

© Коллектив авторов, 2006

И.В. Бабаченко¹, Н.Э. Ярв², Н.М. Калинина³, Н.И. Давыдова³

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, БОЛЬНЫХ КОКЛЮШЕМ

¹Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, ²ГДИБ №5,

³Лаборатория клеточного и гуморального иммунитета Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины МЧС РФ, Санкт-Петербург

В статье представлены особенности клеточного и цитокинового звеньев иммунитета у больных коклюшем (К) детей первого года жизни по результатам исследования субпопуляционного состава лимфоцитов, их функциональной активности в тесте бласттрансформации (РБТЛ) в 72-часовой культуре, способности клеток к спонтанной и индуцированной выработке интерферонов (IFN α , IFN γ) и интерлейкинов (IL2, IL4) и их уровней в сыворотке крови. В качестве группы сравнения использованы соответствующие параметры иммунитета больных К в возрасте от 1 до 7 лет. Показано, что иммунный ответ при К развивается по смешанному Th1/Th2-типу. Особенностью иммунной реактивности больных К первого года жизни является несостоятельность адаптивных возможностей клеточного звена иммунитета, что проявляется относительной недостаточностью количества Т-хелперов (CD4+), специфических Т-киллеров (CD8+) и натуральных киллеров (NK) (CD16+, CD56+) на фоне более высокого лимфоцитоза. У детей первого года жизни чаще отмечается угнетение индуцированной продукции IFN α , IFN γ , IL2, а также снижение пролиферативной активности лимфоцитов в тесте РБТЛ, особенно выраженное на специфические антигены возбудителя К в динамике заболевания, что отражает развитие у них вторичного иммунодефицитного состояния.

Article presents peculiarities of cellular and cytokine immunity link in children in first year of life with whooping cough (WhC). Authors studied composition of lymphocytes subpopulations, their functional activity in blast-transformation reaction (BTR) in 72-hours culture, their capacity for spontaneous and induced interferon production (IFN α and IFN γ) and for interleukins (IL2, IL4) production, level of this products in serum. The same parameters were studied in patients with WhC aged 1–7 years old as control group. Authors showed that immune response in cases of WhC developed as mixed type (Th1/Th2). Patients with WhC in first year of life had such peculiarities of immune response as insufficiency of cellular immunity adaptive capacity, presented as relatively decreased number of T-helpers (CD4+), specific T-killers (CD8+) and natural killers (NK) (CD16+, CD56+) on the background of high lymphocytosis. Frequency of depressed induced IFN α , IFN γ , IL2 and IL4 production and decreased proliferative lymphocytes activity in BTR-test was higher in patients in first year of life and it was expressed more significantly in dynamic as response on specific WhC antigen and reflected the development of secondary immunodeficiency.

Дети раннего возраста по-прежнему остаются группой, угрожаемой по развитию тяжелых и осложненных форм коклюша (К), возможности развития летального исхода. Заболеваемость К детей первого года жизни всегда оставалась высокой. Анализ возрастной структуры заболеваемости К в Санкт-Петербурге показывает, что с 2003 г. на фоне высокого охвата детей прививками (более 95%) пациенты первого года жизни стали доминировать в возрастной структуре заболеваемости [1]. Это связано с отсутствием врожденного иммунитета и поздней выработкой (после 3 введений вакцины) поствакцинального иммунитета, в связи с чем дети первого полугодия жизни практически не защищены от К. Частое развитие бактериальных осложнений и сопутствующих вирусных инфекций, значительно отягощающих течение и прогноз К, обусловлено особенностями иммунного статуса этой категории детей [2].

Цель работы – выявить особенности иммунного ответа у детей первого года жизни, больных К, на основании изучения параметров клеточного иммунитета, продукции цитокинов и ответа в реакции бласттрансформации на специфический антиген.

Материалы и методы исследования

Изучение показателей клеточного и цитокинового звеньев иммунитета проведено у 49 детей в возрасте от 1 мес до 7 лет, получавших стационарное лечение по поводу К в городской детской инфекционной больнице №5 (ГДИБ №5). По возрастному составу дети были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 26 больных первого года жизни (с 1 мес до 1 года), в группу сравнения (2-я группа) – 23 ребенка в возрасте 1–7 лет. Тяжелые формы К диагностировали только у 5 больных первого года жизни (19%). У 21 ребенка 1-й группы (81%) и всех больных 2-й группы отмечались среднетяжелые

формы К. Осложнения регистрировали у 7 больных 1-й группы (у 2 детей – задержки дыхания, у 5 – очаговые пневмонии и бронхиты) и у 8 больных 2-й группы (очаговые пневмонии, в том числе у одного – с ателектазом, и бронхиты). Частота развития осложнений в обеих группах отличалась мало: 27% у больных 1-й группы и 35% – 2-й группы, что объясняется особенностями госпитализации детей разных возрастных групп (дети старше 1 года чаще получают амбулаторное лечение и госпитализируются при наличии осложнений). Все больные поступили в стационар в периоде судорожного кашля (ПСК) – с 1-ю по 5-ю неделю ПСК.

Анализ вакцинального статуса показал, что среди детей первого года жизни 57% были не вакцинированы, 8% получили 3 прививки АКДС, 35% – 1–2 прививки АКДС. В группе сравнения 61% больных были привиты от К, 30% не привиты, у 9% больных вакцинация не была закончена.

Иммунологическое обследование больных проводили двукратно в динамике с интервалом 10–14 дней – на ранних и поздних сроках ПСК (1–2-я и 3–6-я недели ПСК). Сравнение иммунологических параметров проводили с общепринятыми возрастными нормами, используемыми в лаборатории клеточного и гуморального иммунитета Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины (ВЦЭРМ) МЧС РФ [3]. Иммунологическое обследование включало в себя фенотипирование лимфоцитов методом проточной цитометрии наряду с подсчетом общего числа лейкоцитов и формулы крови. Концентрацию интерлейкина 4 (IL4), интерферонов α и γ (IFN α и IFN γ) в сыворотке крови, а также уровни спонтанной и индуцированной продукции IL2, IL4, IFN α и γ клетками больных детей определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем производства «Протеиновый контур» (IL2, IL4, IFN α) и ГосНИИ ОЧБ (IFN γ) (Санкт-Петербург). Количественную оценку результатов проводили методом построения калибровочной кривой с использованием компьютерной программы «Microplate manager», отражающей зависимость оптической плотности от концентрации стандарт-

ного антигена и позволяющей сравнение с ним исследуемых образцов. Чувствительность метода при использовании отечественных тест-систем составляет 5–30 пг/мл.

Функциональную активность лимфоцитов изучали в тесте бластной трансформации (РБТЛ) в 72-часовой культуре методом ДНК-цитометрии у 17 из обследованных больных, причем наряду со спонтанной оценивали пролиферацию со специфическим антигеном *B. pertussis*. Инактивированный нагреванием вакцинный штамм *B. pertussis* был любезно предоставлен научным сотрудником лаборатории бактериальных капельных инфекций НИИЭМ им. Пастера Н.Н. Куровой (зав. лаб. д.м.н., проф. Ценева Г.Я.). Спонтанную и специфическую (на антигены *B. pertussis*) пролиферацию измеряли в условных единицах. Индекс рассчитывали как соотношение специфической и спонтанной пролиферации.

Результаты и их обсуждение

Анализ гемограмм показал, что у больных первого года жизни типичный для К лейкоцитоз отмечался в 77% случаев (в группе сравнения – в 74%). Частота развития лимфоцитоза в процентном содержании в обеих возрастных группах также достоверно не различалась (81% против 71%), соответствуя гематологическим особенностям современного течения К [4]. Однако у детей первого года жизни абсолютные значения этой популяции достоверно ($p < 0,05$) превышали показатели 2-й группы как по средним значениям (соответственно $9648,0 \pm 1891,8$ и $8364,5 \pm 1493,7$ кл/мл), так и по частоте развития лимфоцитоза (88% и 71% соответственно) (рис. 1). Это объясняется не только возрастными особенностями гемограммы, которые могут влиять на значения средних показателей, но и наличием в 1-й группе тяжелых форм К, характеризующихся более высокими уровнями лейкоцитоза и лимфоцитоза. Полученные результаты согласуются с данными литературы о том, что у больных К отмечается абсолютный Т- и В-лимфоцитоз [2]. Известно также, что субпопуляционная структура Т-лимфоцитов больных детей характеризуется увеличением количества клеток с фенотипическими маркерами CD3+, CD4+, CD8+ по сравнению с контрольной группой [2]. Учитывая вариабельность иммунологических показателей и влияние возрастных изменений гемограммы на средние абсолютные количества субпопуляций лимфоцитов, для выявления особенностей клеточного звена иммунитета у детей первого года жизни мы определяли частоту соотношения основных клеточных субпопуляций в абсолютных и относительных значениях у детей основной и группы сравнения в процентах от нормы (рис. 2–5). Из рис. 2 и 3 видно, что у больных первого года жизни частота регистрации абсолютных значений (кл/мкл) CD3+ и CD4+-субпопуляций Т-лимфоцитов, превышающих возрастные нормы, меньше, чем во 2-й группе (81% и 73% против 88% и 84%), несмотря на большую тяжесть К и

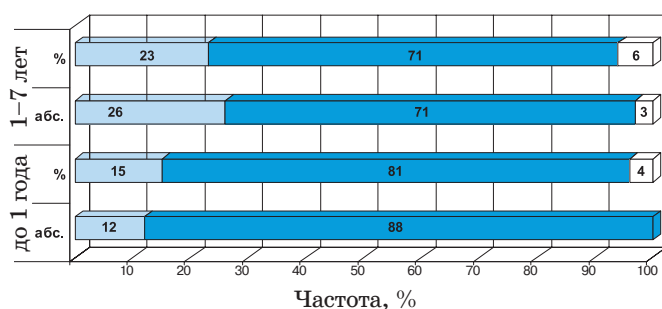


Рис. 1. Распределение больных К по содержанию абсолютного и относительного числа лимфоцитов крови в зависимости от возраста.

Здесь и на рис. 2–9: ■ – количество больных с показателем, соответствующим норме; ■ – количество больных с показателем, превышающим норму; □ – количество больных с показателем ниже нормы; норма принята за 100%.

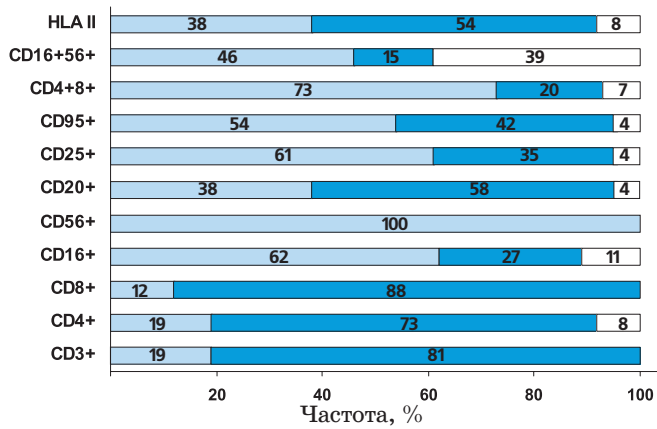


Рис. 2. Распределение больных К первого года жизни по содержанию абсолютного числа основных субпопуляций лимфоцитов крови.

большую частоту лимфоцитоза. Количество детей с высокими абсолютными значениями CD8+ лимфоцитов (специфических Т-киллеров) не различалось в обеих группах (88% против 87%) (рис. 2). Клетки-предшественники (CD4+8+) также встречались с одинаковой частотой. Отмеченные особенности изменений количества Т-хелперов (Th) и специфических Т-киллеров у детей разных возрастных групп обуславливают различия в величине иммунорегуляторного индекса (CD4+/CD8+). У детей первого года жизни в 67% случаев он соответствует возрастной норме, в 26% – повышен и в 7% – снижен; во 2-й группе нормальные значения индекса отмечены в 37% случаев, повышенные – в 63%. Повышение иммунорегуляторного индекса у детей старшей возрастной группы, вероятно, обусловлено Th2-ответом, формирующимся при повторной встрече с антигенами коклюшной палочки у привитых детей. Еще большие различия между группами выявлены при сравнении относительных показателей субпопуляций лимфоцитов крови в процентах от нормы (рис. 4 и 5). У детей первого года жизни не только

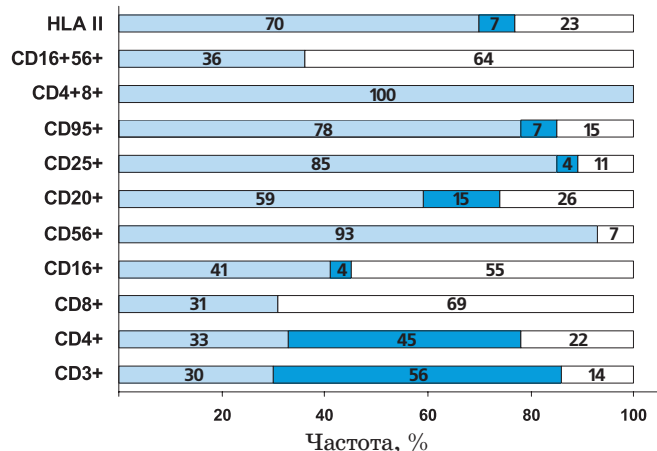


Рис. 4. Распределение больных К первого года жизни по содержанию относительного числа основных субпопуляций лимфоцитов в крови.

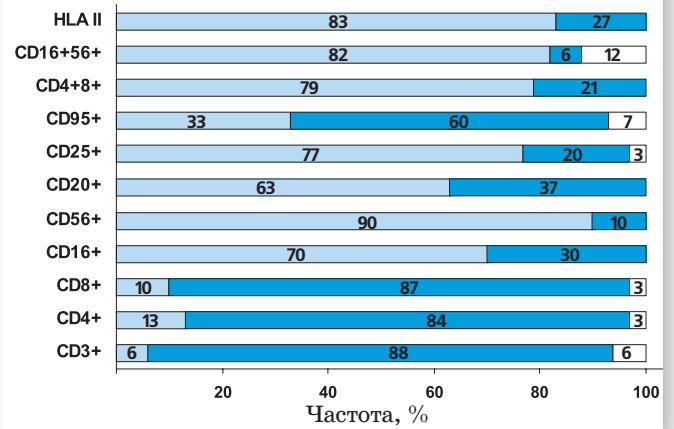


Рис. 3. Распределение больных К в возрасте 1–7 лет по содержанию абсолютного числа основных субпопуляций лимфоцитов в крови.

значительно реже повышаются CD4+ лимфоциты (45% против 71%), но и снижаются в 22% случаев. В 1-й группе пациентов также чаще встречаются низкие уровни CD8+ лимфоцитов (68% против 58%), что на фоне большей тяжести заболевания и большей выраженности действия коклюшного токсина (КТ) может свидетельствовать о недостаточности адаптивных возможностей клеточного звена иммунитета в раннем детском возрасте. Натуральные киллеры (NK) изучали, исследуя субпопуляции клеток CD16+ и CD56+, а также их предшественников CD16+56+. Абсолютные количества CD16+ лимфоцитов лишь у 62% больных первого года жизни соответствовали нормативным показателям (против 70% во 2-й группе), в то время как больные с низким уровнем NK (CD16+) встречались только в 1-й группе (11%) (рис. 2 и 3). NK-клетки (CD56+), не только осуществляющие неспецифические киллерные функции, но и активно синтезирующие IFNγ, оставались в пределах нормы у всех детей 1-й группы, в то время как у 10% больных старшей возрастной группы имело место их повышение. Более выраженные разли-

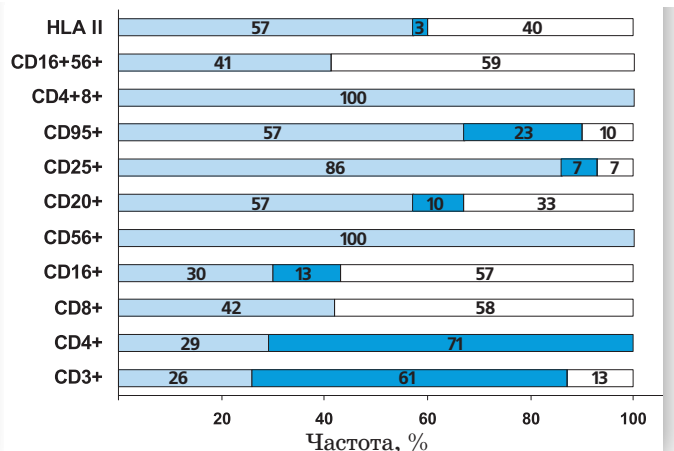


Рис. 5. Распределение больных К в возрасте 1–7 лет по содержанию относительного числа основных субпопуляций лимфоцитов в крови.

чия выявлены в субпопуляции предшественников NK-клеток (CD16+56+). Количество больных первого года жизни, имеющих их нормальное число, существенно ниже, чем во 2-й группе (46% против 82%) за счет больных, имеющих низкие значения клеток-предшественников (39% против 12%) на фоне продолжающейся антигенной нагрузки (рис. 2 и 3). Анализ распределения больных К различных возрастных групп по содержанию относительного числа основных субпопуляций лимфоцитов крови в процентах от нормы не выявил достоверных различий в распределении NK-клеток, однако в 1-й группе несколько чаще выявлялись дети, имевшие низкие количества CD56+ (7% против 0%) и CD16+56+ (64% против 59%) (рис. 4 и 5). По-видимому, чаще встречающееся у больных первого года жизни низкое количество предшественников NK, участвующих в реализации противовирусного иммунитета, свидетельствует об истощении их резервных возможностей и создает предпосылки для частого наслоения ОРВИ.

В-лимфоцитоз, описанный у больных К [2], чаще выявлялся нами у детей первого года жизни. Абсолютное количество CD20+-лимфоцитов сохранялось повышенным у больных 1-й группы в 58% случаев против 37% у пациентов группы сравнения (рис. 2 и 3). Распределение больных по относительному количеству клеток этой субпопуляции не имело существенных различий. Большее число больных с высоким уровнем В-лимфоцитов среди пациентов первого года жизни, среди которых 57% не были привиты от К, обусловлено развитием у них первичного иммунного ответа на *B. pertussis*. Поздняя дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки характеризуется более поздними сроками выработки и низкими титрами антител у этой категории больных. У детей старшей возрастной группы, в 70% случаев получавших прививку от К, имеющиеся В-клетки памяти способствуют более быстрому развитию специфического гуморального ответа. Из 26 больных 1-й группы в период нахождения в стационаре только у 2 (7,7%) регистрировали рост титров противокклюшных антител с 1/20 до 1/160 и с 1/80 до 1/320. Среди пациентов 2-й группы 8 больных (34,8%) ответили на коклюшную инфекцию ростом титров специфических антител до уровня 1/80–1/640, причем все они были полностью или частично (двукратная вакцинация АКДС) привиты. Отсутствие прироста титров антител у части вакцинированных детей, заболевших К, позволяет предположить, что в ходе вакцинации у них сформировалось недостаточное количество клеток памяти.

У детей 1-й группы в 3 раза чаще выявляли клетки с адекватной экспрессией HLA II+ (54% против 17%), что может свидетельствовать о большей активации иммунной системы (рис. 2 и 3). В то же время только у детей в возрасте старше 1 года имело место несоответствие числа больных с по-

вышенным количеством CD20+- и HLA II+-субпопуляций лимфоцитов – 37% и 17% соответственно. Учитывая, что HLA II маркер представлен на 100% В-лимфоцитах, моноцитах и частично на активированных Т-лимфоцитах, можно предположить, что у ряда больных К старшего возраста большое количество В-лимфоцитов являлись функционально неполноценными.

Количество обследованных пациентов, имеющих повышенное число Т-лимфоцитов, несущих активационный маркер CD25+, у детей 1-й группы значительно выше (58% и 37% соответственно) (рис. 2 и 3) при одинаковом распределении больных по содержанию относительных количеств этих клеток (рис. 4 и 5), что, вероятно, отражает активную Т-клеточную пролиферацию под влиянием КТ, а также готовность клеток связываться с IL2. У детей первого года жизни в 1,5 раза реже отмечаются повышенные уровни абсолютного числа клеток CD95+ (рис. 2 и 3), которые могут отражать как активацию иммунной системы, так и готовность к апоптозу, и в 3 раза реже – относительного их количества (рис. 4 и 5). Маркер CD95+ представлен преимущественно на Т-хелперах, высокое количество которых у больных К 1-й группы вырабатывается значительно реже, возможно, за счет недостаточной выработки IL2 в ответ на антигены коклюшной палочки. Среди больных 2-й группы доля детей, имеющих повышенное количество CD95+-клеток, составляет 60% (рис. 3). Обращает на себя внимание, что количество пациентов с высоким числом клеток, несущих CD95+маркер, в 1-й группе лишь незначительно превышает тех, у кого повышены лимфоциты с активационным маркером CD25+, во 2-й группе это различие составляет 3 и более раз (рис. 3 и 5). Возможно, диссоциация между CD25+ и CD95+-клеток в сторону повышения субпопуляций, несущих CD95+, может отражать неэффективность апоптоза у больных К старшей возрастной группы.

Для лучшего понимания иммунопатологических процессов, происходящих в организме больного К ребенка, причин и характера развивающегося иммунодефицита необходимо оценивать продукцию медиаторов воспаления – цитокинов, причем не только в сыворотке крови, но и *in vitro* спонтанную и индуцированную продукцию цитокинов клетками крови.

На рис. 6–9 представлено распределение больных по содержанию основных регуляторных цитокинов сыворотки крови и их продукции клетками в процентах от нормы. Выявлено, что у абсолютного большинства больных К обеих групп спонтанный и сывороточный уровни IFN α соответствуют возрастным нормам (90%, 92%, 90%, 89% соответственно) (рис. 6). Индуцированные уровни, соответствующие возрастным нормам, у детей первого года жизни отмечены у 53% обследован-

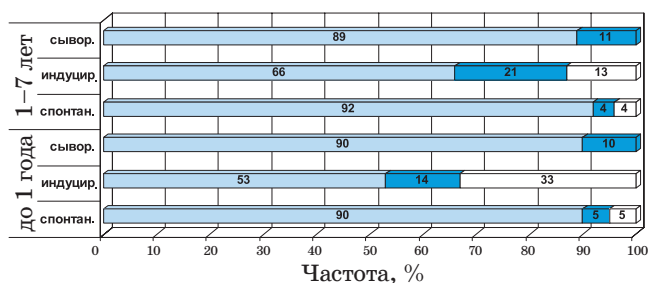


Рис. 6. Продукция IFN α больными К в зависимости от возраста.

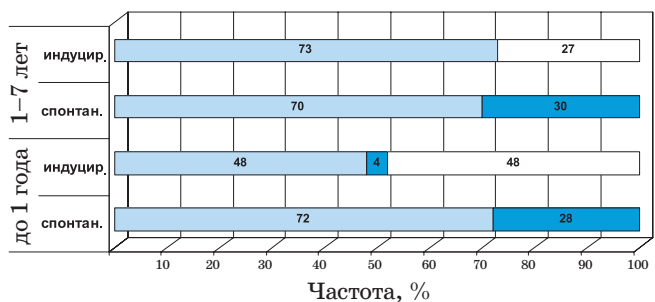


Рис. 8. Продукция IL2 больными К в зависимости от возраста.

ных (против 66% во 2-й группе). Среди больных первого года жизни значительно чаще встречались дети с низкой способностью иммунокомпетентных клеток отвечать на стимуляцию выработкой IFN α (33% против 13%), что может свидетельствовать о большей их функциональной несостоятельности и способствовать наложению острых вирусных инфекций.

IL4, являющийся одним из ключевых медиаторов, определяющих профиль цитокинового ответа, был повышен в сыворотке крови у 44% обследованных 1-й группы и 37% – 2-й группы, причем у остальных его значения меняются в пределах нормы (рис. 7). При этом низкие спонтанный и индуцированный уровни IL4 регистрировались у 24% и 40% детей 1-й группы и 28% и 38% детей 2-й группы соответственно. Высокие сывороточные уровни этого цитокина, как правило, расцениваются в качестве показателя иммунного ответа, протекающего по Th2-типу. Угнетение индуцированной выработки IL4 у 40% пациентов первого года жизни и 38% – группы сравнения на фоне его высокого сывороточного уровня может свидетельствовать о длительном иммунопатологическом процессе, протекающем по Th2-типу.

IL2, фактор роста и дифференцировки Т-лимфоцитов – ключевой медиатор Т-клеточного иммунного ответа по Th1-типу. Его активные фракции в сыворотке крови сохраняются в течение нескольких минут, поэтому целесообразнее оценивать не сывороточные концентрации IL2, а способность клеток больных вырабатывать интерлейкин. Спонтанная продукция IL2 соответствовала нормативным показателям у 72% обследованных 1-й

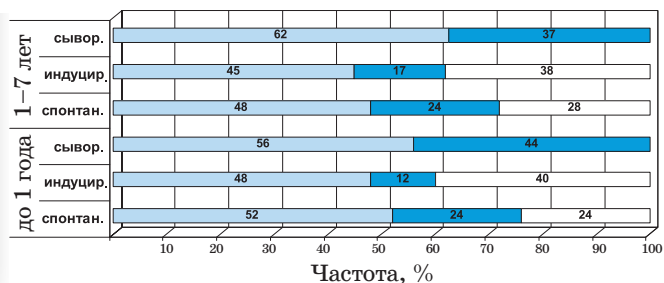


Рис. 7. Продукция IL4 больными К в зависимости от возраста.

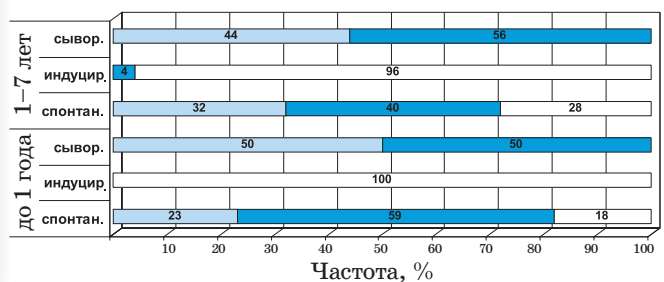


Рис. 9. Продукция IFN γ больными К в зависимости от возраста.

группы и 70% – 2-й группы (рис. 8). Индуцированная продукция IL2 была снижена у 48% детей первого года жизни и 27% детей 2-й группы, меняясь в пределах возрастных норм у 48% и 73% пациентов соответственно, что, вероятно, отражает недостаточность адаптивных возможностей клеточного иммунного ответа у детей раннего возраста.

Уровень IFN γ , основного цитокина активированных Th1, был повышен в сыворотке крови у 50% пациентов первого года жизни и 56% группы сравнения (рис. 9). Его спонтанная продукция была повышена у 59% обследованных 1-й группы и 40% больных 2-й группы, при этом у 23% и 32% детей соответственно она соответствовала возрастным нормам. Особое внимание привлекает снижение клеточной способности индуцировать IFN γ у 100% больных 1-й группы и у 96% 2-й группы, что свидетельствует о функциональной несостоятельности иммуноцитов в ходе коклюшной инфекции.

Функциональную активность лимфоцитов периферической крови обследованных больных изучали в тесте РВТЛ со специфическим антигеном коклюшной палочки (см. таблицу). Постановка РВТЛ со специфическим антигеном возбудителя К позволяет судить об изменении иммунного ответа в динамике заболевания. Из таблицы видно, что у детей первого года жизни на ранних сроках заболевания специфическая пролиферация на антигены возбудителя К в 2 раза превышает спонтанную, так же как и в группе сравнения. В поздние сроки ПСК пролиферация лимфоцитов в тесте РВТЛ значительно уменьшалась у больных 1-й группы, в то время как у детей группы сравнения, напротив, отмечалось усиление как спонтанной

Таблица

Пролиферативная активность лимфоцитов в тесте РБТЛ в зависимости от сроков К и возраста больных

Возраст	Пролиферация на 1-2-й неделях ПСК			Пролиферация на 3-6-й неделях ПСК		
	Спонтанная	На специфический АГ	Индекс	Спонтанная	На специфический АГ	Индекс
До 1 года (n=13)	0,99 (0,2-3,0)	2,03 (0,3-5,7)	3,30 (0,5-13)	0,59 (0,2-1,2)	0,69* (0,2-1,7)	1,14 (0,4-2,0)
1-7 лет (n=16)	0,57 (0,1-1,0)	0,99 (0,5-1,8)	3,1 (0,8-1,8)	1,10 (0,2-2,7)	1,37 (0,6-2,6)	1,92 (0,2-7,5)

* $p < 0,05$ при сравнении показателей у больных на 1-2-й неделях ПСК.

пролиферации лимфоцитов, так и в ответ на специфический антиген. Индексы соотношения пролиферации на специфический антиген и спонтанной пролиферации снижались в поздние сроки болезни у детей первого года жизни в 2,9 раз (против 1,6 раз в старшей возрастной группе), что свидетельствуют о формировании у них анергии к антигенам *B. pertussis* в поздние сроки ПСК. Повышение пролиферации на специфический антиген связано с более быстрым накоплением специфических клонов иммунокомпетентных клеток, направленных на возбудитель К, у детей, получавших прививки АКДС, составляющих 70% среди пациентов старшей возрастной группы. В ранние сроки заболевания более высокий уровень пролиферативной активности лимфоцитов у больных раннего возраста связан с их большей реактивностью. В динамике заболевания у детей первого года жизни резкое снижение пролиферативной активности лимфоцитов, особенно на специфический антиген ($p > 0,05$), свидетельствует о формировании у них вторичного иммунодефицита.

Заключение

Таким образом, полученные результаты иммунологического обследования детей первого года жизни, больных К, позволяют сделать вывод о том, что иммунный ответ у них развивается по

смешанному Th1/Th2-типу, что соответствует данным литературы и согласуется с появившимися в последние годы сведениями о возможном внутриклеточном существовании возбудителя К [5]. Особенностью иммунной реактивности больных К первого года жизни является несостоятельность адаптивных возможностей клеточного звена иммунитета, что проявляется субпопуляционным дисбалансом: более частым выявлением низкого относительного числа Т-хелперов, специфических Т-киллеров, NK и их клеток-предшественников на фоне более выраженного лимфоцитоза. Изменения в клеточном звене иммунитета опосредуют особенности цитокинового профиля детей первого года жизни, которые проявляются в более частом угнетении индуцированной продукции IL2, IFN α и IFN γ . Снижение индуцированной активности исследованных цитокинов на фоне их высокой сывороточной концентрации свидетельствует о функциональной несостоятельности иммуноцитов больных К, что нашло свое подтверждение в тесте РБТЛ. Резкое снижение пролиферативной активности лимфоцитов у детей первого года жизни, особенно выраженное на специфические антигены возбудителя К ($p < 0,05$) в динамике заболевания, подтверждает формирование у них вторичного иммунодефицитного состояния в ходе заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимченко В.Н., Бабаченко И.В., Ценева Г.Я. Эволюция коклюшной инфекции у детей. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2005.
2. Панасенко Л.М. Системные иммунометаболические изменения при коклюше и их коррекция: Автореферат дисс... докт. мед. наук. Новосибирск, 2005.
3. Володин Н.Н., Дегтярева М.В., Димитрюк С.В. и др. Справочник по иммунотерапии для практикующего врача. М.: Изд-во «Диалог», 2002.
4. Бабаченко И.В. Коклюшная инфекция в период массовой иммунизации (клинико-лабораторные особенности, специфическая профилактика). Методические рекомендации. СПб., 2006.
5. Mills K.H.G. Microbes and Infection. 2001; 3: 655-677.

