

## **Вакцины против коклюша: Документ по позиции ВОЗ**

В соответствии со своими полномочиями предоставлять государствам – членам ВОЗ рекомендации по вопросам политики в области здравоохранения, ВОЗ выпускает серию регулярно обновляемых документов по позиции организации в отношении вакцин и их комбинаций против болезней, имеющих 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 дают заключение по текущей позиции ВОЗ в отношении их применения в глобальном контексте. Документы рассматриваются рядом внутренних и внешних экспертов ВОЗ, а с апреля 2006 г. Они рассматриваются и одобряются Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ по вакцинам и иммунизации. Документы по позиции ВОЗ предназначены для использования, в основном, национальными представителями организации здравоохранения и руководителями программ иммунизации. Однако они могут также представлять интерес для международных финансирующих агентств, производителей вакцин, медицинского сообщества, научных изданий и населения.

Этот документ включает самые последние данные относительно вакцин против коклюша и заменяет документ по позиции, опубликованный в Еженедельном эпидемиологическом бюллетене в январе 2005 г. В Сносках предоставлено ограниченное число основных справочных документов, их резюме; кроме того, более полный список библиографии можно найти на сайте <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html>.

Классификационные таблицы по оценке качества научных данных, используемых для подготовки основных выводов, также там доступны, и на них имеются ссылки в этом документе по позиции.

### **Общие сведения**

#### Аспекты организации здравоохранения

Коклюш является важной причиной смертности среди детей грудного возраста во всем мире и остается причиной озабоченности со стороны общественного здравоохранения даже в странах с высоким уровнем охвата прививками. По оценкам ВОЗ, в 2008 г. в мире наблюдалось 16 миллионов случаев коклюша, 95% из которых отмечалось в развивающихся странах, и около 195 000 детей погибло от этого заболевания<sup>1</sup>. Коклюш вызывается бактерией *Bordetella pertussis*, которая передается от инфицированного восприимчивому лицу воздушно-капельным путем. В катаральном периоде коклюш высоко контагиозен с вторичным уровнем пораженности до 90% среди неиммунных контактов в семье. Не получающие лечения пациенты могут быть контагиозными в течение 3-х недель или более с момента начала типичных приступов кашля, хотя контагиозность быстро снижается после катарального периода. Хронические носители *B.pertussis* встречаются редко.

До того, когда вакцины стали широко доступными, коклюш был одной из наиболее распространенных детских болезней в мире. В результате широкомасштабной вакцинации, проведенной в 1950-1960 годы в промышленно развитых странах, произошло резкое снижение заболеваемости (более 90%) и смертности от коклюша. Вакцина против коклюша (в комбинации с дифтерийным и столбнячным анатоксинами) стала компонентом Расширенной программы иммунизации с момента учреждения в 1974 г., и в 2008 г. около 82% всех детей грудного возраста в мире были привиты тремя дозами вакцины против коклюша. По оценкам ВОЗ, в 2008 г. В результате вакцинации против коклюша было предотвращено около 687 000 случаев смерти.

В то время как имеются ограниченные знания о продолжительности защиты от инфекции после вакцинации в развивающихся странах, несколько исследований, проведенных в промышленно развитых странах, продемонстрировали защиту на протяжении 4-12 лет<sup>2</sup>. Коклюш все более часто регистрируется среди детей более старшего возраста, подростков и взрослых. Серологическое исследование, проведенное в Соединенных Штатах Америки, показало, что 21% (при 95% доверительном интервале [ДИ], 13-32%) взрослых с длительным кашлем, продолжающимся более 2-х недель, были больны коклюшем<sup>3</sup>.

Подростки и взрослые являются важными источниками передачи *B.pertussis* невакцинированным детям раннего грудного возраста. Исследования, проведенные в Канаде, Франции, Германии и Соединенных Штатах Америки, показали, что в случае возникновения коклюша у детей грудного возраста в 76-83% случаев источником *B.pertussis* являются члены семьи, преимущественно родители<sup>4</sup>. Аналогичные данные были получены в Бразилии<sup>5</sup> и Австралии<sup>6</sup>. Сдвиг в сторону подъема заболеваемости коклюшем среди более старших возрастных групп, который отмечается в некоторых странах, может быть действительным подъемом, но этот факт должен интерпретироваться с осторожностью в связи с усовершенствованием методов диагностики и эпиднадзора.

## Возбудитель инфекции и заболевание

*B.pertussis* – маленькая, требовательная к питательной среде грамотрицательная коккобактерия с особой предрасположенностью к слизистой оболочке дыхательных путей человека. Иногда другие возбудители, особенно *B.parapertussis*, могут вызывать коклюшеподобное заболевание. Виды *Bordetella* могут изменять свой фенотипический статус в зависимости от условий окружающей среды и могут демонстрировать резкое проявление факторов вирулентности. Эти факторы включают коклюшный токсин (РТ), нитеобразный гемагглютинин (FHA), пертактин (PRN), фимбрии (FIM) типа 2 и типа 3, аденилатциклазный токсин (АСТ), трахеальный цитотоксин (ТСТ), липополисахарид и эндотоксин *B.pertussis*. Знания о патогенезе коклюша не являются исчерпывающими, но FHA, PRN и FIM способствуют прикреплению к клетке-мишени хозяина, а РТ, ТСТ и АСТ позволяют бактерии разрушать эпителиальный слой и избегать воздействия иммунной системы хозяина: это важные факторы патогенеза.

Со временем были отмечены умеренные изменения в геномной последовательности бактериального PRN и РТ. В то же время, однако, озабоченность, основанная на эпидемиологических данных, по поводу того, что эффективность существующих вакцин против коклюша может быть постепенно утрачена из-за антигенного дрейфа и продолжающегося отбора наименее восприимчивых к действию вакцины клонов, не получила подтверждения<sup>7</sup>. Хотя несколько штаммов продемонстрировали резистентность к макролидам, признаков появившейся резистентности к антимикробным препаратам не наблюдается.

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>8</sup>. У детей раннего грудного возраста коклюш может вызывать апноэ и цианоз и без кашля, а у подростков и взрослых единственным проявлением заболевания может быть только нехарактерный стойкий кашель. Катаральный, пароксизмальный периоды и период 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 регистрируются, в основном, в течение первых недель и месяцев жизни<sup>9</sup>. Среди детей более старшего возраста, подростков и взрослых коклюш часто не диагностируется из-за нередко нетипично протекающего заболевания.

В промышленно развитых странах такое осложнение, как бронхопневмония, может наблюдаться среди приблизительно 6% детей, заболевших коклюшем, среди детей грудного возраста младше 6 месяцев уровень осложнений может быть в четыре раза выше<sup>8</sup>. В течение 1997-2000 гг. всего 29 134 случая коклюша было зарегистрировано в Соединенных Штатах Америки; из 28 187 случаев, по которым были доступны сопутствующие клинические данные, 20% нуждались в госпитализации; в 5,2% случаев развивалась пневмония; у 0,8% были эпилептические припадки; у 0,1% была энцефалопатия, и 0,2% детей умерли<sup>10</sup>. В развивающихся странах средний показатель летальности составляет около 4% среди детей грудного возраста младше года и 1% среди детей в возрасте 1-4 лет<sup>11</sup>. В Сенегале, например, показатель летальности среди детей в возрасте младше 5 лет составлял 2,8%<sup>12</sup>. После перенесения естественной инфекции антитела к РТ, единственному специфическому антигену *B.pertussis*, были обнаружены только у 80-85% пациентов. Ни тип, ни концентрация антител не коррелируют с иммунитетом, и пока защитная роль клеточного иммунитета не выявлена. Естественная инфекция не обеспечивает продолжительную защиту от коклюша<sup>13</sup>. Макролидные антибиотики, такие как эритромицин, могут предотвратить или смягчить клинические проявления коклюша в случае их приема в течение инкубационного или раннего катарального периодов. В течение пароксизмальной фазы заболевания принятые антибактериальные препараты не изменят клиническое течение, но могут элиминировать бактерию из носоглотки и, таким образом, снизить передачу инфекции<sup>14</sup>.

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>15</sup>. Бактериальная культура специфична, но не очень чувствительна, и требует избирательной питательной среды. Полимеразная цепная реакция (PCR) более чувствительна и может проводиться с теми же биологическими пробами, что и для бактериологических исследований<sup>16</sup>. В большинстве случаев серологическая диагностика основана на выявлении значительного увеличения уровня специфических антител к РТ в парных сыворотках. Пробы сыворотки должны быть получены в начале катарального периода (сыворотка острого периода) и примерно через месяц (сыворотка периода выздоровления). Высокий уровень антител в сыворотке невакцинированных лиц свидетельствует о недавно перенесенной инфекции. В течение года после вакцинации серологическое тестирование единичной пробы сыворотки проблематично, поскольку оно не может дифференцировать антитела, образовавшиеся после естественной инфекции, от антител, явившихся следствием вакцинации.

## Вакцины против коклюша

На протяжении нескольких десятилетий программы, используемые вакцины против коклюша задokumentированного качества для иммунизации детей грудного возраста были высокоэффективными в предотвращении тяжелого коклюша среди детей в мире. Имеется два типа вакцин против коклюша: цельноклеточные вакцины (цК), основанные на убитых *B.pertussis*, и бесклеточные (бК) вакцины, основанные на высокоочищенных отобранных компонентах этого возбудителя. Разные производители используют различные штаммы *B.pertussis*, и «генеалогия» этих бактериальных источников нелегко установить<sup>7</sup>. Кроме того, значительная разнородность проводимых исследований осложняет сравнимость действенности и эффективности разных вакцин.

### Цельноклеточные вакцины против коклюша

Для цельноклеточных вакцин в основе используют стандартизованные культуры отобранных штаммов *B.pertussis*, убитые впоследствии обычно нагреванием и обработанные формалином. Каждая партия вакцины проходит экстенсивное тестирование с целью оценки ее активности, токсичности, стерильности и бактериальной концентрации. Методы производства варьируют среди производителей, и поэтому группа цК вакцин является относительно разнородной. Роль в действенности и эффективности вакцины варьируемого количества биологически активных РТ, липополисахарида, ТСТ или АСТ не ясна. Большинство цК вакцин комбинированные и включают дифтерийный и столбнячный анатоксины. Некоторые из них также в комбинации с другими вакцинами, вводимыми в плановом порядке в течение грудного возраста, такими как вакцина против гемофильной b инфекции, гепатита В (НВV) и инактивированная полиомиелитная вакцина (IPV). Все содержат соли алюминия в качестве адьюванта, а некоторые тиомерсал или другие консерванты в случае многодозовой расфасовки. Вакцины, содержащие цК, не должны подвергаться замораживанию и должны храниться при температуре 2-8°C.

ВОЗ разработала набор требований по качеству для производства и выпуска партий цельноклеточных вакцин<sup>17</sup>. Эти вакцины не лицензированы для планового использования среди детей более старшего возраста, подростков и взрослых.

### Иммуногенность, действенность и эффективность цельноклеточных вакцин против коклюша

Иммунный ответ на цК вакцины направлен против ряда антигенов всех бактериальных клеток. Значительные различия иммунных ответов на разные антигены наблюдались среди разных цК вакцин. Системный обзор<sup>18</sup> действий вакцин против коклюша включал 49 рандомизированных контролируемых испытаний и 3 когортных исследования, при этом использовалось определение случая заболевания ВОЗ<sup>19</sup>; обзор показал, что коллективная действенность цК вакцины против коклюша у детей составляла 72%, но она значительно варьирует среди вакцин. Действенность одиночной цК вакцины колеблется от 61% (относительный риск 0,39; 95% ДИ, 0,27-0,57) до 89% (относительный риск 0,11; 95% ДИ, 0,08-0,15); действенность вакцин дифтерия-столбняк-цК колеблется от 46% (относительный риск 0,54; 95% ДИ, 0,46-0,63) до 92% (относительный риск 0,08; 95% ДИ, 0,05-0,13). В Новом Южном Уэльсе, Австралия, действенность цК вакцины была выше (91%) среди детей в возрасте 8-23 месяцев и ниже (78%) среди детей в возрасте 9-13 лет<sup>20</sup>. Рандомизированное испытание двойным слепым методом в Сенегале показало, что 3 дозы французской цК вакцины позволили достигнуть общей действенности в 55% против коклюша (случай определялся наличием кашля, продолжающегося 21 день или более, бактериологическим подтверждением, серологическими данными или наличием контакта с бактериологически подтвержденным случаем) в сравнении с 96% в случае использования более жесткого определения случая заболевания ВОЗ (пароксизмальный кашель в течение 21 дня или более в дополнение к аналогичным подтверждающим критериям)<sup>21</sup>.

Защитный эффект в случае не полного проведения курса прививок цК в составе комбинированных вакцин определялся в процессе проведения нескольких испытаний: в Соединенных Штатах Америки одна доза вакцины, по оценкам, приводила к уровню действенности в 44%, а 4 дозы – в 80% в отношении типичного пароксизмального кашля<sup>22</sup>. Исследование, проведенное в Дании, показало, что 1 доза приводила к действенности в 36% в предотвращении госпитализации, а 3 дозы – в 87%<sup>23</sup>.

Немного известно об эффективности цельноклеточной вакцины среди более взрослых возрастных групп, так как коклюш ранее воспринимался как проблема только детей раннего возраста. Кроме того, считалось, что реактогенность цК вакцины была слишком высокой, чтобы разрешить ее плановое применение среди детей более старшего возраста, подростков и взрослых.

После тридцатилетнего применения во Франции цельноклеточные вакцины остаются высокоэффективными, хотя *B.pertussis* продолжает циркулировать среди населения<sup>24</sup>. С другой стороны, данные эпиднадзора, полученные из Польши, демонстрируют снижение эффективности цК вакцины в течение 1996-2001 гг.: в течение этого времени действенность вакцины среди детей в возрасте 2-5 лет снизилась с 97 до 73%, а среди детей в возрасте 6-9 лет – с 84 до 69%<sup>25</sup>.

### Бесклеточные вакцины против коклюша

Первая бесклеточная вакцина против коклюша (бК) была разработана в Японии в 1981 г. и постепенно стала доминирующим типом вакцины в промышленно развитых странах. Эти вакцины содержат  $\geq 1$  отдельно очищенных антигенов РТ, FHA, PRN и FIM типа 2 и типа 3. Вакцины отличаются друг от друга не только по числу и количеству антигенных компонентов, но также и в отношении бактериального клона, используемого для первичной продукции антигена, по методам очистки и детоксификации, включенным адьювантам и используемым консервантам, таким как, например, тиомерсал<sup>26</sup>. Вакцины, содержащие коклюшный бесклеточный компонент, не должны подвергаться замораживанию и должны храниться при температуре 2-8°C. Точная значимость различных антигенов бесклеточной вакцины в отношении защиты не ясна. Однако выраженных изменений эффективности бК вакцины не отмечается, независимо от изменений по времени генетической характеристики циркулирующих штаммов *B.pertussis*<sup>27</sup>. Хотя бК вакцины обычно вводятся в составе комбинаций с дифтерийным и столбнячным анатоксинами, эти комбинации могут также включать другие вакцины, применяемые в плановом порядке для детей грудного возраста, такие как вакцины против гемофильной b инфекции, гепатита В и инактивированная полиомиелитная вакцина. Также разработаны вакцины со сниженным содержанием столбнячного и дифтерийного анатоксинов для бустерной иммунизации.

### Иммуногенность, действенность и эффективность бесклеточных вакцин против коклюша

Рандомизированные контрольные испытания трехкомпонентной и пятикомпонентной вакцин, содержащих бК, в сравнении с цК показали, что действенность и цК, и бК идентичны в отношении бактериально подтвержденного коклюша с наличием, по крайней мере, в течение 21 дня пароксизмального кашля: относительный риск для

пятикомпонентной вакцины был 0,85 (95% ДИ, 0,41-1,79), и относительный риск для трехкомпонентной был 1,38 (95% ДИ, 0,71-2,69). В случае бактериально подтвержденного коклюша с кашлем или без соответствующий относительный риск для реципиентов пятикомпонентной вакцины был 1,40 (95% ДИ, 0,78-2,52), а для реципиентов трехкомпонентной относительный риск был 2,55 (95% ДИ, 1,50-4,33)<sup>28</sup>. При исследовании, проведенном в Германии с применением четырехкомпонентной БК вакцины, была продемонстрирована действенность в 83% (95% ДИ, 76-88%) в отношении типичного коклюша<sup>29</sup>. В Италии была зафиксирована действенность в 84% (95% ДИ, 76-89%) и 84% (95% ДИ, 76-90%) в отношении типичного коклюша при применении двух разных трехкомпонентных БК вакцин<sup>30</sup>. При обширном исследовании показателя случаев при семейных контактах в Германии действенность вакцины, по расчетам, была 88,7% (95% ДИ, 76,6-94,6%) после первичной вакцинации трехкомпонентной БК (АБКДС) вакциной<sup>31</sup>.

Системный анализ 3-х больших рандомизированных контролируемых двойным слепым методом испытаний бесклеточных вакцин<sup>32</sup> привел к заключению, что многокомпонентные бесклеточные коклюшные вакцины вызывают более высокую действенность, чем однокомпонентные БК или двухкомпонентные БК вакцины, в отношении типичного коклюша и легкой клинической формы коклюша. Аналогично на основе системного анализа 49 рандомизированных контрольных испытаний и 3-х когортных исследований был сделан вывод, что однокомпонентная и двухкомпонентная БК вакцины демонстрируют более низкую действенность, чем вакцины с 3-мя или более компонентами: 67-70% против 80-84% соответственно<sup>18</sup>. Однако исследования, проведенные после долгосрочного и широкомасштабного использования лицензированных однокомпонентной и двухкомпонентной БК вакцины (преимущественно в Швеции<sup>33</sup> и Японии<sup>34</sup>) и однокомпонентной БК при осуществлении национальной программы иммунизации в Дании<sup>23</sup>, показали, что все эти содержащие БК вакцины демонстрировали высокие уровни эффективности в отношении предотвращения коклюша, независимо от содержания антигена. При проведении рандомизированного испытания двойным слепым методом в Сенегале<sup>21</sup> было проведено сравнение АБКДС с АцКДС. Расчеты абсолютной действенности, полученные в результате проведения этого исследования случай-контакт, показали, что БК вызывает меньшую защиту, чем цК вакцина: 31% защиты (95% ДИ, 7-49%) от коклюша против 55% (95% ДИ, 38-68%) соответственно. Однако при использовании более четкого определения случая заболевания ВОЗ соответствующие цифры были 74% (95% ДИ, 51-86%) при использовании БК вакцины и 92% (95% ДИ, 81-97%) при использовании цК вакцины.

В целом, по крайней мере, две дозы вакцины, содержащей БК, необходимы для защиты. Данные национальной программы эпиднадзора за коклюшем в Швеции за 2001-2004 гг. выявили заболеваемость уровня 225/100 000 среди невакцинированных детей в возрасте 0-2 месяцев. После введения первой дозы (в возрасте 3 месяцев) АКДС заболеваемость была 212/100 000, после второй дозы (в возрасте 5 месяцев) она была 31/100 000, а в пределах года после введения 3 дозы заболеваемость была лишь 8/100 000<sup>35</sup>.

Опыт Соединенного Королевства говорит о том, что более слабая иммуногенность антигена гемофильной палочки b фосфата полирибосилрибитола в комбинации АБКДС+Ніb может быть клинически уместной по сравнению с АцКДС+Ніb, когда календари прививок не предусматривают бустерную дозу в течение второго года жизни<sup>36</sup>.

#### Сравнительная действенность вакцин с цК и БК

Действенность цК и БК варьирует в зависимости от используемого определения случая заболевания. Однако лучшие БК вакцины имеют более высокую действенность, чем слабодейственные цК вакцины, но они могут быть менее действенными, чем высокодейственные цК вакцины в предотвращении коклюша<sup>21,29,30,37</sup>.

#### Побочные проявления после вакцинации против коклюша

Иммунизация вакцинами с цК часто ассоциируется с незначительными побочными проявлениями (одно на 2-10 инъекций), такими как местные покраснение, припухлость и уплотнение, лихорадка и возбуждение. Продолжительный крик и фебрильные судороги встречаются реже (<1 на 100 инъекций); случаи гипотонии-заторможенности редки (<1 на 1000-2000 инъекций)<sup>18</sup>. Частота побочных проявлений после первичной вакцинации БК вакциной не отличается от подобных проявлений, наблюдаемых в контрольных группах, независимо от числа антигенных компонентов, включенных в вакцину<sup>18</sup>. Однако после первичной серии уровень и острота местных реакций имеют тенденцию увеличиваться с каждой последующей дозой АБКДС. Временная, незначительная и безболезненная припухлость, иногда включая всю конечность, наблюдается у 2-6% детей, получающих бустерные дозы АБКДС. Аналогичная припухлость иногда ассоциируется с другими вакцинами, применяемыми в детстве. Припухлость всегда самостоятельно исчезает без каких-либо последствий<sup>38</sup>.

Для снижения реактогенности бустерных инъекций были разработаны вакцины, содержащие БК, со сниженным содержанием антигена для применения среди подростков и взрослых.

В 1976 г. в Соединенном Королевстве данные Национального исследования детской энцефалопатии дали основание предполагать, что АКДС может редко вызывать энцефалопатию у детей, которые до вакцинации были, по-видимому, неврологически нормальными. Это предположение не было подтверждено дальнейшими исследованиями, при которых использовались данные оригинального исследования<sup>39,40</sup>, или при последующих исследованиях<sup>41,42</sup>. Таким образом, нет доказательств того, что цК вакцины вызывают поражение мозга или серьезные неврологические нарушения.

Поскольку местные реакции имеют тенденцию к росту с возрастом и с числом инъекций, цК вакцины не рекомендуются для применения среди подростков и взрослых.

Ни одна из комбинированных вакцин не вызывает побочных проявлений, которые не были бы отмечены в связи с каким-либо их компонентом в отдельности. Однако имеется опасение, что одновременная подверженность

воздействию множественных конъюгированных антигенов может привести либо к усилению, либо к подавлению иммунного ответа<sup>43</sup>. Обзор Cochrane, сделанный в 2009 г., показал, что применение комбинированных вакцин не приводит к значительному увеличению частоты серьезных побочных проявлений, но может вызывать незначительные реакции более часто.

Кроме редких анафилактических реакций, которые могут возникать после введения цК или бК вакцин, противопоказаний для их применения нет.

#### Введение и календарь прививок против коклюша

Стандартной дозой вакцины против коклюша является 0,5 мл; они вводятся внутримышечно в верхнелатеральную часть бедра у детей в возрасте младше 12 месяцев и в дельтовидную мышцу у детей более старшего возраста.

Для первичной серии вакцинации используются разные национальные календари прививок, которые значительно варьируют и включают прививки в возрасте 6, 10 и 14 недель; в возрасте 2, 3 и 4 месяцев; в возрасте 3, 4 и 5 месяцев; в возрасте 2, 4 и 6 месяцев. В большом числе стран вакцина вводится в возрасте 3, 5 и 12 месяцев: дозы в возрасте 3 и 5 месяцев могут рассматриваться как первичная серия иммунизации, а доза в 12-месячном возрасте – как бустерная.

Календарь прививок, рекомендуемый ВОЗ, представлен ниже, в разделе позиции ВОЗ в отношении вакцин против коклюша.

В принципе, тот же тип цК или бК вакцин должен применяться на протяжении осуществления первичной серии вакцинации. Однако имеющиеся ограниченные данные не дают оснований полагать, что замена одной вакцины другой негативно влияет на безопасность и иммуногенность. Поэтому в случае, если тип вакцины, ранее примененной, не известен или не доступен, любая цК или бК вакцина могут использоваться для последующей вакцинации.

#### Продолжительность защиты и необходимость бустерной вакцинации среди детей

Данные большого исследования, проведенного в Италии с двумя вакцинами, содержащими бК, которыми были привиты 6 лет назад дети в рамках первичной серии иммунизации (в 2, 4 и 6-месячном возрасте), продемонстрировали защитную действенность в 76 и 85%; разновидность действенности зависела от специфичности клинического определения случая коклюша<sup>44</sup>. В Швеции 2-дозовая первичная серия иммунизации бК вакциной с бустерной дозой в возрасте 12 месяцев вызывала защиту против коклюша, вероятно, продолжительностью приблизительно 5 лет, т.е. до поступления в школу<sup>35</sup>. Обсервационное исследование уровня пораженности коклюшем среди местного населения Соединенного Королевства в рамках медицины общей практики показало, что эффективность цК вакцины падает со 100% в течение первого года после вакцинации до 84% в четвертый год, до 52% в пятый год и до 46% в седьмой год после прививок<sup>45</sup>.

Эпидемиологические научные исследования поддерживают предположение, что снижение уровня иммунитета с возрастом, по крайней мере, частично объясняет наблюдаемый рост числа случаев коклюша среди детей школьного возраста, подростков и взрослых молодого возраста<sup>35-40</sup>. Осуществляемый пассивный эпиднадзор в Соединенных Штатах Америки демонстрирует рост заболеваемости коклюшем среди детей в возрасте 7-10 лет, привитых бК вакциной. В конце августа 2010 г. в Калифорнии, штате с высоким уровнем охвата первичной серией иммунизации, регистрировалось наибольшее число случаев коклюша за последние 52 года. Среди детей в возрасте 7-9 лет заболеваемость была 28 на 100 000 детей, а среди подростков в возрасте 10-18 лет она была 21 случай на 100 000. Наивысший показатель наблюдался среди младенцев моложе 6 месяцев (168 на 100 000). Общий показатель заболеваемости был 9,2 случая на 100 000 населения<sup>47</sup>. Эти данные допускают, что вакцины, содержащие бК и используемые в местах с низкой заболеваемостью, по схеме 3 дозы в качестве первичной серии и бустерная доза на 2-м году жизни, могут вызвать недостаточную защиту среди детей в возрасте старше 6 лет; таким образом, такая схема должна сопровождаться дополнительной бустерной дозой, вводимой во время поступления в школу.

#### Дополнительные стратегии для предотвращения младенческой смертности

##### Бустерные дозы для подростков и взрослых

В некоторых странах, включая Австралию, Канаду, Францию, Германию и Соединенные Штаты Америки, предлагается введение подросткам и взрослым однократной бустерной дозы бК в комбинации со столбнячным анатоксином, но нет данных, что эти программы оказывают влияние на ситуацию с тяжелым коклюшем среди младенцев.

##### Иммунизация против коклюша во время беременности

Измеряемое увеличение антител было обнаружено у 80-100% женщин, привитых цК вакциной во время беременности. Ограниченные данные позволяют полагать, что бК вакцина, введенная беременным женщинам, приведет к значительному увеличению содержания антител у новорожденных, но продолжительность наличия материнских антител и потенциальная необходимость в бустерных дозах во время последующих беременностей недостаточно изучены. Иммунизация во время беременности имела бы наибольшую значимость, если младенцы подвергаются воздействию *B.pertussis* в течение первых нескольких недель жизни. При изучении заболеваемости коклюшем среди 100 младенцев, рожденных женщинами, получившими цК вакцину в течение беременности, не было выявлено ни одного случая коклюша среди 8 детей вакцинированных матерей, которые, совершенно очевидно, подвергались воздействию *B.pertussis*, тогда как 3 из 6 младенцев, подвергшихся воздействию и рожденных невакцинированными женщинами, заболели коклюшем<sup>49</sup>. Нет сообщений о клинических исследованиях в отношении иммунизации бК вакциной в течение беременности.

Хотя полученные через плаценту антитела могут определяться, по крайней мере, в течение времени до срока введения первой дозы вакцины, содержащей коклюшный компонент (в 6-8-недельном возрасте), концентрация антител, необходимая для защиты от коклюша новорожденных, не известна<sup>48</sup>.

Высокое содержание материнских антител после введения цК вакцины ассоциируется у младенцев со сниженным ответом на вакцину против коклюша. Клиническая значимость этого пониженного иммунного ответа не известна. Ни одна страна не рекомендует плановую иммунизацию против коклюша во время беременности.

**Материнская, семейная иммунизация или иммунизация членов домохозяйства («стратегия кокона»)**

Обоснование для так называемой стратегии кокона было получено в процессе исследований, которые показали, что большинство младенцев, заболевших коклюшем, приобретают его в результате контактов с докочадцами<sup>4,50</sup>. Так, во Франции 65% случаев коклюша наблюдаются среди детей в возрасте до года, а 80% от заболевших приобрели инфекцию от членов домохозяйства<sup>24</sup>. Эта стратегия рекомендуется в определенных промышленно развитых странах, включая Австралию, Францию и Германию, с начала 2000-х годов, совсем недавно – в Коста-Рике. В то время как «стратегия кокона» наряду с вакцинацией детей и подростков может способствовать защите новорожденных, данные относительно ее реализации и влияния на популяционном уровне крайне ограничены.

**Вакцинация медицинских работников**

Несколько исследований продемонстрировали, что медицинские работники подвергаются повышенному риску заражения коклюшем, и что передача в лечебных учреждениях создает постоянный риск для появления острого нозокомиального заболевания, особенно у детей младенческого возраста и лиц с нарушениями иммунитета<sup>51</sup>. Оценки соотношения «затраты-выгода», проведенные в промышленно развитых странах, дали повод полагать, что вакцинация медицинских работников будет экономически эффективной в случае достижения высокого уровня охвата<sup>52</sup>. Однако достижение высокого охвата прививками может быть трудно достижимым без получения согласия заинтересованных лиц. Вакцинация медицинских работников против коклюша является небольшим компонентом, а в некоторых условиях потенциально важным компонентом, общего набора мер по предотвращению младенческой заболеваемости и смертности. Во всех странах, где рекомендуется вакцинация взрослых против коклюша, иммунизация медицинских работников логична, особенно тех из них, кто контактирует с непривитыми младенцами.

## **Стоимость вакцин и экономическая эффективность**

Публикации об экономической эффективности иммунизации против коклюша очень ограничены, особенно в отношении развивающихся стран. В 1999 г. была осуществлена экономическая оценка плановой вакцинации бК в Италии с использованием математической имитирующей модели<sup>53</sup>. Увеличение охвата прививками >50% сохраняет здоровье населения за умеренную себестоимость, а уровень охвата в 90% приводит к непосредственной экономии в размере 42 долл.США на каждое дополнительно вакцинируемое лицо. Общая непосредственная экономия при этой стратегии была бы более 100 долл.США на каждое дополнительно вакцинируемое лицо.

В Соединенном Королевстве оценка была проведена с целью определения влияния на здоровье и стоимости дошкольной бустерной вакцинации против коклюша в дополнение к существующей плановой первичной вакцинации. Прогнозировалось, что внедрение дошкольной бустерной вакцинации снизит заболеваемость и смертность среди молодых групп населения на 40-100% при вероятной стоимости <10 000 фунтов на сохраненный год жизни<sup>54</sup>.

Более высокая технология и затраты на производство вакцин, содержащих бК, сказываются на цене дозы вакцины, которая выше, чем стоимость вакцин, содержащих цК. Поэтому маловероятно, что вакцины, содержащие бК, в настоящее время будут приемлемы для большинства развивающихся стран. К 2009 г. лишь одна из 49 наименее развитых стран и 13 из 88 развивающихся стран включили бК вакцину в свои национальные программы иммунизации.

## **Позиция ВОЗ по вакцинам против коклюша**

Основной целью вакцинации против коклюша является снижение риска появления тяжелых случаев инфекции среди младенцев. Приоритетом в мире является достижение охвата  $\geq 90\%$  среди младенцев тремя дозами вакцины против коклюша высокого качества, особенно там, где коклюш представляет серьезную угрозу здоровью младенцев и детей раннего возраста.

**Выбор вакцин**

Защита от тяжелого коклюша в период младенчества и раннего детства может быть обеспечена путем проведения первичной вакцинации вакцинами цК или бК<sup>55</sup>.

Хотя местная и системная реактогенность более часто ассоциируется с вакцинами, содержащими цК, вакцины, содержащие бК, так же как и вакцины, содержащие цК, имеют прекрасную характеристику в отношении безопасности<sup>56</sup>. Вакцины, содержащие бК, остаются значительно более дорогими, чем вакцины, содержащие цК, и для многих стран имеется незначительная ограниченная выгода для рассмотрения замены вакцин, содержащих цК, на содержащие бК. Однако в странах, где наблюдается высокая нетяжелая реактогенность при применении цК вакцин, это может быть препятствием для достижения высокого охвата прививками, применение бК может быть подходом для улучшения приемлемости вакцинации против коклюша. В этих случаях бК должна заменить цК вакцину в национальных программах иммунизации детей или только при бустерной вакцинации, или в рамках плановой вакцинации вообще.

### Первичная вакцинация детей и бустерные дозы

ВОЗ рекомендует первичную серию прививок, состоящую из 3 доз: 1-я доза вводится в возрасте 6 недель, последующие дозы должны вводиться с интервалом 4-8 недель, т.е. в возрасте 10-14 недель и 14-18 недель. Последняя доза рекомендованной первичной серии прививок должна быть введена к шестимесячному возрасту. Все дети, включая ВИЧ-позитивных, должны быть иммунизированы против коклюша.

Хотя введение БК вакцины при рождении и в возрасте 1 месяца индуцирует, как это было показано, появление антител среди младенцев в возрасте 2 месяцев<sup>57</sup>, дальнейшие исследования необходимы, чтобы подтвердить это положение, и неонатальная иммунизация против коклюша не рекомендуется ВОЗ.

Продолжительность защиты после первичной серии прививок варьирует в значительной степени в зависимости от таких факторов, как местные эпидемиологические особенности, календарь прививок и выбор вакцины<sup>58</sup>. Поэтому бустерная доза рекомендуется для детей в возрасте 1-6 лет, предпочтительно в течение второго года жизни. В случае введения бустерной дозы в течение второго года жизни улучшается защита вслед за первичной иммунизацией, если использовалась менее эффективная вакцина (цК или БК), таким образом предотвращая раннее накопление восприимчивых лиц. Время проведения этой бустерной прививки также предоставляет возможность для намеряющейся вакцинации и позволяет применять комбинации вакцин, содержащие и коклюшный антиген, и Hib.

Бустерная прививка должна проводиться через 6 месяцев и позднее после последней дозы первичной серии. Завершение этого календаря (первичная серия плюс бустерная прививка), как ожидается, обеспечит защиту от коклюша в течение 6 лет и более. В случае, если первичная серия прививок была прервана, ее следует возобновить без повторения прививок, которые были сделаны ранее. Дети в возрасте 1-7 лет, которые ранее не были привиты, должны получить 3 дозы или цК вакцины, или БК вакцины с интервалом 2 месяца между 1 дозой и второй; интервал между 2 и 3 дозами должен быть 6-12 месяцев.

### Бустерные прививки для подростков и взрослых

Хотя вакцинация может предотвратить коклюш среди подростков и взрослых, нет необходимого количества данных, подтверждающих необходимость в бустерных прививках для этих возрастных групп, для того чтобы достигнуть первичной цели снижения заболеваемости тяжелым коклюшем среди младенцев. Решения относительно таких программ должны приниматься на основе данных о заболеваемости и экономической эффективности; начало такой стратегии по вакцинации подростков и взрослых предполагает наличие высокого охвата плановыми прививками среди младенцев. Однако продолжительность защиты после однократной бустерной дозы, введенной в подростковом возрасте, а также затраты на программу и последствия заслуживают дальнейшего изучения.

Только вакцины, содержащие БК, должны использоваться для вакцинации лиц в возрасте 6 лет и старше.

### Вакцинация беременных женщин и контактных лиц в домохозяйстве

Имеется недостаточно данных для рекомендации вакцинации беременных женщин против коклюша. Хотя в нескольких странах рекомендуется вакцинация лиц, имеющих тесный контакт в домохозяйстве и заботящихся о детях (так называемая стратегия кокона), значительные программные трудности и недоказанная эффективность стратегии привели ВОЗ к заключению, что пока нет достаточных доказательств для рекомендации этой стратегии. Относительные достоинства неонатальной вакцинации в сравнении с материнской вакцинацией должны быть изучены.

По мере поступления данных ВОЗ будет рассматривать результаты изучения материнской вакцинации с использованием вакцин, содержащих БК.

### Вакцинация медицинских работников

Вакцинация медицинских работников с целью предотвращения нозокомиальной передачи коклюша младенцам и лицам с нарушенным иммунитетом может быть экономически эффективной, если достигается высокий уровень охвата прививками. В большинстве учреждений, однако, высокий уровень охвата прививками маловероятен без мер по расширению доступности и соответствию рекомендациям. Страны, где существует нозокомиальная передача, осуществление такой вакцинации рекомендуется, особенно среди сотрудников педиатрических и родильных отделений, если это возможно экономически и в плане материально-технического обеспечения.

### Взаимозаменяемость вакцин и их комбинаций

Хотя данные о взаимозаменяемости вакцин против коклюша ограничены, ВОЗ пришла к выводу, что замена цК вакцины на БК, а также внутри типов этих вакцин, скорее всего, не повлечет изменения их безопасности и иммуногенности. Необходимо осуществлять эпиднадзор в странах, которые внедряют комбинации вакцин, особенно когда используются комбинации, содержащие БК.

### Эпиднадзор

Тщательный эпиднадзор за коклюшем, особенно за заболеваниями, лабораторно подтвержденными, необходимо рекомендовать для мониторинга бремени болезни и влияния иммунизации. Особый интерес представляют выборочные обследования в отношении сравнения заболеваемости коклюшем по возрастам в странах с различными политиками в отношении бустерных доз вакцины. Изучение вспышек инфекции также может предоставить ценную информацию, и это необходимо поддерживать.

Существующая научная основа, - включая Референс-группу по эпидемиологии детского здоровья, Проект по научным исследованиям этиологии пневмонии в рамках охраны здоровья ребенка и Изучение этиологии неонатального сепсиса, - должна быть расширена с тем, чтобы лучше понять действительное бремя коклюша среди младенцев. **N**

- 
- <sup>1</sup> Black RE et al, for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*, 2010, 375:1969–1987.
- <sup>2</sup> Wendelboe AM et al. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24(Suppl. 5):S58–S61.
- <sup>3</sup> Wright SW et al. Pertussis infection in adults with persistent cough. *Journal of the American Medical Association*, 1995, 273:1044–1046.
- <sup>4</sup> Wendelboe AM et al. Estimating the role of casual contact from the community in transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Emerging Themes in Epidemiology*, 2007, 4:15.
- <sup>5</sup> Baptista PN et al. Source of infection in household transmission of culture-confirmed pertussis in Brazil. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005, 24:1027–1028.
- <sup>6</sup> Jardine A et al. Who gives pertussis to infants? Source of infection for laboratory confirmed cases less than 12 months of age during an epidemic, Sydney, 2009. *Communicable Diseases Intelligence*, 2010, 34:116–121.
- 
- <sup>7</sup> Njamkepo E et al. Thirty-five years' experience with the whole-cell pertussis vaccine in France: vaccine strains analysis and immunogenicity. *Vaccine*, 2002, 20:1290–1294.
- <sup>8</sup> Heininger U et al. Clinical findings in *Bordetella pertussis* infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics*, 1997, 100(6):E10.
- <sup>9</sup> Edwards KM et al. Pertussis vaccines. In: Plotkin S, Orenstein W, Offit P, eds. *Vaccines*, 5th ed. Philadelphia, Saunders, 2008:467–517.
- 
- <sup>10</sup> Pertussis—United States, 1997–2000. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2002, 51:73–76.
- <sup>11</sup> Crowcroft NS et al. Recent developments in pertussis. *Lancet*, 2006, 367:1926–1936.
- <sup>12</sup> Préziosi MP 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>13</sup> The immunological basis for immunization series: Module 4: Pertussis – update 2009. Geneva, World Health Organization, 2010. (Also available from [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599337\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599337_eng.pdf).)
- <sup>14</sup> Tiwari T et al. 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>15</sup> Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*/*Bordetella parapertussis*. Geneva, World Health Organization, 2007 (WHO/IPV/04.14). Also available from [http://www.who.int/immunization/documents/WHO\\_IVB\\_04.14/en/index.html](http://www.who.int/immunization/documents/WHO_IVB_04.14/en/index.html).)
- <sup>16</sup> Riffelmann M et al. Acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 2005, 43:4925–4929.
- 
- <sup>17</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>.)
- <sup>18</sup> Jefferson T et al. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine*, 2003, 21:2003–2014.
- 
- <sup>19</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>20</sup> Torvaldsen S et al. Effectiveness of pertussis vaccination in New South Wales, Australia, 1996–1998. *European Journal of Epidemiology*, 2003, 18:63–69.
- <sup>21</sup> Simonon F et al. A randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine*, 1997, 15:1606–1612.
- <sup>22</sup> Onorato IM et al. Efficacy of whole-cell pertussis vaccine in preschool children in the United States. *Journal of the American Medical Association*, 1992, 267:2745–2749.
- <sup>23</sup> Hviid A et al. Impact of routine vaccination with a pertussis toxoid vaccine in Denmark. *Vaccine*, 2004, 22:3530–3534.
- <sup>24</sup> Baron S et al. Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 1998, 5:412–418.
- <sup>25</sup> Zieliński A et al. The effectiveness of vaccination with whole-cell pertussis vaccine by age group in Poland 1996–2001. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 2004, 36:114–118.
- 
- <sup>26</sup> WHO Expert Committee on Biological Standardization. Forty-seventh report. Geneva, World Health Organization, 1998 (WHO Technical Report Series No. 878). See Annex 2, Guidelines for the production and control of the acellular pertussis component of monovalent or combined vaccines, pp. 57–76. (Also available from [http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/acellular\\_pertussis/WHO\\_TRS\\_878\\_A2.pdf](http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/acellular_pertussis/WHO_TRS_878_A2.pdf).)
- <sup>27</sup> Mooi FR et al. Phylogeny, evolution and epidemiology of *Bordetellae*. In: Loch C, ed. *Bordetella: molecular microbiology*. Norfolk, England, Horizon Biosciences, 2007: 17–46.
- <sup>28</sup> Olin P et al. Randomised controlled trial of two-component, three-component, and five-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>29</sup> Stehr K 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>30</sup> Greco D et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334:341–348.
- 
- <sup>31</sup> Schmitt HJ et al. Reactogenicity and immunogenicity of a booster dose of a combined diphtheria, tetanus, and tricomponent acellular pertussis vaccine at fourteen to twenty-eight months of age. *Journal of Pediatrics*, 1997, 130:616–623.
- <sup>32</sup> Zhang L et al. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, (2):CD001478.
- <sup>33</sup> Carlsson RM et al. Control of pertussis—lessons learnt from a 10-year surveillance programme in Sweden. *Vaccine*, 2009, 27:5709–5718.
- <sup>34</sup> Okada K et al. 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>35</sup> Gustafsson L et al. Long-term follow-up of Swedish children vaccinated with acellular pertussis vaccines at 3, 5, and 12 months of age indicates the need for a booster dose at 5 to 7 years of age. *Pediatrics*, 2006, 118:978–984.
- <sup>36</sup> McVernon J et al. Risk of vaccine failure after *Haemophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet*, 2003, 361:1521–1523.
- 
- <sup>37</sup> Gustafsson L et al. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular and a whole-cell pertussis vaccine. *New England Journal of Medicine*, 1996, 334:349–355.
- <sup>38</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>39</sup> Miller DC et al. Pertussis vaccine and severe acute neurological illnesses. Response to a recent review by members of the NCES team. *Vaccine*, 1989, 7:487–489.
- <sup>40</sup> Miller D et al. Pertussis immunisation and serious acute neurological illnesses in children. *BMJ*, 1993, 307:1171–1176.
- <sup>41</sup> Ray P 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>42</sup> Brown NJ et al. Vaccination, seizures and "vaccine damage". *Current Opinion in Neurology*, 2007, 20:181–187.

---

<sup>43</sup> Bar-On ES et al. 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 of Systematic Reviews*, 2009 (3):CD005530.

<sup>44</sup> Salmaso S et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics*, 2001,108:E81.

---

<sup>45</sup> Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *BMJ*, 1988; 296:612–614.

<sup>46</sup> Quinn HE et al. Pertussis epidemiology in Australia over the decade 1995-2005 – trends by region and age group. *Communicable Diseases Intelligence*, 2007, 31:205–215.

<sup>47</sup> Number of Cases of Pertussis in California: Pertussis Summary Report (8-31-2010 California Department of Public Health. (Also available from <http://www.cdph.ca.gov/programs/immunize/Documents/Pertussis%20report%208-31-2010%20-%20For%20Release.pdf>).

<sup>48</sup> Prevention of pertussis, tetanus and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants. *Morbidity and Mortality Weekly Report. Recommendations and Reports*, 2008, 57(RR 4):1–51.

---

<sup>49</sup> Cohen P et al. The effects of active immunization of the mother upon the offspring. *Journal of Pediatrics*, 1946, 29:609–619.

<sup>50</sup> Bisgard KM et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2004, 11:985–989.

<sup>51</sup> Bryant KA 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>52</sup> Calugar A et al. Nosocomial pertussis: costs of an outbreak and benefits of vaccinating health care workers. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42:981–988.

---

<sup>53</sup> Beutels P et al. An economic evaluation of universal pertussis vaccination in Italy. *Vaccine*, 1999, 17:2400–2409.

<sup>54</sup> Edmunds WJ et al. The potential cost-effectiveness of acellular pertussis booster vaccination in England and Wales. *Vaccine*, 2002, 20:1316–1330.

<sup>55</sup> Grading of scientific evidence: Table I efficacy and effectiveness, with key references; [http://www.who.int/entity/immunization/pertussis\\_grad\\_efficacy.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/pertussis_grad_efficacy.pdf).

---

<sup>56</sup> Grading of scientific evidence: Table II safety, with key references; [http://www.who.int/entity/immunization/pertussis\\_grad\\_safety.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/pertussis_grad_safety.pdf).

<sup>57</sup> Wood N et al. Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2010, 29:209–215.

<sup>58</sup> Grading of scientific evidence: Table III duration of protection, with key references; [http://www.who.int/entity/immunization/pertussis\\_grad\\_duration.pdf](http://www.who.int/entity/immunization/pertussis_grad_duration.pdf).