

КЛИНИКО–ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭВОЛЮЦИЯ КОКЛЮША

И.В. Бабаченко

ФГУ «НИИ детских инфекций ФМБА России»,
Санкт-Петербург

Clinico-Epidemiological And Microbiological Evolution Of Pertussis

I.V. Babachenko

Federal State Institution «Research Institute of Children's Infection
of Federal Medical Biological Agency», Saint-Petersburg

Резюме. В статье представлены данные многолетних наблюдений, отражающие увеличение доли привитых детей среди больных коклюшем, госпитализированных в стационары Санкт-Петербурга в период 1990-2006 гг., изменение возрастной структуры больных в пользу детей старшего возраста. Показано уменьшение тяжести течения коклюша у детей на современном этапе, обсуждаются его причины. Описаны изменения лидирующих серотипов штаммов *B. pertussis*, выделяемых в Санкт-Петербурге от госпитализированных больных от 1.2.3. в период 1990-2000 гг. до 1.0.3. в период 2002-2006 гг., и молекулярно-генетическая характеристика 13 штаммов бордетелл, полученных от наблюдаемых больных. Анализ клинических особенностей и течения коклюша у 138 больных показал, что биологическая и молекулярно-генетическая изменчивость штаммов не влияет на клинические проявления коклюша, меняя, однако, характер и тяжесть течения болезни. Штаммы коклюшной палочки серотипа 1.0.3., IVβ ЭФПП-группы, КТ А, ПРН 2 ассоциированы с более редким развитием тяжелых форм заболевания (в 2,5 раза) и специфических осложнений (задержек дыхания и коклюшной энцефалопатии).

Ключевые слова: коклюш, дети, биологическая изменчивость штаммов, специфические осложнения коклюша.

Введение

Коклюш остается актуальной каплевой инфекцией, несмотря на повсеместное снижение заболеваемости, наблюдаемое с 2001 г. в большинстве регионов России. Динамика снижения показателей заболеваемости коклюшем в последнее десятилетие выражена менее значительно по сравнению с другими «управляемыми» каплевыми инфекциями, и с 2003 г. он лидирует в своей группе (рис. 1).

Показатели заболеваемости коклюшной инфекцией в Санкт-Петербурге неуклонно снижаются, отражая общие положительные тенденции (рис. 2). Несмотря на отсутствие летальных ис-

Abstract. The article deals with the data, which manifests the increasing part of vaccinated children and children older, then 7 years, among the hospital patients with whooping cough in Saint-Petersburg during 1990-2006 yy. The researchers have described the dynamics of dominating serotype changes among the hospital patients from 1.2.3. between 1990-2000 up to 1.0.3. between 2002-2006 and molecular-genetic characteristics of 13 strains of *B. pertussis*. Analysis of the clinical picture of the disease among 138 children, producing strains of *B. pertussis* of serotypes 1.2.3. and 1.2.0. (93 children) or strains of *B. pertussis* of serotypes 1.0.3. (45 children) showed that biological strains mutability of *B. pertussis* causes changes in severity and clinical course of pertussis infection, without effecting the clinical picture of the disease. Strains of *B. pertussis* of serotypes 1.0.3., IVβ EFPP-group (during electrophoresis in pulsating gel), pertussis toxin A, pertactin 2 are associated with less severe illness forms (by 2,5 times), as well as specific complications (breath-holding and pertussis encephalopathy).

Key words: pertussis, children, biological strain mutability, specific complications of pertussis.

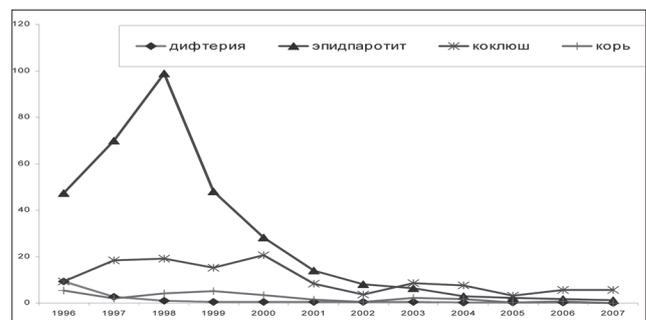


Рис. 1. Динамика показателей заболеваемости «управляемыми» инфекциями в Российской Федерации (Онищенко Г.Г., 2008 г.)

ходов от коклюша и снижение заболеваемости, в последнее десятилетие сохраняются основные эпидемиологические закономерности инфекции: периодичность, сезонность, очаговость.

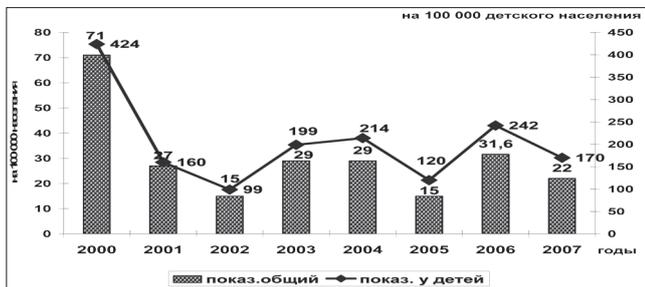


Рис. 2. Показатели заболеваемости коклюшем в Санкт-Петербурге (общий и у детей до 14 лет)

Это указывает на сохраняющуюся циркуляцию *B. pertussis* и возможность развития тяжелых, прогностически неблагоприятных форм заболевания у больных раннего возраста.

Основной проблемой, препятствующей ликвидации коклюша, является заболеваемость привитых детей. Согласно одной из гипотез, этому способствует изменчивость возбудителя в процессе эволюции под давлением вакцинных штаммов [1].

Анализ штаммовой структуры бордетелл, выделяемых от больных коклюшем в разных городах России на протяжении последних десятилетий, выявил ее существенные отличия: смену циркуляции штаммов серотипа 1.2.3 и 1.2.0 на преимущественно серотип 1.0.3 [2].

Цель работы

Выявить и охарактеризовать черты клинко-эпидемиологической эволюции коклюша в Санкт-Петербурге в период с 1990 по 2006 гг.

Материалы и методы

В соответствии с целью работы проанализированы все случаи поступления больных коклюшной инфекцией в период с 1990 по 2006 гг. на специализированное отделение ГДИБ №3 (до 1999 г.) и ГДИБ №5 (с 1999 г.) Санкт-Петербурга. Диагноз «коклюш» ставили на основании клинко-эпидемиологических данных в соответствии с Методическими рекомендациями по коклюшу (СПб, 1999) и Санитарными правилами (3.1.2. – 1320 – 03) [3]. У всех больных диагноз подтвержден лабораторными методами: бактериологическим, серологическим — реакцией агглютинации (РА) и в ряде случаев выявлением ДНК *B. pertussis* в полимеразной цепной реакции (ПЦР). Критериями тяжести коклюша являлись: частота и характер приступов судорожного кашля; частота рвоты при кашле; состояние ребенка в межприступный период; выраженность симптомов кислородной недостаточности; наличие осложнений специфиче-

ского и неспецифического характера, длительность предсудорожного периода; выраженность гематологических изменений [4]. Зависимость клинических проявлений коклюша от принадлежности выделенных штаммов возбудителя к различным серотипам в остром периоде болезни — с 1-й по 6-ю недели периода судорожного кашля (ПСК) изучены у 138 пациентов в возрасте 1 месяца — 17 лет. Все выделенные от больных штаммы *B. pertussis* серотипировали. 13 штаммов исследовали методами электрофореза в пульсирующем поле (ЭФПП); секвенирования генов пертактина (ПРН) и S1-субъединицы коклюшного токсина (КТ). Молекулярно-генетические исследования проведены старшим научным сотрудником лаборатории бактериальных капельных инфекций Санкт-Петербургского института им. Пастера к.м.н. Н.Н. Куровой (руководитель лаборатории профессор Г.Я. Ценева) на базе института Пастера в Париже в рамках международного проекта: «РИПИАСОQ». Постановку ЭФПП и секвенирование генов проводили по методике, описанной F.R. Mooi et al. (2000) [5]. Анализ полученных электрофоретических паттернов проводили по методу N. Saitou (1987), с помощью пакета программ Taxotron (Institut Pasteur, Paris, France), (Grimont, 2000), GelCompar (Applied Maths BVBA, Belgium) [6, 7].

Результаты исследований обработаны методами вариационной статистики с использованием коммерческих пакетов стандартизованных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., USA), StatXact-4 (Cytel.Co., USA). Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

С начала 1990-х годов произошли изменения вакцинального статуса больных коклюшем, их возрастной структуры, а также выделяемых серотипов и генотипов *B. pertussis*. В связи с этим клинко-лабораторная характеристика больных и микробиологические свойства выделенных от них штаммов изучались с учетом условно выделенных периодов в зависимости от охвата детей прививками АКДС и уровня заболеваемости в Санкт-Петербурге: I период (1990-1994 гг.) — эпидемический рост заболеваемости на фоне низкого охвата детей прививками; II период (1995-2000 гг.) — снижение заболеваемости на фоне активизации вакцинопрофилактики и III период (2001-2005 гг.) — стабилизация уровня заболеваемости на фоне высокого охвата прививками.

В последние годы в Санкт-Петербурге при охвате прививкой АКДС 90%-95% детей вакцинированные составляли более половины заболевших коклюшем. Доля привитых детей в структуре госпитализированных больных также увеличилась с 19% в I периоде до 29% во II и 38% в III периодах. Вовлечение привитых в эпидемический процесс сопровождалось

изменением возрастной структуры наблюдаемых больных коклюшем, что отражено в таблице 1.

Таблица 1

Возрастная структура госпитализированных больных коклюшной инфекцией

Возраст	Периоды					
	I		II		III	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
До 1 года	647	34,9	366	31,9*	218	38,1***
1 – 3 года	556	30	144	12,6***	106	18,5***
4 – 6 лет	567	30,6	446	39***	90	15,8***
7 – 14 лет	83	4,5	130	11,4***	116	20,3***
Старше 14 лет	–	–	58	5,1	42	7,3***
Всего	1853	100	1144***	100	572***	100

* – $p < 0,05$ и *** – $p < 0,001$ по сравнению с предшествующими периодами.

На фоне существенного сокращения общего числа больных, а также детей раннего и дошкольного возраста, начиная со II периода, наметился рост госпитализированных пациентов в возрасте 7-14 и старше 14 лет. Увеличение количества детей старшего возраста и подростков, в том числе привитых в анамнезе, обусловило уменьшение тяжести заболевания и появление атипичных форм (5,9%) в III периоде.

Увеличение доли привитых в структуре госпитализированных больных коклюшем сопровождалось снижением числа тяжелых форм болезни с 17,4% до 10% и 7% (во II и III периоды соответственно).

Уменьшение тяжести коклюша в период высокого охвата детей профилактическими прививками обусловлено более легким течением коклюша у привитых: частота тяжелых форм у них составляет 2,4% против 16,7% у непривитых пациентов ($p < 0,001$). Задержки дыхания регистрировали у 2,4% привитых и 8,3% непривитых детей ($p < 0,001$); остановок дыхания у заболевших в последние годы не отмечали. Судорожный синдром выявлен только у непривитых больных (5%).

Тяжелые формы коклюша во все годы наблюдений достоверно чаще регистрировали у детей первого года жизни. Сопоставление числа тяжелых форм коклюша у непривитых детей первого года жизни в различные годы выявило их уменьшение с 38,5% до 26,8% и 14,7% в I, II и III периодах соответственно.

На фоне роста числа вакцинированных детей среди заболевших коклюшем в Санкт-Петербурге произошло изменение серотипового пейзажа циркулирующих штаммов *B. pertussis* со сменой лидирующего серотипа бордетелл после 2000 года с 1.2.3 на 1.0.3. Аналогичные изменения наблюдались и среди госпитализированных по поводу коклюша больных.

Исследование показало, что на тяжесть и течение коклюша оказывает влияние смена доминирующих серотипов *B. pertussis*, выделяемых от заболевших детей. В отличие от 1990-х годов, когда большинство выделенных от госпитализированных больных культур принадлежало к серотипу 1.2.3., в последние годы от заболевших коклюшем в 98,8% случаев выделяли штаммы *B. pertussis* 1.0.3 (табл. 2).

Таблица 2

Серотиповая принадлежность бордетелл, выделенных от госпитализированных больных

Периоды наблюдения	Принадлежность к серотипу (% от выделенных штаммов)		
	1.2.3.	1.2.0.	1.0.3.
I период (1990 – 1994 гг.) n = 133 (1)	60,3	13,7	26,0
II период (1995 – 2000 гг.) n = 110 (2)	74,2	9,6	16,2
III период (2001 – 2005 гг.) n = 303 (3)	1,2	–	98,8
P	1-2>0,05 1-3<0,001 2-3<0,001	1-2>0,05	1-2<0,05 1-3<0,001 2-3<0,001

Особенности клинического течения коклюша у больных в связи с принадлежностью выделяемых от них штаммов к различным серотипам проанализированы на примере 138 детей, находившихся под наблюдением с 1990 по 2006 гг. У 93 пациентов были выделены штаммы *B. pertussis* 1.2.3. и 1.2.0. (1-я группа), у 45 детей – *B. pertussis* 1.0.3 (2-я группа). Штаммы *B. pertussis* 1.2.3. и 1.2.0. преимущественно выделяли в 1990-х годах; штаммы 1.0.3. – во все годы наблюдений. У больных 1 группы тяжелые формы коклюша регистрировали достоверно чаще (30% против 13%, $p < 0,001$). У больных 2-й группы, в отличие от 1-й, заболевание протекало в легкой (4%) и атипичной (стертой) (2%) формах.

Результаты сопоставления частоты и характера кашля у больных обеих групп представлены в таблице 3.

Клинический анализ показал, что достоверные различия между больными сравниваемых групп отмечались только по частоте развития отечного синдрома и цианоза лица или носогубного треугольника во время кашля, хотя у части детей адекватный учет частоты кашля был затруднен из-за различия сроков госпитализации и начала проведения патогенетической терапии (см. табл. 3).

Нарушения ритма дыхания (задержки и остановки) у больных 1 группы отмечались в 1,6 раза чаще ($p < 0,01$) (рис. 3).

Характеристика приступов судорожного кашля у больных коклюшем в зависимости от серотипа выделенных возбудителей

Группы	Число больных n = 130	Частота приступов кашля в сутки (%)			Симптомы, сопровождавшие кашель (%)			
		< 10 раз	10-20 раз	> 20 раз	Цианоз	Репризы	Рвота	Отек лица
1-я	85	23,5	65,9	10,6	19,8*	76,8	55,3	34,1**
2-я	45	20,0	68,9	11,1	13,3	68,9	54,4	15,6

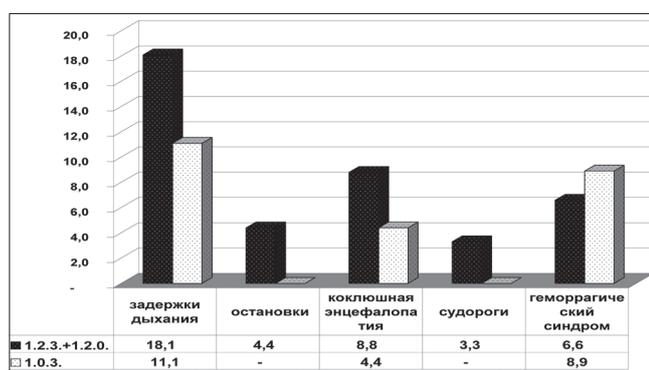


Рис. 3. Влияние серотиповой принадлежности штаммов *B. pertussis* на частоту и характер специфических осложнений

Остановок дыхания не зарегистрировано у детей 2-й группы, в то время как в 1-й группе их отмечали у 4,4% больных. Признаки коклюшной энцефалопатии (нарушения сна, вялость, снижение аппетита, тремор конечностей) наблюдали у 8,8% и 4,4% больных 1-й и 2-й групп соответственно ($p < 0,001$). Судорожный синдром в структуре нарушения мозгового кровообращения имел место только у больных 1-й группы (3,3%).

Менее выраженные различия выявлены по частоте неспецифических осложнений. Пневмонии регистрировали у 30,1% и 21,1% больных; бронхиты — у 50,5% и 37,8%, соответственно. Однако у больных 1-й группы отмечали такие специфические осложнения коклюшной пневмонии, как ателектаз, пневмоторакс, плеврит, в то время как у больных 2-й группы их не выявляли. Характерные для коклюша гематологические изменения (лейкоцитоз за счет лимфоцитоза) имели место у 66,3% больных 1-й и у 50% 2-й группы. Относительный лимфоцитоз отмечали у больных обеих групп с одинаковой частотой (90,7% и 88,2%, соответственно).

Исследование показало, что у больных коклюшем, от которых выделяли штаммы *B. pertussis* 1.0.3, заболевание протекало более гладко и в более легких формах, при этом у детей не развивались угрожающие жизни осложнения, что согласуется с данными

О.П. Поповой и соавт. (2005) [9]. Результаты аналогичных сопоставлений течения коклюша у больных в каждой из групп выявили различия в зависимости от периода, в который выделяли возбудителей. У детей, от которых выделяли штаммы серотипа 1.2.3. в 1990-1994 гг. ($n = 36$), чаще регистрировали тяжелые формы болезни по сравнению с теми, которых обследовали в 1995-2000 гг. ($n = 45$) (33,3% против 28,9% соответственно), хотя различия статистически не достоверны. Различия выявлены и в частоте развития специфических осложнений (табл. 4).

В I периоде у пациентов, от которых выделяли штаммы серотипа 1.2.3., достоверно чаще выявляли нарушения ритма дыхания (19,4% против 6,7%; $p < 0,05$), в том числе остановки дыхания (8,3% против 2,2%; $p < 0,001$) и коклюшную энцефалопатию (16,7% против 4,4%, $p < 0,001$). Судорожный синдром регистрировали в 8,3% случаев только в период 1990-1994 гг. Сопоставление тяжести и специфических осложнений коклюша в группе больных, от которых выделяли штаммы *B. pertussis* серотипа 1.0.3 в различные периоды наблюдения, также показало, что на современном этапе имеется тенденция к более легкому течению коклюша.

В таблице 5 представлена молекулярно-биологическая характеристика штаммов *B. pertussis*, выделенных от больных во II и III периодах наблюдения.

Из таблицы 5 видно, что из 13 исследованных штаммов 8 выделено от больных во II и 5 — в III периоде. Большинство штаммов (11 из 13) принадлежали к серотипу 1.0.3 и только 2 штамма — к серотипу 1.2.0. Во II периоде (до 2002 года) выделены два штамма, отнесенные к III ЭФПП-группе, серотипу 1.2.0 и имевшие пертактин 1-го типа. Оба штамма выделены от невакцинированных больных.

Во II периоде из 6 штаммов IV ЭФПП-группы 4 отнесены к IV α группе и 2 к IV β группе. В III периоде все 5 штаммов принадлежали к IV ЭФПП-группе, причем 4 — к IV β группе. Показано также, что все штаммы IV ЭФПП-группы имели 2-й тип *prn* и характеризовались наличием аллеля A гена *ptxS1*.

Таблица 4

**Частота развития осложнений у больных коклюшем
в зависимости от серотипа возбудителя и периода его выделения (%)**

Осложнения	B. pertussis 1.2.3.		B. pertussis 1.0.3.		P
	1990 – 1994 n = 36 (1)	1995 – 2000 n = 45 (2)	1990 – 2000 n = 20 (3)	2001 – 2004 n = 25 (4)	
Нарушения ритма дыхания	19,4	6,7	15,0	8,0	1-2<0,05 3-4>0,05
Остановки дыхания	8,3	2,2	–	–	1-2<0,001
Коклюшная энцефалопатия	16,7	4,4	–	8	1-2<0,001
Судорожный синдром	8,3	–	–	–	–
Геморрагический синдром	8,3	6,7	15	4	1-2>0,05 3-4<0,001
Пневмония	13,9	42,2	30	12	1-2<0,001 3-4<0,001
Бронхит	52,8	44,4	35	48	1-2>0,05 3-4>0,05
Ателектаз	–	2,2	–	–	–
Пневмоторакс	2,8	–	–	–	–
Плеврит	–	2,2	–	–	–

Таблица 5

**Молекулярно-биологическая характеристика
штаммов B. pertussis, выделенных
от госпитализированных больных**

№	Год	Серотип	ЭФПП- группа	КТ	ПРН	При- вив. ана- мнез
1	1999	1.0.3.	IV α	A	2	1 V
2	2000	1.0.3	IV α	A	2	1 V
3	2000	1.2.0.	III	A	1	NV
4	2000	1.0.3	IV β	A	2	NV
5	2000	1.0.3	IV β	A	2	NV
6	2000	1.0.3	IV α	A	2	NV
7	2000	1.0.3	IV α	A	2	NV
8	2000	1.2.0.	III	A	1	NV
9	2002	1.0.3	IV β	A	2	V + RV
10	2002	1.0.3	IV β	A	2	NV
11	2004	1.0.3	IV β	A	2	NV
12	2004	1.0.3	IV α	A	2	NV
13	2004	1.0.3	IV β	A	2	1 V

Только один штамм (№9) B. pertussis серотипа 1.0.3, IV β ЭФПП-группы, имевший рpn 2-го типа, выделен от привитого ребенка 7 лет. Остальные штаммы получены от непривитых детей (NV) или имевших одну прививку АКДС (1 V). Все штаммы выделены от больных манифестными средне-тяжелыми формами коклюша, что не позволяет провести непосредственные клинические и молекулярно-биологические параллели.

В работах Н.Н. Куровой (2003), И.В. Бабаченко (2007) показано, что электрофоретические профили бордетелл, циркулировавших в Санкт-Петербурге, отличались неоднородностью: в конце 1990-х годов отмечали относительно равномерное их распределение между III, IV α и IV β ЭФПП-группами, в то время как с 2001 г. штаммы IV β ЭФПП-группы являлись доминирующими [10, 11, 12]. Установлено, что в период 2001-2004 гг., когда в структуре ЭФПП-профилей ДНК стали доминировать штаммы IV β группы, по сравнению с предыдущими годами, несколько реже отмечали тяжелые формы болезни (12% против 15% в 1998-2000 гг.), а также специфические осложнения (см. табл. 4).

Наблюдаемое в последние годы на фоне высокого охвата детей вакцинацией накопление генных мутаций в структуре ДНК, определяющих смену ЭФПП-групп, типов пертактина и S1-субъединицы КТ, вероятно, влияет на изменение биологических свойств циркулирующих штаммов коклюшной палочки. Эти изменения, хотя и не меняют основных клинических проявлений заболевания, однако обуславливают уменьшение частоты и тяжести специфических осложнений и снижение числа тяжелых форм коклюша.

Анализ молекулярно-биологических характеристик штаммов B. pertussis, выделенных от госпитализированных больных, несмотря на небольшой объем исследований, подтверждает ранее приведенные данные, что штаммы серотипа 1.2.0 относятся к III ЭФПП-группе, а серотипа 1.0.3 – к IV группе, причем большая их часть после 2000 г. – к IV β группе. Выявленная особенность согласуется с литературными данными. В странах Европы в последнее десятилетие происходит постепенное снижение доли штаммов группы IV α при одновременном нарастании числа штаммов группы IV β [13].

Заключение

В условиях высокого охвата детей прививками АКДС возбудитель коклюша претерпел существенные изменения в геноме, приведшие к доминированию в популяции современных штаммов бордетелл IV α и IV β ЭФПП-групп, в то время как вакцинные принадлежали к II и III группам. Учетная динамика биологических свойств *V. pertussis*, выделенных от наблюдаемых больных, можно сделать вывод о том, что серотипы 1.2.0 представлены III ЭФПП-группой, КТ А, ПРН 1, серотипы 1.0.3 – IV α и IV β ЭФПП-группами, КТ А, ПРН 2. Клинический анализ показал, что биологическая изменчивость штаммов *V. pertussis*, в частности, преобладание у больных в последние годы штамма 1.0.3, IV β группы, КТ А, ПРН 2, ассоциируется с уменьшением тяжести и более гладким течением коклюшной инфекции. Наблюдаемое в последние годы на фоне высокого охвата детей вакцинацией накопление генных мутаций в структуре ДНК, определяющих смену серотипов бордетелл, а также ЭФПП-групп, типов пертактина и S1-субъединицы коклюшного токсина между серотипами и даже в пределах одного серотипа, вероятно, приводит к снижению патогенности циркулирующих штаммов коклюшной палочки. Эти изменения биологических свойств возбудителя, хотя и не влияют на основные клинические проявления заболевания, однако создают предпосылки для уменьшения частоты и тяжести специфических осложнений, что способствует снижению тяжести коклюша даже у непривитых детей на современном этапе.

Литература

1. Семенов, Б.Ф. Подъем заболеваемости коклюшем на фоне массовой вакцинации. Гипотезы, объясняющие этот

феномен / Б.Ф. Семенов, Н.С. Захарова, И.К. Мазурова // Журн. микробиол. – 2003. – №6. – С. 70–73.

2. Клиника коклюша и серологические варианты коклюшного микроба в современных условиях / О.П. Попова [и др.] // Эпидемиол. и инф. болезни. – 2005. – № 1. – С. 44–46.

3. Санитарные правила 3.1.2. – 1320-03: Профилактика коклюша. – М., 2003.

4. Методические рекомендации по коклюшу: эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, диспансеризация и профилактика. – СПб., 1999. – 26 с.

5. Epidemiological typing of *Bordetella pertussis* isolates: recommendations for a standard methodology / F.R. Mooi [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 19. – P. 174–181.

6. Epidemiological typing of *Bordetella pertussis* isolates: recommendations for a standard methodology / F.R. Mooi [et al.] // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 19. – P. 174–181.

7. Grimont, P. Taxotron 2000 user's manual / P.Grimont // Ed. Institut Pasteur. – Paris, 2000.

8. Saitou, N. The neighbor-joining method: a new method for reconstructing phylogenetic trees / N. Saitou, M. Nei // Mol. Biol. Evol. – 1987. – Vol.4. – P.406–425.

9. Клиника коклюша и серологические варианты коклюшного микроба в современных условиях / О.П. Попова [и др.] // Эпидемиол. и инф. болезни. – 2005. – № 1. – С. 44–46.

10. Курова, Н.Н. Молекулярно-биологическая характеристика циркулирующих *Bordetella pertussis*, циркулирующих в период подъема заболеваемости, и совершенствование лабораторной диагностики коклюша: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Н. Курова. – СПб, 2003. – 23 с.

11. Бабаченко, И.В. Клинико-лабораторные особенности коклюшной инфекции у детей в современных условиях: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – СПб, 2007. – 36 с.

12. Бабаченко, И.В. Коклюшная инфекция в условиях антигенного дрейфа *V.pertussis* / И.В. Бабаченко, Н.Н. Курова, Г.Я. Ценева // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Т. 5, № 6. – С.24–27.

13. Temporal Trends in the Population Structure of *Bordetella pertussis* during 1949-1996 in a Highly Vaccinated Population / I.H.M. van Loo [et al.] // J. Infect. Dis. – 1999. – Vol. 179. – P. 915–923.

Контактная информация

Бабаченко И.В. тел.: 8-921-579-96-51; e-mail: babachenko-doc@mail.ru