

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
Кафедра гігієни, епідеміології та професійних хвороб



КАШЛЮК: КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ

Навчальний посібник для самостійної роботи слухачів

Харків
2020

*Затверджено Вченою радою Харківської медичної
академії післядипломної освіти
(протокол № __ від «___» _____ 2020 р.)*

Установа-розробник:

Харківська медична академія післядипломної освіти.

АВТОР:

А. П. Подаваленко — д-р мед. наук, професор кафедри гігієни, епідеміології та професійних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти.

РЕЦЕНЗЕНТИ:

Л. А. Ходак — д-р мед. наук, професор, зав. кафедри дитячих інфекційних хвороб Харківської медичної академії післядипломної освіти;

К. В. Юрко — д-р мед. наук, професор, зав. кафедри інфекційних хвороб Харківського національного медичного університету.

ЗМІСТ

Список умовних скорочень	4
Запитання для первинного контролю знань	5
Вступ.....	6
1. Актуальність кашлюку: соціально-економічна значущість	9
2. Характеристика збудника кашлюку <i>Bordetella pertussis</i>	11
3. Клініко-діагностичні аспекти кашлюку	14
4. Епідеміологія	23
5. Епідеміологічний нагляд та профілактика.....	27
5.1. Епідеміологічний нагляд.....	27
5.2. Протиепідемічні заходи	35
5.3. Профілактика	36
Запитання для підсумкового контролю рівня знань	41
Література.....	46

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АаКДП — ацелюлярна кашлюково-дифтерійно-правцева вакцина

АКДП — адсорбована кашлюково-дифтерійно-правцева вакцина

БМ — бактеріологічний метод

ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я

ДНЗ — дитячий навчальний заклад

ЕН — епідеміологічний нагляд

ІПВ — інактивована полівалентна вакцина

ІФА — імуноферментний аналіз

МО — міжнародні одиниці

МОЗ — Міністерство охорони здоров'я

НППІ — несприятливі події після імунізації

ПЛР — полімеразно-ланцюгова реакція

РА — реакція аглютинації

ХІБ — вакцина для профілактики інфекцій, спричинених *Haemophilus influenzae type b*

B. p. — *Bordetella pertussis*

ЗАПИТАННЯ ДЛЯ ПЕРВИННОГО КОНТРОЛЮ ЗНАНЬ

1. Дайте епідеміологічне визначення кашлюку. [1, 2, 9, 10, 13, 14]
2. Яка класифікація клінічного визначення кашлюку? [1, 2, 9, 10, 13, 14]
3. Як довго збудник кашлюку зберігається у навколишньому середовищі? [1, 2, 9, 10, 13, 14]
4. Назвіть та оцініть джерело збудника кашлюку та механізми його передачі за контагіозністю. [1, 2, 9, 10, 13, 14]
5. Який період заразності у хворого на кашлюк? [1, 2, 9, 10, 13, 14]
6. Назвіть опорні клінічні ознаки та патогномонічні симптоми кашлюку за періодами хвороби? [1, 2, 9, 10, 13, 14]
7. Які лабораторні методи застосовують для підтвердження випадку кашлюку? [1, 2, 9, 10, 13, 14, 15]
8. Назвіть основні антигени збудника кашлюку. [1, 2, 9, 10, 11, 13, 14, 15]
9. Які відмінності між вакцинами АКДП та АаКДП? [7, 8, 9, 16, 17, 18]
10. Назвіть епідеміологічні особливості перебігу кашлюку в сучасних умовах. [1, 2, 3, 5, 12, 13, 14]
11. Яка схема планової імунізації дітей проти кашлюку? [7, 16, 17]
12. Охарактеризуйте протикашлюковий імунітет після вакцинації та після перенесеного захворювання на кашлюк? [1, 2, 7, 9, 10, 13, 14]
13. Як довго зберігаються материнські протикашлюкові антитіла та після проведених планових профілактичних щеплень? [7, 9, 10, 16, 17]
14. Які основні заходи проводять в осередку хворого на кашлюк? [1, 2, 9, 10]
15. Назвіть основні завдання ретроспективного аналізу захворюваності на кашлюк. [1, 2, 4, 6, 9, 10]
16. Назвіть основні завдання оперативного аналізу захворюваності на кашлюк. [1, 2, 4, 6, 9, 10]

ВСТУП

Навчальний посібник підготовлено згідно з вимогами до видання навчальної літератури для вищої школи та уніфікованих програм підготовки лікарів-інтернів та слухачів різних спеціальностей післядипломної медичної освіти (епідеміологів, лікарів загальної практики — сімейних лікарів, педіатрів, терапевтів, інфекціоністів, імунологів).

Наразі відбувається реформування галузей охорони здоров'я й освіти та науки в Україні, що потребує переорієнтації на профілактику захворювань та новий методичний підхід до проведення занять. Динамічний розвиток епідеміології інфекційних хвороб зумовлює необхідність перегляду основних положень системи епідеміологічного нагляду (ЕН) за кашлюком, осмислення проведення профілактичних та протиепідемічних заходів. Постійні зміни у соціальній, економічній та політичній сферах країни зумовлюють потребу вдосконалення системи ЕН за кашлюком шляхом взаємозв'язку із соціально-гігієнічним моніторингом, яким передбачено концепцію розвитку системи громадського здоров'я.

Згідно з концепцією системи громадського здоров'я, враховуючи основні принципи ЕН за інфекційними хворобами, запропоновано новий підхід до збору та аналізу інформації щодо кашлюку. Представлено критерії класифікації випадків кашлюку згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). У навчальному посібнику викладено детально, у доступній для лікарів різного фаху формі клініко-діагностичні аспекти кашлюку та підходи щодо специфічної профілактики кашлюку.

У програмах навчання фахівців медичної галузі на різних циклах післядипломної підготовки передбачено проведення лекцій, практичних та семінарських занять. Тому для контролю рівня знань запропоновано тестові завдання та контрольні запитання.

Автори мають надію, що викладений у навчальному посібнику матеріал сприятиме виявленню факторів ризику та груп ризику щодо кашлюку в Україні.

Після закінчення занять за темою «Кашлюк» лікар повинен знати:

1. Основні директивні документи (закони, постанови, накази, інструкції, методичні вказівки та рекомендації) щодо ЕН за кашлюком.
2. Закономірності епідемічного процесу кашлюку та вплив на його інтенсивність факторів ризику.
3. Критерії класифікації ВООЗ випадку кашлюку.
4. Основи та принципи ЕН за кашлюком.
5. Фактори патогенності *Bordetella pertussis* (*B. p.*) та їх роль у розвитку інфекційного процесу.
6. Методику епідеміологічного обстеження осередків кашлюку.
7. Методику епідеміологічної діагностики, зокрема ретроспективний та оперативний (поточний) аналіз кашлюку.
8. Методику оцінки повноти, якості та ефективності протиепідемічних та профілактичних заходів щодо кашлюку.
10. Механізми формування імунної відповіді на введення різних за технологією виготовлення вакцин проти кашлюку.
11. Імунобіологічні препарати, які застосовуються для захисту населення від кашлюку.
12. Календар щеплень, схеми імунізації проти кашлюку.
13. Фармаконагляд за несприятливими подіями після імунізації.

Після закінчення занять за темою «Кашлюк» лікар повинен уміти:

1. Провести епідеміологічний аналіз захворюваності на кашлюк, поставити епідеміологічний діагноз.
2. Використати статистичні прийоми для вирішення епідеміологічних завдань і аналізу захворюваності на кашлюк.
3. Провести епідеміологічне обстеження осередку кашлюку, визначити його межі та коло осіб, які підлягають епідеміологічному спостереженню, організувати відбір матеріалу для лабораторного дослідження.
4. Провести епідеміологічне розслідування спалаху кашлюку.
5. Зробити висновок про джерела збудника кашлюку, місце, час та умови їх зараження.
6. Виявити причини виникнення спалахів кашлюку в організованих колективах і на території, скласти план заходів щодо ліквідації спалаху.
7. Оцінити імунний прошарок та імунологічну структуру населення, а також інші фактори ризику ускладнення епідемічної ситуації з кашлюку.
8. Здійснити ЕН за кашлюком, скласти прогноз рівня захворюваності та ризику ускладнення епідемічної ситуації з кашлюку.
9. Оцінити ефективність протиепідемічних і профілактичних заходів щодо кашлюку.

1. АКТУАЛЬНІСТЬ КАШЛЮКУ: СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ

Кашлюк — гостре антропонозне інфекційне захворювання з аерозольно-аспіраційним механізмом передачі, збудником якого є *B. p.*, тривалим своєрідним спазматичним кашлем і ураженням дихальної, серцево-судинної та нервової систем.

У довакцинальний період кашлюк за показниками смертності був на четвертому місці після кору, скарлатини та дифтерії, а за рівнем захворюваності поступався тільки кору серед «дитячих» інфекцій. В Україні захворюваність на кашлюк коливалася в межах 240,0–332,0 на 100 тис. населення, летальні випадки реєструвалися серед дітей раннього віку. Захворюваність на кашлюк була вищою у 3–4 рази, ніж на кір, та у 8–10 разів, ніж на скарлатину, серед дітей до року.

Профілактичні щеплення проти кашлюку в Україні почали проводити з 1959 року і у 1970–80-х роках досягли суттєвих результатів. Рівень захворюваності на кашлюк знизився до 15,0–16,0 на 100 тис. населення, меншими за інтенсивністю стали підйоми захворюваності та збільшилися інтервали між ними, водночас частіше почали хворіти діти старших вікових груп.

У світі захворюваність на кашлюк коливалася в межах 100,0–1000,0 та вище на 100 тис. населення, тож 60–90 % дорослих Європи та Північної Америки мали в анамнезі кашлюк, а тяжкі форми та летальні випадки реєстрували виключно у немовлят та дітей молодшого дошкільного віку. Запровадження профілактичних щеплень у 1940-х роках (США, Канада, Японія), у 1950-х роках (Великобританія, Франція, Італія, Данія тощо) та у 1960-х (Югославія, Болгарія, Польща) привело до зниження захворюваності до 0,64–29,0 на 100 тис. населення, водночас у країнах, де щеплення не проводилися, рівень захворюваності коливався в межах 366,2–608,0 на 100 тис. населення.

Наразі, незважаючи на успіхи вакцинації дітей, кашлюк залишається актуальною проблемою для охорони здоров'я багатьох країн. У Австралії,

Канаді, Нідерландах, США та інших країнах реєстрували епідемії кашлюку. Так, у Каліфорнії захворюваність на кашлюк зросла більш ніж у 5 разів, і було зареєстровано 9935 нових випадків хвороби. Спалахи кашлюку спостерігаються на всій території США. Захворюваність серед дітей першого року життя становила 174,6 на 100 тис. населення, причому 33 % грудних дітей потребували інтенсивної терапії. Захворюваність також була високою серед дітей старшого віку та підлітків (137,8 на 100 тис. населення).

Висока смертність дітей раннього віку від кашлюку є проблемою навіть для країн із високим рівнем охоплення щепленнями. Наразі щорічно у світі реєструється близько 50 млн. випадків кашлюку та близько 300 тис. летальних, водночас безсимptomних форм спостерігається у 5 разів більше, ніж маніфестних. Згідно з даними CDC (Center for Disease Control and Prevention, США), тільки 5–10 % всіх випадків кашлюку діагностується та реєструється.

Причинами ускладнення епідемічної ситуації з кашлюку вважають поліпшення інформованості лікарів, використання чутливих методів дослідження, зокрема, полімеразно ланцюгової реакції (ПЛР), антигенної дивергенції збудника і вакцинних штамів, зниження напруженості післявакцинального імунітету та рівня охоплення щепленнями тощо. Зростання захворюваності на кашлюк у країнах, які використовують для вакцинації ацелюлярні (безклітинні) вакцини, що можна також вважати однією із причин ускладнення епідемічної ситуації з кашлюку.

Кашлюк завдає значного соціального та економічного збитку. Розрахований нами у 2010 році економічний збиток від одного випадку кашлюку становив у середньому 16400 грн.

Таким чином, завдяки тривалій імунізації дітей проти кашлюку досягли певних успіхів, але контроль за цією інфекцією залишається актуальною проблемою. Реєстрація летальних випадків кашлюку, високий рівень захворюваності дітей раннього віку, зростання захворюваності на кашлюк серед щеплених проти цієї інфекції, поширення атипових форм перебігу кашлюку свідчить про високу соціально-економічну значущість цієї інфекції.

2. ХАРАКТЕРИСТИКА ЗБУДНИКА КАШЛЮКУ

BORDETELA PERTUSSIS

За сучасною класифікацією Берджи (2012) до роду *Bordetella* (*B.*) належать такі види: *B. pertussis* (*B. p.*), *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. avium*, *B. holmesii* та *B. hinzii*. Усі ці види, окрім *B. p.*, були виявлені у тварин або птахів. У людей *B. p.* викликає кашлюк, *B. parapertussis* — схоже на кашлюк захворювання — паракашлюк, *B. bronchiseptica* — респіраторні захворювання. Штами *B. hinzii* та *B. holmesii* були виділені від пацієнтів із порушеннями функцій імунної системи, в тому числі хворих на СНІД.

Представники роду *Bordetella* є облигатними аеробними грамнегативними мікроорганізмами, які вимогливі до умов культивування і не ростуть на звичайних поживних середовищах. Спеціальними середовищами є казеїново-вугільний агар, картопляно-гліцеринний агар із додаванням 25 % крові (середовище Борде–Жангу) та молочно-кров'яний агар. На поверхні середовища утворюються колонії маслянистої консистенції, 1–4 мм у діаметрі, схожі на краплі ртуті або половинки перлин, які мають уповільнений ріст, зокрема, *B. p.* — 72–144 год, *B. parapertussis* — 48–72 год, *B. bronchiseptica* та *B. avium* — 24–48 год.

Мікроби роду *Bordetella* мають 16 поверхневих білків аглютиногенів, із них спільний для всього роду є 7 антиген, а видовими — 1 антиген для *B. p.*, 14 антиген для *B. parapertussis* та 12 антиген для *B. bronchiseptica*. Адсорбовані монорецепторні сироватки до видових антигенів (аглютиногенів) 1, 14 і 12 використовують для диференціації видів у представників роду *Bordetella*.

У 1906 році з мокротиння хворої дитини французькими мікробіологами Ж. Борде й О. Жангу був уперше виділений збудник кашлюку (*B. p.*).

B. p. — дрібні нерухомі, мономорфні палички овоїдної форми, розміром 0,3–0,5 × 0,5–1,0 мкм. Характерною особливістю є уповільнений ріст, який набуває максимуму тільки на 3–6 добу, що зумовлює початок вивчення культур на 3–4 день з початку культивування. Кашлюковий мікроб відрізняється схильністю до фенотипових змін, які торкаються морфології колоній, здібності

росту на різних середовищах, вірулентності, антигенної структури, чутливості до антибіотиків, що викликає труднощі в діагностиці кашлюку. У верхніх відділах респіраторних шляхів знаходяться авірулентні штами, схильні до аутолізу, а у нижніх відділах — вірулентні, що необхідно враховувати при заборі матеріалу від хворих. При пересівах на штучних поживних середовищах збудники кашлюку схильні до асоціації в R-форму, у процесі якої бордетели втрачають здатність утворювати мікрокапсулу, не продукують факторів патогенності та змінюють антигенну структуру, що унеможлиблює їх виявлення. Кашлюкові мікроби швидко гинуть поза організмом людини, а саме при $t=(+56-60)^\circ\text{C}$ через 10–30 хв; при дії дезінфікуючих розчинів у звичайних концентраціях — через кілька хвилин; під впливом розсіяного світла виживають не більше 2 год; під впливом прямих сонячних променів протягом 1 год; у сухому мокротинні зберігаються кілька годин; у крапельках аерозолію можуть зберігатися протягом доби. Останнім часом з'явилися більш стійкі штами (витримують температуру 60°C і вище), що свідчить про пристосування мікробів до зовнішнього середовища.

В. р. високо чутлива до азлоциліну, еритроміцину, мезлоциліну, цефалоспоринів 3 покоління, гентаміцину, ампіциліну; помірно чутлива до антибіотиків тетрациклінового ряду; стійка, як правило, до цефалексину та пеніциліну.

Залежно від комбінації факторних аглютиногенів 1.2.3 розрізняють 4 сероваріанти кашлюкового мікроба, зокрема, 1.2.3, 1.2.0, 1.0.3 та 1.0.0, які відрізняються за вірулентністю. Серотипування базується на аглютинації бактеріальних клітин монофакторними сироватками, тобто антитілами до аглютиногенів, у реакції аглютигації (РА) або на аглютнації бактеріальних клітин моноклональними антитілами до фімбриальних антигенів у РА на мікропланшеті.

Окрім аглютиногенів, збудник кашлюку має такі фактори патогенності: кашлюковий токсин, філаментозний гемаглютинін, пертактин, аденілатциклаза-гемолізін, ліпополісахарид, трахеальний цитоксин тощо. Кашлюковий

токсин — екзотоксин, є основним фактором патогенності щодо тяжкості перебігу захворювання та системних проявів кашлюку. Токсин має імуногенну властивість, в інактивованій формі включений до складу усіх ацелюлярних кашлюкових вакцин. Визначення антитіл до кашлюкового токсину за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) застосовується для діагностики кашлюку та контролю ефективності вакцинації.

Філаментозний гемаглютинін є поверхневим білком, який сприяє адгезії мікроорганізма, має протективну дію, тож може бути включений до ацелюлярних кашлюкових вакцин. Для діагностики кашлюку (ІФА) рекомендується визначати рівень антитіл різних класів (IgM, IgG та IgA) протиантигенного комплексу, до складу якого входять філаментозний гемаглютинин та кашлюковий токсин.

Пертактин — білок зовнішньої мембрани, належить до системи адгезинів, має протективну дію та може входити до складу ацелюлярних кашлюкових вакцин.

Аденілатциклаза-гемолізін — це комплекс екзоферменту з токсином — гемолізином, який є основним фактором патогенності на початку розвитку хвороби, має протективну дію.

Ліпополісахарид має виражену імуногенність, але з ним пов'язують реактогенність клітинних вакцин.

Трахеальний цитоксин — фрагмент пептидоглікана клітинної стінки. Має різноманітні біологічні властивості, зокрема, пірогенність, ад'ювантність, артритогенність, стимуляцію продукції інтерлейкіну 1. Цей антиген порушує мукоциліарний кліренс (перша лінія захисту) та створює умови для персистенції інфекції.

Усі ці фактори патогенності притаманні свіжовиділеним штамам, але при зберіганні на поживних середовищах вірулентність та імуногенність поступово зменшуються, змінюються культуральні та біологічні властивості мікроорганізма.

Мінливість збудника кашлюку через адаптацію до змін, що відбуваються в навколишньому середовищі, є однією з умов підтримання епідемічного процесу. У результаті дії природних, соціальних та екологічних факторів змінюються фено- та генотипічні властивості *B. p.* Так, періодично відбувається зміна серотипового пейзажу збудника кашлюку на різних територіях, що зумовлює тяжкість перебігу інфекції. При домінуванні більш вірулентних сероваріантів 1.0.2 та 1.2.3 *B. p.* реєстрували переважно тяжкі та середньотяжкі клінічні форми кашлюку, а у роки циркуляції сероваріанту 1.0.3 спостерігався легкий перебіг інфекції. В Україні на різних територіях циркулюють сероваріанти 1.0.3 та 1.2.3 з домінуванням сероваріанту 1.0.3. Молекулярно-генетичний моніторинг штамів *B. p.*, які циркулювали в різні періоди перебігу епідемічного процесу, показав, що відбулося витіснення вакцинних штамів і заміна їх невакцинними, що сприяло зниженню ефективності імунопрофілактики кашлюку, причому причиною генетичної мінливості збудника, як вважають науковці, є процеси глобалізації. Проведені дослідження у Фінляндії, Польщі, США та Канаді виявили штамовий поліморфізм кашлюкового мікробу за структурою генів, які кодують основні фактори патогенності.

3. КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ КАШЛЮКУ

Згідно з рекомендаціями ВООЗ (WHO/V&B/03.01) стандартне визначення випадку типової маніфестної форми кашлюку таке: сухий кашель із поступовим його посиленням та набуттям характеру безперервного спазматичного (нападоподібного) протягом 2–3 тижнів захворювання, особливо в нічний час доби або після фізичного та емоційного навантаження; явище апное, гіперемія обличчя, ціаноз, слезотеча, блювання, лейко- та лімфоцитоз у периферійній крові, розвиток «кашлюкових легенів», жорстке дихання, виділення в'язкого мокротиння; слабо виражені катаральні явища та незначне підвищення температури, лаючий при вдиханні кашель, який викликає блювоту без іншої видимої причини, та ураження нервової, серцево-судинної та дихальної систем.

Діагноз «кашлюк» встановлюється за наявності лабораторного підтвердження чи/або епідеміологічного зв'язку з іншими підтвердженими випадками цього захворювання.

Клінічно підтверджений — це випадок кашлюку, який відповідає стандартному визначенню клінічного випадку, але не підтверджений лабораторними методами. Критерії: будь-яка людина з кашлем тривалістю не менше двох тижнів та принаймні з одним із таких трьох симптомів — напади кашлю, інспіраторний свист, посткашльове блювання, або будь-яка особа, у якої лікар діагностував кашлюк, або епізоди апное в дитей.

Лабораторно підтверджений — це випадок кашлюку, який відповідає стандартному визначенню клінічного випадку, та підтверджений лабораторними методами. Критерії: принаймні один із таких трьох — виділення *V. p.* із клінічного зразка; виявлення нуклеїнових кислот *V. p.* у клінічних зразках; виявлення специфічних антитіл до *V. p.*

Епідеміологічні критерії: епідеміологічний зв'язок — передача від людини до людини.

Таким чином, згідно з наказом МОЗ України № 905 від 28.12.2015 р., «можливий випадок»: будь-яка особа, яка відповідає клінічним критеріям; «ймовірний випадок»: будь-яка особа, яка відповідає клінічним критеріям і має епідеміологічний зв'язок; «підтверджений випадок»: будь-яка особа, яка останнім часом не вакцинована і відповідає клінічним та лабораторним критеріям.

Виділяють типові та атипові форми кашлюку. Типові форми мають 4 періоди, а саме: інкубаційний, продромальний, спазматичний та реконвалесценції. Інкубаційний період кашлюку триває від 3 до 20 днів (мінімальний 3–4 дні, середній до 5–14 днів, максимальний до 20 днів). Продромальний період триває від 7 до 21 дня, в середньому становить 10–14 днів. Основними симптомами цього періоду є сухий кашель, переважно вночі, температура може бути в межах норми або субфебрильна. У спазматичний період (тривалість від 1 до 6 тиж.) кашель стає нападаподібний і

супроводжується гіперемією або ціанозом, слезотечею, репризами, блювотою, апное, відходженням прозорого мокротиння. Кашель посилюється в нічний час та після фізичного або емоційного навантаження. Залежно від тяжкості кашлюку кількість нападів кашлю із репризами протягом доби становить від одиничних до 40–50 на добу. Реконвалесценція (тривалість кілька тижнів) характеризується зникненням нападів і поступовим зменшенням частоти та інтенсивності кашлю.

Отже, опорно-діагностичні ознаки кашлюку в періоді спазматичного кашлю: спазматичний кашель із репризами (патогномонічний симптом); виникнення спазматичного кашлю при огляді ротоглотки або натисканні шпателем на козелки вух; характерний зовнішній вигляд хворого (пастозність повік, одутлість обличчя); нормальна температура тіла при легкому перебігу хвороби; велика кількість велико- і середньопузирчастих вологих хрипів у легенях, які зменшуються або зникають після нападу кашлю — лабільність аускультативних даних; можливі надриви або виразки вуздечки язика (патогномонічний симптом). Критерії тяжкості кашлюку: вираженість симптомів кисневої недостатності (гіпоксії); частота нападів судомного кашлю за добу; наявність блювоти після судомного кашлю; стан дитини в період між нападами; вираженість набрякового синдрому; наявність і терміни розвитку специфічних ускладнень; вираженість гематологічних змін.

У невакцинованих дітей раннього віку на тлі кашлюку можуть розвинутиися серйозні ускладнення: пневмонія, енцефалопатія, легенева гіпертензія, пневмоторакс, сегментарні і часткові ателектази, субдуральні і субарахноїдальні крововиливи, гіпотрофія, гіпоглікемія, зневоднення, носові кровотечі, грижі, ректальний пролапс, отит. Найчастіше ускладнення розвиваються в недоношених дітей та з хронічною патологією центральної нервової, дихальної та серцево-судинної систем. У вакцинованих дітей та підлітків кашлюк частіше має перебіг в атипових формах, проте може виявлятися усіма характерними симптомами. Найчастіше спостерігаються легкі, в тому числі стерті, форми захворювання (не менше 40 %), середньотяжкі

форми реєструються менш ніж у 65 % випадків. У щеплених дітей тяжкі форми кашлюку не розвиваються. Специфічні ускладнення з боку бронхолегеневої та нервової систем у щеплених пацієнтів розвиваються в 4 рази рідше, ніж у нещеплених.

Клінічні прояви типової форми кашлюку спостерігаються у 4–22 рази рідше, ніж атипової форми перебігу. Тому в сучасних умовах доцільно звернути увагу лікарів на клініку атипових форм перебігу кашлюку.

До *атипових форм клінічного перебігу кашлюку* належать абортивна, стерта, безсимптомна та бактеріоносійство. Хворі на атипові форми кашлюку мають епідеміологічне значення як джерело інфекції.

При абортивній формі період нападоподібного кашлю починається, як при типовій формі, але закінчується протягом тижня.

При стертій формі у переважної більшості хворих відсутні напади спазматичного кашлю. Захворювання ніколи не починається з підвищення температури тіла. Упродовж всієї хвороби стан хворого лишається задовільним. Зважаючи на труднощі клінічного діагнозу, варто брати до уваги нав'язливість кашлю, особливо перед сном та вночі, його посилення на 2–3 тижні хвороби, не зважаючи на активну терапію. Вирішальне значення для діагнозу при стертому перебігу кашлюку мають епідеміологічні дані та лабораторні дослідження.

При безсимптомній (субклінічній) формі не має клінічних симптомів, але є висівання збудника кашлюку та/або зростання титрів специфічних антитіл.

При бактеріоносійстві висівають збудник кашлюку при відсутності клініки та сероконверсії.

Субклінічні форми та бактеріоносійство кашлюку трапляються, головним чином, у дорослих та дітей шкільного віку. Серед дітей раннього віку ці форми бувають дуже рідко. У колективах, вільних від захворювання на кашлюк, бактеріоносії не виявляються. Тривалість носійства, як правило, не перевищує 2 тиж.

Особливості перебігу кашлюку в немовлят. Кашлюк у малюків завжди має несприятливий перебіг із високою летальністю.

На відміну від багатьох інших катаральних інфекцій, діти можуть захворіти на кашлюк з перших днів життя.

Особливості перебігу кашлюку в новонароджених та дітей першого року життя: тяжкий перебіг захворювання; інкубаційний та продромальний періоди коротшають; продромальний період може бути відсутнім, і захворювання починається відразу з періоду спазматичного кашлю, який затягується до 2–3 міс.; напади кашлю закінчуються зупинкою дихання — апное; відсутність репризів; розлад газообміну та кровообігу; ускладнення: судоми, енцефалопатія, пневмонія.

У спазматичному періоді однією з характерних для кашлюку рис є виділення після кашлю густого, тягучого слизу. У немовлят під час кашлю спостерігається дискоординація різних відділів дихальних шляхів, у тому числі й піднебіння. При цьому слиз потрапляє до носової порожнини і може сприйматися як нежить. Під час кашлю репризи нечіткі, еквівалентом репризів є плач, неспокій, дитина кричить, приймає позу плоду, виникає апное. Напад апное характеризується раптовою зупинкою дихання, симптомами розладу газообміну та кровообігу, тремором рук, підвищенням рефлексів із сухожиль, загальними судомами.

Особливості кашлюку в дорослих. У дорослих частіше, ніж у дітей, спостерігаються атипові форми кашлюку, які схожі на гострі респіраторні захворювання, бронхіти, ларингіти. Особливо небезпечним є те, що в дорослих майже в 10 разів частіше, ніж у дітей, кашлюк має субклінічну форму перебігу, що сприяє поширенню цієї інфекції. Дорослі через легкий перебіг кашлюку рідко звертаються за медичною допомогою, тож кашлюк у них виявляють після того, як у родині захворіє дитина на типову форму. Частіше, ніж інші члени родини, на кашлюк хворіють бабусі або матері хворих дітей. До 25 % дорослих хворіють у родинних осередках і майже 10 % — у дитячих закладах. Тому з метою ранньої діагностики кашлюку, дорослих, які працюють із дітьми, при

появі кашлю, що не піддається симптоматичному лікуванню, неодмінно треба лабораторно обстежувати.

Серйозною проблемою залишається верифікація діагнозу «кашлюк» у осіб з атиповими та стертими формами перебігу цієї інфекції. Тож для достовірної діагностики кашлюку необхідно проводити кілька взаємодоповнюючих тестів. Найбільш ефективною вважається комбінація методів індикації збудника, серологічних та молекулярно-генетичних.

Класичним методом лабораторного підтвердження кашлюку до цього часу залишається виділення чистої культури збудника — *бактеріологічний метод* (БМ). Матеріалом для дослідження є слиз із носоглотки. Для отримання матеріалу застосовують задньоглотковий тампон або метод кашльових пластин. Відсоток бактеріологічного підтвердження у хворих на кашлюк не перевищує 30 %. Це зумовлено низкою причин: лікування антибіотиками до початку бактеріологічного обстеження; низька якість поживних середовищ; контамінація досліджуваного матеріалу іншими мікроорганізмами. Має значення своєчасна доставка матеріалу до лабораторії (охолодження припиняє ріст мікробів). Найчастіше виділення *B. p.* спостерігається у продромальній стадії в перші 2 тижні хвороби.

З метою раннього виявлення кашлюку необхідно:

- кожну дитину, яка кашляє протягом 7 днів і більше, направляти на дворазове бактеріологічне обстеження (2 дні поспіль або через день), а також встановлювати за ними медичне спостереження;
- кожного дорослого, який працює в пологових будинках, дитячих лікарнях, санаторіях, дитячих навчальних закладах, школах, оздоровчих та закритих організаціях для дітей дошкільного та шкільного віку, при підозрі на кашлюкову інфекцію та осіб, у яких кашель триває протягом 7 днів і більше, за наявності контакту з хворим на кашлюк направляти на дворазове бактеріологічне обстеження (2 дні поспіль або через день).

Бактеріологічне обстеження дітей, що перехворіли на кашлюк, після лікування не проводять, окрім дітей із закритих дитячих колективів, яких

виписують за наявності 2 негативних результатів бактеріологічного дослідження.

Ефективність бактеріологічного підтвердження кашлюку залежить від терміну обстеження, кратності дослідження, дотримання правил взяття, транспортування та посіву матеріалу, а також від якості проведення дослідження, що необхідно враховувати при верифікації діагнозу. Дослідження останніх років довели, що призначення антибіотиків макролідів зменшує відсоток виділення збудника. Тож тільки у 30–40 % відсотків хворих при дотриманні всіх правил проведення дослідження можливо підтвердити діагноз.

Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) є одним із найбільш перспективних методів індикації збудника. Нині ПЛР можна вважати альтернативою БМ виділення збудника, однак її широке впровадження у клінічну практику стримується через відносно високу вартість. ПЛР базується на виявленні геномних послідовностей збудника кашлюку. Натепер розроблені тест-системи для ідентифікації різних ділянок генома *V. p.* гену кашлюкового токсину. Забір матеріалу проводиться носоглотковим тампоном або шляхом аспірації слизу із носоглотки. Проводити дослідження можна в будь-який період перебігу кашлюку, що є перевагою перед іншими методами.

Для диференційної діагностики кашлюку у клінічно незрозумілих випадках та за відсутності бактеріологічного підтвердження та ПЛР діти та дорослі можуть бути обстежені за допомогою серологічних методів, які допоможуть ретроспективно підтвердити діагноз. До таких методів належать *реакція аглютинації (РА), реакція непрямой гемаглютинації, латекс мікроаглютинація, реакція нейтралізації, імуноферментний аналіз (ІФА)* та ін.

Серед зазначених методів найбільш доступними для практичного застосування є РА та ІФА. За допомогою РА виявляють антитіла, індуковані аглютиногенами *V. p.*, які знаходяться у I фазі. Протикашлюкові антитіла, які можуть виявлятися в РА, з'являються у крові не раніше 2–3 тиж. після появи клінічних симптомів кашлюку. Позитивним результатом вважається зростання титрів антитіл у чотири та більше разів: першу сироватку крові відбирають не

раніше, ніж через 2 тиж. від початку захворювання, другу — через 2 тиж. після першої. У невакцинованих проти кашлюку осіб та тих, що не мали в анамнезі кашлюку, діагностичним титром при одноразовому дослідженні слід вважати титр 1:80.

РА характеризується низькою чутливістю і нестандартністю (тому що титри аглютиногенів залежать від бактеріального штаму, що використовується в якості антигену), спричиняє зростання титрів антитіл у пізні строки захворювання, є низько інформативною в дітей першого року життя.

Слід також враховувати, що при використанні корпускулярних діагностикумів для РА може відбуватися перехресна реакція кашлюк-паракашлюк, а також із деякими іншими збудниками інфекційних хвороб.

За чутливістю дослідження метод РА поступається ІФА. Для проведення ІФА використовують бактеріальні клітини, комплекс антигенів або очищені антигени збудника кашлюку. Принципово новим етапам розробки тест-систем для ІФА стало використання очищених антигенів мікроорганізмів.

У різних тест-системах для ІФА пропонується визначення антитіл до різних антигенів, зокрема до кашлюкового токсину та філаментозного гемаглютиніну або окремо до кашлюкового токсину та до корпускулярного комплексу. Найбільш специфічним дослідженням є визначення антитіл до кашлюкового токсину.

Метод ІФА дає змогу якісно виявляти антитіла класів IgA, IgM і IgG до антигенів *B. p.* у сироватці крові. Антитіла класу IgM з'являються в крові на 3 тижні від початку захворювання. Виявлення цих антитіл можна використовувати для швидкої серологічної діагностики кашлюку без дослідження парних сироваток у нещеплених хворих. Антитіла класу IgA до антигенів та токсину бактерії *B. p.* виявляються у крові під час активної інфекції. Рівень цих антитіл починає підвищуватися через 2–3 тиж. після розвитку клінічної картини захворювання, сягає піку через 2–3 міс. і може зберігатися до року. Діагностична чутливість антитіл класу IgA до *B. p.* для діагностики кашлюку становить 75 %, специфічність — 100 %. Антитіла класу

IgA, на відміну від антитіл IgM та IgG, з'являються в крові не після вакцинації, а тільки внаслідок інфікування *B. p.* Антитіла класу IgG виявляються у крові дещо пізніше і зберігаються протягом кількох років.

За позитивний результат може бути прийнята виражена сероконверсія рівнів IgA та/або IgG не менше ніж у 4 рази через 2–4 тиж. при повторному обстеженні хворого на кашлюк.

Ураховуючи високу чутливість цього методу, вірогідність перехресної реакції ряду антигенів *B. p.* з антигенами інших грамнегативних бактерій значно зростає.

Для підвищення ефективності лабораторної діагностики кашлюку, враховуючи періоди перебігу хвороби та щеплювальний анамнез, запропонована схема використання різних методів (табл. 1).

Таблиця 1

Схема лабораторної діагностики кашлюку, розроблена з урахуванням клінічного перебігу, віку та щеплювального анамнезу

Методи Категорії обстежених	1–2 тиждень від початку захворювання		3–4 тиждень		Більше 4 тижнів
	без лікування антибіотика ми	на тлі лікування антибіотика ми	без лікування антибіотик ами	на тлі лікування антибіотика ми	без лікування або на тлі лікування
Не вакциновані діти до 1 року	БМ*, ПЛР	ПЛР	БМ, ПЛР	ПЛР, серологія	серологія
Не вакциновані діти старше 1 року	БМ*, ПЛР	ПЛР	ПЛР, серологія (БМ**)	серологія, ПЛР	серологія
Вакциновані діти	ПЛР, БМ*	ПЛР	ПЛР, серологія (БМ)	серологія, ПЛР	серологія
Підлітки, дорослі	ПЛР, БМ*	ПЛР	ПЛР, серологія (БМ)	серологія, ПЛР	серологія

Примітка. * — найвища ефективність бактеріологічного методу (БМ); ** — метод, ефективність якого у даної групи пацієнтів суттєво знижується.

Зважаючи на схожість клінічних симптомів кашлюку, при інших захворюваннях необхідно проводити диференційну діагностику з паракашлюком, RS-інфекцією, респіраторним хламідіозом, респіраторним мікоплазмозом, муковісцидозом.

4. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

Кашлюк належить до групи інфекцій дихальних шляхів. Джерелом інфекції є хвора на кашлюк людина або бактеріоносій. Безсимптомне носійство *B. p.* короткочасне (5–7 днів), трапляється у 1–2 % осіб в осередку та у 10 % дорослих.

Хворий на кашлюк стає небезпечним для оточуючих, особливо для немовлят і дітей раннього віку, в останні дні інкубаційного періоду (десь із 7 дня після інфікування) та впродовж всього спазматичного періоду. Але найнебезпечнішим є продромальний період (перші 1–2 тиж.). У цей період та на першому тижні спазматичного кашлю 90–100 % хворих виділяють збудник, на 2 тижні — 60–70 % пацієнтів, на 3 тижні — 30–35 %, а потім частота виділення збудника не перевищує 10 %. Небезпеку, особливо в організованих дитячих колективах, становлять невиявлені хворі з атиповими формами перебігу. Термін виділення *B. p.* визначається тяжкістю перебігу кашлюку. У хворих із легкою формою перебігу інфекції термін виділення збудника менше, а ніж у хворих із тяжким перебігом. Загалом хворі на кашлюк виділяють *B. p.* до 28–30 дня перебігу хвороби, а іноді й довше. Застосування антибіотиків знижує контагіозність кашлюку, що сприяє зменшенню терміну виділення збудника.

Сприйнятливість до кашлюку серед нещеплених осіб становить 0,7–0,9 (70–90 %). Протикашлюковий імунітет: післяінфекційний — тривалий, напружений, повторні захворювання бувають рідко; трансплацентарний зберігається до 4–6 тижнів; післявакцинальний — до 3–6 років.

Провідний механізм передачі — аерозольно-аспіраційний, через маленькі крапельки слизу при розмові, кашлі, чханні збудник передається на відстані 1–2 м. Відбувається зростання стійкості штаміи *B. p.*, що збільшує вірогідність

контактно-побутового механізму передачі через предмети побуту, іграшки або через третіх осіб при безпосередньому і тривалому спілкуванні.

Підйоми захворюваності на кашлюк (циклічність) спостерігається через 3–5 років, що пов'язано з мінливістю циркулюючих *B. p.* та сприйнятливістю населення. На циклічність також можуть впливати соціальні чинники та вакцинація.

Кашлюк — це одна з інфекцій дихальних шляхів, для якої не характерна осінньо-зимова сезонність. Підйоми захворюваності частіше бувають у серпні–вересні, що може свідчити про реалізацію крапельного шляху передачі серед дітей як у приміщенні, так і на відкритому повітрі.

У довакцинальний період кашлюку належало одне з провідних місць серед причин дитячої захворюваності та смертності. Упровадження вакцинопрофілактики кашлюку вплинуло на прояви епідемічного процесу цієї інфекції. Так, захворюваність на кашлюк та смертність знизилася у десятки разів, збільшилося число випадків із легким перебігом хвороби та стертими формами, відбулося подовження періоду циклічних коливань до 5–7 років.

Попри досягнутих успіхів у боротьбі з кашлюком, наразі реєструються епідемічні підйоми захворюваності навіть у країнах із високим рівнем охоплення щепленнями. Частка дітей хворих на кашлюк висока (95,0–98,0 %), а групою ризику залишаються діти раннього віку (93,6 на 100 тис. цієї вікової групи), тоді як серед дітей віком 3–6 років цей показник у 3 рази менший (31,2 на 100 тис. цієї вікової групи). Найвища летальність та тяжкий перебіг хвороби (55,6–74,0 %) спостерігаються в дітей раннього віку. У ряді країн відзначаються підйоми захворюваності на кашлюк серед підлітків та дорослих, причому більшість випадків кашлюку не діагностуються. Так, у США щорічно від 800 тис. до 3,3 млн випадків у рік не розпізнаються, у Нідерландах частота прихованої захворюваності на кашлюк зросла від 3,3 % у дітей 3–4 років до 10,8 % у дорослих 20–24 років. Водночас один із п'яти дорослих та підлітків, які кашляють понад двох тижнів, хворіє на кашлюк і частіше за все є джерелом інфекції для дітей раннього віку.

Доведеним є факт, що рівень захворюваності на кашлюк залежить від рівня охоплення щепленнями та впливу факторів середовища життєдіяльності. Так, збільшення випадків кашлюку у щеплених (від 40,7 % до 72,9 %) може свідчити про зниження ефективності профілактичних щеплень. Проведені дослідження показали, що серед щеплених, які захворіли на кашлюк, більшість були щеплені за схемою імунізації. Втім, слід зазначити, що частина дітей отримала щеплення проти кашлюку за 6–12 років до захворювання, що свідчить про високу сприйнятливості до кашлюку щеплених дітей віком старше 8 років.

В Україні на адміністративних територіях захворюваність на кашлюк відрізняється, що пов'язано зі станом вакцинації, діагностики та впливом соціальних чинників. За допомогою картографічного аналізу виділили регіони, які відрізнялися за рівнем захворюваності на кашлюк, а саме: західний (Волинська, Закарпатська, Івано-Франківська, Львівська, Рівненська, Тернопільська, Хмельницька та Чернівецька області), центральний (Вінницька, Житомирська, Кіровоградська, Київська, Миколаївська, Одеська, Черкаська, Чернігівська області) та східний (Дніпропетровська, Донецька, Запорізька, Луганська, Полтавська, Сумська, Харківська та Херсонська області). Так, показники захворюваності на кашлюк у західному регіоні (10,1 на 100 тис. населення) були у 3,6 раза вищі, ніж у східному (2,8 на 100 тис. населення), і майже у 2 рази вищі, ніж у центральному (5,4 на 100 тис. населення). Водночас середній природний приріст у західному регіоні становить (-2,7) %, а у східному та центральному регіонах відповідно (-7,5) % та (-7,0) %. Показник щільності населення також вищий у західному регіоні (84,2 осіб/км²), ніж у східному (78,3 осіб/км²) та центральному (51,5 осіб/км²) регіонах. Згідно з результатами опитування населення України у західному регіоні нейтральне відношення до профілактичних щеплень мали (20,0 ± 1,2) %, негативне — (16,8 ± 1,1) % і позитивне — (63,2 ± 1,5) %, тоді як у східному — відповідно (10,7 ± 1,0) %, (7,6 ± 0,9) % та (81,7 ± 1,3) %, у центральному — відповідно (12,7 ± 1,0) %, (10,6 ± 1,0) % та (76,7 ± 1,3) %. Тож у західному регіоні статистично вищий відсоток населення ставився негативно до профілактичних

щеплень, ніж у східному ($t = 4,5$) та центральному ($t = 6,5$) регіонах. Подані дослідження підтверджують вплив факторів середовища життєдіяльності на рівень захворюваності на кашлюк, що необхідно враховувати фахівцям при проведенні ЕН за цією інфекцією на локальному рівні (рис. 1).



Рис. 1. Захворюваність на кашлюк (на 100 тис. населення) в областях України у 2017 році

За останні десять років захворюваність на кашлюк в Україні коливалася в межах 1,5–7,3 на 100 тис. населення. Причиною підйому захворюваності на кашлюк був низький рівень щепленості дітей (у середньому 40–50 % з 2008 року) і, як наслідок, зростання частки неімунних.

У 2019 році рівень охоплення дітей вакцинацією проти кашлюку в більшості областей України був вкрай низьким і становив 50–80 % (рис. 2)



Рис. 2. Рівень охоплення щепленнями дітей до року в Україні у 2019 році

Сучасний перебіг епідемічного процесу кашлюку в Україні характеризується циклічністю з інтервалом 5 років, тенденцію до зростання захворюваності за лінією тренду та прогнозами (до 2023 року захворюваність зросте з 4,91–5,54 до 5,48–7,06 на 100 тис. населення) на фоні низького охоплення щепленнями (рис. 3).

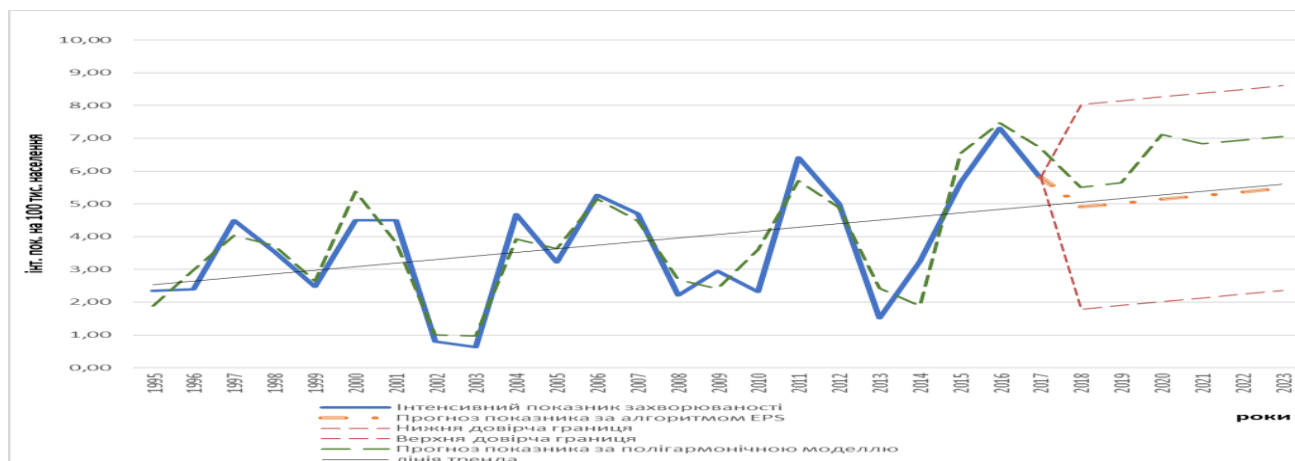


Рис. 3. Багаторічна динаміка захворюваності на кашлюк за 1995–2017 роки, розрахована лінія тренду та складені прогнози в Україні

5. ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИЙ НАГЛЯД ТА ПРОФІЛАКТИКА

5.1. Епідеміологічний нагляд

ЕН за кашлюковою інфекцією є комплексне динамічне спостереження за проявами епідемічного процесу, яке включає аналіз захворюваності та летальності у різних вікових та соціальних групах, клінічного перебігу інфекцій та чинники, що сприяють його поширенню (імунологічний прошарок, циркуляція збудника, соціальні чинники тощо).

Метою ЕН є виявлення факторів ризику та оцінка епідемічної ситуації щодо кашлюку, а також розробка прогнозів і обґрунтованих заходів, спрямованих на попередження цієї інфекції.

Система ЕН за кашлюком включає:

I. *Спостереження за проявами епідемічного процесу:* захворюваність та летальність (табл. 2); захворюваність у вікових групах (табл. 3); сезонність (табл. 4); клінічні форми кашлюку (табл. 5).

Таблиця 2

**Захворюваність (на 100 тис. населення) та летальність (%)
кашлюку за роками по територіях**

Території	20_ рік				20_ рік				20_ рік			
	захворіло		померло		захворіло		померло		захворіло		померло	
	абс.ч.	ІІ*	абс.ч.	%	абс.ч.	ІІ*	абс.ч.	%	абс.ч.	ІІ*	абс.ч.	%

Примітка. ІІ* — інтенсивний показник на 100 тис. населення.

Таблиця 3

Захворюваність на кашлюк (на 100 тис. населення) у вікових групах

Вік	20_ рік		20_ рік і т. д.	
	абс. ч.	інт. показник	абс. ч.	інт. показник
до 2 міс.				
від 3 до 6 міс.				
від 6 до 12 міс.				
1–4 роки				
5–9 років				
10–14 років				
15–17 років				
18 років та старше				

Таблиця 4

Сезонний розподіл захворюваності на кашлюк

Рік	Січень			Лютий і т.д. до грудня			Всього за рік	
	абс.ч.	% від річного	ІІ*	абс.ч.	% від річного	ІІ*	абс.ч.	ІІ*

Примітка. ІІ* — інтенсивний показник на 100 тис. населення.

Клінічні форми кашлюку у вікових групах

Форми перебігу	Вік					
	до року	1–4 роки	5–9 років	10–14 років	15–17 років	18 і старше
Носії						
Атипова						
Легка						
Середньої тяжкості						
Тяжка						
Всього						

П. Слідування за циркуляцією збудника кашлюку та його властивостями: строки обстеження з діагностичною метою та за епідемічними показаннями (табл. 6); характеристика сероварів *B. p.* (табл. 7).

Строки обстеження на кашлюк від дня захворювання за роками

Роки	Кількість обстежених	Строки обстеження від дня захворювання					
		від 1 до 14 днів		від 15 до 21 дня		понад 21 день	
		обстеж.	виділено культур	обстеж.	виділено культур	обстеж.	виділено культур

З діагностичною метою обстежують на кашлюк (дворазово) осіб із підозрою на це захворювання, які кашляють протягом 7 днів та більше, незалежно від наявності спілкування з хворим на кашлюк.

За епідемічними показаннями обстежують дітей, які відвідують дитячі навчальні заклади, знаходяться у лікарнях та санаторіях, а також дорослих, які працюють у зазначених дитячих закладах та пологових будинаках за умови спілкування з хворими на кашлюк, у тому числі в домашніх умовах.

Характеристика сероварів кашлюкового мікроба

Кількість обстеж.	Кількість аналізів	Із них виділені серовари з діагностичною метою							
		1.2.3		1.0.3		1.2.0		1.0.0	
		абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%

Кількість обстеж.	Кількість аналізів	Із них виділені серовари за епідемічними показаннями							
		1.2.3		1.0.3		1.2.0		1.0.0	
		абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%

III. *Спостереження за імунологічною структурою населення*: оцінка стану щепленості населення (табл. 8); побічні реакції на введення вакцини (табл. 9); імунологічний контроль, зокрема вивчення імунологічної структури населення, імунного прошарку.

Серологічний моніторинг є важливою складовою ЕН, який дає можливість встановити групи підвищеного ризику, вивчити альтернативні підходи до оцінки імунізації, скласти прогноз захворюваності на кашлюк тощо.

Вивчення протикашлюкового імунітету у щеплених дітей віком до 6 років дає змогу визначити ефективність щеплень на певній території. Так, більш ніж у 50% обстежених щеплених дітей наявність низьких рівнів антитіл (менше 1:80) свідчить про низьку ефективність імунопрофілактики, а наявність у 70–80 % дітей титрів антитіл більш ніж 1:80 та високих рівнів протидифтерійних та протиправцевих антитіл свідчить про ефективність імунопрофілактики.

З метою раннього виявлення хворих на кашлюк дітей, які кашляють протягом 7 днів та більше, дворазово обстежують за допомогою БМ (два дні поспіль або через день) та встановлюють за ними медичне спостереження; дорослих, які працюють у дитячих навчальних закладах, будинках дитини, пологових будинках, дитячих відділеннях лікарень, дитячих санаторіях та у літніх оздоровчих дитячих закладах, або мали спілкування з хворим та кашляють протягом 7 днів та більше, дворазово обстежують за допомогою БМ (два дні поспіль або через день).

Для диференційної діагностики клінічно неясних випадків і за відсутності бактеріологічного підтвердження діти та дорослі можуть бути обстежені серологічно (РА, РПГА та ІФА) або ПЛР.

На введення будь-якої вакцини у дитини можуть виникнути несприятливі події після імунізації (НППІ). Із метою попередження цих подій необхідно проводити розслідування для встановлення причин та усунення їх виникнення.

Таблиця 9

Аналіз побічних реакцій у дітей на введення вакцини проти кашлюку

ПІБ	Вік	Реакція на щеплення		Характеристика вакцини									
		характерна	не характерна	АКДП				АаКДП					
				дата	серія	номер	вироб	дата	серія	номер	вироб		

IV. Епідеміологічний аналіз спрямований на виявлення факторів ризику та груп ризику, оцінку ефективності профілактичних та протиепідемічних заходів. Важливим елементом аналізу є прогнозування захворюваності на кашлюк на конкретній території.

При проведенні *ретроспективного аналізу* (протягом не менше ніж 10 років) кашлюку необхідно:

1) оцінити місце кашлюку у структурі інфекційної патології серед місцевого населення та її соціально-економічну значущість;

2) визначити закономірності динаміки епідемічного процесу, а саме: розрахувати тенденцію, інтенсивність і характер динаміки в часі, на території та серед різних груп населення на основі аналізу епідеміологічних показників;

3) виявити чинники середовища життєдіяльності, які найбільше впливають на перебіг епідемічного процесу кашлюку на певній території, враховуючи обсяг та ефективність проведених профілактичних та протиепідемічних заходів.

Необхідно виявити причини відсутності щеплень у дітей, які захворіли на кашлюк (табл. 8). Важливо проводити аналіз хворих на кашлюк та носіїв *V. p.* у різних вікових групах, особливо увагу приділяти дітям 15–17 років та дорослим, які за своєю професійною діяльністю (працівники пологових будинків, дитячих лікарень, санаторіїв, дитячих навчальних закладів, шкіл) можуть бути джерелом інфекції для дітей.

Оперативний аналіз проводиться з урахуванням загальної епідеміологічної оцінки захворюваності на кашлюк, формується на основі ретроспективного аналізу. Передбачено постійне, безперервне слідкування за епідемічною ситуацією (щоденна, щотижнева, щомісячна), оцінюється рівень захворюваності на кашлюк з урахуванням структури (ступінь включення до епідемічного процесу різних груп населення), територіального розподілу захворювань, а також динаміки за часом (за результатами щотижневих та щомісячних показників).

Завдання оперативному аналізу — швидке (негайне) виявлення факту зміни рівня захворюваності на кашлюк та встановлення причин цієї зміни, тобто визначення розвитку спалахів (локальних, поширених) та розшифровка їх за суттю.

Для виконання поставленого завдання необхідно проводити постійно:

1. Аналіз інформації, що включає непрямі ознаки, за якими можна оцінити ймовірну тенденцію розвитку епідемічного процесу.

2. Аналіз інформації, яка безпосередньо відображає стан і тенденції розвитку епідемічного процесу протягом року.

Аналіз інформації за безпосередніми ознаками:

- оцінка й аналіз результатів лабораторних досліджень;
- безперервне спостереження за захворюваністю та оцінка її динаміки;
- епідеміологічне обстеження осередків у зв'язку з виникненням поодиноких випадків кашлюку;
- епідеміологічне обстеження осередків групових захворювань (спалахів, епідемій);

3. Аналіз отриманих даних та логічне обґрунтування гіпотез про причини, які зумовили різні форми прояву епідемічного процесу в річній динаміці.

Аналіз щорічної динаміки дає змогу виявити рівень і структуру захворюваності щомісячної (сезонність) та у випадку спалаху виділити «час ризику» протягом року і показати, які з форм річної динаміки визначають особливості багаторічної динаміки.

Критерії оцінки ефективності епідеміологічного нагляду за кашлюком:

- тенденція до зниження рівня захворюваності та доведення до спорадичного рівня (поодинокі випадки без поширення);
- зміна вікової структури захворюваності на тлі загального зниження захворюваності;
- збільшення тривалості міжепідемічного періоду захворюваності;
- зміна сезонного розподілу захворюваності;
- зменшення кількості осередків;
- своєчасність подачі оперативної інформації;
- охоплення вакцинацією дітей до року та ревакцинацією до 2 років не менше 95 % від загальної кількості осіб відповідного віку;
- формування специфічного імунітету не менше ніж у 90 % щеплених проти кашлюку за даними серологічних досліджень.

На основі епідеміологічного аналізу оцінюється епідемічна ситуація щодо кашлюкової інфекції на конкретній території. Для короткотермінового

прогнозу (на 2 роки) можуть бути використані ознаки, які характерні для початку або завершення епідемічного процесу кашлюку.

Для початку активізації епідемічного процесу кашлюку характерні такі ознаки:

1. Реєстрація спалахів групових захворювань на кашлюк (2 і більше випадків кашлюку в осередку), наявність летальних випадків, реєстрація тяжких форм інфекції у щеплених осіб.

2. Зростання захворюваності серед підлітків та дорослих.

3. Захворюваність у поточному році перевищує багаторічну захворюваність на кашлюк.

4. Інтенсифікація циркуляції високовірулентних збудників кашлюку.

5. У 50 % обстежених щеплених проти кашлюку рівень протикашлюкових антитіл нижче захисного (1:80).

Про покращення епідемічної ситуації щодо кашлюку свідчать такі ознаки:

1. Поступове зниження захворюваності серед дорослих та підлітків.

2. Відсутність осередків із 2 та більше хворими.

3. Зменшення випадків із тяжким перебігом та летальних.

4. Зниження рівня циркуляції збудника кашлюку з перевагою штамів із низькою вірулентністю.

5. У 70–80 % обстежених щеплених проти кашлюку рівень протикашлюкових антитіл (1:80) і більше.

5.2. Протиепідемічні заходи

Протиепідемічні заходи в осередку кашлюку спрямовані на його локалізацію та ліквідацію. Основна задача — своєчасне виявлення хворих на кашлюк, хворих із підозрою на цю інфекцію та бактеріоносіїв.

1. Заходи щодо джерела інфекції:

- хворих на кашлюк лікують амбулаторно;
- обов'язково госпіталізують дітей перших місяців життя та дітей із закритих дитячих колективів, а також за тяжкістю перебігу хвороби;

- хворих на кашлюк, які були виявлені у дитячих навчальних закладах, будинках дитини, пологових будинках, дитячих відділеннях лікарень, школах-інтернатах, ізолюють на 25 днів від початку захворювання;
- бактеріоносіїв із зазначених закладів ізолюють до отримання двох негативних результатів з інтервалом 1–2 дні;
- дорослих, хворих на кашлюк, які не працюють із дітьми, відсторонюють від роботи за наявності клінічних симптомів;
- бактеріологічне обстеження перехворілих на кашлюк не проводять, окрім дітей із закритих дитячих колективів.

2. Заходи щодо осіб, які спілкувалися з хворим чи підозрілим на кашлюк:

- дітей до 14 років, які не хворіли на кашлюк, за наявності кашлю відсторонюють від відвідування дитячого колективу і допускають у дитячий колектив при 2-разовому негативному результаті бактеріологічного обстеження, а за дітьми, які спілкувалися з хворим дома, встановлюють медичне спостереження протягом 14 днів та проводять дворазове обстеження;
- дорослих, які спілкувалися з хворим дома і працюють у дитячих навчальних закладах, школах-інтернатах, дитячих будинках та оздоровчих організаціях, відсторонюють від роботи за наявності кашлю, їх допускають до роботи після отримання 2 негативних результатів бактеріологічного дослідження.

У осередку кашлюкової інфекції заключну дезінфекцію не проводять. У приміщенні здійснюють щоденне вологе прибирання та часте провітрювання.

5.3. Профілактика

Провідне місце належить специфічній профілактиці, ефективність якої залежить від активності та імуногенності вакцини, стану здоров'я щепленої особи та від організації проведення щеплень, зокрема дотримання холодового ланцюга та схеми імунізації згідно з чинним календарем щеплень, досягнення 95 % охоплення щепленнями населення, своєчасності тощо.

Відповідна імунна реакція організму на імунізацію кашлюковим компонентом різних за технологією виготовлення вакцин залежить від віку імунізованої особи. Встановлено, що пасивно придбані протикашлюкові антитіла швидко зникають (4–6 тижнів) і практично не захищають дітей рівного віку від захворювання.

Вакцина проти кашлюку сприяє формуванню антибактеріального та антитоксичного імунітету та створенню певної імунності, тобто величини, яка показує наявність в організмі людини рівнів протективних антитіл.

В Україні використовують адсорбовану ацелюлярну кашлюково-дифтерійно-правцеву вакцину (АаКДП) та адсорбовану кашлюково-дифтерійно-правцеву вакцина (АКДП), які відрізняються за складом кашлюкового компоненту та реактогенністю. Зважаючи на те, що АКДП-вакцина приготовлена із цільноклітинного збудника кашлюку, який має складну антигенну структуру, вона більш реактогенна, ніж АаКДП. Вакцина АаКДП приготовлена із різних антигенів *B. p.*, і до її складу, залежно від розробок виробника, може входити від 1 до 5 різних протективних антигенів (кашлюковий токсин, філаментозний гемаглютинін, аглютиногени, пертактин, аденілатциклаза), що необхідно враховувати при застосуванні ІФА з різними тест-системами для діагностики кашлюку.

Наразі ведуться дискусії щодо ефективності ацелюлярних вакцин. Це пов'язано із зростанням захворюваності на кашлюк у країнах, які використовують ацелюлярні вакцини й охоплення щепленнями має високий рівень. Але зниження ефекту вакцинації може бути пов'язане і з антигенною дивергенцією *B. p.* із вакцинними штамми. Є дані про те, що використання вакцин призвело до генетичних змін у структурі РТ, PRN, і FIM циркулюючих штамів. Результати генотипування 149 штамів *B. p.*, виділених від хворих на кашлюк у період з 1948 по 2010 р. у різних регіонах Росії, свідчать про те, що сучасна клональна структура штамів *B. p.* відрізняється від такої у вакцинних штамів, що не може не позначитися на ефективності самої вакцини, хоча об'єктивних доказів цієї гіпотези поки немає.

Наразі для специфічної профілактики кашлюку використовують комбіновані препарати різних виробників. За своїм складом, ефективністю та імуногенністю вакцини можуть відрізнятися.

У 2020 році в Україні зареєстровано вакцини проти кашлюку таких виробників:

1. Україна, ПАТ «Фармстандарт-Біолік»:

- адсорбована коклюшно-дифтерійно-правцева вакцина (АКДП-Біолік).

2. Бельгія, «ГлаксоСмітКляйн»:

- ацелюлярна коклюшно-дифтерійно-правцева вакцина (АаКДП) (Інфанрикс™);

- ацелюлярна коклюшно-дифтерійно-правцева вакцина зі зменшеним антигенним навантаженням (АаКДП-М) (Бустрікс™);

- АаКДП + інактивовані віруси поліомієліту 1, 2, 3 типів (ІПВ) (Інфанрикс™ ІПВ);

- АаКДП + ІПВ зі зменшеним антигенним навантаженням (Бустрікс™ ПОЛЮ);

- АаКДП + ІПВ та адсорбованого компонента для профілактики інфекцій, спричинених *Neatophilus influenzae* за типом b (ХІБ) (Інфанрикс™ ІПВ ХІБ);

- АаКДП + ІПВ + ХІБ та рекомбінантного компонента проти гепатиту В (Інфанрикс™ Гекса).

3. Індія, «Серум Інститут Індії»: АКДП.

5. Франція, «Санofi Пастер С.А.»: АаКДП+ ІПВ (Тетраксим);

- АаКДП+ІПВ+ХІБ (Пентаксим);

- АаКДП+ІПВ+ХІБ та рекомбінантного компонента проти гепатиту В (Гексаксим).

В Україні профілактичні щеплення проти кашлюку проводять згідно з наказом МОЗ України «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів» від 16.09.2011 № 595 (у редакції наказів МОЗ України від 11.08.2014 № 551 та від 18.05.2018 № 947).

Календар профілактичних щеплень складається з таких розділів:

I. Загальні положення.

II. Порядок проведення щеплень, який включає такі підрозділи:

1. Щеплення за віком.
2. Щеплення дітей із порушенням Календаря.
3. Щеплення ВІЛ-інфікованих.
4. Щеплення за станом здоров'я.
5. Рекомендації щодо вакцинації пацієнтів після ало/ауто-ТСГК (трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин).

III. Рекомендовані щеплення.

IV. Щеплення, які проводяться на ендемічних і ензоотичних територіях та за епідемічними показаннями.

Вакцинація проти кашлюку проводиться у 2, 4 та 6 місяців, а ревакцинація — у 18 місяців.

Зменшення інтервалів між введенням доз вакцини сприяє зниженню ефективності специфічної профілактики, зокрема формуванню нижчих рівнів антитіл та швидкому їх зниженню.

Щеплення проводять відповідно до інструкції із застосування препаратів у пункті щеплень (наказ МОЗ України № 280 від 01.02. 2019 р. «Про внесення змін до Положення про організацію і проведення профілактичних щеплень та Державних санітарних норм і правил «Санітарно-протиепідемічні вимоги до закладів охорони здоров'я, що надають первинну медичну (медикосанітарну) допомогу»). Перед щепленням дитину оглядає лікар з обов'язковою термометрією. Проводити щеплення слід здоровим дітям та тільки одноразовими шприцами. Обов'язковою умовою є врахування протипоказань до проведення щеплень, які зазначені в інструкції з використання вакцини та в інструктивно-методичному документі МОЗ України (наказ МОЗ України № 2070 від 11.10. 2019 р. «Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні та Переліку медичних протипоказань до профілактичних щеплень»).

Дані про проведені щеплення заносять в облікову форму 063/о та іншу медичну документацію, яка передбачена МОЗ України щодо організації та проведення щеплень.

У випадку виникнення НППІ, згідно з наказом МОЗ України № 996 від 26.09.2016 р. «Про внесення змін до деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України», зокрема, відповідно до інструкції щодо фармакологічного нагляду за НППІ, необхідно подати повідомлення про реакцію після введення вакцини та провести розслідування. Важливим і актуальним завданням імунопрофілактики є запобігання НППІ.

Слід також приділяти увагу неспецифічній профілактиці кашлюку, яка спрямована на виявлення випадків захворювання та бактеріоносіїв, у тому числі в осередках, встановлення джерел інфекції, своєчасну ізоляцію хворих на кашлюк та проведення санітарно-просвітницької роботи серед населення. Особливу увагу приділяти дорослим із клінічними симптомами кашлюку, які працюють у дитячих навчальних, оздоровчих та лікувальних закладах. Найважливіший принцип профілактичної пропаганди є своєчасність. Наприклад, у період низького рівня захворюваності на кашлюк, але за наявності умов поширення (низький рівень охоплення щепленнями), санітарно-просвітницька робота щодо виявлення випадків кашлюку та носіїв має важливе значення.

З метою пропаганди заходів профілактики кашлюку застосовують широкий арсенал методів, форм і засобів. Вибір того чи іншого інструменту санітарної освіти залежить від можливостей, поставленої мети та об'єкта пропаганди.

ЗАПИТАННЯ ДЛЯ ПІДСУМКОВОГО КОНТРОЛЮ РІВНЯ ЗНАНЬ

1. Найбільш небезпечний кашлюк для:

- а) вагітних
- б) дітей раннього віку
- в) підлітків
- г) дорослих

2. Клінічний перебіг кашлюку характеризується специфічним кашлем:

- а) сухим
- б) вологим
- в) спазматичним
- г) гавкаючим

3. Найбільше епідеміологічне значення має клінічний перебіг кашлюку:

- а) інкубаційний
- б) продромальний
- в) спазматичного кашлю
- г) реконвалсценсії

4. З діагностичною метою на кашлюк обстежують хворих із:

- а) підвищеною температурою
- б) головним болем
- в) кашлем протягом 7 та більше днів
- г) нежиттю

5. Вакцинацію дітям проти кашлюку проводять у:

- а) 2, 4, 6 міс.
- б) 3, 4, 5 міс.
- в) 3, 4, 6 міс.
- г) 2, 3, 5 міс.

6. Ревакцинацію дітям проти кашлюку проводять у:

- а) 12 міс.
- б) 18 міс.
- в) 6 років

г) 11 років

7. Материнські протикашлюкові антитіла зберігаються в дітей до:

а) 2 тиж.

б) 6 тиж.

в) до 6 міс.

г) до року

8. Після перенесеного кашлюку в дітей формується імунітет:

а) протимікробний

б) антитоксичний

в) протимікробний та антитоксичний

г) не формується

9. Для імунізації дітей проти кашлюку можна використовувати:

а) АКДП-вакцину

б) АаКДП-вакцину

в) АаКДП-М-вакцину

г) усі зазначені препарати

10. Для планової вакцинації дітей проти кашлюку використовують:

а) АКДП-вакцину

б) АКДП та АаКДП-вакцину

в) АаКДП та АаКДП-М-вакцину

г) АКДП та АаКДП-М-вакцину

11. Термін спостереження в осередку за особами, які спілкувалися з хворим на кашлюк, проводять протягом:

а) 20 днів

б) 17 днів

в) 14 днів

г) 5 днів

12. Шлях передачі збудника кашлюку:

а) харчовий

б) трансмісивний

- в) водний
- г) повітряно-крапельний

13. Які антигени використовують для виготовлення АКДП-вакцини проти кашлюку?

- а) живі мікроорганізми
- б) корпускулярні мікроорганізми
- в) анатоксини
- г) рекомбінантні

14. Які антигени використовують для виготовлення АаКДП-вакцини проти кашлюку:

- а) кашлюковий токсин, пертактин, філаментозний антиген
- б) ліпополісахаридний антиген, пертактим, кашлюковий токсин
- в) кашлюковий токсин, ліпополісахаридний антиген, пертактин
- г) філаментозний антиген, ліпополісахаридний антиген, пертактин

15. Які заходи в осередку кашлюку не проводять?

- а) медичне спостереження
- б) лабораторне обстеження
- в) щеплення
- г) госпіталізацію

16. Хворі на кашлюк ізолюються на:

- а) 7 днів
- б) 14 днів
- в) 25 днів
- г) не ізолюються

17. Яка ознака характерна для спазматичного перебігу кашлюку?

- а) гострий початок
- б) репризи
- в) афонія
- г) наростання клінічної симптоматики впродовж кількох годин

18. Тривалість спазматичного періоду кашлюку:

- а) 1–2 тиж.
- б) 2–4 тиж.
- в) 2–6 тиж.
- г) 10 днів

19. Максимальний інкубаційний період при кашлюку до:

- а) 7 днів
- б) 10 днів
- в) 14 днів
- г) 20 днів

20. Які із зазначених лабораторних методів застосовують для діагностики кашлюку?

- а) імунологічний
- б) молекулярно-генетичний
- в) бактеріологічний
- г) усі зазначені методи

21. Специфічну терапію кашлюку проводять за допомогою:

- а) антибіотиків
- б) бактеріофагу
- в) протикашлюкового імуноглобуліну
- г) не проводять

22. Який імунітет формується після перенесеного кашлюку?

- а) тривалий, стійкий
- б) не тривалий, стійкий
- в) тривалий, не стійкий
- г) не формується

23. Матеріалом для бактеріологічного дослідження кашлюку є:

- а) мокротиння
- б) слиз із задньої стінки глотки
- в) кров

г) сеча

24. Специфічну профілактику кашлюку проводять за допомогою:

а) антибіотиків

б) протикашлюкової вакцини

в) протикашлюкового імуноглобуліну

г) не проводять

25. Мінімальні «захисні» титри протикашлюкових антитіл у РА:

а) 1:10

б) 1:20

в) 1:40

г) 1:80

Правильні відповіді

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
б	в	б	в	а	б	б	в	г	б	в	г

13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
б	а	в	в	б	в	г	г	а	а	б	б	г

ЛІТЕРАТУРА

1. Епідеміологія : підруч. для студ. вищих мед. навч. закл. / Андрейчин М. А., Василюшин З. П., Виноград Н. О. та ін. Вінниця : Нова книга, 2012. 576 с.
2. Василюшин З. П., Козак Л. П. Виноград Н. О. Спеціальна епідеміологія : навч. посіб. Київ : Медицина, 2014. 344 с.
3. Маричев І. Л. Епідемічна ситуація з інфекцій, керованих засобами специфічної профілактики, на тлі тривалого низького рівня охоплення щепленнями: матер. VI Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки у практику охорони здоров'я України» (м. Київ, 25–27 квітня, 2017 р.). Київ : МОЗ України, НАМН, 2017.
4. Подаваленко А. П. Наукове обґрунтування епідеміологічного нагляду за контрольованими крапельними інфекціями у регіонах України з різною екологічною ситуацією : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.02.02 «Епідеміологія». Київ, 2015. 44 с.
5. Романенко Т. А. Системний аналіз сучасного епідемічного процесу кашлюку та удосконалення епідеміологічного нагляду : автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.02.02 «Епідеміологія». Київ, 2012. 36 с.
6. Соціально-гігієнічний моніторинг в системі епідеміологічного нагляду за повітряно-крапельними інфекціями / Подаваленко А. П., Задорожна В. І., Петренко Т. Є. та ін. *Український медичний часопис*. 2016. № 1 (111). С. 98–101.
7. Чумаченко Т. О., Задорожна В. І., Подаваленко А. П. Імунопрофілактика інфекційних хвороб (лекції) : навч. посіб. Харків : В Справі, 2016. 350 с.
8. Вакцины против коклюша: Еженедельный эпидемиологический бюллетень ВООЗ. № 35, 2015, 90, 433–460. URL: <http://www.who.int/wer>.
9. Гаврилова О. А., Астапов А. А., Артёмчик Т. А. Коклюш у детей : учеб.-метод. пособ. Минск : БГМУ, 2018. 28 с.
10. Коклюш у детей : учеб. пособ. / Ларшутин С. А. и др. Уфа : ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2019. 76 с.

11. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology / Whitman W., Goodfellow M., Kämpfer P. et al. 2nd ed. New York, Springer-Verlag, 2012. Vol. 5, parts A and B. 2083 p.
12. Cherry J. D. Pertussis: Challenges Today and for the Future. *PLoS Pathog.* 2013; 9: 7: 1003418.
13. Hamborsky J., Kroger A., Wolfe C. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13th ed. CDC: U.S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention, 2015. 380 p. URL: <http://bookstore.phf.org/>.
14. Public Health England. 2016. Guidelines for the public health management of pertussis in England (December 2016). URL: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/541694/Guidelines_for_the_Public_Health_Management_of_Pertussis_in_England.pdf.
15. Van der Zee A., Schellekens J. F., Mooi F. R. Laboratory Diagnosis of Pertussis. *Clin. Microbiol. Rev.* 2015. Vol. 28 (4). P. 1005–1026.
16. World Health Organization. Comparative efficacy/effectiveness of schedules in infant immunisation against pertussis, diphtheria and tetanus: Systematic review and meta-analysis. URL: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/5_Report_D_T_140812.pdf?ua=1, accessed April 2017.
17. World Health Organization. 2014. SAGE Working Group on Pertussis Vaccines (established March 2013). Background paper. URL: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf.
18. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children / Zhang L. et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014, Issue 9. URL: CD001478. DOI: 10.1002/14651858.CD001478.pub6.
19. Закон України «Забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення». Київ, 1994. 33 с.
20. Закон України «Захист населення від інфекційних хвороб». № 1645. III. 2000 р.

21. Експертна оцінка випадків захворювань серед щеплених : Інформаційний лист (укладачі: Подаваленко А. П., Задорожна В. І., Кратенко І. С.). Київ, 2006. 4 с.
22. Методичні вказівки з мікробіологічної діагностики кашлюку та паракашлюку: наказ МОЗ України № 169 від 15.04.2005 р.
23. Патент 92826 Україна, МПК А61 В5/00, G01N 33/00. Спосіб оцінки епідемічної ситуації з крапельних контрольованих інфекцій / А. П. Подаваленко, В. В. Чоп'як, Г. О. Потьомкіна; заявник і патентовласник Харківська медична академія післядипломної освіти. № 2014 02039; заявл. 28.02.2014; опубл. 10.09.2014, Бюл. № 17.
24. Про внесення змін до деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України: наказ Міністерства охорони здоров'я України № 996 від 26.09.2016 р.
25. Про внесення змін до Положення про організацію і проведення профілактичних щеплень та Державних санітарних норм і правил «Санітарно-протиепідемічні вимоги до закладів охорони здоров'я, що надають первинну медичну (медикосанітарну) допомогу: наказ МОЗ України № 280 від 01.02.2019 р. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0213-19/card3#Files>.
26. Про внесення змін до Календаря профілактичних щеплень в Україні та переліку медичних протипоказань до профілактичних щеплень: наказ МОЗ України № 2070 від 11.10.2019 р.
27. Про затвердження форми первинної облікової документації № 63-2/о «Інформована згода та оцінка стану здоров'я особи або дитини одним із батьків або іншим законним представником дитини на проведення щеплення або туберкулінодіагностики» та Інструкції щодо її заповнення: наказ МОЗ України № 1086 від 31.12.2009 р.
28. Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів: наказ МОЗ України від 16.09.2011 р. № 595 (у редакції наказів МОЗ України від 11.08.2014 р.

№ 551 та від 18.05.2018 № 947). URL: http://www/moz.gov.ua/ua/print/dn_20110916_595.html.

29. Про затвердження критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації: наказ МОЗ України № 905 від 18.12 2015.
30. Прогнозування рівня захворюваності на інфекційні хвороби: методичні рекомендації (19.12/198.12 від 19.10.2012 р.) / Соколов А. Ю., Петренко Т. Є., Подаваленко А. П. та ін. Харків : ХМАПО, 2013. 28 с.
31. Сучасні аспекти клініки, діагностики та лікування кашлюка у дітей : метод. рекомен. / Ходак Л. А. та ін. Київ : СтильИздат, 2014. 32 с.
32. Чоп'як В. В., Потьомкіна Г. О., Подаваленко А. П. Післявакцинальний імунітет: особливості розвитку та профілактика ускладнень : метод. рек. Донецьк : Видавець Заславський О. Ю., 2011. 40 с.