

Ольховиков А.И.

Коклюш: прошлое, настоящее, будущее

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Муниципальное автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 40», г. Екатеринбург

Olkhovikov A.I.

Whooping cough: past, present and future

Резюме

В данном исследовании представлены основные показатели заболеваемости и смертности от коклюша в допрививочный период и в настоящее время. Рассмотрены основные причины сохраняющейся заболеваемости коклюшем, взгляды на патогенез, лечение.

Ключевые слова: коклюш, заболеваемость, смертность, профилактика

Summary

This study presents the main indicators of morbidity and mortality from pertussis in the pre-vaccine period and the present time. The main reasons for the continuing incidence of whooping cough and views on the pathogenesis and treatment.

Keywords: whooping cough, morbidity, mortality, prevention

Многие отечественные педиатры рассматривают коклюш как проблему вчерашнего дня. И это неудивительно, если вспомнить, что еще в середине 20-го столетия заболеваемость коклюшем в СССР составляла 428 человек на 100 тыс. населения при очень высокой летальности (0,25%). Плановая вакцинопрофилактика коклюша была введена в СССР с 1959 года. В течение первых пяти лет при максимальном охвате детей прививками показатель заболеваемости снизился в 4,5 раза, составляя в 1965 г. - 82,4 против 367,5 в 1959 году. С 1977 года наблюдается относительная стабилизация уровня заболеваемости с небольшими колебаниями в годы периодических подъемов (9,5 в 1979 году, 10,2 - в 1982 году). В следующем десятилетии (1984-1994 гг.) максимальные интенсивные показатели заболеваемости в этот период не превышали 28,7 (1985 г.) и 32,9 (1994 г.), а минимальные достигали 8,4 (1986 г.) и 9,4 (1996 г.) на 100 тыс. населения [3, 4, 5].

Все это особенно впечатляет, если вспомнить показатель смертности от коклюша в период 1905 - 1909 гг. в Российской империи, который составлял на 100 000 жителей - 80,9. Несмотря на явные успехи в профилактике, коклюш по-прежнему не сдает своих позиций.

С 2003 г. в Москве отмечался очередной подъем заболеваемости коклюшем, показатель составил 38,67 на 100 тысяч населения данного возраста, в том числе, среди детского населения - 259,11 против 63,56 в 2002 году. Максимальный показатель отмечен в группе детей 7-летнего возраста - 425,7. В 2012 году коклюшем заболели 42 тысячи американцев, и среди них было 9300 взрослых. В

г. Екатеринбурге заболеваемость в начале 90-х годов составила 67,1 - 64,4/100 тыс. населения. Заболеваемость коклюшем детей в 2007 - 2012 гг. составила от 1,27 до 2,71. Наибольшие показатели зафиксированы в возрастной группе до 1 года - 10,8-14,8. Дети до 6 мес. госпитализированные с коклюшем, составили 54 %, с года до 5 лет - 26%. В 2008 г. в мире коклюшем переболело около 16 млн. человек, до 5 млн. при этом перенесли пневмонию, у 30 тыс. наблюдались стойкие неврологические расстройства, а у 195 000 детей - летальный исход.

Почему сохраняется заболеваемость, несмотря на наличие различных вакцин? 1) недостаточный охват прививками детского населения, особенно в развивающихся странах; 2) снижение поствакцинального иммунитета через 7-10 лет после АКДС вакцины и 3-5 лет бесклеточной; 3) снижение иммунитета у подростков может привести к заболеванию коклюшем в легкой форме. Они становятся источником болезни для их братьев и сестер; 4) замена цельноклеточных вакцин против коклюша вакцинами с бесклеточным коклюшным компонентом имело целью уменьшение количества неблагоприятных воздействий после применения вакцины. Но сегодня уже ясно, что степень и продолжительность защиты после применения вакцины с бесклеточным коклюшным компонентом намного ниже, чем после применения классических цельноклеточных вакцин. Как результат, заболеваемость коклюшем растет, даже в странах, где процесс вакцинации строго соблюдается; 5) наличие детей без иммунитета в возрасте до 2-3 мес, так как матери или не болели коклюшем и не

Таблица 1. Данные летальности при коклюше в США с 1990 по 2004 гг.

Возраст	1990 – 1999 абс.	2002 – 2004 абс.
0 - 1 мес.	68	76
2 - 3 мес.	16	14
4 - 5 мес.	5	2
6 - 11 мес.	4	0
1 - 10 лет	8	3
11 - 17 лет	0	2
18 лет	2	3
Всего (все возраста)	103	100

Critical Pertussis in U.S. Children: Severe Morbidity, Sequelae, and Mortality. A Prospective Cohort Study. Short Title: Critical Pertussis Project. CPCCRN Protocol Number: 001. 2005 - 2008. University of Utah School of Medicine. All rights reserved.

Таблица 2. Частота гистопатологических находок у детей, погибших от коклюша с выделением только *Bordetella pertussis* и в ассоциации с другими патогенами.

Анатомический сайт, гистопатологическая картина	Число детей с полученными образцами ткани	
	Инфекция вызванная только <i>B. Pertussis</i> N = 9	Инфекция вызванная <i>B. Pertussis</i> в ассоциации с другими патогенами (N = 6) ¹ .
Воздухоносные пути		
Трахеит	1/3	0/6
Поврежденный трахеальный эпителий	2/3	5/6
Некротический бронхиолит	8/8	6/6
Альвеолы		
Интраальвеолярные кровоизлияния	8/8	6/6
Фибринозный интраальвеолярный отек	7/8	6/6
Скопления альвеолярных макрофагов	7/8	6/6
Нейтрофильная бронхопневмония	7/8	4/6
Диффузное повреждение альвеол	6/8	3/6
Плевра и перегородки		
Плевральный отек или геморраж	6/8	4/6
Междолевой отек соединительной ткани	6/8	5/6
Кровеносные и лимфатические сосуды		
Лимфангитоз	7/8	6/6
Антилимфатическая агрегация нейтрофилов	7/8	5/6
Фибриновые тромбы	5/8	3/6

¹ Выявленные агенты: cytomegalovirus (1 больной), respiratory syncytial virus (2), influenza A virus (1), пневмококк (2), Streptococcus pneumoniae (2), Moraxella (Branhamella) catarrhalis (1), и viridans streptococci (1)

могли передать защитные антитела своим младенцам, а вакцинация начинается в большинстве стран с 2-3 месячного возраста. Несмотря на эффективную передачу антител, почти 90% детей предрасуемо имеют мало антител к 6 неделе жизни. Иммунизация до или во время беременности может имитировать перенесенную коклюшную инфекцию и помочь защитить младенцев в течение первых месяцев жизни [4, 6, 7, 16, 17, 42, 43, 46].

Другой проблемой коклюша является группа детей до 3 мес. Возраст определяет частоту летальных исходов

(Табл.1). Так число смертей от коклюша в первые 3 месяца жизни за период 1990-1999 гг. в США составило 84 (81,5%), а за 2002 – 2004 гг. – 90 (90,0%). Тяжелые формы коклюша изучались [28, 37, 41, 49, 58] многими авторами. Недостаточная ясность в понимании патогенеза коклюша также не дает возможность выработки эффективных технологий лечения, особенно тяжелых форм болезни. Данные патогистологических находок у погибших от коклюша детей (Табл. 2) показывают нисходящий характер инфекции, преобладал некротический бронхиолит, ин-

гравельнолярные кровонизлияния и фибринозный отек. Во всех образцах был отмечен лейкоцитоз, агрегаты лейкоцитов в небольших легочных артериях, венах и лимфатических сосудах. При иммуногистохимическом окрашивании показано обилие внеклеточных *borderella pertussis* в ресничках трахей, бронхов и бронхиол, а также наличие внутриклеточных бактерий и антигенов в альвеолярных макрофагах и мерцательном эпителии.

Клинические исследования тяжелых форм коклюша с позиций доказательной медицины единичны [28, 38, 49]. При изучении 127 тяжелых случаев коклюша (летальность 9%) [28], выявлена тесная связь летальных исходов с легочной гипертензией, с повышенным уровнем лейкоцитов и потребностью в искусственной вентиляции легких. Семьдесят пять процентов умерших пациентов имели доказательство наличия легочной гипертензии с помощью эхокардиографии. Авторы развитие легочной гипертензии связывают с острой вазоконстрикцией и эндотелиальной дисфункцией, обусловленных действием коклюшного токсина, а также снижением площади поперечного сечения легочных сосудов в результате лейкоэкстракции. Этот механизм может быть возможной терапевтической мишенью. Клинических исследований, которые могут различать эти механизмы, не имеется. Теория доминанты при коклюше, которая широко использовалась отечественными педиатрами, в настоящее время имеет лишь историческое значение [1].

Также проблемным является лечение коклюша. Практическим врачам хорошо известно неэффективность терапии, если она начата в спазматическом периоде. Известно, что через 3-4 недели освобождение от возбудителя происходит самостоятельно у 80-90% заболевших детей. Если было начато лечение антибиотиками в катаральный период, очищение происходит быстрее. В спазматическом периоде эффективность антибиотиков невелика. Макролиды - антибиотики выбора для лечения коклюша. Эритромицин, азитромицин, кларитромицин считаются препаратами первой линии Американской академией педиатрии. Триметоприм / сульфаметоксазол используется у пациентов старше 2-х месяцев, которым макролиды противопоказаны. Амоксициллин и ампициллин неэффективно действуют на освобождение от *B.pertussis* из носоглотки, возможно из-за недостаточно-

го проникновения в дыхательные пути. Цефалоспорины имеют различные степени активности против *B. pertussis*, минимальная подавляющая концентрация чрезвычайно высока, что делает их клинически бесполезными. Тетрациклины, хлорамфеникол, и фторхинолоны также демонстрируют активность в пробирке, но риск вредного воздействия на детский организм перевешивает потенциальные преимущества при лечении коклюша. В связи с отсутствием клинических данных эффективности, вышеуказанные препараты в настоящее время не могут быть рекомендованы для лечения или профилактики коклюша.

В некоторых исследованиях оценивалась эффективность иммуноглобулина, сальбутамола, дексаметазона, димедрола при лечении коклюша. Статистически значимого преимущества в сроке госпитализации, частоте и пароксизмах спазматического кашля не было доказано. То есть, проблема лечения коклюша в спазматический период, прежде всего тяжелых форм, остается [7, 44, 58].

И все же, глобальным решением проблемы коклюша является вакцинация. Это, прежде всего, вакцинация уже известными вакцинами, а также разработка новых, улучшенных вакцин [32, 33, 39, 48, 52, 53, 62, 65, 67]. Есть несколько подходов при выборе этого пути:

1. Разработка вакцины с цельноклеточным коклюшным компонентом и уменьшение неблагоприятного воздействия после вакцинации;
2. Использование монокомпонентных вакцин на основе высокоиммунного коклюшного анатоксина;
3. Добавление большего количества антигенов в существующие бесклеточные вакцины.
4. Вакцинация беременных в третьем триместре для защиты детей первых месяцев жизни. Все эти пути находятся в активной разработке. ■

Ольховиков А.И., Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Уральский государственный медицинский университет Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Муниципальное автономное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница №40», г. Екатеринбург: Адрес для переписки - 620073, г. Екатеринбург, ул. Луначарского 171, кв. 84. Тел. 8 922 1204323 E-mail: olhovikov.alesha@yandex.ru.

Литература:

1. Буданов В., Затолокин И. Академик Алексей Ухтомский: учение о доминанте как шаг к гармонии науки и веры. Живой источник. 2011 - № 2 (5).
2. Вакцины против коклюша: Документ по позиции ВОЗ / Еженедельный эпидемиологический бюллетень. 2010. №40, 385-400. <http://www.who.int/wer>.
3. Герасимова А.Г., Петрова М.С., Тихонова Н.Т., Цвиркун О.В., Попова О.П. Клинико-эпидемиологическая характеристика современного коклюша. Вакцинопрофилактика неинфекционных заболеваний, 2004. - № 5 (35).
4. Зайцев Е. М. Особенности постинфекционного и поствакцинального гуморального иммунитета к коклюшу / Дисс...докт. мед. наук, 2012, 238 с.
5. Попова О. П., Петрова М. С., Чистякова Г. Г. и др. Клиника коклюша и серологические варианты коклюшного микроба в современных условиях // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005. № 1. С. 44-46.
6. Приказ - О выполнении постановления главного государственного врача по Свердловской области от 25.04.12 №2 «О проведении второй ревакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка шестилетних детей в Свердловской области».
7. Сиземов А. Н., Комелева Е. В. Коклюш: клиника, диагностика, лечение // Лечащий врач. - 2007. - №

- 5.
8. Alvarez Hayes J., Erben E., Lamberti Y. et al. Identification of a new protective antigen of *Bordetella pertussis*. *Vaccine*, 2011; 29(47):8731–8739.
9. Asensio C.J., Gaillard M.E., Moreno G. et al. Outer membrane vesicles obtained from *Bordetella pertussis* Tohama expressing the lipid A deacylase PagL as a novel acellular vaccine candidate. *Vaccine*; 2011; 29(8):1649–1656.
10. Campbell P., McIntyre P., Quinn H., Hueston L., Gilbert G.L., McVernon J. Increased population prevalence of low pertussis toxin antibody levels in young children preceding a record pertussis epidemic in Australia. 2012; PLoS ONE7, e35874.
11. Carey E. Connelly, Yezhou Sun, and Nicholas H. Carbonetti J. L. Flynn, Editor. Pertussis Toxin Exacerbates and Prolongs Airway Inflammatory Responses during *Bordetella pertussis* Infection. *Infect Immun.*, 2012; 80(12): 4317–4332.
12. CDC. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. *MMWR Recomm. Rep.*, 2011; 60(1), 13–15.
13. CDC. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine in Pregnant Women - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012; *MMWR*.
14. Cheung G.Y., Xing D., Prior S., Corbel M.J., Parton R., Coote J.G. Effect of different forms of adenylate cyclase toxin of *Bordetella pertussis* on protection afforded by an acellular pertussis vaccine in a murine model. *Infect Immun.*, 2006; 74(12), 6797–6805.
15. Christopher D. Paddock, Gary N. Sanden, James D. Cherry et al. Pathology and Pathogenesis of Fatal *Bordetella pertussis* Infection in Infants /Oxford Journals Medicine Clinical Infectious Diseases, Vol. 47(3): 328–338.
16. Cornia P.B., Hersh A.L., Lipsky B.A., Newman T.B., Gonzales R. Does this coughing adolescent or adult patient have pertussis? *JAMA*, 2010; 304(8): 890–896.
17. Crespo I. Epidemiology of pertussis in a country with high vaccination coverage // *Vaccine*, 2011; 29(25): 4244–4248.
18. Fayolle C., Osickova A., Osicka R. et al. Delivery of multiple epitopes by recombinant detoxified adenylate cyclase of *Bordetella pertussis* induces protective antiviral immunity. *J. Virol.*, 2001; 75(16):7330 – 8.
19. Feunou P.F., Kammoun H., Debie A.S., Mielcarek N., Locht C. Long-term immunity against pertussis induced by a single nasal administration of live attenuated *B. pertussis* BPZE1. *Vaccine*, 2010; 28(43):7047–7053.
20. Friedrich M.J. Research aims to boost pertussis control. *JAMA*, 2011; 306(1):27–29.
21. Garlapati S., Eng N.F., Kiros T.G. et al. Immunization with PCEP microparticles containing pertussis toxoid, CpG ODN and a synthetic innate defense regulator peptide induces protective immunity against pertussis. *Vaccine*, 2011; 29(38):6540–6548.
22. Gracia A., Polewicz M., Halperin S.A. et al. Antibody responses in adult and neonatal BALB/c mice to immunization with novel *Bordetella pertussis* vaccine formulations. *Vaccine*, 2011; 29(8):1595–1604.
23. Gröinne H. Long, Alexia T. Karanikas, Eric T. Harvill, Andrew F. Read, Peter J. Hudson. Acellular pertussis vaccination facilitates *Bordetella parapertussis* infection in a rodent model of bordetellosis. *Proc Biol Sci.*, 2010; 277(1690): 2017–2025.
24. Gustafsson L., Hallander H.O., Olin P., Reizenstein E., Storsaeter J. A. controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 334(6):349–355.
25. Halasa N.B., O'Shea A., Shi J.R., LaFleur B.J., Edwards K.M. Poor immune responses to a birth dose of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine. *J. Pediatr.*, 2008; 153(3):327–332.
26. Hegerle N., Paris A.S., Brun D. et al. Evolution of French *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* isolates: increase of *Bordetella* not expressing pertactin. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2012; 18(9):340–346.
27. Hviid A. Effectiveness of two pertussis vaccines in preterm Danish child-ren. *Vaccine*, 2009; 27(23):3035–3038.
28. John T. Berger, Joseph A. Carcillo et al. Critical Pertussis Illness in Children. A Multicenter Prospective Cohort Study. *Pediatr Crit Care Med. B.*, 2013; 14(4):356-365.
29. Kallonen T., Grundahl-Yli-Hannuksela K., Elomaa A. et al. Differences in the genomic content of *Bordetella pertussis* isolates before and after introduction of pertussis vaccines in four European countries. *Infect. Genet. Evol.*, 2011; 11(8):2034–2042.
30. King A.J., van Gorkom T., van der Heide H.G., Advani A., van der Lee S. Changes in the genomic content of circulating *Bordetella pertussis* strains isolated from The Netherlands, Sweden, Japan and Australia: adaptive evolution or drift? *BMC Genomics*, 2010; 11:64.
31. Lee G.M., Lett S., Schauer S., LeBaron C., Murphy T.V., Rusinak D., Lieu T.A. Societal Costs and Morbidity of Pertussis in Adolescents and Adults for the Massachusetts Pertussis Study Group. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39:1572-1580.
32. Locht C., Mielcarek N. New pertussis vaccination approaches: en route to protect newborns? *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2012; 66(2):121–133.
33. Mielcarek N., Debie A.S., Raze D. et al. Live attenuated *B. pertussis* as a single-dose nasal vaccine against whooping cough. *PLoS Pathog.*, 2006; 2(7):65.
34. Mooi F.R., van Loo I.H., van Gent M. et al. *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with pertussis resurgence. *Emerg. Infect. Dis.*, 2009; 15(8):1206–1213.
35. Murphy T.V., Slade B.A., Broder K.R., et al: Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008; 57:1–51.
36. Nicholas Wood, Peter McIntyre, Helen Marshall, Don Robertson. Acellular Pertussis Vaccine at Birth and One Month Induces Antibody Responses By Two Months of Age. *Pediatr Infect Dis J.*, 2010; 29: 209–215.(Австралия)
37. Nicholson C.E., Coronado F.: Critical pertussis in US children: Severe morbidity, sequelae, and mortality: A prospective cohort study. Available at:<http://cpcrrn.org/documents/Pertussis Protocol Version4.0003/> 2010.
38. Nicholson C.E. Critical pertussis may model organ failure in critical illness and injury. *Pediatr Crit Care Med*, 2007; 8:288–289.
39. Nilsson L., Lepp T., von Segebaden K., Hallander H., Gustafsson L. Pertussis vaccination in infancy lowers the incidence of pertussis disease and the rate of hospitalisation after one and two doses: analyses of 10 years of pertussis surveillance. *Vaccine*, 2012; 30(21):3239–3247.
40. Octavia S., Sintchenko V., Gilbert G.L. et al. Newly emerging clones of *Bordetella pertussis* carrying prn2 and ptxP3 alleles implicated in Australian pertussis epidemic in 2008–2010. *J. Infect. Dis.* 2012; 205(8):1220–1224.

41. Ocoro G., Salido A.G., Martnnez I.M., Cabeza B., Gillin M., de Azagra A.M. Leukoreduction in patients with severe pertussis with hyperleukocytosis. *Pediatr. Infect. Dis.* 2012; 31(8):873-6.
42. Paisley R.D., Blaylock J., Hartzell J.D. Whooping cough in adults: an update on a reemerging infection. *Am. J. Med.*, 2012, 125(2):141-143.
43. Pertussis vaccines: WHO position paper /Wkly Epidemiol Rec., 2010; 85(40):385-400.
44. Pillay V., Swingler G. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2003; (4):CD003257.
45. Polewicz M., Gracia A., Buchanan R. et al. Influence of maternal antibodies on active pertussis toxoid immunization of neonatal mice and piglets. *Vaccine*, 2011; 29(44):7718-7726.
46. Robert E. Black, Simon Cousens M.A., Joy E. Lawn et al. 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, 9730:1969 - 1987.
47. Roberts R., Moreno G., Bottero D. et al. Outer membrane vesicles as acellular vaccine against pertussis. *Vaccine*, 2008; 26(36):4639-4646.
48. Salmaso S., Mastrantonio P., Tozzi A.E. et al. Stage III Working Group. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: the Italian experience. *Pediatrics*, 2001, 108(5):E81.
49. Sawal M., Cohen M., Irazuzta J.E. et al. Fulminant pertussis: A multi-center study with new insights into the clinico-pathological mechanisms. *Pediatr Pulmonol*, 2009; 44:970-980.
50. Schmidtke A.J., Boney K.O., Martin S.W., Skoff T.H., Tondella M.L., Tatti K.M. Population diversity among *Bordetella pertussis* isolates, United States, 1935-2009. *Emerg. Infect. Dis.*, 2012; 18(8), 1248-1255.
51. Shakib Julie H., Shawn Ralston, Raissy H.H. et al. Pertussis Antibodies in Postpartum Women and Their Newborns. *J Perinatol*. 2010; 30(2): 93-97.
52. Sharma S., Mukkur T.K., Benson H.A., Chen Y. Enhanced immune re-sponse against pertussis toxoid by IgA-loaded chitosan-dextran sulfate nanoparticles. *J. Pharm. Sci.* 2012; 101(1):233-244.
53. Sheridan S.L., Ware R.S., Grimwood K., Lambert S.B. Number and order of whole cell pertussis vaccines in infancy and disease protection. *JAMA*, 2012; 308(5):454-456.
54. Skerry C.M., Mahon B.P. A live, attenuated *Bordetella pertussis* vaccine provides long-term protection against virulent challenge in a murine model. *Clin. Vaccine Immunol.* 2011; 18(2):187-193.
55. Skoff T.H., Cohn A.C., Clark T.A., Messonnier N.E., Martin S.W. Early Impact of the US Tdap vaccination program on pertussis trends. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2012; 166(4):344-349.
56. Stokley S., Cohn A., Dorell C. et al. Adolescent vaccination-coverage levels in the United States: 2006-2009. *Pediatrics*, 2011; 128(6):1078-1086.
57. Sun Y., Christensen J., Hviid A. et al. Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus and *Haemophilus influenzae* type B. *JAMA*, 2012; 307(8): 823-831.
58. Surridge J., Segedin E.R., Grant C.C. Pertussis requiring intensive care. *Arch Dis Child*, 2007; 92:970-975.
59. Tomovici A., Barreto L., Zickler P. et al. Humoral immunity 10 years after booster immunization with an adolescent and adult formulation combined tetanus, diphtheria, and 5-component acellular pertussis vaccine. *Vaccine*, 2012; 30(16): 2647-2653.
60. Vitek C.R., Pascual F.B., Baughman A.L., Murphy T.V. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2003; 22(7):628-634.
61. Ward J.I., Cherry J.D., Chang S.J. et al. APERT Study Group. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(15):555-1563.
62. Ward J.I., Cherry J.D., Swei-Ju C., et al. *Bordetella pertussis* infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized acellular pertussis vaccine trial (APERT) / *Clin Infect Dis.*, 2006; 43:151-7.
63. White O.J., Rowe J., Richmond P. et al. Th2-polarisation of cellular immune memory to neonatal pertussis vaccination. *Vaccine*, 2010; 28(14):2648-2652.
64. Winter K., Harriman K., Zipprich J. et al. California Pertussis Epidemic 2010. *J. Pediatr.* 2012; 161(6):1091-1096.
65. Wood N., McIntyre P., Marshall H., Robertson D. Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010; 29(3):209-215.
66. World Health Organization. 2011. Immunization, vaccines, and biologicals: pertussis. World Health Organization, Geneva, Switzerland: <http://www.who.int/immunization/topics/pertussis/en/index.html>.
67. Zhang L., Prietsch S.O., Axelsson I., Halperin S.A. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3, CD001478(2012).
68. Zhang Q., Zheng H., Liu M. et al. The seroepidemiology of Immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin in China: a cross sectional study. *BMC Infect. Dis.* 2012;12:138.