

В.К. Таточенко

Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

## Коклюш — недоуправляемая инфекция

### Contacts:

Vladimir Tatchenko, Doctor of Medical Science, professor, chief research scientist of Scientific Center of Children's Health

Address: Lomonosov Av., 2, build. 1, Moscow, 119991, Tel.: (495) 967-14-21, e-mail: tatovk@yandex.ru

Article received: 14.04.2014, Accepted for publication: 25.04.2014

Статья посвящена проблеме коклюша у детей различного возраста и причинам высокой заболеваемости этой инфекцией в Российской Федерации. Основными факторами неблагополучия по коклюшу автор считает недостаточный учет случаев инфекции, увеличение числа отказов родителей от АКДС-вакцинации, постепенное угасание напряженности постпрививочного иммунитета и низкий уровень защиты у детей перед поступлением в школу, а также сложности диагностики инфекции и атипичное течение заболевания у подростков и взрослых. Особое внимание уделено обзору современных дискуссий по вопросам изменчивости возбудителя, сравнительной эффективности и иммуногенности цельноклеточных и ацеллюлярных вакцин, международному опыту использования бесклеточных АКДС-вакцин. Возможными путями улучшения эпидемиологической ситуации и улучшения контроля за коклюшной инфекцией могут стать повышение уровня охвата прививками (за счет перехода на менее реактогенные АаКДС), введение бустерных доз в младшем школьном и подростковом возрасте, вакцинация беременных и стратегия «коккона» для защиты новорожденных и детей до 6 мес жизни.

**Ключевые слова:** коклюш, вакцинация, цельноклеточные и бесклеточные вакцины, вторая бустерная доза, кокон.

(Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (2): 78–82)

78

Внедрение массовой вакцинации от коклюша — одной из самых распространенных бактериальных инфекций, в 60-е гг. XX в. позволило снизить частоту этой инфекции, по официальным данным, с 400–450 до 5–10 на 100 тыс. населения. Уменьшение охвата детей коклюшными прививками в 80–90-е гг., однако, привело к росту заболеваемости. Напротив, рост числа привитых в начале XXI в. позволил сократить заболеваемость, однако в последующие годы она не сопровождалась снижением (рис. 1).

Официальная статистика заболеваемости коклюшем (в 2011 г. — 3,34 на 100 тыс. общая и 29,89 на 100 тыс. детей в возрасте 0–14 лет, в 2012 г. — 5,05 и 30,85, соответственно) свидетельствует о высоком уровне охвата прививками (> 97%). Основную массу заболевших коклюшем составляют дети и подростки в возрасте до 17 лет включительно, на долю которых в 2009 г.

приходилось 97,1% всех зарегистрированных случаев коклюшной инфекции. Среди них преобладали дети 7–14 лет (41,2%); доля детей, заболевших в возрасте до 1 года, составляла 20,8%, а в возрасте 3–6 лет — 22,6%. Эти как бы «благополучные» цифры, однако противоречат таковым, полученным в ряде регионов с более полной регистрацией случаев коклюша. Так, в Санкт-Петербурге заболеваемость на 100 тыс. населения составила 14,99, а на 100 тыс. детей — 99,77, в Москве — 8,39 и 56,98, в Астраханской обл. — 10,67 и 48,13, в Ярославской — 10,59 и 64,21, в Мурманской — 9,45 и 51,7, соответственно. При этом в 10 регионах случаи коклюша не были зарегистрированы вообще. На отдельных территориях РФ у детей грудного возраста заболеваемость превышает 100 на 100 тыс., при этом летальные случаи регистрируются ежегодно [1].

V.K. Tatchenko

Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

## Pertussis — Infection not under Complete Control

The article covers the problem of pertussis infection in children of various age groups and causes of high prevalence of this infection in the Russian Federation. According to the author's opinion the main factors of such a bad situation with this disease are insufficient registration of the cases, increasing amount of parents' rejections of vaccination with DTP-vaccine, gradual fading of the post-vaccinal immunity and low level of children defense before school, as well as difficulties in diagnostics and atypical clinical course of the disease in adolescents and adults. The issues of modern views on variability of infectious agents, comparative efficacy and immunogenicity of whole cell and acellular vaccines and international experience in usage of acellular DTP-vaccines are reviewed with a special attention. Increasing of the vaccination coverage (due to the switch to the less reactogenic aDTP-vaccines), introduction of booster dosages among younger school children and adolescents, vaccination of pregnant women and cocooning strategy in order to protect newborns and infants under 6 months old can be possible ways to improve epidemiologic situation and control of pertussis infection.

**Key words:** pertussis, vaccination, whole cell and acellular vaccines, second booster dosage, cocooning.

(Voprosy sovremennoy pediatrii — Current Pediatrics. 2014; 13 (2): 78–82)

Величину недоучета заболеваемости можно оценить, сопоставив общероссийские данные с данными Санкт-Петербурга, где проводится лабораторная верификация диагноза у 3/4 зарегистрированных больных (у половины из них — при помощи полимеразной цепной реакции). Как видно из рис. 2, цифры заболеваемости устойчиво расходятся почти в 3–5 раз. В Санкт-Петербурге заболеваемость детей первого года жизни с 2004 г. только один раз опускалась ниже 200 (92,2 на 100 тыс. в 2006 г.), достигнув в 2011 г. 321,7 на 100 тыс. Заболеваемость детей 1–2, 3–6 и 7–14 лет, проживающих в Санкт-Петербурге, в последние годы колеблется в пределах 100–200 на 100 тыс. соответствующего возраста, что также следует рассматривать как признак эпидемии (рис. 3). 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 тыс.).

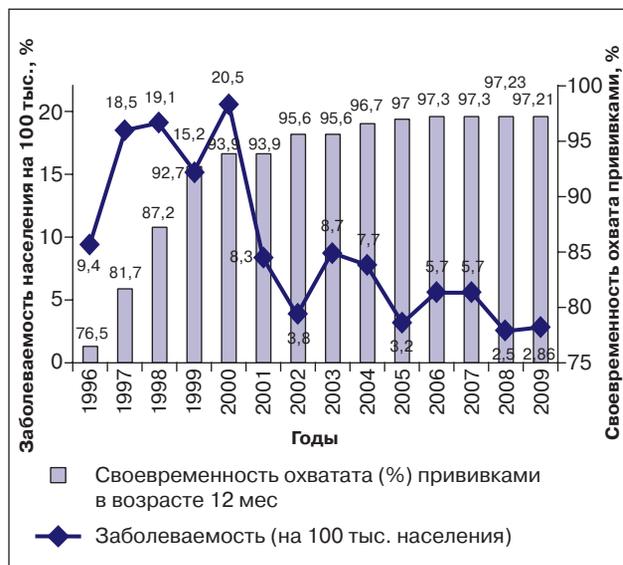
Приведенные данные показывают, что уровень благополучия в ситуации с коклюшем в Российской Федерации ниже, чем об этом говорят официальные цифры. Очевидно, что показатели охвата прививками у нас завышены, часть родителей уклоняется от их введения, особенно это относится к вакцине АКДС, считающейся среди родителей и педиатров особенно опасной ввиду ее высокой реактогенности (следует указать, что вакцина АКДС, несмотря на свою реактогенность, крайне редко вызывает осложнения — 10–15 случаев на всю Россию в год с благополучным исходом). Об этом свидетельствуют и серологические данные (рис. 4): в возрасте 3–4 лет более 1/4 детей имеют нулевые или очень низкие титры противокклюш-ных антител, а защитные уровни (1:160 и более) регистрируют примерно у 30% детей.

Массовые отказы от вакцинации цельноклеточными вакцинами в 70-х гг. XX в. приводили к эпидемиям коклюша в разных странах, что послужило стимулом к производству бесклеточных вакцин. Их применение позволило резко повысить охват прививками и сократить частоту таких ярких реакций, как, к примеру, судороги. Более того, частота всех обращений в отделения неотложной помощи детей в первые 3 сут после введения бесклеточной вакцины снизилась (по сравнению с цельноклеточной, в расчете на 100 тыс. привитых) на 879, а госпитализации — на 92 [2]. Эта разница в абсолютных числах в 38 раз превышает снижение частоты судорог (23 на 100 тыс.).

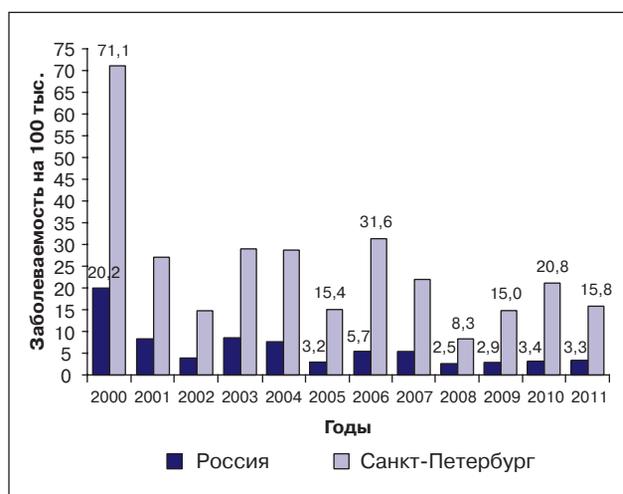
Однако проблема заключается не только в отказах от прививок. Инактивированные вакцины индуцируют ограниченный во времени иммунный ответ, который постепенно угасает. В большом сероэпидемиологическом исследовании, выполненном в России, показано, что наиболее высокие концентрации антител класса G к коклюшу имели дети младше 5 лет; их титр быстро падал к возрасту 6–9 лет и затем оставался на низком уровне [3]. Ту же закономерность можно видеть на рис. 4. Неудивительно, что заболеваемость коклюшем повышается перед поступлением в школу (см. рис. 3).

Угасание иммунитета приводит к повышению заболеваемости коклюшем подростков и взрослых, что и было отмечено во многих странах, в т.ч. в России.

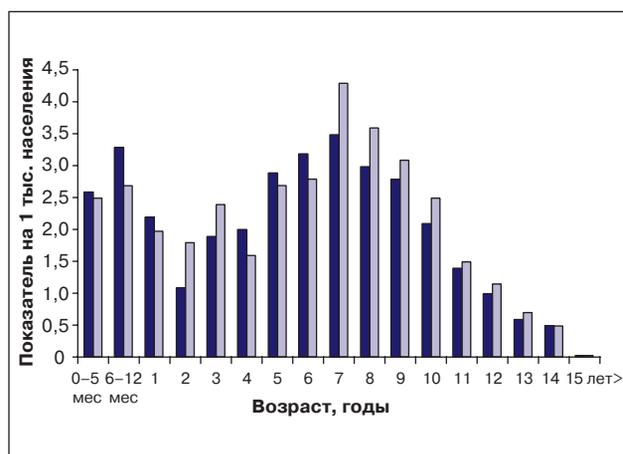
**Рис. 1.** Заболеваемость коклюшем в России и своевременность охвата прививками [1]



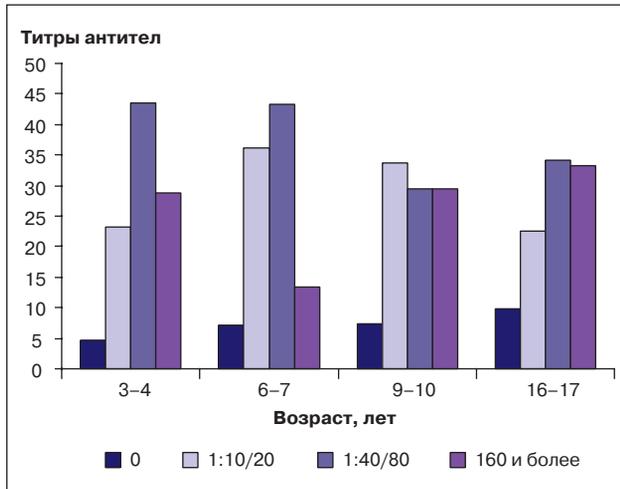
**Рис. 2.** Динамика заболеваемости коклюшем в Санкт-Петербурге и по России в целом (по данным И.Г. Чхинджерия, Е.В. Тимофеевой, М.А. Окуновой, 2012)



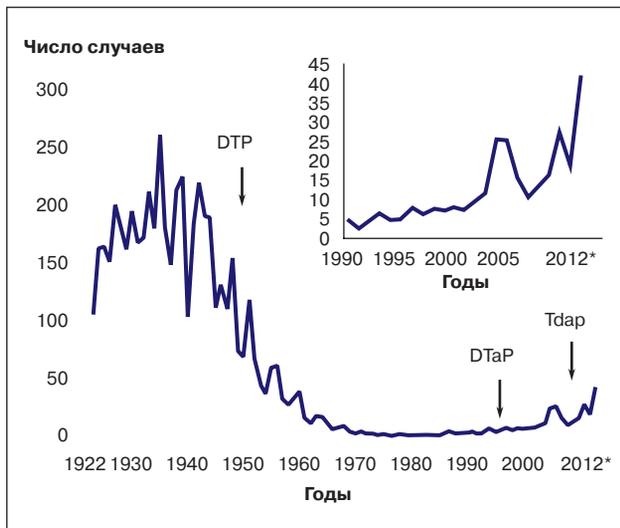
**Рис. 3.** Возрастная заболеваемость (на 1000 детей соответствующего возраста) коклюшем детей в Санкт-Петербурге в 2003–2004 гг. (по данным И.Г. Чхинджерия, Е.В. Тимофеевой, М.А. Окуновой, 2012)



**Рис. 4.** Состояние противокклюшного иммунитета (титры антител к коклюшному токсину) в разных возрастных группах в Санкт-Петербурге в 2009 г. (по данным И.Г. Чхинджерия, Е.В. Тимофеевой, М.А. Окуновой, 2012)



**Рис. 5.** Число случаев коклюша в США в 1922–2012 гг. (предварительные данные за 2012 г.)



Примечание. DTaP — дифтерийно-столбнячная вакцина с бесклеточным коклюшным компонентом, Tdap — та же вакцина с уменьшенным количеством дифтерийного анатоксина и коклюшных антигенов (источник: <http://www.cdc.gov/pertussis/images/incidence-graph.jpg>).

Большинство этих больных обращаются к врачу с другими диагнозами из-за атипичности течения инфекции, но заболевание можно диагностировать с помощью серологических методов или полимеразной цепной реакции [4–6].

Средний возраст заболевших коклюшем в Европе также увеличился (с 7 лет в 1998 до 11 лет в 2002 г.). При этом доля лиц старше 14 лет возросла с 16 до 35%. В США в 2005 г. 30% всех случаев коклюша зарегистрировано в группе лиц 21 года и старше [7, 8].

Атипичное течение коклюша у подростков и взрослых, сложности его диагностики имеет следствием высокий уровень заболеваемости коклюшем детей в воз-

расте до 1 года, еще не защищенных вакцинацией. Так, в 1998–2002 гг. показатели заболеваемости для этого возраста на 100 тыс. населения в ряде стран Европы находились в диапазоне 125–250, что не отличается от текущей заболеваемости в этом возрасте, регистрируемой в ряде регионов Российской Федерации.

Очевидным шагом для снижения заболеваемости подростков является введение в Национальные календари 2-й ревакцинации против коклюша в возрасте 4–6 лет, что и сделали развитые и многие развивающиеся страны на рубеже веков. Этому способствовало внедрение в практику менее реактогенных бесклеточных коклюшных вакцин. Такой опыт имеется и в России: для ревакцинации перед школой использовали вакцину Инфанрикс.

Однако в странах, перешедших на рубеже веков на использование бесклеточной вакцины (более 50, по данным экспертов Всемирной организации здравоохранения), стали отмечать подъем заболеваемости коклюшем, в т.ч. в эпидемических пропорциях, несмотря на проведение 2-й ревакцинации в возрасте 4–6 лет. Это наглядно проиллюстрировано на рис. 5 ситуацией в США после перехода на бесклеточную вакцину.

Такое положение связывают с несколькими причинами. Использование более чувствительных серологических и молекулярно-биологических методов позволило выявлять малосимптомные (длительный кашель) и бессимптомные формы, более частые у подростков и взрослых, что повысило цифры заболеваемости и снизило оценки эффективности вакцинации. Однако рост заболеваемости отмечен и в регионах, где давно используют эти методы.

Высказывают мнение о возможной роли изменчивости возбудителя коклюша, но оно не подтверждается фактическими данными. Так, в Санкт-Петербурге в 1996–2003 гг. зарегистрировано быстрое увеличение доли (до 90%) серовара 1.0.3, однако это не повлияло на эффективность вакцинации [9]. В США преобладание в последние годы возбудителя с аллелем *fim3B* также не интерпретируют как результат селекционного давления новых вакцин [10]. В целом смену возбудителя коклюша, как и появление пертактинотрицательных возбудителей, не рассматривают в качестве причины повышения заболеваемости коклюшем [11].

Синдром коклюша может быть обусловлен разными представителями *Bordetella*. Так, недавно в штате Онтарио *Bordetella holmesii* и *Bordetella pertussis* были идентифицированы у 29 и 68% заболевших, соответственно (918 случаев, частота 80 на 100 тыс.), причем *B. holmesii* чаще обнаруживали у подростков в возрасте 11–18 лет (63 и 35%, соответственно). Симптомы в обеих группах были одинаковыми, бустерная доза Tdap оказалась более эффективна в отношении *B. pertussis*, чем *B. holmesii* (67 и 36%, соответственно), однако этим нельзя объяснить учащение случаев заболевания коклюшем во всех регионах [12].

Нет сомнения в том, что на эпидемиологических показателях отражается уровень привитости детей. Так, из всех родителей детей, заболевших коклюшем в Калифорнии в 1996–2007 гг., 18% отказались от вак-

цинации, и в 2010 г. в Калифорнии случаи коклюша имели выраженную тенденцию ( $OR = 2,47$ ) концентрироваться вокруг географических кластеров, в которых дети чаще не получили прививки «по немедицинским показаниям» [13]. Значительные различия между разными территориями в уровне заболеваемости коклюшем в 2012 г. в США (от 0,4 на 100 тыс. на Гавайях до 104,9 на 100 тыс. в Висконсине) могут отражать уровни привитости, в т. ч. 10–15 лет тому назад. Тем не менее в 2012 г. в США среди заболевших коклюшем 52% получили ранее  $\geq 3$  доз вакцины.

Повышение заболеваемости коклюшем, несмотря на введение 2-го бустера в возрасте 4–6 лет, поставило вопрос о принятии мер по ее снижению. Естественное решение — введение 3-й ревакцинирующей дозы в возрасте 10–12 лет, для чего были созданы вакцины с уменьшенными дозами дифтерийного анатоксина и бесклеточных коклюшных компонентов — Tdap. Вакцинация подростков Tdap в США с 2006 г. способствовала снижению частоты госпитализации по поводу коклюша детей первых месяцев жизни по сравнению с ожидаемыми цифрами, рассчитанными по показателям госпитализации до 2006 г. [14]. В настоящее время ставится вопрос о пожизненной ревакцинации [15].

Какое бы значение ни придавали приведенным факторам, трудно обойти вопрос о более низкой эффективности ацеллюлярной вакцины по сравнению с цельноклеточной, поскольку во время недавних эпидемий подростки, привитые ранее цельноклеточной вакциной, болели реже. Так, в Миннесоте заболеваемость (на 100 тыс.) детей, полностью привитых ацеллюлярной вакциной, возрастала с 15,6 в первый год после 5-й дозы до 158,4 в последующем. Те же показатели в Орегоне составили 6,2 и 24,4 [16]. Сходные данные получены в большом исследовании в Калифорнии: дети, получившие 5 доз ацеллюлярной вакцины, подвержены ежегодно возрастающему на 42% риску заражения коклюшем [17].

Естественен вопрос о том, какова заболеваемость подростков, привитых в свое время цельноклеточной вакциной. Прямое сравнение заболеваемости коклюшем детей 1997–1999 г. г. (когда осуществлялся переход на бесклеточную вакцину) до возраста 12–14 лет показало эффективность прививок, которые были начаты цельноклеточной вакциной, даже если остальные дозы были бесклеточными [18]. Исследователи из Калифорнии показали, что дети, привитые только ацеллюлярной вакциной, по сравнению с привитыми цельноклеточной вакциной (хотя бы одной дозой), имеют относительный риск заболеть коклюшем, равный 8,57 (при 5 дозах) или 3,55 (при 6 дозах) [19].

В Голландии, где используют цельноклеточную вакцину для первичной вакцинации (4 дозы), введение ацеллюлярной вакцины в качестве 5-й дозы в возрасте 4 лет создавало достаточно выраженные специфические  $T_{x1}$ - и  $T_{x2}$ -ответы и обуславливало накопление эффекторных клеток памяти; этот ответ усиливался в течение последующих 5 лет, вероятно, под воздействием циркулирующего в стране возбудителя коклюша. В то же время подростки и взрослые, вакцинированные цель-

ноклеточной вакциной, но не получившие бустер в возрасте 4 лет, демонстрировали высокую заболеваемость коклюшем [20].

Представленные данные трудно игнорировать, хотя в вопросе об иммуногенности ацеллюлярных вакцин еще не все ясно. В Дании уже 15 лет прививают моновалентной бесклеточной вакциной (коклюшный анатоксин, 40 мкг) и отмечают рост заболеваемости с возраста 5–6 лет. Однако после того, как ввели в календарь бустерную дозу той же вакцины (25 мкг) перед поступлением в школу, никаких вспышек коклюша у подростков не наблюдают [21].

Цель, поставленная экспертами Всемирной организации здравоохранения в Европе, состоявшая в сокращении заболеваемости к 2010 г. до уровня  $< 1$  на 100 тыс. населения — не была достигнута ни в России, ни в других странах даже после введения во многих из них 2-й ревакцинации в возрасте 4–6 лет.

Внедрение ацеллюлярной вакцины, безусловно, повысило охват детей первичной серией вакцинации, снизив долю непривитых среди населения. Россия еще не перешла на ацеллюлярную вакцину, однако все чаще ее используют в составе многокомпонентных вакцин, в т. ч. для снижения числа инъекций. Массовый переход на использование вакцин с ацеллюлярным компонентом, безусловно, позволит повысить доверие родителей к иммунопрофилактике, охват прививками, а также снизить травматичность от вакцинации и частоту использования дополнительных вакцин (в частности, пневмококковой). С учетом приведенных выше данных представляется обоснованным сохранить использование цельноклеточной АКДС хотя бы для одного введения в первичной серии вакцинации, заменив остальные ацеллюлярной, в ожидании создания новой вакцины, сочетающей низкую реактогенность ацеллюлярной вакцины с иммуногенностью цельноклеточной. Уже существуют публикации на эту тему, например методика почти полного удаления липополисахаридов из цельноклеточной вакцины [22].

До тех пор, пока в Российской Федерации решается вопрос о переходе на ацеллюлярную вакцину, необходимо как можно быстрее внедрить 2-ю бустерную дозу в возрасте 4–6 лет, что, судя по приведенным данным, позволит существенно сократить заболеваемость коклюшем подростков, а вместе с ними — детей первого года жизни. В реалиях России на роль 2-го бустера подходит вакцина Инфанрикс, которая используется во многих странах.

Защита детей первого года жизни от коклюшной инфекции в основном зависит от скорости выработки ими вакцинального иммунитета к коклюшу, а также от циркуляции возбудителя среди окружающих взрослых индивидумов. Пассивный иммунитет у новорожденных возможно создать путем вакцинации беременных посредством введения Tdap в конце II – начале III триместра беременности (оптимально — между 27-й и 36-й нед), что разрешено в США с 2006 г. [23]. Титры антител в пуповинной крови и у новорожденных, матери которых получили Tdap, оказались в 2–20 раз выше, чем в контроле, они сохранялись на высоком уровне до введения первой дозы

АаКДС. Хотя иммунный ответ на 1-ю дозу АаКДС у этих детей был несколько ниже, концентрация антител перед и после введения бустера была выше, чем в контрольной группе [24].

Другой подход к защите новорожденных от коклюша состоит в создании т.н. кокона — вакцинации всех членов семьи с целью исключения заражения младенца. Вакцина Тdap вводится родителям, непривитым бра-

тьям и сестрам, членам семьи старшего поколения. Это позволяет защитить ребенка в первые 6 мес его жизни — до того, как он выработает вакцинальный иммунитет. Существуют расчеты, демонстрирующие эффективность такой схемы, однако результаты исследований пока не опубликованы.

В России вакцина Тdap еще не лицензирована, так что эти два подхода пока недоступны.

## REFERENCES

1. O sanitarno-epidemiologicheskoy obstanovke v Rossiyskoy Federatsii v 2009 g.: Gosudarstvennyy doklad [On Sanitary and Epidemiologic Situation in the Russian Federation in 2009: State Report]. M.: 2010. 456 p.
2. Hawken S., Manuel D. G., Deeks S. L., Kwong J. C., Crowcroft N. S., Wilson K. Underestimating the safety benefits of a new vaccine: the impact of acellular pertussis vaccine versus whole-cell pertussis vaccine on health services utilization. *Am. J. Epidemiol.* 2012; 176 (11): 1035–1042.
3. Zaytsev Ye. M., Mazurova I. K., Krasnoproshina L. I., Astakhova T. I., Zakharova N. S. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii — Journal of Epidemiology, Microbiology and Immunology.* 2009; 1: 56–58.
4. Epidemiologicheskiye aspekty koklyusha v RF. Osobennosti vakt sinoprofilaktiki v sovremennykh usloviyakh [Epidemiological Aspects of Whooping Cough in the Russian Federation. Features of Vaccinal Prevention in Modern Conditions]. M.: MZ RF. 2005. 38 p.
5. Zaytsev Ye. M., Mazurova I. K., Petrova M. S. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii — Journal of Epidemiology, Microbiology and Immunology.* 2009; 2: 70–75.
6. Narkeviciute I., Kavaliunaite E., Bernatoniene G., Eidukevicius R. Clinical presentation of pertussis in fully immunized children in Lithuania. *BMC Infect. Dis.* 2005; 5: 40. Doi: 10.1186/1471-2334-5-40.
7. Celentano L. P., Massari M., Paramatti D., Salmaso S., Tozzi A. E. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24: 761–765.
8. Halperin S. A. The Control of Pertussis — 2007 and Beyond. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356 (2): 6110–6112.
9. Iozefovich O. V., Kharit S. M., Kaplina S. P., Gostev V. V., Sidorenko S. V., Kalinogorskaya O. S., Kvetnaya A. S., Timofeyeva Ye. V., Okuneva M. A. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika — Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2012; 56–59.
10. Schmidtko A. J., Boney K. O., Martin S. W. Population Diversity among *Bordetella pertussis* isolates, United States, 1935–2009. *Emerging Infect. Dis.* 2012; 18 (8): 1248–1255.
11. Queenan A. M., Cassidy P. K., Evangelista A. Pertactin-Negative variants of *Bordetella pertussis* in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 583–584.
12. Rodgers L., Martin S. W., Cohn A., Budd J., Marcon M., Terranella A., Mandal S., Salamon D., Leber A., Tondella M. L., Tatti K., Spicer K., Emanuel A., Koch E., McGlone L., Pawloski L., Lemaile-Williams M., Tucker N., Iyer R., Clark T. A., Diorio M. Epidemiologic and laboratory features of a large outbreak of pertussis-like illnesses associated with cocirculating *Bordetella holmesii* and *Bordetella pertussis*—Ohio, 2010–2011. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56: 322–331.
13. Atwell J. E., Van Otterloo J., Zipprich J., Winter K., Harriman K., Salmon D. A., Halsey N. A., Omer S. B. Nonmedical Vaccine Exemptions and Pertussis in California, 2010. *Pediatrics.* 2013; doi: 10.1542/peds.2013-0878.
14. Auger K. A., Patrick S. W., Davis M. M. Infant hospitalizations for pertussis before and after Tdap recommendations for adolescents. *Pediatrics.* 2013; 132: 1149–1155.
15. Zepp F., Heining U., Mertsola J., Bernatowska E., Guiso N., Roord J., Tozzi A. E., Van Damme P. Rationale for pertussis booster vaccination throughout life in Europe. *Lancet Infect. Dis.* 2011; 11 (7): 557–570. Doi: 10.1016/S1473-3099 (11)70007-X.
16. Tartof S. Y., Lewis M., Kenyon C., White K., Osborn A., Liko J., Zell E., Martin S., Messonnier N. E., Clark T. A., Skoff T. H. Waning immunity to pertussis following 5 doses of DTaP. *Pediatrics.* 2013; 131 (4): 1047–1052. Doi: 10.1542/peds.2012-1928.
17. Klein N. P., Bartlett J., Rowhani-Rahbar A., Fireman B., Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *PLoS One.* 2012; 7 (7): 41928. Doi: 10.1371/journal.pone.0041928.
18. Liko J., Robison S. G., Cieslak P. R. Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2013; 368: 581–582.
19. Witt M. A., Arias L., Katz P. H., Truong E. T., Witt D. J. Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. *CID.* 2013; 56: 1248–1255.
20. Schure R. M., de Rond L., Ozturk K., Hendriks L., Sanders E., Berbers G., Buisman A. M. Pertussis circulation has increased T-cell immunity during childhood more than a second acellular booster vaccination in Dutch children 9 years of age. *PLoS One.* 2012; 7 (7): 41928. Doi: 10.1371/journal.pone.0041928.
21. Thierry-Carstensen B. et al. Experience with monocomponent acellular pertussis combination vaccines for infants, children, adolescents and adults — A review of safety, immunogenicity, efficacy and effectiveness studies and 15 years of field experience. *Vaccine.* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.034>
22. Dias W. O., van der Ark A. A., Sakauchi M. A., Kubrusly F. S., Prestes A. F., Borges M. M., Furuyama N., Horton D. S., Quintilio W., Antoniazzi M., Kuipers B., van der Zeijst B. A., Raw I. An improved whole cell pertussis vaccine with reduced content of endotoxin. *Hum Vaccin Immunother.* 2013; 9 (2): Epub ahead of print.
23. Committee opinion no. 566: update on immunization and pregnancy: tetanus, diphtheria, and pertussis vaccination. *Obstet. Gynecol.* 2013; 121 (6): 1411–1414.
24. Hardy-Fairbanks A. J., Pan S. J., Decker M. D., Johnson D. R., Greenberg D. P., Kirkland K. B., Talbot E. A., Bernstein H. H. Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32 (11): 1257–1260. Doi: 10.1097/INF.0b013e3182a09b6a.