни (через  $\geq 6$  месяцев после введения последней дозы первичной серии), если только нет других соображений, основанных на местных эпидемиологических условиях; контакты также должны использоваться с целью наверстать пропущенные дозы других вакцин. Этот календарь должен обеспечить защиту, как минимум, на 6 лет в странах, использующих цК-вакцины. В странах, использующих бК-вакцины, защита может заметно уменьшаться до достижения детьми 6-летнего возраста.

Детям, серия вакцинации которых была прервана, должны возобновить серию вакцинации без повторения предыдущих доз. Дети в возрасте от 1 до 7 лет, ранее не вакцинированные против коклюша, должны получить 3 дозы вакцины.

### **Бустерные дозы вакцины против коклюша для подростков и взрослых**

Только бК-вакцины должны использоваться для вакцинации лиц в возрасте 7 лет и старше. Хотя введение бустерной дозы в подростковом возрасте продемонстрировало снижение числа заболеваний среди подростков, в общем эта мера не рекомендуется в качестве меры по борьбе с коклюшем среди младенцев. Решение о внедрении бустерной вакцинации подростков и/или взрослых должно приниматься только после тщательной оценки местной эпидемиологической ситуации, оценки влияния подростков, как потенциального источника инфекции для младенцев, и выбора подростков и/или взрослых в качестве целевой группы для вакцинации. Решение относительно таких программ должно основываться на данных о заболеваемости и экономической эффективности. Внедрение

вакцинации подростков и взрослых предполагает наличие высокого уровня охвата плановой иммунизацией младенцев.

### **Вакцинация беременных женщин и контактных лиц в домохозяйстве**

Вакцинация беременных женщин, скорее всего, является экономически эффективной дополнительной стратегией, направленной на предотвращение заболевания среди младенцев, слишком маленьких для вакцинирования, и, похоже, более эффективной и предпочтительной по сравнению со стратегией «кокона». Национальные программы могут рассматривать вакцинацию беременных женщин 1 дозой АбКДС-М вакцины (во 2-м или 3-м триместре и предпочтительно минимум за 15 дней до окончания беременности) в качестве стратегии, осуществляемой дополнительно к плановой вакцинации младенцев против коклюша в странах или условиях с высокой или увеличивающейся заболеваемостью/смертностью среди младенцев. Стратегия «кокона» может оказывать влияние на предотвращение заболевания в некоторых условиях, если высокий уровень охвата прививками может быть достигнут своевременно.

### **Вакцинация медицинских работников**

Когда страна реализует программу вакцинации против коклюша среди взрослых, медицинские работники должны стать приоритетной группой для получения вакцины против коклюша. Хотя пока нет данных, подтверждающих эффективность вакцинации медработников, как стратегии по предотвращению заражения и передачи коклюша, а продолжительность защиты не ясна, вакцинация медработников может быть использована в качестве стратегии, которая поможет предотвратить нозокомиальную передачу инфекции младенцам внутри медицинских учреждений, если может быть достигнут высокий охват вакцинацией. Приоритетными группами для вакцинации против коклюша могут быть группы лиц, непосредственно контактирующие с беременными женщинами и младенцами, такие как сотрудники родильных отделений или лица, ухаживающие за новорожденными и младенцами. Необходимо будет оценить влияние вакцинации с применением БК-вакцины и пересмотреть эту рекомендацию с учетом полученных результатов.

### **Взаимозаменяемость вакцин и комбинаций вакцин**

Хотя данные по взаимозаменяемости вакцин против коклюша ограничены, ВОЗ пришла к выводу, что замена ЦК-вакцин на БК, а также внутри типов этих вакцин, скорее всего, не повлечет изменения их безопасности или иммуногенности этих вакцин. Необходимо осуществлять эпиднадзор в странах, внедряющих комбинированные вакцины, особенно когда используются комбинации, содержащие БК.

### **Одновременное введение вакцин**

Данные относительно одновременного введения первых трех доз АбКДС или АцКДС-вакцин с другими детскими вакцинами указывают на отсутствие интерференции в отношении иммунного ответа на любой из этих антигенов как при введении их в рамках первичной серии, так и при введении бустерных доз. Все вакцины, соответствующие возрасту и прививочному статусу ребенка, должны вводиться одновременно. Имеющиеся данные особенно поддерживают одновременное введение ИПВ, пентавалентной и конъюгированной пневмококковой вакцин во время одного визита. Когда 2 инъекции делаются в одно и то же время, то их можно делать в разные конечности. Когда делаются 3 инъекции, 2 из них делаются в одну конечность, а 3-я - в другую. Инъекции, вводимые в одну конечность, должны делаться на достаточном расстоянии друг от друга для дифференциации местных реакций; обычно расстояние между двумя инъекциями, вводимыми в одну конечность, составляет 2,5 см.

### **Эпиднадзор**

Следует повсеместно проводить тщательный эпиднадзор за коклюшем, особенно лабораторно подтвержденными случаями, с целью осуществления мониторинга бремени болезни и влияния иммунизации. Расследование вспышек может также предоставить ценную информацию и поэтому должно поощряться. Имеется настоятельная потребность в улучшении эпиднадзора и оценке бремени болезни, особенно в СДНС, а также в проведении оценки влияния иммунизации младенцев



с особым акцентом на летальность среди младенцев в возрасте до 1 года и больничный эпиднадзор. Выявление условий, необходимых для возрождения коклюша, и эффективные стратегии, направленные на предотвращение его возвращения, важны для научного моделирования. N

---

<sup>1</sup> See No. 40, 2010, pp. 385–400.

<sup>2</sup> See No. 30, 2014, pp. 337–340.

<sup>3</sup> See No. 21, 2014, pp. 221–236.

<sup>4</sup> See No. 22, 2015, pp. 261–280.

<sup>5</sup> Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*, 6th ed. Philadelphia, Saunders, 2013:447–492.

<sup>6</sup> Report from the SAGE Working Group on Pertussis vaccines, 26–27 August 2014 meeting, Geneva, Switzerland. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1\\_Pertussis\\_report\\_final.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1_Pertussis_report_final.pdf?ua=1); accessed July 2015.

<sup>7</sup> Brenzel L, Wolfson LJ, Fox-Rushby J, Miller M, Halsey NA. Vaccine preventable diseases. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR et al. eds. *Disease control priorities in developing countries*. 2nd ed. New York, Oxford University Press, 2006:389–412.

<sup>8</sup> Global Health Observatory Data Repository. Available at <http://apps.who.int/gho/data/node.main.ChildMortREG100?lang=en>; accessed July 2015.

<sup>9</sup> World Health Organization. Global and regional immunization profile. [internet]. Geneva, Switzerland. Available from: [http://www.who.int/immunization/monitoring\\_surveillance/data/g\\_s\\_gloprofile.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/g_s_gloprofile.pdf?ua=1)

<sup>10</sup> Wright SW, Edwards KM, Decker M, Zeldin MHI. Pertussis infection in adults with persistent cough. *Journal of the American Medical Association*, 1995, 273:1044–1046.

<sup>11</sup> Resurgence is defined as a larger number of cases than expected, given the periodic variability of naturally recurring pertussis disease, when compared to previous cycles in the same setting.

<sup>12</sup> WHO SAGE pertussis working group. Background paper. SAGE April 2014. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1\\_Pertussis\\_background\\_FINAL4\\_web.pdf?ua=](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf?ua=); accessed July 2015.

<sup>13</sup> Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine*, 2013;31:618–625.

<sup>14</sup> von König W. et al. A serologic study of organisms possibly associated with pertussis-like coughing. *Ped Infect Dis J*. 1998;17(7):645–649.

<sup>15</sup> Njamkepo E, Rimlinger F, Thiberge S, Guiso N. Thirty-5 years' experience with the whole-cell pertussis vaccine in France: vaccine strains analysis and immunogenicity. *Vaccine*, 2002, 20:1290–1294.

<sup>16</sup> Hegerle N, Guiso N. Epidemiology of whooping cough & typing of *Bordetella pertussis*. (Report). *Future Microbiology* 2013;8(11):1391.

<sup>17</sup> Hegerle N, Guiso N. *Bordetella pertussis* and pertactin-deficient clinical isolates: lessons for pertussis vaccines. *Expert review of vaccines* 2014;13(9):1135.

<sup>18</sup> Hegerle N, Dore G, Guiso N. Pertactin deficient *Bordetella pertussis* present a better fitness in mice immunized with an acellular pertussis vaccine. *Vaccine* 2014;32(49):6597–6600.

<sup>19</sup> Martin SW, Pawloski L, Williams M, Weening K, DeBolt C, Qin X, et al. Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains: evidence for a possible selective advantage. (Report). *Clinical Infectious Diseases* 2015;60(2):223.

<sup>20</sup> Mooi FR, He Q, Guiso N. Phylogeny, evolution and epidemiology of *Bordetellae*. In: Loch C, ed. *Bordetella: molecular microbiology*. Norfolk, England, Horizon Biosciences, 2007: 17–46.

<sup>21</sup> Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in *Bordetella pertussis* infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics*, 1997, 100(6):E10.

<sup>22</sup> Crowcroft NS, Pebody RG.. Recent developments in pertussis. *Lancet*, 2006, 367:1926–1936.

<sup>23</sup> Préziosi MP, Yam A, Wassilak SGF, Chabirand L, Simaga A, Ndiaye M, et al. Epidemiology of pertussis in a West African community before and after introduction of a widespread vaccination program. *American Journal of Epidemiology*, 2002, 155:891–896.

<sup>24</sup> Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella parapertussis*. Geneva, World Health Organization, Update 2014 (WHO/IPV/14.03). Also available from [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/127891/1/WHO\\_IVB\\_14.03\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/127891/1/WHO_IVB_14.03_eng.pdf).)

<sup>25</sup> Riffelmann M, Wirsing von König CH, Caro V, Guiso N, for the Pertussis PCR, Consensus Group. Acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 2005, 43:4925–4929.

<sup>26</sup> Tiwari T, Murphy TV, Moran J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports* 2005, 54(RR-14):1–16.

<sup>27</sup> Wirsing von König CH. The immunological basis for immunization series: module 4: pertussis – update 2009. Geneva: World Health Organization, 2010, pp.50.

<sup>28</sup> Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014 Oct 25;384(9953):1521–1528.

<sup>29</sup> WHO Expert Committee on Biological Standardization. Fifty-sixth report. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO Technical Report Series, No. 941). See Annex 6, Recommendations for whole cell pertussis vaccine, pp. 301–333. (Also available from <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/Full%20Text%20TRS941.pdf>.) See [http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/whole\\_cell\\_pertussis/Annex%206%20whole%20cell%20pertussis.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/whole_cell_pertussis/Annex%206%20whole%20cell%20pertussis.pdf?ua=1)

<sup>30</sup> Mueller J, Koutangni T, Guiso N, Soarez-Weiser K, Fine P, Restrepo AH et al. Comparative efficacy/effectiveness of schedules in infant immunisation against pertussis, diphtheria and tetanus: Systematic review and meta-analysis. Part 2: Whole-cell pertussis vaccine, 2014. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/6\\_Report\\_wP\\_140813.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/6_Report_wP_140813.pdf?ua=1); accessed July 2015.

<sup>31</sup> Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine*, 2003, 21:2003–2014.

<sup>32</sup> WHO-recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO/V&B/03.01). (Also available from <http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF06/843.pdf>)

<sup>33</sup> Simondon F, Preziosi M, Yam A, Kane CT, Chabirand L, Itean I, et al A randomized double-blind trial comparing a 2-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine*, 1997, 15:1606–1612.

<sup>34</sup> Whole Cell Pertussis Vaccines: Summary of evidence relevant to schedules. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/2\\_wP\\_summary\\_WG\\_23Mar2015\\_submitted.pdf?ua=](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/2_wP_summary_WG_23Mar2015_submitted.pdf?ua=); accessed July 2015.

- <sup>35</sup> WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-second report. Geneva, World Health Organization, 2013 (WHO Technical Report Series No. 979). See Annex 4, Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of acellular pertussis vaccines, pp. 187-260. (Also available from [http://www.who.int/biologicals/vaccines/TRS\\_979\\_Annex\\_4.pdf?ua=1](http://www.who.int/biologicals/vaccines/TRS_979_Annex_4.pdf?ua=1)).
- 
- <sup>36</sup> Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H. Randomised controlled trial of 2-component, 3-component, and 5-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccine. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet*, 1997, 350:1569–1577.
- <sup>37</sup> Stehr K, Cherry JD, Heining U, Schmitt-Grohé S, Uberall M, Laussucq S, et al. A comparative efficacy trial in Germany in infants who received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP vaccine, or DT vaccine. *Pediatrics*, 1998, 101:1–11.
- 
- <sup>38</sup> Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, et al. A controlled trial of 2 acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334:341–348.
- <sup>39</sup> Schmitt HJ, von König CH, Neiss A, Bogaerts H, Bock HL, Schulte-Wissermann H, Gahr M, Schult R, Folkens JU, Rauh W, Clemens R. Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure. *JAMA*. 1996;275(1):37–41.
- <sup>40</sup> Zhang L, Prietsch S, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014;9:CD001478.
- <sup>41</sup> Carlsson R, Trollfors B. Control of pertussis—lessons learnt from a 10-year surveillance programme in Sweden. *Vaccine*, 2009, 27:5709–5718.
- <sup>42</sup> Okada K, Ohashi Y, Matsuo F, Uno S, Soh M, Nishima S. Effectiveness of an acellular pertussis vaccine in Japanese children during a non-epidemic period: a matched case-control study. *Epidemiology and Infection*, 2009, 137:124–130.
- <sup>43</sup> Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a 2-component acellular, a 5-component acellular and a whole-cell pertussis vaccine. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334:349–355.
- 
- <sup>44</sup> McVernon J, Andrews N, Slack M, Ramsay ME. Risk of vaccine failure after Haemophilus influenzae type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet*, 2003, 361:1521–1523.
- <sup>45</sup> Mueller et al. Review on aP schedules and absolute effect - Figures and tables of the version of 19 August 2014. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/7\\_aP\\_Tables\\_Figures\\_140819.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/7_aP_Tables_Figures_140819.pdf?ua=1); accessed July 2015.
- <sup>46</sup> Quinn HE, Snelling TL, Macartney KK, McIntyre PB. Duration of protection after first dose of acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatrics*. 2014 Mar;133(3):5.
- <sup>47</sup> Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Fry NK, George RC, Harrison TG, et al. Accelerating Control of Pertussis in England and Wales. *Emerg Infect Dis*. 2012 January; 18(1): 38–47.
- <sup>48</sup> Briand V, Bonmarin I, Levy-Bruhl D. Study of the risk factors for severe childhood pertussis based on hospital surveillance data. *Vaccine* 25(41) (2007) 7224–7232.
- <sup>49</sup> Juretzko P, von KR, Herman M, Wirsing von König CH, Weil J, Giani G. Effectiveness of acellular pertussis vaccine assessed by hospital-based active surveillance in Germany, 2002. *Clin.Infect.Dis* 35:162–167.
- <sup>50</sup> Misegades LK, Winter K, Harriman K, Talarico J, Clark TA, Messonnier NE, et al. Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California, 2010. *JAMA* 2012;308:2126–2132.
- <sup>51</sup> Bisgard KM, Rhodes P, Connelly BL, Bi D, Hahn C, Patrick S, et al. Pertussis vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age in the United States, 1998–2001. *Pediatrics* 2005;116.
- 
- <sup>52</sup> Warfel JM, Merkel TJ. Reply to Domenech de Celles et al.: Infection and transmission of pertussis in the baboon model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014 Feb 18;111(7):E718.
- <sup>53</sup> Warfel JM, Merkel TJ. Bordetella pertussis infection induces a mucosal IL-17 response and long-lived Th17 and Th1 immune memory cells in nonhuman primates. *Mucosal Immunol* 2013 Jul;6(4):787–796.
- <sup>54</sup> Hong Choi Y, Campbell H, Amirthalingam G, Miller E. Modelling pertussis transmission in England and Wales: investigating the cause of the recent resurgence and impact of additional vaccination strategies.
- <sup>55</sup> Gambhir M, Clark TA, Cauchemez S, Tartof SY, Swerdlow DL, Ferguson NM. A Change in Vaccine Efficacy and Duration of Protection Explains Recent Rises in Pertussis Incidence in the United States (A Change in Efficacy and Duration of Pertussis Vaccine). 2015;11(4):e1004138.
- 
- <sup>56</sup> Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *BMJ*, 1988; 296:612–614.
- <sup>57</sup> Sheridan SL, Frith K, Snelling TL, Grimwood K, McIntyre PB, Lambert SB. Waning vaccine immunity in teenagers primed with whole cell and acellular pertussis vaccine: recent epidemiology.
- <sup>58</sup> Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi AE, Stefanelli P, Anemona A, Ciofi dA, et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience.(Abstract). *Pediatrics* 2001;108(5):1195.
- <sup>59</sup> Quinn HE, Snelling TL, Macartney KK, McIntyre PB. Duration of protection after first dose of acellular pertussis vaccine in infants. *Pediatrics* 2014;133(3):e513-19
- <sup>60</sup> Quinn HE, McIntyre PB. Pertussis epidemiology in Australia over the decade 1995–2005 – trends by region and age group. *Communicable Diseases Intelligence*, 2007, 31:205–215.
- 
- <sup>61</sup> Pertussis Report - 8/31/2010 <http://www.cdph.ca.gov/programs/immunize/Documents/Pertussis%20report%208-31-2010%20-%20For%20Release.pdf> Pertussis Report - 8/31/2010. Available at <http://www.cdph.ca.gov/programs/immunize/Documents/Pertussis%20report%208-31-2010%20-%20For%20Release.pdf>; accessed July 2015.
- <sup>62</sup> WHO Information Sheet: Observed rate of vaccine reactions – Diphtheria, pertussis, tetanus vaccines, May 2014. Available at [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/DTP\\_vaccine\\_rates\\_information\\_sheet.pdf?ua=1](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/DTP_vaccine_rates_information_sheet.pdf?ua=1); accessed July 2015.
- <sup>63</sup> Rennels MB. Extensive swelling reactions occurring after booster doses of diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines. *Seminars in Pediatric Infectious Diseases*, 2003, 14:196–198.
- 
- <sup>64</sup> Miller E, Ashworth LAE, Redhead K, Thornton C, Waight PA, Coleman T. Effect of schedule on reactogenicity and antibody persistence of acellular and whole-cell pertussis vaccines: value of laboratory tests as predictors of clinical performance. *Vaccine* 1997;15(1):51–60.
- <sup>65</sup> Miller DL, Wadsworth MJH, Ross EM. Pertussis vaccine and severe acute neurological illnesses. Response to a recent review by members of the NCES team. *Vaccine*, 1989, 7:487–489.
- <sup>66</sup> Miller D, Madge N, Diamond J, Wadsworth J, Ross E. Pertussis immunisation and serious acute neurological illnesses in children. *BMJ*, 1993, 307:1171–1176.
- <sup>67</sup> Ray P, Hayward J, Michelson D, Lewis E, Schwalbe J, Black S, et al. Encephalopathy after whole-cell pertussis or measles vaccination: lack of evidence for a causal association in a retrospective case-control study. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25:768–773.
- <sup>68</sup> Brown NJ, Berkovic SF, Scheffer IE. Vaccination, seizures and 'vaccine damage'. *Current Opinion in Neurology*, 2007, 20:181–187.

- <sup>69</sup> Scheifele DW. "What else could it be?" When neurologic disorders follow immunization. Scheifele DW, topic ed. In: Tremblay RE, Boivin M, Peters RDeV, eds. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development and Strategic Knowledge Cluster on Early Child Development; 2013:1–5. Available at: <http://www.child-encyclopedia.com/documents/ScheifeleANGxp1.pdf>, accessed April 2013.
- <sup>70</sup> Bar-ON ES, Goldberg E, Hellmann S, Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae B (HIB). *Cochrane Database for Systematic Reviews* 2012(4):CD005530.
- 
- <sup>71</sup> King GE, Hadler SC. Simultaneous administration of childhood vaccines: an important public health policy that is safe and efficacious. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:394–407.
- <sup>72</sup> Dolan S, Wallace A, Burnett E, Ehlman D, Sui W, Garon J, Patel M, Hampton L, Kay A, Chmielewski E, and Hyde T. Summary of evidence on the administration of multiple injectable vaccines in infants during a single visit: safety, immunogenicity, and vaccine administration practices (prepared for the April 2015 SAGE meeting. Available at [http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5\\_Summary\\_of\\_Evidence\\_3-25-2015.pdf?ua=1](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5_Summary_of_Evidence_3-25-2015.pdf?ua=1); accessed July 2015.
- <sup>73</sup> Edwards KE, Decker MD. Chapter 23: Pertussis vaccines. In *Vaccines*, 6th ed. (Eds. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA). 2013. UK: Elsevier Saunders. p.464.
- <sup>74</sup> Halasa NB, O'Shea A, Shi JR, LaFleur BJ, Edwards KM. Poor Immune Responses to a Birth Dose of Diphtheria, Tetanus, and Acellular Pertussis Vaccine. *J Pediatr* 2008;153(3):327-332.e1.
- <sup>75</sup> Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D, et al. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr* 2008 660.e1;152(5):655; May-660.
- <sup>76</sup> Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ* 2014;349:g4219.
- <sup>77</sup> Warfel JM, Papin JF, Wolf RF, Zimmerman LI, Merkel TJ. Maternal and neonatal vaccination protects newborn baboons from pertussis infection. *J Infect Dis* 2014 Aug 15;210(4):604–610.
- 
- <sup>78</sup> Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis* 2015 01 Feb 2015;60(3):333–337.
- <sup>79</sup> Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, Johnson DR, Greenberg DP, Kirkland KB, et al. Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J* 2013 Nov;32(11):1257–1260.
- <sup>80</sup> Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, Walter EB, Jackson LA, Englund JA, Edwards MS, Healy CM, Petrie CR, Ferreira J, Goll JB, Baker CJ. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 May 7;311(17):1760–1769.
- 
- <sup>81</sup> Quinn HE, Snelling TL, Habig A, Chiu C, Spokes PJ, McIntyre PB. Parental Tdap boosters and infant pertussis: a case-control study. *Pediatrics* 2014;134(4):713.
- <sup>82</sup> Healy CM, Rench MA, Wootton SH, Castagnini LA. Evaluation of the impact of a pertussis cocooning program on infant pertussis infection. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(1):22.
- <sup>83</sup> Bryant K, Humbaugh K, Brothers K, Wright J, Pascual F, Moran J, et al. Measures to control an outbreak of pertussis in a neonatal intermediate care nursery after exposure to a healthcare worker. *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 2006, 27:541–545.
- <sup>84</sup> Beutels P, Bonanni P, Tormans G, Canale F, Cuneo Crovari P. An economic evaluation of universal pertussis vaccination in Italy. *Vaccine*, 1999, 17:2400–2409.
- 
- <sup>85</sup> Edmunds WJ, Brisson M, Melegaro A, Gay NJ. The potential cost-effectiveness of acellular pertussis booster vaccination in England and Wales. *Vaccine*, 2002, 20:1316–1330.
- <sup>86</sup> Rivero-Santana A, Cuéllar-Pompa L, Sánchez-Gómez LM, Perestelo-Pérez L, Serrano-Aguilar P. Effectiveness and cost-effectiveness of different immunization strategies against whooping cough to reduce child morbidity and mortality. *Health Policy*, 2014, 115(1):82–91.
- 
- <sup>87</sup> Grading of scientific evidence – table 1: Efficacy/effectiveness of pertussis vaccines in immunocompetent infants and children. Available at: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/pertussis\\_grad\\_efficacy](http://www.who.int/immunization/position_papers/pertussis_grad_efficacy)
- <sup>88</sup> Grading of scientific evidence – table 2: Safety of pertussis vaccines in immunocompetent infants and children. Available at: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/pertussis\\_grad\\_safety](http://www.who.int/immunization/position_papers/pertussis_grad_safety)
- <sup>89</sup> Grading of scientific evidence – table 3: Evidence to recommendations table: what is the effect of wP vaccine on clinically important outcomes and harms, compared to aP vaccine? Available at: [http://www.who.int/immunization/position\\_papers/pertussis\\_grad\\_evidence\\_recommendations](http://www.who.int/immunization/position_papers/pertussis_grad_evidence_recommendations)