

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

В этом номере предлагаем вашему вниманию материалы конференции, которая состоится 24–25 ноября 2015 года в г. Казани.

**XII Российская конференция «Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе»,
VI Конференция педиатров-нефрологов ПФО,
IV Конференция детских гастроэнтерологов Приволжского федерального округа,
III Конференция неонатологов ПФО**

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

г. Казань, гостинично-развлекательный комплекс «Корстон-Казань», ул. Н. Ершова, 1А

Организаторы конференции:

Министерство здравоохранения РТ, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ МЗ РФ, Казанский государственный медицинский университет, Казанская государственная медицинская академия, Детская республиканская клиническая больница МЗ РТ.

Участники конференции:

- руководители служб охраны материнства и детства территорий России,
- главные специалисты органов управления здравоохранения и регионов России,
- главные врачи детских больниц, поликлиник, детских диагностических центров,
- ведущие ученые в области педиатрии и детской хирургии,
- практические врачи-педиатры и детские хирурги, детские инфекционисты, детские неврологи, неонатологи, детские стоматологи.

АДРЕС ОРГКОМИТЕТА:

420012 Казань, ул. Бутлерова, д.49, КГМУ Минздрава РФ,
оргкомитет Российской конференции
«Педиатрия и детская хирургия в Приволжском федеральном округе».

тел.-факс: +7 (843) 267-81-00 (профессор Владимир Алексеевич Анохин),
+7 (917) 269-64-71 (Светлана Николаевна Власова)

e-mail: Светлана Власова tatexpro@mi.ru

Коклюш: актуальные вопросы эпидемиологии, диагностики и профилактики

И.В. Николаева, А.Д. Царегородцев

Казанский государственный медицинский университет; ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

Pertussis: Topical issues of epidemiology, diagnosis, and prevention

I.V. Nikolaeva, A.D. Tsaregorodtsev

Kazan State Medical University; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Несмотря на повсеместно проводимую вакцинацию, коклюш остается важной причиной младенческой заболеваемости и смертности. Ежегодно в мире им болеют около 16 млн человек и примерно 195 тыс. случаев у детей заканчивается летальным исходом. Однако только 5–10% всех случаев коклюша диагностируется и регистрируется. Во многих странах мира, несмотря на широкий охват вакцинацией, в настоящее время идет, фактически, эпидемия коклюша, причем значительную долю среди заболевших составляют привитые дети. Подростки и взрослые являются основным резервуаром циклических вспышек коклюша, однако болезнь у них диагностируется редко. В обзоре приведены мнения ученых о причинах данного явления и предлагаемых мерах по снижению заболеваемости в разных возрастных группах. Тяжелые и осложненные формы коклюша, а также летальные исходы развиваются у детей первых месяцев жизни, в связи с чем современная стратегия вакцинации должна быть направлена на предупреждение инфицирования именно данной возрастной группы детей.

Ключевые слова: дети, коклюш, эпидемиология, диагностика, профилактика, вакцины.

Despite widespread vaccination, pertussis remains an important cause of infant morbidity and mortality. About 16 million people are ill with this disease and approximately 195 thousand children die worldwide every year. However, only 5–10% of all pertussis cases are diagnosed and notified. In spite of wide immunization coverage, there is really a pertussis epidemic in many countries of the world now; moreover, vaccinated children constitute a high proportion of disease cases. Adolescents and adults are a major reservoir for cyclic outbreaks of pertussis; however, they are rarely diagnosed with the disease. The review gives scientists' opinion on the causes of this phenomenon and proposed measures to reduce morbidity in different age groups. The severe and complicated forms of pertussis and fatal outcomes occur in babies during the first months of life and therefore current vaccination strategies should be aimed at preventing the infection just in this age group of children.

Key words: children, pertussis, epidemiology, diagnosis, prevention, vaccines.

Несмотря на успехи вакцинации, коклюш является важной причиной младенческой смертности и серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Глобальная проблема коклюша по-прежнему недооценена. По оценке CDC (Center for Disease Control and Prevention, США), только 5–10% всех случаев коклюша диагностируется и регистрируется. ВОЗ в 2013 г. представила сведения о 136 036 подтвержденных случаях коклюша, в то время как, по мнению CDC, ежегодно в мире заболевают коклюшем около 16 млн человек и примерно 195 000 случаев заканчивается летальным исходом [1]. В настоящее время заболеваемость коклюшем растет, причем наиболее интенсивный рост отмечается в странах, которые используют для вакцинации так называемые бесклеточные вакцины [2]. Во многих странах мира (Австралии, Канаде, Нидерландах, США и др.)

развилась эпидемия коклюша. Так, в Калифорнии в 2014 г. заболеваемость коклюшем возросла более чем в 5 раз, и было зарегистрировано 9935 новых случаев болезни. Вспышки заболевания отмечаются на всей территории США. Заболеваемость среди детей первого года жизни составила 174,6 на 100 000, причем 33% грудных детей нуждались в интенсивной терапии [3, 4]. Заболеваемость также была высокой среди детей старшего возраста и подростков (137,8 на 100 000).

В России объективно оценить эпидемиологическую ситуацию достаточно сложно. Согласно официальной статистике заболеваемость коклюшем в России в 2011 г. составила 3,34 на 100 тыс. населения и 29,89 на 100 000 детей в возрасте 0–14 лет [5]. Однако в Санкт-Петербурге, где широко проводилось лабораторное обследование длительно кашляющих больных, заболеваемость детей в последние годы достигала 100–200 на 100 000 населения соответствующего возраста. Эти цифры находятся на уровне, превышающем таковой в странах, расценивающих свою ситуацию как эпидемическую (например, в США, где заболеваемость в 2012 г. составила 13,3 на 100 000) [5]. Рост заболеваемости коклюшем в последние годы объясняется разными причинами: улучшением информированности врачей, использованием в отечественной практике чувствительных методов исследования (полимеразная

© И.В. Николаева, А.Д. Царегородцев, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 5:162–167

Адрес для корреспонденции: Николаева Ирина Венедиктовна – д.м.н., доц. каф. детских инфекций Казанского государственного медицинского университета

420012 Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Царегородцев Александр Дмитриевич – д.м.н., проф., советник РНИМУ им. Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д.1

цепная реакция), антигенной дивергенцией возбудителя и вакцинных штаммов, снижением напряженности поствакцинального иммунитета, недостаточной эффективностью бесклеточных вакцин, снижением общего охвата вакцинацией и др. [5–8].

Одной из ведущих причин высокой заболеваемости коклюшем в настоящее время некоторые авторы считают недостаточную эффективность ацеллюлярной вакцины, которая используется более чем в 50 странах мира [5–8]. В исследованиях J. Liko и соавт. (2013) показано, что дети, привитые только ацеллюлярной вакциной, в сравнении с вакцинированными цельноклеточной вакциной (хотя бы одной дозой) имеют относительный риск заболеть коклюшем 8,57 (при 5 дозах) или 3,55 (при 6 дозах) [6]. В то же время даже при использовании цельноклеточных вакцин (АКДС), законченном курсе вакцинации и 1 ревакцинации поствакцинальный иммунитет через 6 лет снижается наполовину и более [5]. По данным белорусских ученых, среди госпитализированных детей с подтвержденным коклюшем 66,7% составили привитые дети [7]. С учетом достаточно частого развития коклюша у привитых эффективность вакцинации, по оценкам некоторых авторов, составляет около 40% [8].

Снижение эффекта вакцинации может быть связано и с антигенной дивергенцией *B. pertussis* с вакцинными штаммами. Имеются данные о том, что использование вакцин привело к генетическим изменениям в структуре PT, PRN, и FIM циркулирующих штаммов [9]. Результаты генотипирования 149 штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных коклюшем в период с 1948 по 2010 г. в различных регионах России, свидетельствуют о том, что современная клональная структура штаммов *B. pertussis* отличается от таковой у вакцинных штаммов, что не может не сказаться на эффективности самой вакцины [10]. Однако объективных доказательств данной гипотезы пока нет [11].

Возбудитель коклюша грамотрицательная палочка *B. pertussis*, относящаяся к роду *Bordetella*. Еще 3 вида бордетелл (*B. bronchiseptica*, *B. parapertussis*, *B. holmesii*) могут быть потенциально патогенными для человека. *B. parapertussis*, в частности, способна вызывать острое респираторное и/или коклюшеподобное заболевание (коклюш). *B. bronchiseptica* вызывает такую респираторную инфекцию, как «бронхисептикоз» у иммунокомпроментированных людей. *B. holmesii* может стать причиной септицемии и коклюшеподобной болезни (коклюша) [12¹]. По МКБ-10 различают: А37.0 – коклюш, вызванный *Bordetella pertussis*; А37.1 – коклюш, вызванный *B. parapertussis*; А37.8 – коклюш, вызванный другим уточненным возбудителем вида *Bordetella*; А37.9 – коклюш неуточненный.

В эпидемиологии современного коклюша значимую роль в качестве источника инфекции играют подростки и взрослые, которые переносят коклюш в легкой или в атипичной форме. В США, Великобритании, Германии у 20–26% взрослых с длительным кашлем была выявлена лабораторно подтвержденная коклюшная инфекция. Подростки и взрослые являются основным резервуаром для циклических вспышек заболевания и главным источником заражения в семьях детей первых месяцев жизни, у которых коклюш протекает особенно тяжело и представляет прямую угрозу для жизни [13]. К. Bisgard и соавт. (2004), обследуя 616 детей, выявили источник инфицирования в 43% случаев; при этом родители являлись источником инфекции для детей раннего возраста в 50–55% случаев, бабушки и дедушки – в 6–8%, братья и сестры – в 20% случаев [14, 15].

Патогенез коклюша сложен и до конца не изучен. *B. pertussis* продуцирует большой спектр токсинов и биологически активных субстанций, включая коклюшный токсин (PT), трахеальный цитотоксин (ТСТ), аденилатциклазу (СаА), эндотоксин (LPS), филаментозный гемагглютинин (FHA), пертактин (PRN), дермонекротический токсин, агглютиногены (AGGs). Микроб тропен к мерцательному эпителию респираторного тракта на всем его протяжении. Бактерии повреждают эпителий дыхательных путей и альвеол в результате комбинированного действия нескольких факторов вирулентности, среди которых наиболее важными являются коклюшный токсин, филаментозный гемагглютинин, фимбрии и пертактин [16]. Патологический процесс выражен преимущественно в бронхах и бронхиолах, в меньшей мере – в трахее, гортани и носоглотке. Развивается локальное воспаление, угнетается деятельность реснитчатого аппарата клеток эпителия и увеличивается секреция слизи. В дальнейшем возможно изъязвление эпителия дыхательных путей с формированием некротического бронхита, бронхоолита, ателектазов, эмфиземы, бронхопневмонии. Не до конца известны причины возникновения типичного коклюшного кашля. По общепринятым представлениям в продолговатом мозге под воздействием импульсов, поступающих с рецепторного аппарата дыхательных путей, происходит формирование стойкого очага возбуждения по типу доминанты А.А. Ухтомского, в связи с чем неспецифические факторы (болевы раздражители, осмотр зева и др.) могут спровоцировать приступ судорожного кашля, вплоть до апноэ.

Для фульминантного коклюша характерен гиперлейкоцитоз и появление лейкоцитарных тромбов в легочных сосудах, развитие резистентной легочной гипертензии, приводящей к сердечной недостаточности, шоку и респираторному дистресс-синдрому [17]. У больных, погибших от тяжелой формы

¹ <http://www.uptodate.com/contents/microbiology-epidemiology-and-pathogenesis-of-bordetella-pertussis-infection/abstract/5-8>

коклюша, выявляются микроскопические или крупные кровоизлияния в мозг и легкие, атрофия коры головного мозга, истощение тимуса, селезенки, лимфатических узлов. В случаях коинфекции коклюша с респираторными вирусами в легких часто обнаруживаются гиалиновые мембраны. У всех погибших детей выявлялись патоморфологические признаки вторичного иммунодефицита и коинфекция с другими возбудителями (грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальная инфекция, MRSA² и др.) [18, 19]. По данным отечественных ученых, у всех детей, погибших от коклюша, выявлялась ассоциация *B. pertussis* и цитомегаловируса [20].

В настоящее время коклюш у невакцинированных сохраняет все характерные клинико-лабораторные особенности. Заболевание начинается постепенно с нарастающего в динамике сухого кашля (катаральная фаза длительностью от нескольких дней до 2 нед), при этом симптомы интоксикации, лихорадка, фарингит, как правило, отсутствуют. В пароксизмальной фазе кашель становится приступообразным и сопровождается гиперемией или цианозом лица, слезотечением, репризами, рвотой, апноэ, отхождением прозрачной мокроты. Кашель усиливается в ночное время, после физической или эмоциональной нагрузки. В зависимости от тяжести коклюша число приступов кашля с репризами в течение суток составляет от единичных до 40–50 в сутки. Фаза приступообразного кашля длится от 1 до 6 нед. Реконвалесценция продолжается несколько недель и характеризуется исчезновением приступов и постепенным уменьшением частоты и интенсивности кашля. У невакцинированных детей раннего возраста на фоне коклюша могут развиваться серьезные осложнения: пневмония, энцефалопатия, легочная гипертензия, пневмоторакс, сегментарные и долевые ателектазы, субдуральные и субарахноидальные кровоизлияния, гипотрофия, гипогликемия, обезвоживание, носовые кровотечения, грыжи, ректальный пролапс, отит [21]. Осложнения наиболее часто развиваются у недоношенных детей, а также у детей с хронической патологией ЦНС, дыхательной системы и сердца.

У вакцинированных детей и подростков коклюш чаще протекает в атипичных формах, однако может проявляться всеми характерными симптомами [22]. Чаще отмечаются легкие, в том числе стертые, формы заболевания (не менее 40%), среднетяжелые формы регистрируются менее чем в 65% случаев. У привитых детей тяжелые формы коклюша не развиваются. Специфические осложнения со стороны бронхолегочной и нервной систем у привитых пациентов развиваются в 4 раза реже, чем у непривитых [23].

Наиболее значим коклюш для детей грудного возраста. Большинство случаев летального исхо-

да и тяжелых форм заболевания регистрируются именно в этой возрастной группе. Предиктором тяжелого коклюша у грудных детей является высокое содержание лейкоцитов с быстрым нарастанием их числа в динамике, наличие коинфекции, возраст менее 2 мес, лихорадка выше 37,5°C, недоношенность [24]. Из 7203 случаев коклюша, зарегистрированных у детей первого полугодия жизни в США в период с 1997 по 2000 г., в 63,1% случаев дети были госпитализированы, у 11,8% детей развилась пневмония, у 1,4% – судороги, у 0,2% – энцефалопатия и 0,8% детей умерли. В возрастной группе от 6 до 11 мес: 28,1% детей были госпитализированы, у 8,6% развилась пневмония, у 0,7% – судороги, у 0,1% – энцефалопатия и 0,1% детей умерли [25]. Летальные исходы, как правило, регистрировались у детей первых 3 мес жизни и были связаны со злокачественным течением коклюша («Malignant pertussis», «Fulminant pertussis»).

Фульминантный коклюш характеризуется развитием тяжелой пневмонии, легочной гипертензии, гиперлейкоцитоза, энцефалопатии и полиорганной недостаточности с последующим летальным исходом, несмотря на проведение антибактериальной и интенсивной терапии. Ранний возраст ребенка (менее 2 мес жизни), гиперлейкоцитоз > 50 000 в 1 мкл, легочная гипертензия, пневмония, гипоксемия, судороги ассоциируются с высоким риском смерти от коклюша [26–29].

Коклюш у детей раннего возраста часто (до 28%) протекает в форме коинфекции с другими респираторными вирусами [30]. Коинфекция респираторно-синцитиального вируса и *B. pertussis* выявлена у 8,5% младенцев первого полугодия жизни, госпитализированных с бронхолитом, в связи с чем рекомендуется обследование на коклюш неиммунизированных детей с инфекциями нижних отделов респираторного тракта [31]. Для микстинфекции коклюша с ОРВИ характерно более длительное и тяжелое течение и в некоторых случаях развитие летального исхода [32]. Присоединение вторичной бактериальной инфекции, вызванной *H. influenzae*, *S. pyogenes* и *S. aureus*, становится причиной развития у больных коклюшем пневмонии, синусита или среднего отита [13].

Выделяют «подозрительные», «вероятные» и «подтвержденные» случаи коклюша [33]. «Подозрительным» считается случай, при котором имеются характерные симптомы коклюша; «вероятным» – случай, при котором имеются характерные клинические признаки и выявлена эпидемиологическая связь с другим подозрительным или подтвержденным случаем. «Подтвержденным» считается случай коклюша, ранее классифицированный как «подозрительный» или «вероятный» после лабораторного подтверждения (с выделением культуры возбудителя или ДНК возбудителя путем ПЦР или специфических противокклюшных антител в парных сыворотках). При отсутствии лабора-

² Метициллинрезистентный *Staphylococcus aureus*.

торного подтверждения диагноза «вероятный» случай на основании клинических данных классифицируют как «подтвержденный».

Окончательный диагноз «коклюш» устанавливается [33]:

- клинически — на основании характерных симптомов болезни при отсутствии возможности проведения лабораторной диагностики или при отрицательных результатах лабораторного исследования;
- по подтверждению предварительного диагноза лабораторными методами (выделением культуры или ДНК возбудителя или противокклюшных антител);
- на основании характерных симптомов болезни с учетом наличия эпидемиологической связи с источником инфекции.

Коклюш, вызванный *B.pertussis*, следует дифференцировать с инфекциями респираторного тракта, вызванными *B.parapertussis*, *B.bronchiseptica*, *B.holmesii*, *M.pneumoniae* и аденовирусом [13]. Коклюшеподобный кашель может наблюдаться у детей с бронхолитом, пневмонией, муковисцидозом, туберкулезом, инородным телом дыхательных путей.

Лабораторному обследованию на коклюш подлежат все больные, кашляющие более 7 дней (2 раза бактериологическое и/или 1 раз ПЦР-исследование) [33]. При коклюше указанные исследования рекомендуется проводить в течение первых 3 нед болезни. Чувствительность бактериологического метода составляет 20–40% и наиболее низка у вакцинированных лиц или при проведении исследования на фоне антибактериальной терапии. ПЦР-анализ чувствительнее культурального, бактериологического в 2–3 раза.

В клинически неясных случаях, при отрицательных результатах бактериологического и ПЦР-исследований, поздних сроках заболевания рекомендуется двукратное серологическое обследование с интервалом 10–14 дней методом иммуноферментного анализа. Подтверждением диагноза «коклюш» у непривитых больных является обнаружение при однократном исследовании сыворотки крови IgM-антител или IgM-антител в различных сочетаниях с IgA- и IgG-антителами. При получении отрицательных результатов исследование повторяют через 10–14 дней. У детей, привитых против коклюша и утративших со временем поствакцинальные антитела, иммунный ответ формируется по вторичному типу: на 2–3-й неделе заболевания происходит интенсивный рост концентрации IgG-антител, уровень которых превышает пороговый в 4 раза и более, или на фоне низкой продукции IgM-антител происходит быстрое нарастание выработки IgA-антител и в дальнейшем — IgG. При заболевании детей первых месяцев жизни рекомендуются исследования парных сывороток крови у ребенка и матери, хотя отрицательный результат серологи-

ческого анализа в данном случае полностью не исключает инфицирования [33, 34].

В связи с ростом заболеваемости учеными разрабатываются и предлагаются новые стратегии профилактики коклюша. Во многих странах введена вторая ревакцинация в дошкольном возрасте. В связи со значимой ролью подростков и взрослых в эпидемиологии коклюша CDC рекомендует их ревакцинацию с использованием бесклеточной Tdap вакцины с уменьшенным содержанием коклюшных и дифтерийных антигенов [35]. Рассматривается вопрос о пожизненной ревакцинации [36].

В России уже широко используется ацеллюлярная вакцина в составе многокомпонентных вакцин. С учетом приведенных выше данных представляется обоснованным сохранить использование цельноклеточной АКДС-вакцины (хотя бы для одного введения в первичной серии вакцинации ацеллюлярной вакциной). Безусловно, есть смысл в проведении второй ревакцинации детей в возрасте 4–6 лет бесклеточной вакциной, что позволит снизить заболеваемость и у детей первого года жизни [4, 5].

В связи с опасностью коклюша для детей первых месяцев жизни в США и в большинстве стран Европы вакцинацию начинают с двухмесячного возраста бесклеточной вакциной. Обсуждается возможность введения первой дозы вакцины против коклюша новорожденным детям. В настоящее время доказана эффективная трансплацентарная передача противокклюшных антител к плоду и их протективная роль в защите грудных детей. Эффективность вакцинации матери в предупреждении заболевания у новорожденных на сегодняшний день составляет 89%! Вакцинация во время беременности может снизить ежегодную заболеваемость младенческим коклюшем на 33%, количество госпитализаций — на 38%, а смертность — на 49%. CDC рекомендует вакцинацию Tdap беременных женщин во время каждой (!) беременности, на сроке 27–36 нед [37–39]. Для предупреждения инфицирования грудного ребенка рекомендуется вакцинации всех (!) членов семьи: родителей, непривитых братьев и сестер и др. (стратегия «Кокон»). Это позволяет защитить ребенка в первые 6 мес его жизни еще до формирования вакцинального иммунитета. В России вакцина Tdap еще не лицензирована, поэтому вакцинация данных групп населения пока невозможна [5].

В настоящее время ученые всего мира работают над созданием новых эффективных вакцин от коклюша. Разработана живая ослабленная вакцина от коклюша BPZE 1 для интраназального введения. Результаты первой стадии клинических испытаний данной вакцины дали обнадеживающие результаты [40, 41]. Предполагается увеличить эффективность бесклеточной вакцины включением в ее состав новых антигенов. Однако приоритет по-прежнему отводится разработке малореактогенных цельноклеточных вакцин [42].

ЛИТЕРАТУРА

- Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis in other countries. 2013; <http://www.cdc.gov/pertussis/countries.html>.
- World Health Organization. SAGE Working Group on Pertussis Vaccines (established March 2013). Background paper. 2014; http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf
- Mattoo S., Cherry J.D. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 2: 326–382.
- Winter K., Glaser C., Watt J. et al. Pertussis Epidemic – California, 2014. *Morb Mortal Wkly Rep* 2014; 63: 1129–1132.
- Таточенко В.К. Коклюш – недоуправляемая инфекция. *Вопр соврем педиат* 2014; 13: 2: 78–82. (Tatochenko V.K. Whooping cough – the non operated infection. *Vopr sovrem pediat* 2014; 13: 2: 78–82.)
- Liko J., Steve G., Robison B.S. et al. Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine. *N Engl J Med* 2013; 7: 368: 6: 581–582.
- Кудин А.П., Дралова В.В., Марукович В.В. и др. Применение ингаляционных глюкокортикоидов при лечении коклюша у детей. *Мед журн* 2013; 4: 125–128. (Kudin A.P., Dralova V.V., Marukovich V.V. et al. Application of inhalation glucocorticoids at treatment of pertussis at children. *Med zhurn* 2013; 4: 125–128.)
- Cherry J.D. Why do pertussis vaccines fail? *Pediatrics* 2012; 129: 968–970.
- Mooi F.R. *Bordetella pertussis* and vaccination: the persistence of a genetically monomorphic pathogen. *Infect Genet Evol* 2010; 10: 1: 36–49.
- Борисова О.Ю., Мазурова И.К., Ивашишникова Г.А. и др. Генетическая характеристика штаммов *Bordetella pertussis*, выделенных от больных коклюшем в России. *Медицинский альманах* 2012; 2: 30–34. (Borisova O.Yu., Mazurova I.K., Ivashinnikova G.A. et al. The genetic characteristic of the strains *Bordetella pertussis*, allocated from patients with whooping cough in Russia. *Meditsinskij al'manakh* 2012; 2: 30–34.)
- Guiso N. *Bordetella pertussis* and pertussis vaccines. *Clin Infect Dis* 2009; 49: 10: 1565–1569.
- Cherry J. D., Heininger U. Pertussis and other *Bordetella* infections. In: R.D. Feigin, J.D. Cherry, G.J. Demmler, S. Kaplan (eds.). *Textbook of pediatric infectious diseases*. 5th ed. The W. B. Saunders Co, Philadelphia 2004; 1588–1608.
- Лануй Ф.И.³ Актуальность эффективной защиты против коклюша. *Здоровье ребенка* 2010; 3: 84–86. (Lanuj F.I. Relevance of effective protection against whooping cough. *Zdorov'e rebenka* 2010; 3: 84–86.)
- Bigard K.M., Pascual F.B., Ehresmann K.R. et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediat Infect Dis J* 2004; 23: 985–989.
- Lobzin Y.V., Bakhareva N.V. Retrospective Study of the Clinical Epidemiological Characteristics of Pertussis in Infants Prior to Their First Vaccination in the Russian Federation. *Infectious diseases and therapy* 2015; 4: 1.
- Locht C. Molecular aspects of *Bordetella pertussis* pathogenesis. *Int Microbiol* 1999; 2: 3: 137–44.
- Soares S., Rocha G., Pissarra S. et al. Impact of rapid leukodepletion on the outcome of severe clinical pertussis in young infants. *Pediatrics* 2010; 126: 816–827.
- Sawa M., Cohen M., Irazuzta J.E. et al. Fulminant pertussis: a multi-center study with new insights into the clinicopathological mechanisms. *Pediat Pulmonol* 2009; 44: 10: 970–980.
- Paddock C.D., Sanden G.N., Cherry J.D. et al. Pathology and Pathogenesis of Fatal *Bordetella pertussis* Infection in Infants. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 3: 328–338.
- Попова О.П., Петрова М.С., Федорова И.М. и др. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения коклюша и респираторного микоплазмоза у детей. *Инфекционные болезни* 2012; 10: 2: 43–48. (Popova O.P., Petrova M.S., Fedorova I.M. et al. Clinical and immunological features of the combined course of whooping cough and respiratory mycoplasmosis at children. *Infektsionnye bolezni* 2012; 10: 2: 43–48.)
- Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (Whooping Cough), Clinicians, Clinical Complications. 2012; <http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/features.html>.
- Bortolussi R., Miller B., Ledwith M., Halperin S. Clinical course of pertussis in immunized children. *Pediat Infect Dis J* 1995; 14: 870.
- Сиземов А.Н., Комелева Е.В. Коклюш: клиника, диагностика, лечение. *Лечащий врач* 2005; 7: 82–87. (Sizemov A.N., Komeleva E.V. Whooping cough: clinic, diagnostics, treatment. *Lechashhij vrach* 2005; 7: 82–87.)
- Marshall H., Clarke M., Rasiyah K. et al. Predictors of disease severity in children hospitalized for pertussis during an epidemic. *Pediat Infect Dis J* 2015; 34: 4: 339–345.
- Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis—United States, 1997–2000. Age distribution and incidence of reported cases. 2002; <http://www.cdc.gov/nip/ed/slides/pertussis8p.pp>
- Kundraft S.L., Wolek T.L., Rowe-Telow M. Malignant pertussis in the pediatric intensive care unit. *Dimens Crit Care Nurs* 2010; 29: 1–5.
- Rowlands H.E., Goldman A.P., Harrington K. et al. Impact of rapid leukodepletion on the outcome of severe clinical pertussis in young infants. *Pediatrics* 2010; 126: 816–827.
- Theilen U., Johnston E.D., Robinson P.A. Rapidly fatal invasive pertussis in young infants--how can we change the outcome? *BMJ* 2008; 27: 337–343.
- SurrIDGE J., Segedin E.R., Grant C.C. Pertussis requiring intensive care. *Arch Dis Child* 2007; 92: 11: 970–975.
- Versteegh F.G., Mooi-Kokenberg E.A., Schellekens J.F. et al. *Bordetella pertussis* and mixed infections. *Minerva Pediat* 2006; 58: 131.
- Nuolivirta K., Koponen P., He Q. et al. *Bordetella pertussis* infection is common in nonvaccinated infants admitted for bronchiolitis. *Pediat Infect Dis J* 2010; 29: 1013.
- Zouari A., Touati A., Smaoui H. et al. Dual infection with *Bordetella pertussis* and *Mycoplasma pneumoniae* in three infants: case reports. *Infection* 2012; 40: 213.
- СП 3.1.2.3162-14. Профилактика коклюша. Санитарно-эпидемиологические правила. 2014; <http://35.rosпотребнадзор.ru/Default.aspx?et=4&ig> (SP 3.1.2.3162-14. Prevention of whooping cough. Sanitary and epidemiologic rules. 2014; <http://35.rosпотребнадзор.ru/Default.aspx?et=4&ig>)
- Ценева Г.Я., Курова Н.Н. Микробиологическая характеристика возбудителя коклюша и лабораторная диагностика коклюша. *Клин микробиол и антимикробная химиотер* 2003; 4: 329–341. (Tseneva G.Ya., Kurova N.N. Microbiological characteristic of the causative agent of whooping cough and laboratory diagnosis of whooping cough. *Klin mikrobiol i antimikrobnaya khimioter* 2003; 4: 329–341.)
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 2013; 62: 7: 131–135.

³ http://193.107.106.27/cgi-bin/irbis64r_01/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=VMU&P21DBN=VMU&S21STN=1&S21REF=&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=M=&S21STR=

36. Zepp F., Heininger U., Mertsola J. et al. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 7: 557–570.
37. Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60: 13–15.
38. Terranella A., Asay G.R., Messonnier M.L. et al. Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: a decision analysis. *Pediatrics* 2013; 131: 5: 1748–1756.
39. Kharbanda E.O., Vazquez-Benitez G., Lipkind H.S. et al. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA* 2014; 312: 18: 1897–1904.
40. Fedele G., Bianco M., Debiec A.S. et al. Attenuated Bordetella pertussis vaccine candidate BPZE1 promotes human dendritic cell CCL21-induced migration and drives a Th1/Th17 response. *J Immunol* 2011; 186: 5388–5396.
41. Jahnmatz M., Amu S., Ljungman M. et al. B-cell responses after intranasal vaccination with the novel attenuated Bordetella pertussis vaccine strain BPZE1 in a randomized phase I clinical trial. *Vaccine* 2014; 32: 3350.
42. Cherry J.D. Pertussis: Challenges Today and for the Future. *PLoS Pathog* 2013; 9: 7: 1003418.

Поступила 30.06.15