

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб**

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

за спеціальністю 222 "Медицина"

на тему:

**«ОСОБЛИВОСТІ МЕНЕДЖМЕНТУ КАШЛЮКУ У ДІТЕЙ В ПОСТ-
ПАНДЕМІЧНОМУ ПЕРІОДІ»**

Виконав:

здобувач вищої освіти VI курсу,
групи 21, медичного факультету
222 "Медицина",

Копчук П.Р.

Керівник:

доцент закладу вищої освіти
кафедри педіатрії та
дитячих інфекційних хвороб,
к.мед.н. Гарас М.Н.

Рецензенти:

доцент закладу вищої освіти
кафедри педіатрії та
медичної генетики,
к.мед.н. Хлуновська Л.Ю.

доцент закладу вищої освіти
кафедри педіатрії та
дитячих інфекційних хвороб,
к.мед.н. Горбатюк І.Б.

Чернівці - 2025

ЗМІСТ

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	8
1.1. Сучасні уявлення про етіопатогенез кашлюку	8
1.2. Епідеміологія кашлюку в до- та постпандемічний період	12
1.3. Клінічні особливості перебігу кашлюкової інфекції та ускладень кашлюка	13
1.4. Актуальні варіанти лабораторної діагностики кашлюкової інфекції	18
1.5. Сучасні стратегії терапевтичної тактики при кашлюку у дітей: труднощі та досягнення	20
1.6. Аспекти профілактики кашлюку у дітей різного віку та дорослих в сучасних умовах	23
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ	29
2.1. Загальна характеристика хворих	29
2.2. Методи та методики дослідження	30
2.3. Методи аналізу	31
2.4. Забезпечення вимог біоетики	31
РОЗДІЛ 3. АНАЛІЗ ПЕРЕДУМОВ ТА РЕАЛІЗАЦІЇ СУЧАСНОГО СПАЛАХУ КАШЛЮКУ	33
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ КАШЛЮКУ В ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ДІТЕЙ В СУЧАСНИХ УМОВАХ	38
РОЗДІЛ 5. ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ОКРЕМИХ КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ КАШЛЮКУ	46
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	52

ВИСНОВКИ	56
РЕКОМЕНДАЦІЇ	57
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	58

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АКДП — адсорбована коклюшно-дифтерійно-правцева вакцина
- АаКДП — ацелюлярна коклюшно-дифтерійно-правцева вакцина
- ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров'я
- ІФА — імуноферментний аналіз
- ЛПС — ліпополісахарид
- МКХ — Міжнародна класифікація хвороб
- МОЗ — Міністерство охорони здоров'я
- ОЦК — об'єм циркулюючої крові
- ПЛР — полімеразна ланцюгова реакція
- США — Сполучені Штати Америки
- ЧОДКЛ — Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня
- BMJ — British Medical Journal
- CDC — Centers for Disease Control and Prevention (США)
- DNA — дезоксирибонуклеїнова кислота
- DOI — Digital Object Identifier
- ECMO — extracorporeal membrane oxygenation (ЕКМО)
- JAMA — Journal of the American Medical Association
- MMWR — Morbidity and Mortality Weekly Report
- PCR — polymerase chain reaction (ПЛР)
- PMCID / PMID — ідентифікатори у базах PubMed Central
- PLOS — Public Library of Science
- URL — інтернет-адреса

ВСТУП

Актуальність. Коклюш (або кашлюк) – це висококонтагіозне гостре респіраторне захворювання, яке переважно викликається *Bordetella pertussis*, і є однією з важливих причин дитячої смертності у всьому світі. Пік захворюваності на коклюш зміщується з немовлячого віку до підліткового віку, і підлітковий вік стає основним джерелом інфекції для немовлят. Клінічна картина інфекції, спричиненої *B. pertussis*, варіюється від відносно легкого кашлю до тяжкого та потенційно смертельного захворювання з пневмонією, судомами, енцефалопатією та дихальною недостатністю [1].

Кашлюк у XX столітті був поширеною дитячою інфекцією, але з моменту масової вакцинації, яка розпочалася в 1950-х роках, його захворюваність різко зменшилася. Однак, незважаючи на високий рівень охоплення вакцинацією проти дифтерії, правця та кашлюку, у багатьох країнах глобально спостерігається підвищення захворюваності на кашлюк. На тлі високого рівня охоплення вакцинацією дітей раннього віку у розвинених країнах пік захворюваності на кашлюк змістився у бік підліткового віку [2].

За оцінками ВООЗ щорічно у світі реєструється 20–40 мільйонів випадків коклюшу, з яких 90% припадає на країни, що розвиваються. Тим не менш, коклюш залишається ендемічним у більшості країн, а підйоми захворюваності спостерігаються 2–5 років [3].

На тлі обмежувальних заходів під час пандемії COVID-19, їх ефект торкнувся й інших бактеріальних та вірусних інфекційних захворювань у вигляді значного зниження реєстрації підтверджених інфекцій з повітряно-краплинним механізмом передачі, зокрема, випадків підтверджених респіраторно-синтиціальної та риновірусної інфекції, метapневмовірусу, вірусу парагрипу, *B. pertussis* та *M. pneumoniae*, а також надзвичайно низький рівень випадків інвазивних інфекцій, спричинених *S. pneumoniae*, *H. influenza* та *N. meningitidis*. Також відмічалось зниження кількості підтверджених випадків інфекційних захворювань із харчовий шляхом передачі (*Campylobacter spp.* та *Salmonella spp.*) під час карантину [4].

З другої половини 2023 року і впродовж 2024 року, численні країни Європи, Азії та Америки повідомили про значне зростання випадків кашлюку, причому в деяких регіонах рівень захворюваності був у кілька разів вищим, ніж спостерігався в попередні роки. У кількох із цих країн також повідомлялося про помітне зростання смертності, пов'язаної з кашлюком. Причинами спалахів можна вважати зниження рівня вакцинації, підвищення обізнаності та виявлення респіраторних інфекцій після пандемії COVID-19, а також потенційну антигенну варіацію *B. Pertussis* та формування макролід-резистентних штамів збудника [5]. В світлі постпандемічного зростання захворюваності на кашлюк, окремі дослідники характеризують дане захворювання як ре-емерджентне та, поряд з заходами специфічної профілактики, особливу увагу приділяють ранньому виявленню та якнайранішому призначенню етіотропної терапії [6, 7]. На тлі зростання захворюваності, вікової та клінічно-епідеміологічної диверсифікації кашлюку в сучасних умовах в постпандемічний період доцільним було провести аналіз епідеміологічні, клінічно-параклінічні особливості перебігу кашлюку у дітей на прикладі когорти ушпиталених дітей.

Об'єкт дослідження: кашлюк у дітей

Предмет дослідження: дані епідеміологічного анамнезу, клініко-анамнестичні дані, показники фізикального, загальноклінічного, серологічного, молекулярно-генетичного та інструментального обстеження.

Мета дослідження: оптимізувати раннє виявлення кашлюкової інфекції у дітей шляхом аналізу сучасних епідеміологічних, клінічно-параклінічних особливостей перебігу кашлюку у дітей в постпандемічному періоді

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати передумови, причини та динаміку спалаху кашлюку у дітей у 2024 році.
2. Встановити окремі сучасні клінічні особливості кашлюку в постпандемічний період.

3. Оцінити гематологічні зміни у дітей, хворих на кашлюк.
4. Визначити несприятливі клінічні та лабораторні прогностичні чинники ускладненого перебігу кашлюку у дітей у вигляді запалення пульмональної паренхіми.

Методи дослідження: епідеміологічні, загально-клінічні, молекулярно-генетичні, серологічні, рентгенологічні, сонографічні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. У роботі вперше проведено аналіз та оцінку передумов розвитку та динаміки спалаху кашлюку на теренах Чернівецької області у 2024 році. Проведено оцінку епідеміологічних, клінічно-параклінічних результатів обстеження ушпиталених дітей, хворих на кашлюк в постпандемічний період. Оцінено клінічно-епідеміологічні ризики окремих клінічних та лабораторних показників у виявленні ускладненого перебігу кашлюкової інфекції.

Апробація результатів роботи. Основні наукові положення висновки та практичні рекомендації доповідались та обговорювались на: X Науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю “Проблеми сьогодення в педіатрії” (Харків, 27 лютого 2025р.), X Науково-практичній конференції “Актуальні питання інфекційних хвороб у дітей” (Київ, 28 – 29 березня 2025р.)

Практичне значення. Установлені сучасні особливості перебігу кашлюку дітей в постпандемічному періоду, що покращить раннє виявлення захворювання з наступним призначенням верифікувальних діагностичних методів та раннім призначенням етіотропної терапії. Запропоновані прогностичні критерії несприятливого ускладненого перебігу кашлюку для формування селективної когорти пацієнтів, які підлягатимуть наступному візуалізаційному до обстеженню.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Сучасні уявлення про етіопатогенез кашлюку

Кашлюк, або коклюш, є інфекцією дихальних шляхів, більшість випадків кашлюку спричиняє *Bordetella pertussis*, але іноді - *Bordetella parapertussis*. Вразливими до цього захворювання є люди будь-якого віку, але найбільше ризикують діти, особливо немовлята.

Кашлюк - це високоінфекційне кашлюкове захворювання, якому можна запобігти за допомогою вакцини, і яке залишається значним джерелом захворюваності та смертності у всьому світі [8,9,10].

Рід *Bordetella* містить 16 видів: *B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. flabilis*, *B. sputigena*, *B. bronchialis*, *B. muralis*, *B. tumulicola*, *B. tumbae*, *B. petrii*, *B. trematum*, *B. holmesii*, *B. avium*, *B. hinzii*, *B. pseudohinzii*, and *B. anserpii* [11].

B. pertussis інфікує виключно людей. *B. parapertussis* є патогеном людини, але він також був виділений від овець. І *B. pertussis*, і *B. parapertussis* є респіраторними патогенами [12].

B. bronchiseptica - це насамперед тваринний патоген, який викликає атрофічний риніт і пневмонію у свиней, собачий кашель у собак, пневмонію у котів та респіраторні захворювання у інших тварин. Цей організм також іноді викликає респіраторні захворювання у людей. Окрім *B. pertussis*, *B. parapertussis* та *B. bronchiseptica*, визнано, що п'ять інших видів можуть інфікувати або колонізувати людину. *B. holmesii* та *B. hinzii* були виділені з культур крові, в основному у пацієнтів з хронічними захворюваннями. *B. holmesii* також було виділено з дихальних шляхів людини, як і *B. hinzii* та *B. petrii* у пацієнтів з муковісцидозом, а *B. trematum* було виявлено у ранах та вушних інфекціях [13,14].

За останні кілька років навіть у країнах з високим рівнем імунізації в ранньому дитинстві спостерігається зростання захворюваності на кашлюк. Причинами зростання захворюваності на кашлюк можуть бути молекулярні зміни в організмі, підвищення рівня обізнаності та діагностичних можливостей, а також зниження ефективності вакцин і ослаблення імунітету. Найбільша захворюваність і смертність від кашлюку спостерігається серед немовлят, які не досягли вакцинального віку. Тяжкий перебіг інфекції, що вимагає госпіталізації, в тому числі в умовах інтенсивної терапії, здебільшого спостерігається у дітей віком до 3 місяців. Як наслідок, дослідження та заходи громадського здоров'я були спрямовані на краще розуміння та зменшення поширення кашлюку *Bordetella pertussis* [6, 15].

Кашлюк може вражати людей будь-якого віку, але найбільше він небезпечний для немовлят. У них найвищий рівень захворюваності, і саме вони найчастіше потребують госпіталізації, причому серед дітей цієї вікової групи трапляються майже всі смертельні випадки від кашлюку [16].

B. pertussis містить ~3 121 білків, багато з яких є антигенними або біологічно активними. Фімбрії - це білкові проекції на поверхні *B. pertussis*, які є високоімуногенними і функціонують як адгезини. Антитіла до фімбрій відіграють важливу роль у захисті. Ниткоподібний гемаглютинін є компонентом клітинної стінки всіх видів *Bordetella*. Він є високоімуногенним і є домінуючим фактором прикріплення бордетел у модельних системах на тваринах. Ниткоподібний гемаглютинін входить до складу більшості комбінованих вакцин проти дифтерії, правця та кашлюку (АКДП і АаКДП), проте не зрозуміло, чи забезпечують антитіла до ниткоподібного гемаглютиніну захист від захворювання. Пертактин - це білок зовнішньої мембрани *B. pertussis*, який дозволяє йому протистояти нейтрофільному кліренсу. Деякі вакцини АКДП, що містять пертактин на додаток до кашлюкового токсину і ниткоподібного гемаглютиніну, виявилися більш ефективними, ніж ті, що не містять його. Анти-пертактинові антитіла допомагають фагоцитозу *B. pertussis* імунними клітинами хазяїна. Пертактин є критичним фактором, пов'язаним зі смертністю

у немовлят раннього віку, і є унікальним для *B. pertussis*. Пертактин відповідає за лейкоцитоз з лімфоцитозом, що спостерігається при інфекціях *B. pertussis* у неімунізованих осіб. Лейкоцитоз є основним фактором ризику тяжкого перебігу захворювання у незахищених немовлят [17].

Токсин аденілатциклази - це екстрацитоплазматичний фермент, який порушує функцію імунних клітин хазяїна, дозволяючи *B. pertussis* уникати знищення оксидом азоту в макрофагах [18].

Дермoneкротичний токсин - цитоплазматичний білок, який викликає некроз шкіри у лабораторних тварин. Трахеальний цитотоксин викликає локальне пошкодження респіраторного епітелію в культурах органів трахеї хом'яка і в культивованих епітеліальних клітинах трахеї хом'яка. Система секреції типу III дозволяє бордетеллі транслокувати ефекторні білки безпосередньо в плазматичну мембрану або цитоплазму клітин хазяїна. Ліпополісахарид (ЛПС) *B. pertussis* подібний до ендотоксинів інших грамнегативних бактерій і може діяти як адгезин. Він є основною причиною реакцій на цілюноклітинні кашлюкові вакцини. Антитіла до ліпополісахариду можуть призвести до зменшення колонізації. Антитіла до ліпополісахариду можуть призвести до зменшення колонізації [16,19,20].

Точний механізм патогенезу захворювання у людини до кінця не вивчений. Інфекція ініціюється в дихальних шляхах шляхом прикріплення організмів *B. pertussis* до війок миготливих епітеліальних клітин. Пертактин є основним причинним фактором смерті немовлят раннього віку. Пертактин інгібує білки G, що призводить до лейкоцитозу з лімфоцитозом. Надмірний лейкоцитоз, який найчастіше спостерігається у немовлят раннього віку при кашлюку, може спричинити обструкцію дрібних легеневих судин і призвести до тяжкої легеневої гіпертензії. Також можливо, що інгібування G-білків в клітинах інших органів, таких як легені або серце, є причиною смерті. Трахеальний цитотоксин, дермoneкротичний токсин і токсин аденілатциклази були виявлені в експериментах на тваринах як такі, що сприяють локальному пошкодженню тканин у дихальних шляхах [21,22,23,24].

Причина характерного пароксизмального кашлю при захворюванні, спричиненому інфекцією *B. pertussis*, невідома, але брадикінін може відігравати певну роль. Під час інфікування *B. pertussis* збільшується вироблення брадикініну, брадикінін має тривалий період напіврозпаду в дихальних шляхах, а реакція на активацію рецепції брадикініну підвищується. Брадикінін активує сенсорні нерви, що беруть участь у кашлі [25].

Після інфікування людини *B. pertussis* утворюються різні антитіла (аглютиніни, антитіла, що інгібують гемаглютинацію, та бактерицидні антитіла). За допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) було показано, що після інфікування в крові з'являються IgA, IgE, IgG та IgM проти багатьох специфічних білків *B. pertussis*. За винятком антитіл класу IgA, ці антитіла також розвиваються в різних кількостях після імунізації. Однак, ні при інфікуванні, ні при імунізації не виникає довічного захисту, що робить хазяїна вразливим до постійного реінфікування *B. pertussis*. Комбінація та концентрація антитіл, необхідних для формування імунітету, недостатньо вивчені. У гніздовому дослідженні побутових контактів, присвяченому вивченню ролі антитіл IgG до пертактину, ниткоподібного гемаглютиніну, пертактину та фімбрій у дітей під час контакту з *B. pertussis* у домогосподарстві, було показано, що середні геометричні значення антитіл до кашлюкового токсину, пертактину та фімбрій були вищими у неінфікованих осіб, ніж у інфікованих; однак, згідно з деревом класифікації та регресійним аналізом, лише антитіла проти пертактину зробили значний внесок у захист. Аналогічно, шведське дослідження показало, що більш високі значення антитіл до пертактину і фімбрій 2/3 корелюють із захистом. Однак деякі діти хворіють на кашлюк, незважаючи на велику кількість антитіл до одного або обох пертактину та фімбрій [17].

Дані досліджень свідчать про те, що високі рівні антитіл до кашлюкового токсину можуть блокувати захисну дію антитіл до пертактину і, можливо, фімбрій.

Клітинна імунна функція змінюється при інфікуванні *B. pertussis*, іноді пригнічуючись, а іноді посилюючись. Дослідження на людях демонструють клітинну імунну відповідь незабаром після природного інфікування *B. pertussis*, причому кашлюкового токсину, ниткоподібного гемаглютиніну і пертактину переважно індукують синтез TH1-клітин. Імунізація цільноклітинною кашлюковою вакциною призвела до TH1-відповіді, тоді як відповідь на ацелюлярні вакцини є більш гетерогенною і включає як TH1, так і TH2-клітини. Т- і В-лімфоцити зі стійкою пам'яттю та анамнестичні реакції на антитіла мають важливе значення для довготривалого імунітету [26,27].

1.2. Епідеміологія кашлюку в сучасних умовах

Вважається, що передача бордетел відбувається повітряно-крапельним шляхом від хворого, який кашляє, що безпосередньо інфікує сприйнятливого хазяїна або забруднює поверхні, які потім діють як вогнища хвороби, до хазяїна, який аутоінокулює інфекцію [28].

У довакцинальну епоху в США середній показник захворюваності на кашлюк становив 157 випадків на 100 000 населення. З впровадженням і широким застосуванням цільноклітинних кашлюкових вакцин рівень захворюваності на кашлюк у Сполучених Штатах різко знизився до 0,5-1,0 на 100 000 населення в період з 1976 по 1982 рік. Потім, з 1982 по 2012 рік, крива захворюваності дещо змістилася і досягла 15,2 на 100 000 у 2012 році. Епідемії кашлюку в довакцинальну епоху відбувалися з інтервалом від 2 до 5 років, і ці цикли збереглися в епоху вакцин [29].

У довакцинальну епоху більшість випадків спостерігалася у дітей віком від 1 до 9 років (<1 року - 7,5%; від 1 до 4 років - 41,1%; від 5 до 9 років - 46,0%; від 10 до 14 років - 4,1%; і від 15 років і старше - 0,9%). Після широкомасштабної дитячої імунізації в США спостерігалася помітне зниження кількості зареєстрованих випадків кашлюку, а також значне зміщення відсоткового співвідношення за віковими категоріями, причому в період з 1978

по 1981 рік більшість захворювань спостерігалася у дітей молодшого віку (до 1 року - 53,5%; від 1 до 4 років - 26,5%; від 5 до 9 років - 8,2%; від 10 до 14 років - 5,4%; і від 15 років і старше - 6,5%). На противагу цьому, дані США за 2010 рік свідчать про такі вікові пропорції хворих: віком до 1 року - 15%; від 1 до 6 років - 22%; від 7 до 10 років - 18%; від 10 до 19 років - 20%; від 20 років і старше - 25%. Таким чином, кашлюк у підлітків і дорослих зустрічається порівняно часто і є важливим джерелом інфікування *B. pertussis* неімунізованих або частково імунізованих дітей [29].

Численні дослідження продемонстрували, що джерелом інфекції у немовлят зазвичай є член сім'ї.

У дослідженнях побутових контактів безсимптомне інфікування членів сім'ї є поширеним явищем. В останні роки в Сполучених Штатах спостерігається зміщення найпоширенішого джерела інфікування кашлюком немовлят від матері до братів і сестер. Серед 1 306 випадків кашлюку у немовлят джерело інфекції було виявлено у 569, і з них 35,5% - це були брати і сестри, 20,6% - матері і 10,0% - батьки [30,31,32].

Існують докази того, що перехід від цілюноклітинних вакцин проти кашлюку до ацелюлярних продуктів призвів до більш швидкого зниження імунітету і, як наслідок, до зростання кількості випадків захворювання на кашлюк. Показано, що серед підлітків, які отримували цілюноклітинні вакцини, ефективність вакцини АаКДП становила 73% у віці 1 року і знизилася до 34% у віці від 2 до 4 років [28, 33].

1.3. Клінічні особливості перебігу кашлюкової інфекції та ускладнень кашлюка

Класична картина кашлюку включає в себе пароксизми кашлю, інспіраторний свист і посткашлюкову блювоту. Класичний кашлюк зазвичай виникає у невакцинованих дітей віком до 10 років, але також може виникати у вакцинованих дітей та дорослих.

Клінічна картина кашлюку може змінюватися залежно від віку та імунітету (після вакцинації або перенесеної природної інфекції) [101].

Спочатку захворювання виглядає як легка інфекція верхніх дихальних шляхів, але через 7-14 днів кашель починає прогресувати. Він стає нападоподібним, інтенсивнішим і частішим. Напади кашлю, або пароксизми, складаються з низки швидких кашлевих поштовхів без пауз для вдиху і завершуються характерним свистом — спробою зробити вдих крізь набряклі дихальні шляхи. Під час нападу дитина може посиніти, а після пароксизму часто виникає блювання. За кілька хвилин може відбутися кілька таких нападів підряд, що сильно виснажує пацієнта. Напади можуть бути спровоковані їжею, сміхом чи плачем і зазвичай посилюються вночі. Між нападами дитина в нетяжких випадках виглядає цілком здоровою [34].

Класичний кашлюк поділяється на три періоди-стадії [35].

Під час катаральної стадії симптоми схожі на вірусну інфекцію верхніх дихальних шляхів з легким кашлем і мокротою. Лихоманка зустрічається рідко; якщо вона присутня, то, як правило, невисока. На відміну від вірусної інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель при кашлюку поступово посилюється, а не покращується, а мокротиння залишається водянисто-склоподібним. Катаральна стадія зазвичай триває один-два тижні.

Під час пароксизмальної стадії кашель посилюється і збільшується кількість нападів. Під час одного вдиху можуть виникати повторні серії від 5 до 10 і більше сильних приступів кашлю. Пароксизми супроводжуються раптовим, масивним вдихом, і може виникнути характерний свист, коли повітря з силою вдихається через звужену голосову щілину. Під час пароксизму спостерігається ціаноз, вираженість очей, випинання язика, слинотеча, слезотеча і розширення вен шиї. Послідовно можуть виникати кілька нападів пароксизмального кашлю з пов'язаним з ними масивним вдихом. Гнійне мокротиння не виділяється. Часто спостерігається блювота після кашлю. Пароксизми можуть виникати кілька разів на годину, причому як вдень, так і вночі. Втрата ваги може відбуватися в результаті блювання, а відмова від їжі та пиття може викликати напади,

оскільки вони провокують напади. Напади також можуть бути спровоковані позіханням, чханням або фізичним навантаженням. Між нападами пацієнт може виглядати нормально і зазвичай не відчуває дискомфорту.

Стадія одужання зазвичай триває від 1 до 2 тижнів, характеризується зменшенням частоти та тяжкості нападів кашлю, блювання. Однак у деяких пацієнтів кашлюкоподібні напади тривають протягом декількох місяців. У більшості пацієнтів з класичним кашлюком, спостерігається лейкоцитоз, пов'язаний з лімфоцитозом. Лихоманка, фарингіт і хрипи не є звичайними проявами кашлюку, і при їх появі слід шукати вторинну причину. Фізикальне обстеження пацієнтів з кашлюком, зазвичай, не приносить користі, при аускультатії можуть бути виявлені дифузні хрипи [36].

Клінічними критеріями кашлюку, згідно з чинною нормативною базою, є наявність у людини з кашлем тривалістю не менше двох тижнів та принаймні з одним із таких трьох симптомів: напади кашлю / інспіраторний свист / посткашльове блювання або епізоди апное у дітей. Лабораторні критерії включають один з трьох методів верифікації етіології захворювання, зокрема, виділення *Bordetella pertussis* із клінічного зразка, виявлення нуклеїнових кислот *Bordetella pertussis* у клінічних зразках, виявлення специфічних антитіл до *Bordetella pertussis*. Епідеміологічним критерієм є установлений епідеміологічний зв'язок - передача від людини до людини [37].

Згідно з наявним наведеними критеріями розрізняють можливий, ймовірний та підтверджений випадки кашлюка. Можливий випадок відповідає наявності клінічним критеріям. Ймовірний випадок відповідає клінічним критеріям і має епідеміологічний зв'язок. Підтверджений випадок визначається в особи, яка останнім часом не вакцинована і відповідає клінічним та лабораторним критеріям. Клінічна картина сумісна з кашлюком, наприклад кашель, який триває щонайменше 2 тижні та має одну з таких ознак: напади кашлю, "свист" при вдиханні або блювання негайно після нападу кашлю без будь-яких інших очевидних причин [37].

Кашлюк слід запідозрити у будь-якої особи, яка має скаргу на пароксизмальний кашель, що посилюється на другому тижні хвороби. У дослідженнях неспецифічний тривалий кашель є найчастішим проявом захворювання у підлітків і дорослих. Синдром раптової дитячої або несподіваної смерті є одним із проявів кашлюку у немовлят раннього віку [38].

Атипові форми кашлюку сприяють важчому діагностуванню захворювання і частіше виникають у дітей раннього віку та вакцинованих осіб, але можуть спостерігатися у будь-якої людини незалежно від віку та статусу вакцинації. Вони також можуть виникати у невакцинованих дітей. Атипові прояви можуть змінюватися залежно від віку та тривалості періоду, що минув після останнього щеплення [39,40].

Клінічна картина кашлюку у немовлят, особливо у віці до чотирьох місяців, може включати [41,42] коротку або відсутню катаральну стадію, під час якої дитина може виглядати оманливо здоровою з легким кашлем, без підвищення температури, водянистих виділень або чхання; кашель може не набувати пароксизмального характеру, наявність частіших ускладнень, у порівнянні з старшими дітьми, зокрема, апное, судоми, респіраторний дистрес, пневмонію та легеневу гіпертензію, гіпотензію/шок, ниркову недостатність та смерть, епідеміологічні особливості, зокрема, джерело, зазвичай є член сім'ї, часто основний доглядач або брат чи сестра з тривалим кашлем і відсутністю лихоманки [43-46,50,51].

Перебіг кашлюку у немовлят може бути особливо тяжким, з підвищеною частотою госпіталізації з приводу ускладнень, включаючи апное, судоми та легеневу гіпертензію [47-49]. Рівень смертності серед немовлят становить приблизно 1% [43].

Клінічна картина та перебіг кашлюку у вакцинованих дітей, як правило, менш тяжкі. У дітей старшого віку кашлюк може протікати безсимптомно або мати легкий кашель без будь-яких характерних ознак (тобто пароксизмів, свистячого дихання, післякашльового блювання) [52].

Основними ускладненнями кашлюку є апное, вторинні бактеріальні інфекції (наприклад, пневмонія та середній отит), дихальна недостатність (внаслідок апное, пневмонії або легеневої гіпертензії) та фізичні наслідки сильного кашлю. На зареєстровані показники ускладнень кашлюку впливають вік, статус імунізації та повнота діагностики. Немовлята віком до 6 місяців мають високий рівень захворюваності та смертності, особливо у віці до 3 місяців, з найвищими показниками госпіталізації, пов'язаної з кашлюком (>90%), пневмонії (13%-25%), судом (2%-4%), енцефалопатії (0.4%-1%) і смерть (0,5%-1%) [53-57].

Легенева гіпертензія вважається одним із нерідкісних ускладнень кашлюку у дітей раннього віку, що призводить до розширення правого шлуночка та дихальної недостатності, і зазвичай є фатальним. Легенева гіпертензія може бути помилково розцінена як пневмонія. Чинниками ризику легеневої гіпертензії є вік до 4 тижнів та гестаційний вік до 39 тижнів гестації. Патологічні знахідки, виявлені в дихальних шляхах постмортально, та відомі фізіологічні реакції легень немовлят на гіпоксію, дозволяють припустити, що *B. pertussis* запускає каскад подій, які включають звуження легневих судин, агрегацію великої кількості лейкоцитів у легневих судинах та порушення легеневого кровотоку; гіпоксемія посилюється, що призводить до розвитку рефрактерної легеневої гіпертензії. Прогресування дихальної недостатності у дітей раннього віку повинно спонукати до невідкладного обстеження, включаючи ехокардіограму. Високий середній рівень лейкоцитів може бути пов'язаний з легеневою гіпертензією [50,58-60].

У підлітковому віці лише необхідність ушпиталення складає від 1% до 7%, а ускладнення виникають лише у 5%, найпоширенішими з яких є пневмонія та середній отит. Середній отит є поширеним явищем і часто викликається *S. pneumoniae*. Особи з супутніми серцевими, легневими, м'язовими або неврологічними захворюваннями мають високий ризик тяжкого перебігу захворювання [17,61].

Лихоманка, тахіпное і респіраторний дистрес між пароксизмами, а також абсолютна нейтрофілія є ознаками вторинної бактеріальної пневмонії. Найчастішими збудниками цих ускладнень є золотистий стафілокок, пневмокок та бактерії ротоглоткової флори [62,63,64].

Підвищення внутрішньогрудного та внутрішньочеревного тиску під час кашлю може призвести до крововиливів у кон'юнктиву та склери, петехій на верхній частині тулуба, епістаксису, крововиливів у центральну нервову систему та сітківку ока, пневмотораксу та підшкірної емфіземи, пупкових та пахових гриж, перелому ребер, нетримання сечі, розрив язикової вуздечки [35,66].

Порушення з боку центральної нервової системи майже завжди є наслідком гіпоксемії або крововиливу, пов'язаного з кашлем або апное у немовлят раннього віку. Зрідка описані субарахноїдальні та внутрішньошлуночкові крововиливи. Апное або брадикардія, або і те, і інше, можуть виникати внаслідок явної вагусної стимуляції або ларингоспазму безпосередньо перед епізодом кашлю, обструкції під час епізоду або гіпоксемії після епізоду кашлю. Судоми зазвичай є наслідком гіпоксемії, але слід також враховувати гіпонатріємію внаслідок неадекватної секреції антидіуретичного гормону на тлі пневмонії або з тяжким алкалозом, який виникає внаслідок втрати шлункового вмісту, спричиненої постійним блюванням [67,68,69].

1.4. Актуальні варіанти лабораторної діагностики кашлюкової інфекції

Лімфоцитоз (від 15 000 до 100 000 клітин/мм³) характерний для пізньої катаральної та пароксизмальної стадій кашлюку і спостерігається щонайменше у 75% невакцинованих дітей. Лімфоцитоз є рідкісним явищем у раніше вакцинованих людей з кашлюком. Абсолютне збільшення нейтрофілів або перехід до незрілих форм свідчить про вторинну бактеріальну інфекцію. Лімфоцитоз і тромбоцитоз у дітей раннього віку корелюють із тяжкістю

захворювання. Лімфоцитарна лейкемоїдна реакція або екстремальний тромбоцитоз у немовлят асоціюється з летальним результатом [70,71].

Рентгенограма грудної клітки у більшості госпіталізованих немовлят є аномальною, показуючи перигілярний інфільтрат або інтерстиціальний набряк (іноді у вигляді метелика) та варіабельні ателектази. Консолідація паренхіми вказує на вторинну бактеріальну інфекцію. Іноді може спостерігатися пневмоторакс, пневмомедіастинум і повітря в м'яких тканинах [72].

У неімунізованих дітей культура зазвичай є позитивною під час катаральної стадії та наростаючої пароксизмальної стадії, якщо використовується належний збір, транспортування та методологія. Культура є позитивною у <10% імунізованих осіб при розпізнаванні кашлюку, у тих, хто отримувалася макроліди або триметоприм-сульфаметоксазол, а також у тих, хто звертається до лікаря на пізніх стадіях хвороби. Оптимальний зразок для посіву отримують шляхом глибокої носоглоткової аспірації, промивання носа або розміщення гнучкого (з альгінатом кальцію або дакроном) тампона в задній стінці носоглотки на 30 секунд. Мазок з горла дає неадекватний зразок. Для зберігання зразку прийнятним транспортним середовищем є 1% рідке середовище на основі казеїнової кислоти. В іншому випадку слід використовувати бульйон Стайнер-Шольте з циклодекстрином або напівтверде транспортне середовище Регана-Лоу, що дозволяє адекватне відновлення організмів протягом 4 днів. Вугільний агар Регана-Лоу з 10% кінської крові та 5-40 мкг/мл цефалексину, а також середовище Стайнер-Шольте з циклодекстриновими смолами є кращими середовищами для культивування. Культури інкубують при температурі від 35°C до 37°C у вологому середовищі (з 5% вуглекислого газу або без нього) і щодня протягом 7 днів досліджують за допомогою стереоскопічного мікроскопа, щоб виявити крихітні блискучі колонії [73,74].

ПЛР-тестування зазвичай є більш чутливим, ніж культуральне дослідження і є основним методом лабораторного підтвердження кашлюку. Позитивність культурального дослідження корелювала з бактеріальним

навантаженням, виміряним кількісним ПЛР-тестуванням. Однак у підлітків і дорослих, хворих на кашлюк, результати культурального або ПЛР-тестування є позитивними в <10% випадків, які підтверджуються серологічним дослідженням, і особливо, коли тести проводяться через >2 тижні після початку кашлю. ПЛР-тести з використанням лише однієї інсерційної послідовності ідентифікують *B. pertussis*, *B. holmesii* та деякі штами *B. bronchiseptica*, але не можуть диференціювати між видами і не виявляють *B. parapertussis*. Багатоцільовий аналіз ПЛР зі зворотною транскриптазою може виявити та диференціювати *B. pertussis* (включаючи штами з дефіцитом пертактину) [73-77].

Серологічні тести з використанням імуноферментного аналізу (ІФА) для виявлення антитіл до компонентів *B. pertussis* є найбільш чутливими тестами для діагностики у нещодавно вакцинованих осіб та осіб, які обстежуються після другого тижня кашлю, особливо підлітків та дорослих. Серологічне тестування на антитіла до кашлюкового токсину імуноглобулін G є найбільш надійним. Рівень антитіл до кашлюкового токсину імуноглобулін G >94 EU/мл у стандартизованому аналізі був запропонований як діагностична точка з чутливістю 80% і специфічністю 93% при використанні культури як золотого стандарту. Антитіла до кашлюкового токсину специфічні для *B. pertussis*, тоді як інші антитіла (наприклад, пертактин і гемаглютинін) можуть перехресно реагувати з такими організмами, як *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* та нетиповий *Haemophilus influenzae*. Тести на антитіла IgA та IgM до кашлюкового токсину не мають достатньої чутливості, специфічності та відтворюваності [78-80].

1.5. Сучасні стратегії терапевтичної тактики при кашлюку у дітей: труднощі та досягнення

Декілька антибіотиків мають ефективність *in vitro* проти *B. pertussis*. Препаратом вибору для лікування з 1970-х років був пероральний еритроміцин.

Він зумовлює зменшення інтенсивності та частоти симптомів, за умови якнайранішого використання при появі перших ознак захворювання та спричиняє елімінацію збудника із слизової оболонки носоглотки впродовж декількох днів, тим самим скорочуючи період контагіозності. Водночас застосування еритроміцину у немовлят пов'язане з гіпертрофічним пілоричним стенозом, і батьки повинні бути проінформовані про симптоми цього потенційного ризику. Сучасним препаратами терапевтичного впливу вважаються азитроміцин та кларитроміцин. Ці препарати вважаються безпечнішими в аспекті рідшого формування пілоричного стенозу [81,82].

Триметоприм-сульфаметоксазол можна використовувати як альтернативний засіб у тих, хто не переносить еритроміцин або азитроміцин [83].

Перший штам *B. pertussis* стійкий до еритроміцину був виділений в червні 1994 року. Ізолят був високорезистентним, з мінімальною інгібуючою концентрацією понад 64 мкг/мл (звичайна інгібуюча концентрація еритроміцину становить від 0,02 до 0,1 мкг/мл). Відтоді в різних країнах світу реєструвалися випадки резистентності до еритроміцину. Доказів закономірності виникнення резистентності до макролідів виявлено недостатньо, оскільки полімеразна ланцюгова реакція, а не посіви, стали методом вибору для діагностики в більшості лабораторій, тому існує ймовірність пропуску резистентних штамів [84,85].

Пацієнтів, інфікованих *B. parapertussis* та *B. holmesii*, слід лікувати макролідами, але *B. bronchiseptica* зазвичай резистентна до макролідів, тому необхідна альтернативна терапія. Штами *B. bronchiseptica* зазвичай чутливі до аміноглікозидів; сучасних пеніцилінів; тетрациклінів; хінолонів; і триметоприм-сульфаметоксазолу [86-88].

Окрім антибіотикотерапії, терапія супроводу є також важливою ланкою лікування. Вона включає належну гідратацію та харчування, а також уникнення факторів, що провокують напади кашлю. Також може використовуватися відсмоктування виділень з рото/носоглотки, зволожений кисень, особливо у

немовлят з пневмонією і значними дихальними розладами. При тяжкому перебігу захворювання у новонароджених, немовлят і дітей раннього віку з метою респіраторної підтримки часто необхідна інвазивна вентиляція легень. Однак немовлята, у яких розвивається легенева гіпертензія з дихальною та серцево-судинною недостатністю, погано реагують на агресивну терапію (наприклад, вазодилататори легеневої артерії та ЕКМО) і мають високі показники смертності [89].

Дані літератури свідчать про обмеженість інформації стосовно обмінної гемотрансфузії, але був зроблений висновок, що зниження ОЦК було найбільш успішним, коли воно проводилося на ранніх стадіях ускладненого захворювання, оскільки у пацієнтів, які вже страждали від значних ускладнень, ймовірно, мало що могло змінити перебіг хвороби. Обмінні гемотрансфузії для лікування дуже тяжкого кашлюку у дітей раннього віку є біологічно обґрунтованою процедурою, і рішення про їх проведення повинно ґрунтуватися на ранній появі пневмонії, наявності легеневої гіпертензії та швидкому зростанні кількості лейкоцитів [90,91].

Використання кортикостероїдів у лікуванні кашлюку привертає увагу. Лікування кортизоном у мишачій моделі кашлюку підвищувало рівень смертності. У дослідженні Roberts та співавторів лікування дексаметазоном не скоротило тривалість госпіталізації порівняно з контрольною групою, яка не отримувала лікування [92].

Використання сальбутамолу також було запропоновано як таке, що має певну цінність, водночас в ряді досліджень даний метод терапії не продемонстрував жодних переваг. Таким чином, більшість публікацій свідчать про те, що симптоматичне лікування кашлюку і не виявили статистично значущих переваг застосування дифенгідраміну, дексаметазону або сальбутамолу [93].

1.6. Аспекти профілактики кашлюку у дітей різного віку та дорослих в сучасних умовах

Перші вакцини проти кашлюку були розроблені в 1920-х роках, а ефективні вакцини почали використовуватися в усьому світі з кінця 1940-х років. У період з 1943 по 1976 рік було відзначено 150-кратне зниження рівня захворюваності на кашлюк у зв'язку з широкою дитячою імунізацією проти кашлюку в Сполучених Штатах. Однак побоювання щодо зв'язку з синдромом раптової дитячої смерті і «вакцинальною енцефалопатією» призвели до того, що в багатьох країнах відмовилися від використання цілюноклітинного кашлюкового компонента в комбінованих вакцинах для профілактики дифтерії, правця та кашлюку (АКДП). З того часу зв'язок із синдромом раптової дитячої смерті або «вакцинальною енцефалопатією» при застосуванні АКДП був спростований. Однак імунізація АКДП асоціюється з багатьма місцевими та системними побічними ефектами (почервоніння та ущільнення в місці ін'єкції, лихоманка, сонливість, неспокій, блювання, анорексія та постійний плач), пронизливий незвичний плач у 0,1%, судоми в 0,06% та гіпотонічно-гіпореактивні епізоди в 0,06% [94].

Побічні реакції, пов'язані з використанням цілюноклітинних кашлюкових вакцин, призвели до розробки комбінованих ацелюлярних кашлюкових вакцин (АаКДП), які рідше асоціювалися з побічними реакціями, але також були пов'язані зі зниженою ефективністю. Дослідження 1970-х років показали, що три антигени *B. pertussis* (кашлюковий токсин, ниткоподібний гемаглютинін і ліпополісахарид) вивільняються в середовище під час культивування і що ці антигени можна сконцентрувати і розділити за допомогою градієнтного центрифугування. Цей висновок дозволив розробити і виготовити ацелюлярні вакцини з мінімальним вмістом або без ліпополісахариду і різною кількістю кашлюкового токсину, ниткоподібного гемаглютиніну, фімбрій 2 і пертактину. Випробування ефективності показали, що три- і чотирикомпонентні вакцини (що містять пертактин і фімбрії, а також кашлюковий токсин і ниткоподібний гемаглютинін) мають більшу ефективність, ніж вакцини кашлюкового токсину або кашлюкового токсину-ниткоподібного гемаглютиніну. Наразі дві вакцини

регулярно використовуються в Сполучених Штатах і в більшості країн світу. Оскільки вакцини АаКДП не містять ліпополісахарид, вони менш реактогенні, ніж вакцини АКДП. Тимчасово пов'язані постійний плач, гіпотонічно-гіпореактивні епізоди та судоми були рідкісними явищами після імунізації вакцинами АКДП у дослідженнях ефективності [9,94,95].

У 2005 році ацелюлярні кашлюкові, дифтерійні та правцеві вакцини (АаКДП-вакцини) стали доступними для використання у підлітків та дорослих. Обидві вакцини викликають інтенсивне виділення антитіл на антигени, які вони містять, після одноразового введення. Вакцини АаКДП були прийняті для рутинного використання у немовлят і дітей раннього віку в багатьох країнах наприкінці 1990-х років, а використання вакцин АКДП було обмежено. У багатьох розвинених країнах вакцини АаКДП були введені в рутинне використання у дітей та підлітків і вибірково застосовуються у дорослих [4].

Хоча у світі існує багато різних схем вакцинації АКДП та АаКДП, найчастіше у немовлят застосовують первинну серію у 6, 10 та 14 тижнів (розширена програма імунізації ВООЗ), а також у 2, 4 та 6 місяців. У США та деяких інших країнах бустерні дози АаКДП вводяться протягом першої половини другого року життя та у віці від 4 до 6 років. Інші первинні схеми, що використовуються в деяких країнах, передбачають 2 дози протягом першого року життя (у віці 2 і 4 або 3 і 5 місяців) з наступною третьою дозою у віці 11 або 12 місяців [97].

Схеми АаКДП значно відрізняються в різних країнах світу і також змінюються. Найпоширенішою рекомендацією є універсальна імунізація дітей та підлітків і селективна імунізація дорослих. Були створені або створюються різні програми «коконування». Ці програми включають імунізацію майбутніх матерів під час 2-го або 3-го триместру вагітності, післяпологову імунізацію матері, яка не була вакцинована під час вагітності, а також імунізацію батька, бабусь, дідусів та братів і сестер (стратегія коконування) [98].

З 2006 року існують рекомендації щодо цілеспрямованої імунізації жінок після пологів та близьких контактів немовлят. Однак було доведено, що

імунізація жінок після пологів є недостатньою для зниження захворюваності на кашлюк серед немовлят віком ≤ 6 місяців. Kontakтами з кашлюком часто є брати і сестри та інші члени домогосподарства. З огляду на це, були створені або створюються різні програми коконування. Після того, як підлітки стали розглядатися як джерело кашлюку, їм почали робити щеплення. Однак досі немає рекомендацій щодо повторних або бустерних щеплень для дорослих, які нещодавно отримали щеплення, незважаючи на докази того, що антитіла зменшуються через 2-3 роки. Природне інфікування також не призводить до формування стійкого імунітету [98-100].

Однак успішної комплексної імунізації важко досягти. Ці програми включають післяпологову імунізацію матері, батька, бабусь, дідусів і братів та сестер, а також імунізацію майбутніх матерів під час 2-го або 3-го триместру вагітності.

З 2010 року у США рекомендовано використовувати вакцину АаКДП у вагітних жінок. У червні 2011 року Консультативний комітет з практики імунізації рекомендував вакцину АаКДП після 20 тижнів вагітності тим, хто раніше не отримував АаКДП. Вагітних жінок імунізували після пологів, перед випискою з лікарні. Вакцинація майбутніх матерів під час вагітності асоціюється зі значно вищими рівнями антитіл до кашлюку (включаючи антитіла до ПТ) при народженні та у віці 2 місяців, як у матерів, так і у немовлят. Антитіла до кашлюкового токсину запобігають усім формам кашлюку у дітей, окрім легкої. Антитіла до субодиниці А кашлюкового токсину у сироватках немовлят, народжених жінками, вакцинованими під час вагітності, запобігають тяжкому лейкоцитозу з лімфоцитозом у цих немовлят [101,102].

У зв'язку зі зниженням рівня антитіл, сучасні рекомендації полягають у повторній імунізації під час кожної наступної вагітності. У 2012 році рекомендовано використовувати АаКДП під час кожної вагітності [103]. Дослідження кінетики антитіл показали, що материнські протикашлюкові антитіла є короткотривалими, повторні щеплення є безпечними і добре переносяться, а вакцинація під час третього триместру (оптимально на 30-32-му

тижні вагітності) забезпечить найвищий рівень передачі антитіл і захист новонародженого [104], таким чином, підтверджено концепцію захисту немовлят материнськими антитілами та стратегію бустерної імунізації проти кашлюку у вагітних жінок. Частота реакцій у місці ін'єкції та системна реактогенність у вагітних жінок суттєво не відрізнялися від тих, що спостерігалися у жінок після пологів або у невагітних жінок. Установлено, що застосування АаКДП під час вагітності не було пов'язане з підвищеним ризиком гіпертензивних розладів вагітності або передчасних чи маловагових пологів [105]. Також не було різниці у вакцинованих та невакцинованих вагітних стосовно кількості мертвонароджень, серйозних вад розвитку, 5-хвилинній оцінці за шкалою Апгар, рН пуповинної крові або неонатальних ускладнень, включаючи потребу у вентиляції, сепсис, внутрішньошлункові крововиливи або смерть. При порівнянні ймовірних наслідків у жінок, які отримали вакцинацію АаКДП під час поточної та попередньої вагітності протягом останніх 5 років, з багатодітними жінками, які отримали АаКДП лише під час поточної вагітності, не виявили жодної різниці в неонатальних наслідках, що вказує на безпечність повторного введення АаКДП під час наступних вагітностей [106].

Існує припущення щодо імунізації вагітних АаКДП та зниження імунної відповіді немовляти на первинну серію щеплень. В критичний період сприйнятливості від народження до 2-місячного віку рівень антитіл до кашлюку у дітей матерів, вакцинованих АаКДП під час вагітності, залишався вищим, ніж у дітей контрольної групи. Незважаючи на те, що рівень антитіл до кашлюкових антигенів був нижчим у групі АаКДП після первинної серії щеплень, не було помітної різниці до і після ревакцинації АКДП у віці від 12 до 18 місяців. Таким чином, імунізація вагітних АаКДП забезпечила захист немовлят у найбільш вразливий період, коли захворюваність і смертність від кашлюку у немовлят є найвищою.

Інший підхід полягає в імунізації немовлят при народженні з подальшим прискореним графіком; це має забезпечити певний ранній захист і запобігти

смертності. Однак існує також занепокоєння, що імунізація при народженні знижує подальшу імунну відповідь немовляти, яке вакцинується за звичайним графіком у 2, 4 і 6 місяців. Тому цей підхід не був прийнятий. При аналізі летальних та нелетальних випадків кашлюку у немовлят встановлено, що перша доза вакцини проти кашлюку та лікування антибіотиками захищають від тяжкого перебігу захворювання. Порівняно з відсутністю щеплень, отримання ≥ 1 дози кашлюкової вакцини значно захищало від летального кашлюку [107,108].

З роками рекомендації щодо вакцинації проти кашлюку зазнали змін. У США періодично переглядаються рекомендації Комітету з інфекційних захворювань Американської академії педіатрії. Протипоказаннями до застосування кашлюкової вакцини є тяжка алергічна реакція після попередньої дози або на компонент вакцини, або енцефалопатія, не пов'язана з іншими причинами, протягом 7 днів після щеплення. Застереження включають тяжке захворювання з лихоманкою або без неї, синдром Гійєна-Барре протягом 6 тижнів після попередньої дози вакцини, реакцію типу Артюса, прогресуючі або нестабільні неврологічні розлади, неконтрольовані судоми або прогресуючу енцефалопатію, доки не буде встановлено схему лікування і стан не стабілізується [109].

Зважаючи на достатню кількість доказів безпечності та імуногенності вакцини під час вагітності, рівень імунізації проти кашлюку під час вагітності становить $<20\%$, незважаючи на наполегливі рекомендації в США в 2010-15 роках щодо імунізації матерів [110,111].

Дослідження, які порівнювали економічну ефективність стратегій коконування та імунізації вагітних жінок, свідчать на користь імунізації вагітних жінок. Вважається, що ця стратегія запобігає більшій кількості випадків кашлюку, госпіталізацій та смертей серед немовлят віком до 1 року, а також є більш економічно ефективною. Неонатальна вакцинація проти кашлюку також перебуває на стадії дослідження [112].

У довакцинальний період майже всі діти переносили цю інфекцію, і саме малюки складали основну групу госпіталізацій та смертельних випадків. Хоча захворювання тяжке для всіх вікових груп, воно особливо небезпечне для малюків. З появою вакцин кількість випадків кашлюку значно зменшилась, але побоювання щодо побічних ефектів призвели до переходу від цілюноклітинних вакцин до ацелюлярних, які містять тільки кілька відібраних антигенів кашлюку і є менш реактогенними. Тепер ацелюлярні вакцини вводять разом з дифтерійним і правцевим анатоксинами, починаючи з немовлячого віку. Однак з часом імунітет від вакцини слабшає, що викликає занепокоєння, тому зараз досліджуються нові вакцини, які можуть вирішити цю проблему [100,108].

РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1. Загальна характеристика хворих.

Для досягнення мети роботи ретроспективно було проведено аналіз 116 медичних карт стаціонарних хворих на кашлюк дітей. Діагноз кашлюку відповідав підтвердженому випадку за нормативною класифікацією, зокрема, відповідає клінічним та лабораторним критеріям. Клінічна картина сумісна з кашлюком, наприклад кашель, який триває щонайменше 2 тижні та має одну з таких ознак: напади кашлю, "свист" при вдиханні або блювання негайно після нападу кашлю без будь-яких інших очевидних причин або епізоди апное у дітей [37]. Лабораторними критеріями слугували результати молекулярних або серологічних обстежень залежно від періоду захворювання, які проводили у сертифікованих приватних медичних лабораторіях. Молекулярне дослідження проводилося шляхом виявлення нуклеїнових кислот *Bordetella pertussis* у мазках із слизової оболонки нижнього носового ходу і задньої стінки ротоглотки. Серологічне обстеження полягало у виявленні специфічних антитіл класу IgM до *Bordetella pertussis*. Таким чином когорта обстежених дітей відповідала діагнозу A37.0 Коклюш, спричинений *Bordetella pertussis* за класифікацією МКХ-10 [118].

При аналізі особливостей перебігу ускладненого кашлюку були сформовані 2 групи дітей: I група – з інструментально візуалізованими та верифікованими проявами запальних змін пульмональної паренхіми (пневмонія), II – без пневмонічних ускладнень. Оскільки дане ускладнення зустрічалось у загальній когорті лише у пацієнтів у немовлячому та ранньому дитячому віці, проаналізовані клінічно-лабораторні характеристики у дітей вказаних груп відповідного віку.

За основними характеристиками групи були співставляваними.

У таблиці 2.1 наведена загальна характеристика дітей груп порівняння з та без ускладнення кашлюка – пневмонії.

Таблиця 2.1

Загальна клінічна характеристика дітей, що обстежувалися

№	Клінічні групи	Кількість дітей	Частка випадків, %		Вік, роки
			Дівчата	Мешканці сільської місцевості	
1	I група	26	50	75,0	1,0±0,23
2	II група	56	53,7	73,1	1,2±0,12
p _φ , p			>0,05	>0,05	>0,05

2.2. Методи та методики дослідження.

Аналіз охоплення рутинною вакцинацією кашлюк-вмісними вакцинами за період 2018-2024 років та аналіз показників захворюваності на кашлюк 2016-2024 років в Україні та Чернівецькій області проводився за офіційною оприлюдненою статистикою Центру громадського здоров'я [119].

Дослідження було проведено методом ретроспективного аналізу у загальній когорті та паралельних клінічних групах з дотриманням усіх правил, спрямованих на уникнення системної похибки стосовно ушпиталених дітей до інфекційного відділення обласного комунального некомерційного підприємства «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» (ОКНП «ЧОДКЛ»).

Всім дітям, що лікувалися в стаціонарі, у зв'язку з наявністю кашлюку було проведено комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Обстеження в стаціонарі включало в себе фізикальні методи дослідження, загально-клінічні, біохімічні, серологічні (визначення специфічних IgM, до *Bordetella pertussis*), за показаннями – інструментальні (рентгенологічне дослідження органів грудної клітки в прямій проекції,

сонографічне обстеження легень) [120]. Дані вищенаведеного обстеження знаходилися в медичних картах стаціонарного хворого, які використовувались як первинний матеріал в даній роботі.

2.3. Методи аналізу.

Для даних, що відповідали нормальному розподілу, визначали середню арифметичну вибірки (M), величину стандартного відхилення (s) та стандартної похибки (m), максимальні та мінімальні значення. При оцінці вірогідності різниці показників вираховували коефіцієнт Стьюдента (t). За вірогідну різницю приймали різницю при $p < 0,05$.

Отримані результати аналізувалися з використанням принципів біостатистики та клінічної епідеміології [121].

Діагностичну цінність тестів визначали за їх чутливістю (ЧТ), специфічністю (СТ), а також передбачуваною цінністю позитивного результату (ППЦ) та передбачуваною цінністю негативного результату (НПЦ). Ризик розвитку ускладненого перебігу кашлюкової інфекції оцінювали за співвідношенням шансів (СШ) із дослідженням 95% довірчого інтервалу (95%ДІ), а також за величиною відносного (ВР) ризику [121]. Визначали претестові та посттестові шанси розвитку тяжкої астми за претестовою та посттестовою вірогідністю [122-123].

2.4. Забезпечення вимог біоетики.

Протокол обстеження хворих дітей складений відповідно до основних принципів Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження" (перегляд 2008р), а також «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених ІСН GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012р.

Це передбачало дотримання урахування переваг користі над ризиком шкоди, принцип конфіденційності та поваги до особистості дитини як особи, що нездатна до самозахисту, та інших етичних принципів стосовно дітей, які виступають об'єктом дослідження.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ ПЕРЕДУМОВ ТА РЕАЛІЗАЦІЇ СУЧАСНОГО СПАЛАХУ КАШЛЮКУ

Як відомо, кашлюк є вакцинконтрольованим захворюванням, тому в реалізації сучасного спалаху, значною мірою, відіграє і охоплення населення проти кашлюковими щепленнями. На рис. 3.1 та 3.2 представлені офіційні показники охоплення щепленнями дітей до 1 року (3 дози АКДП) та у віці 18 місяців стосовно отримання 4-х доз кашлюк-вмісної вакцини в Чернівецькій області та в Україні.

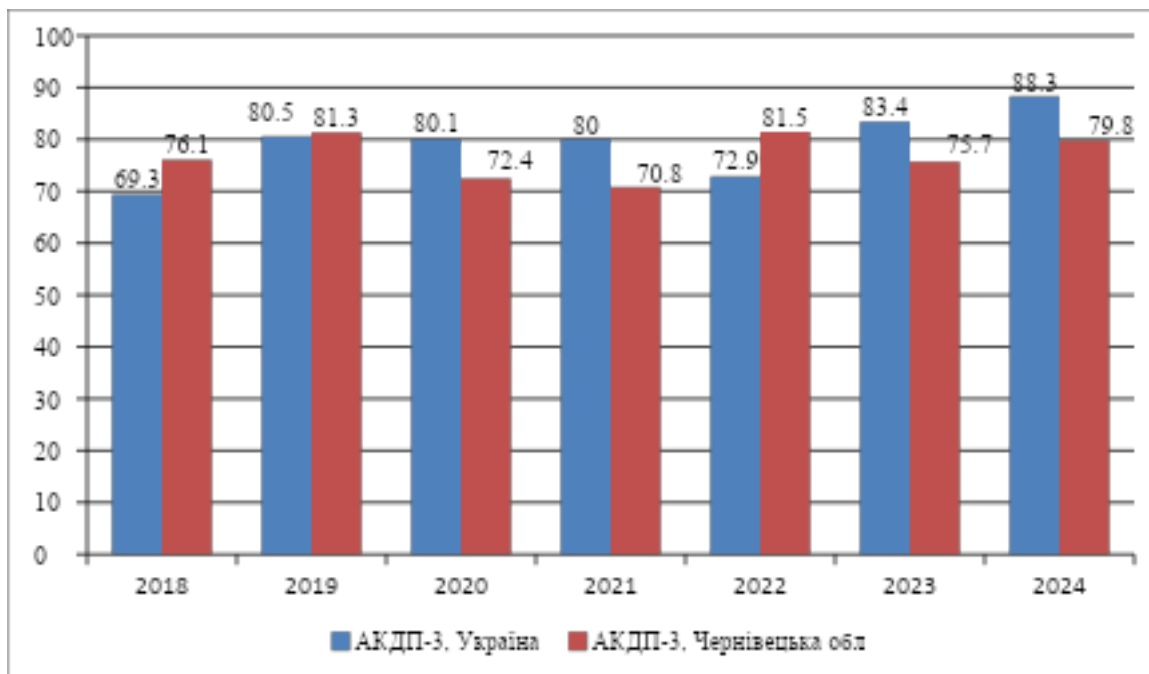


Рис. 3.1. Охоплення трьома дозами кашлюк-вмісною вакциною дітей до 1 року в Україні та Чернівецькій області

Окрім загальних показників з недостатнім рівнем охоплення кашлюк-вмісною вакциною на I році життя в Чернівецькій області зокрема та в Україні в цілому, починаючи з 2020 року, окрім виключення у 2022 році, спостерігається негативна тенденція до нижчого рівня охоплення трьома дозами АКДП в Чернівецькій області відносно національного показника. Найбільший розрив спостерігався у 2021 році – 9,2% та у 2024 році – 8,5%.

Подібна тенденція щодо недостатнього охоплення щепленнями стосувалася і охоплення 4-а дозами кашлюк-вмісною вакциною (рис. 3,2), водночас, у порівнянні з національним рівнем охоплення вакцинацією, ситуація з отриманням 4-х доз АКДП/АаКДП виявилася досить нестабільною та змінною в року в рік.

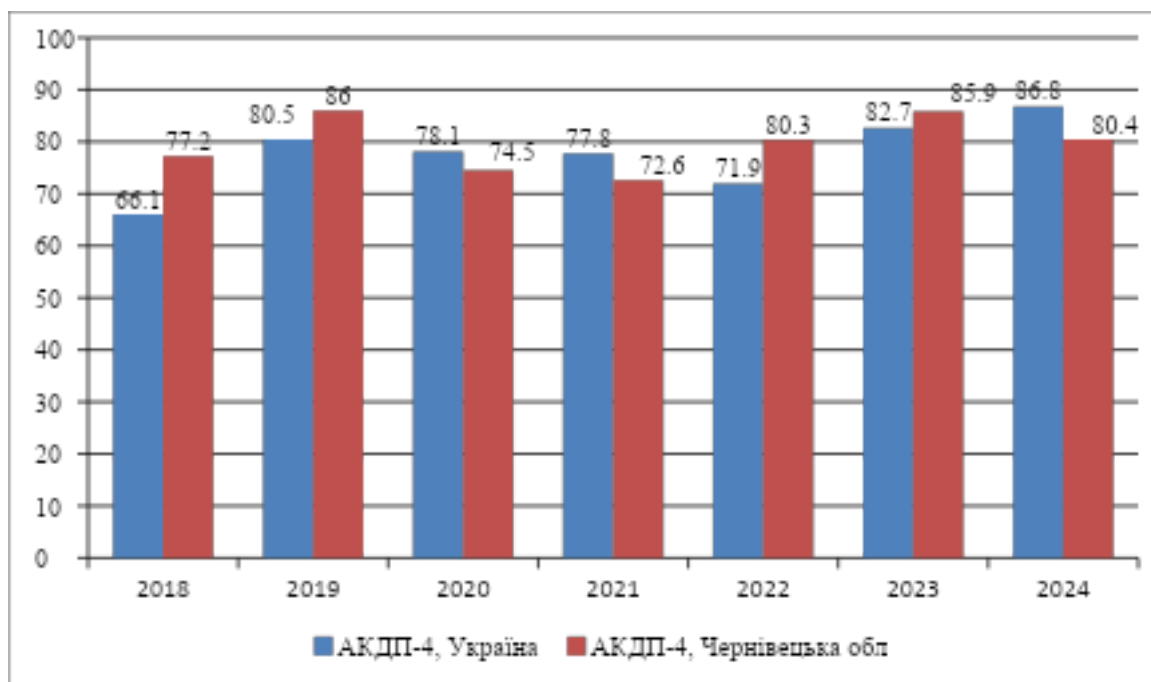


Рис. 3.2. Охоплення чотирма доза кашлюк-вмісною вакциною дітей у віці 18 міс в Україні та Чернівецькій області

Оскільки імунітет після вакцинації кашлюк-вмісною вакциною не є тривалим та напруженим, 5-6 років при використанні цілюноклітинного варіанту вакцини, у шкільному віці можуть вже реєструватися випадки кашлюка. Рекомендований повний курс вакцинації забезпечує захист від кашлюку в 50-90% випадків, найефективніше щеплення захищає від тяжких форм інфекції – у 85% випадків. Ефективність ацелюлярних вакцин становить 77-88%, а тривалість захисту є меншою.

Відповідно охоплення щепленнями дитячого населення та інтенсивність циркуляції збудника серед підлітків та дорослих позначилася на захворюваності на кашлюк в передпандемічний період. Під час пандемії COVID-19 на тлі суворих карантинно-обмежувальних заходів реалізація епідеміологічного

процесу була з об’єктивних причини утрудненою, як і доступ до своєчасних діагностичних можливостей, з чим, на нашу думку, зменшилася реєстрація випадків кашлюка (табл. 3.1.).

Таблиця 1.3.

**Кількість випадків кашлюку в Чернівецькій області
за період 2016 – 2024 років**

Роки	В Україні		В Чернівецькій області	
	Кількість випадків	Захворюваність на 100 тис. нас.	Кількість випадків	Захворюваність на 100 тис. нас.
2016	3132	7,32	56	6,17
2017	2480	5,82	54	5,95
2018	2214	5,22	59	6,52
2019	2314	5,48	59	6,53
2020	1041	2,48	83	9,21
2021	91	0,22	0	0
2022	32	0,08	1	0,11
2023	707	1,12	27	3,02
2024	7545	18,4	481	53,83

У порівнянні з вкрай низькими показниками охоплення щепленнями у період 2014-16 рр. (зокрема, у 2016 році охоплення трьома дозами кашлюк-вмісної вакцини дітей у віці до 1 року склала 21,2%, чотирма дозами у віці 18 міс – 23,7%) захворюваність у 2016 році склала 7,32 на 100 тисяч населення. В наступні 3 роки із зростанням охопленням щепленнями (динаміка від 53,2% до 80,5% стосовно дітей 1 року) захворюваність знизилася на 20% і складала в межах 5,22-5,82), в т.ч. на тлі покращання етіологічної верифікації та збільшенням можливостей доступу до лабораторного підтвердження в мережі лабораторної служби.

Різкі коливання захворюваності спостерігалися під час та після пандемії COVID-19 на тлі впровадження та послаблення з наступною відміною суворих карантинно-обмежувальних заходів (рис. 3.3).

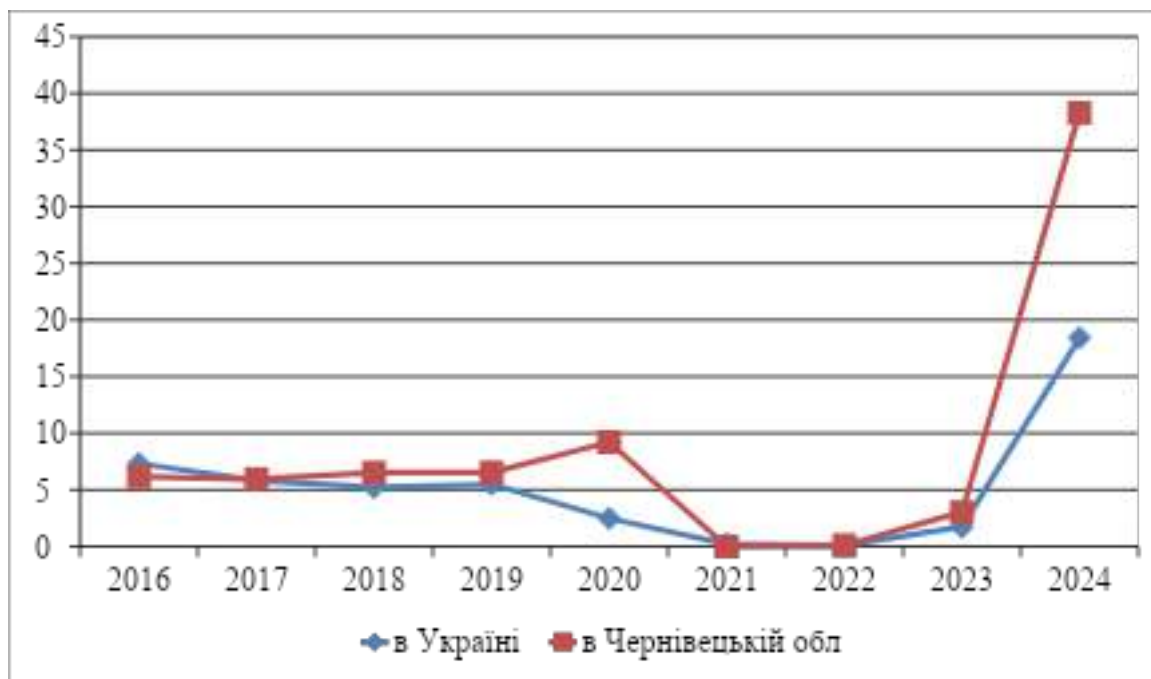


Рис.3.3. Динаміка захворюваності на кашлюк у 2016-2024 рр. в Україні та в Чернівецькій області (на 100 тисяч населення)

Звертає на себе увагу різкий підйом захворюваності на тлі завершення пандемії та відміни карантинно-обмежувальних заходів, у 2023 році – у 22 рази, у 2024 році – у 10 разів у порівнянні з попереднім календарним роком, що, певне можна пов'язати із інтенсифікацією епідеміологічного процесу через збільшення контактів, в т.ч. внаслідок міграційних процесів через повномасштабне вторгнення країни-агресора, на тлі недостатнього рівня вакцинації (в межах 72,9-83,4% трьома дозами АКДП у дітей 1-го року життя та 71,9-82,7% чотирма дозами кашлюк-вмісної вакцини у віці 18 міс).

Таким чином, підйом захворюваності на кашлюк в постпандемічний період в Україні в цілому та в Чернівецькій області зокрема, пов'язаний із інтенсифікацією епідеміологічно значимих контактів населення, зокрема, в організованих колективах, на тлі сформованого значного сприйнятливого прошарку населення та недостатнього охоплення рутинною імунізацією.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКИ КАШЛЮКУ В ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ДІТЕЙ В СУЧАСНИХ УМОВАХ

Оскільки, клінічними критеріями кашлюка [37] є наявність у будь-якої людини з кашлем тривалістю не менше двох тижнів та принаймні з одним із таких трьох симптомів як напади кашлю, інспіраторний свист, посткашльове блювання або епізоди апное у дітей, доцільним вважалося проаналізувати частоту цих та інших симптомів у когорті обстежених дітей.

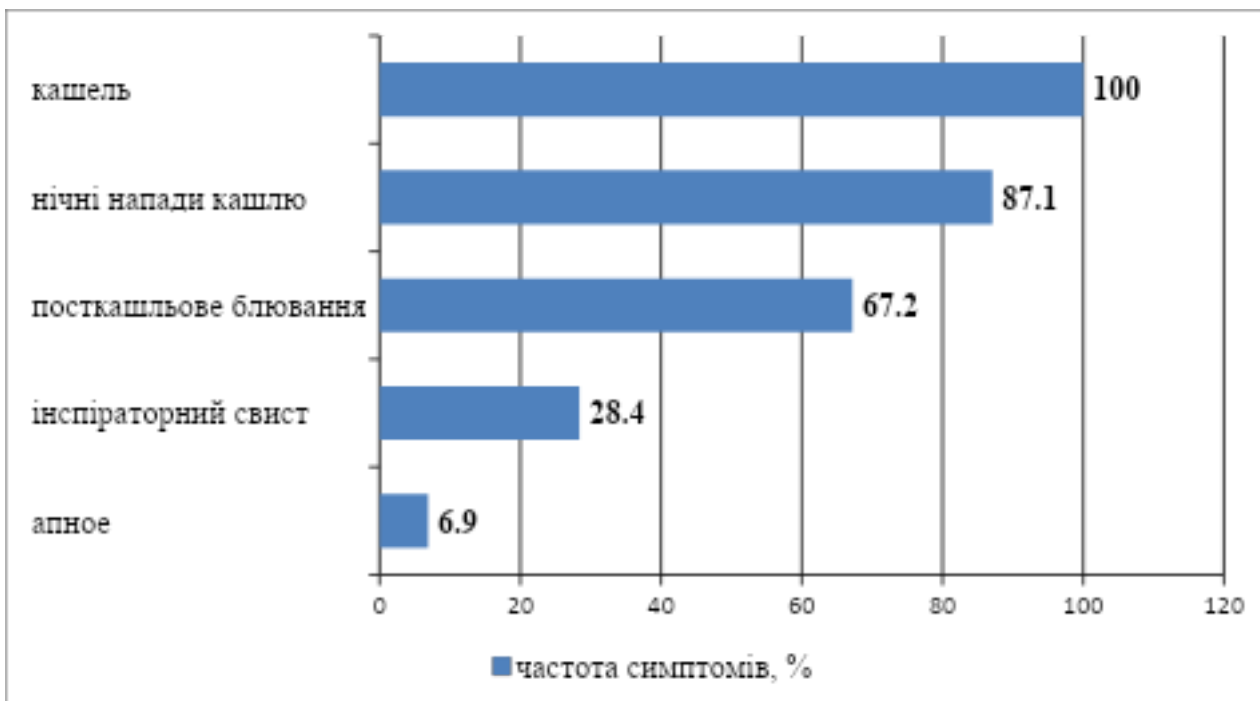


Рис.4.1. Частота симптомів – клінічних критерії кашлюку в ушпиталених дітей

Як видно з діаграми, окрім облігатного компоненту – кашлю, найчастішими (у більш, ніж двох третин пацієнтів) складовими клінічного критерію кашлюку виступали нічні напади кашлю та посткашльове блювання. Найдовше серед наведених симптомів персистували нічні напади кашлю,

тривалість решти симптомів у середньому не перевищували 3-х діб (інспіраторний свист – $2,8 \pm 0,24$ доби, посткашльове блювання – $2,7 \pm 0,14$ доби, епізоди апное – $2,4 \pm 0,32$ доби).

Бронхопульмональні нозологічні ускладнення зафіксовані майже у третини (29,3%) ушпиталених у вигляді обструктивного бронхіту (15,5%) або пневмонії (13,8%), водночас звертає на себе увагу значна частка функціональних ускладнень у вигляді респіраторної недостатності (56%) та/або виснаження об'єму рідин організму (22,4%).

Проаналізована частота реєстрації ускладнень кашлюку в ушпиталених дітей у різних вікових групах (рис. 4.2).

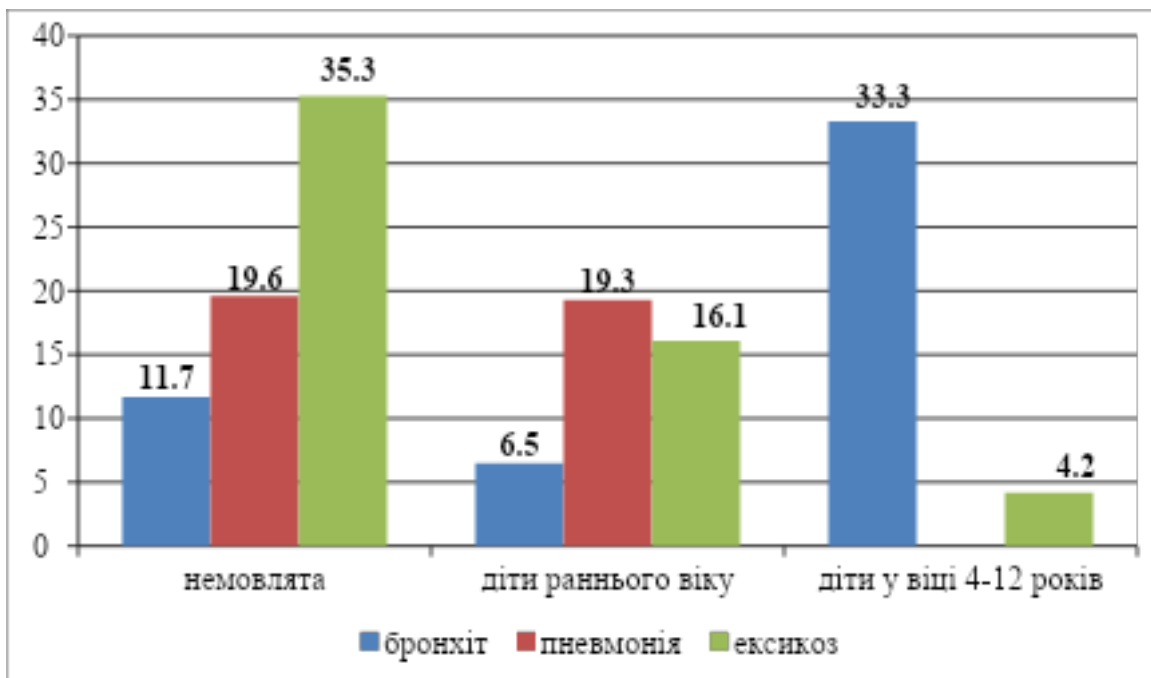


Рис.4.2. Частота ускладнень кашлюку в ушпиталених дітей у різних вікових групах

Установлено, що запалення пульмональної паренхіми спостерігалися у кожного п'ятого ушпиталеного пацієнта немовлячого та раннього дитячого віку, водночас не зустрічалися у старших дітей. У третини дітей, старше 4-х років, перебіг кашлюку ускладнювався обструктивним бронхітом, що й спричинювало, здебільшого, ушпиталення у цьому віці. Перебіг кашлюку у більш, ніж третина немовлят, ускладнювався виснаженням об'єму рідин

організму, ймовірно аліментарного (зниження апетиту) та перспіраторного характеру (внаслідок респіраторної недостатності).

Лихоманкова реакція перед ушпиталенням була присутня у меншій половини пацієнтів (46,5%), у решти (53,5%) перебіг кашлюку відбувався на тлі нормотермії. Характеристика лихоманкової реакції представлена на рис. 4.3.

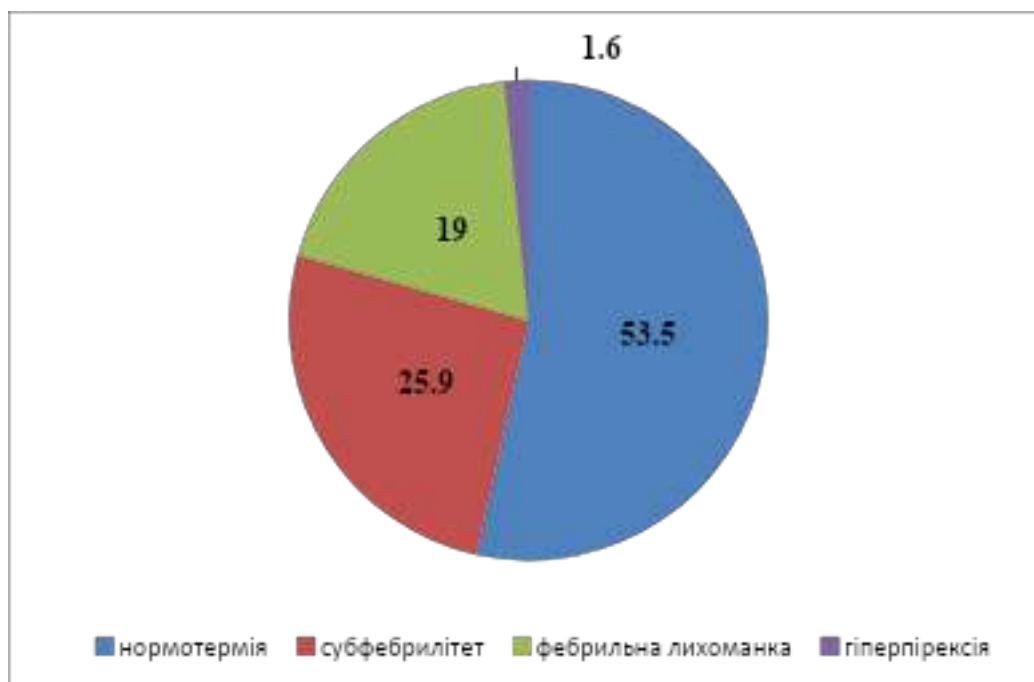


Рис. 4.3. Частка пацієнтів (%) з лихоманковою реакцією різної виразності перед ушпиталенням

На момент ушпиталення у двох третин (67,2%) пацієнтів фіксувалася аксильна температура тіла, що відповідала віковій нормі, у чверті дітей відмічався субфебрилітет (24,1%), у 8,6% лихоманкова реакція була на рівні фебрильних цифр.

Середня тривалість лихоманки в стаціонарі склала $1,5 \pm 0,2$ доби, частка пацієнтів зі лихоманкою різного рівня впродовж першого тижня стаціонарного лікування наведена на рис. 4.4.

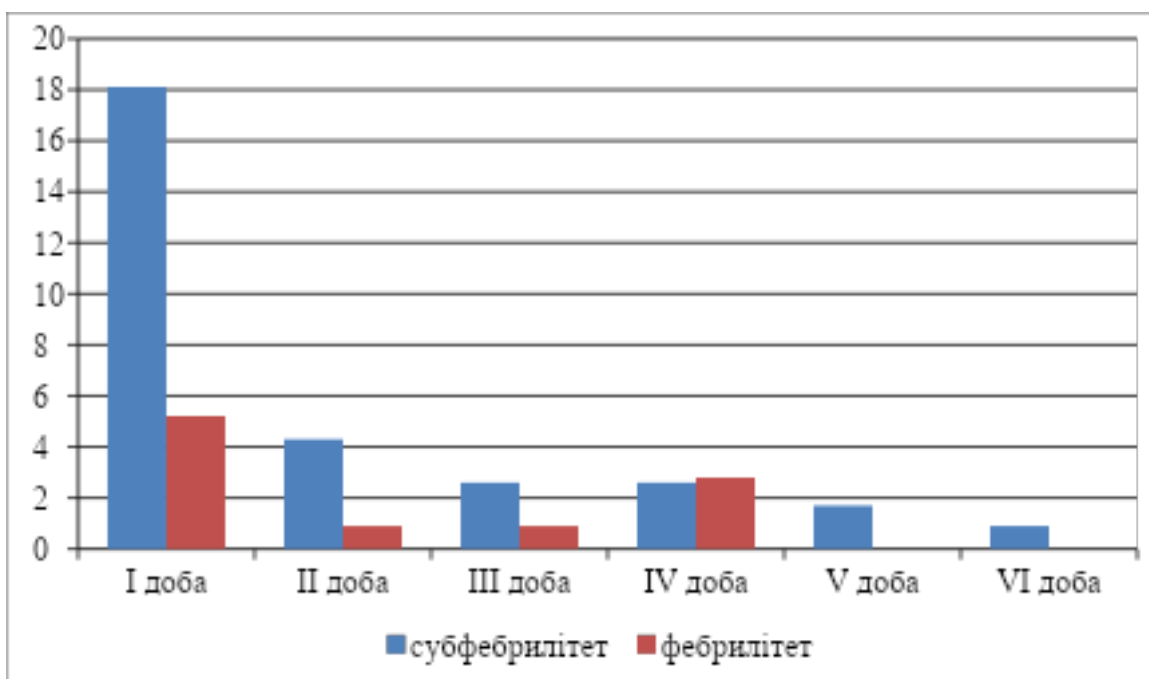


Рис. 4.4. Частка пацієнтів з лихоманкою впродовж першого тижня (%)

Серед інших симптомів домінували катаральні явища (утруднення носового дихання, ринорея, болі в горлі) та ознаки порушення стану (вялість, зниження апетиту). Більшість з наведених ознак були неспецифічними ознаками інфекційного процесу та притаманними для бігіїх інших інфекційних захворювань (рис. 4.5).

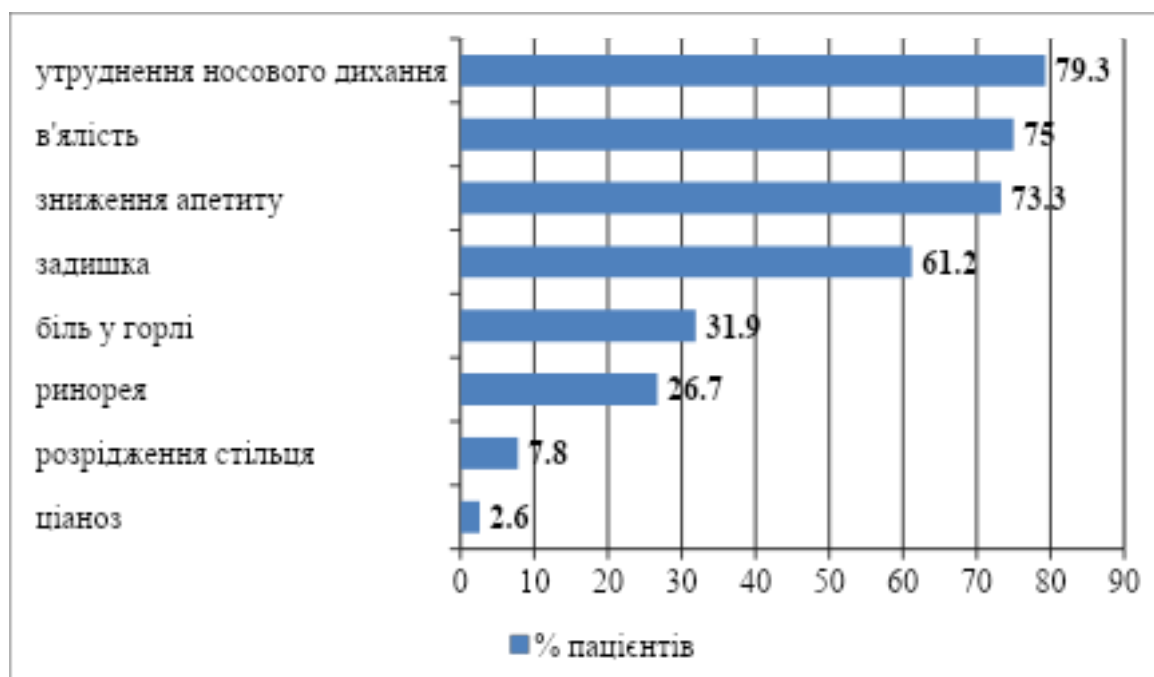


Рис. 4.5. Частка пацієнтів з неспецифічними симптомами при перебізі кашлюка (%)

Окрім ціанозу, який є безперечним критерієм тяжкості перебігу захворювання, безпосередньо об'єктивізованою інструментальною ознакою гіпоксемії можна вважати результати пульсоксиметрії. На момент ушпиталення стійке зниження показників сатурації спостерігалось у 4,3% пацієнтів, упродовж перших трьох діб стаціонарного лікування – у 2,6%, що пов'язано з ускладненнями у вигляді запалення пульмональної паренхіми та відповідало тяжкому перебігу захворювання (4,3%).

Поряд з ознаками порушення загального стану, враховуючи тропність збудника до дихальних шляхів, за доцільне вважалось оцінити перситування катарального синдрому впродовж початку стаціонарного лікування (рис. 4.6).

Встановлено, що у більшості дітей катаральні прояви проявлялися в одному із своїх варіантів в помірній інтенсивності на початку стаціонарного лікування з подальшою регресією частки пацієнтів із виразними проявами, тобто, в більшості свій катаральний синдром на тяжкість стану не мав впливу.

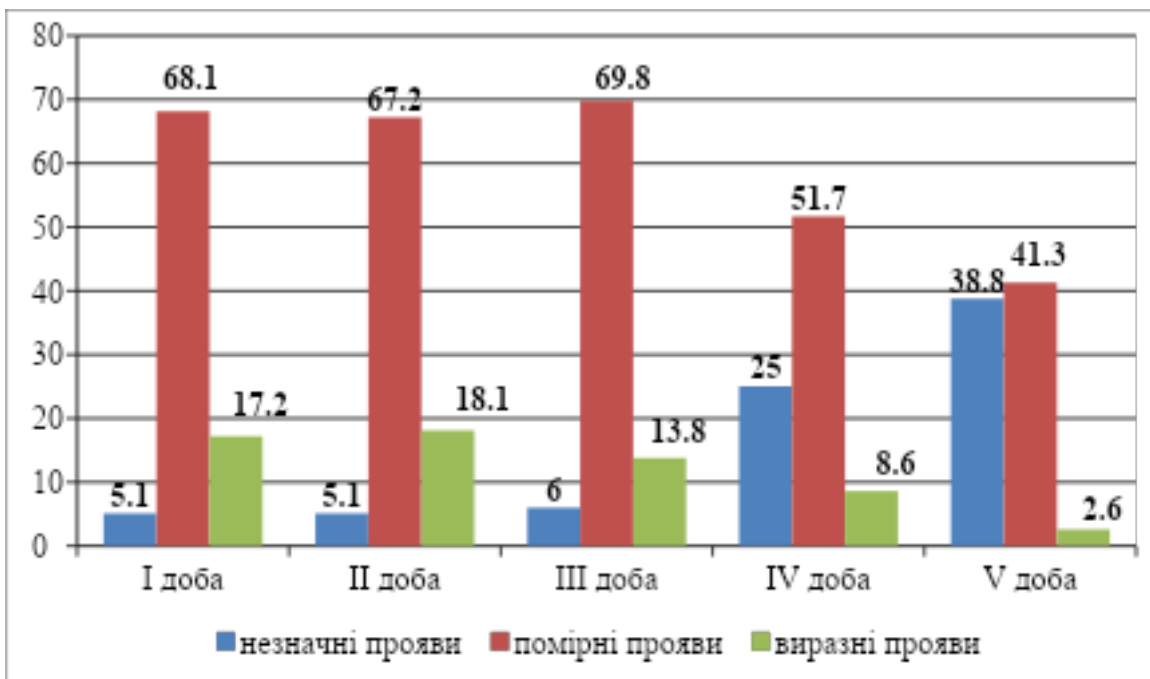


Рис. 4.5. Частка пацієнтів з проявами катарального синдрому різної інтенсивності (%)

Під час фізикального обстеження респіраторного тракту встановлено окремі зміни перкуторно-аускультативної картини, зокрема, притуплення перкуторного звуку, що відповідало пневмонічним змінам зафіксовано у 8,6%

випадків (ускладнення у вигляді пневмонії спостерігалось у 13,8% дітей). Аускультативні феномени зафіксовані у вигляді ослабленого дихання (12,1%), сухих свистячих хрипів (9,4%), крепітації та вологих хрипів (26,7%).

Оскільки вважається, що в гемограмі периферійної крові під час перебігу кашлюка можна виділити окремі зміни з певною специфічністю стосовно захворювання, доцільним виявилось провести аналіз показників загального аналізу крові при надходженні та в динаміці лікування.

Таблиця 4.1

Показники гемограми периферійної крові дітей клінічних груп в динаміці перебігу захворювання ($M \pm m$)

Еритроцити, Т/л	Гемоглобін, г/л	Колірний показник	ШОЕ, мм/год	Лейкоцити, Г/л
4,6±0,06	126,3±1,63	0,83±0,008	6,9±0,92	17,0±0,93
еозинофіли, %	паличкоядерні нейтрофіли, %	сегментоядерні нейтрофіли, %	лімфоцити, %	моноцити, %
1,7±0,14	7,1±0,55	30,4±1,56	55,5±1,89	4,7±0,28

За результатами аналізу показників гемограми встановлено, що кашлюк перебігав на тлі гіпсохромної анемії легкого ступеню у 15,5% дітей, що можна розцінювати контраверсійно, як обтяжливий фон для реалізації захворювання або як наслідок гіпоксичних змін у вигляді варіанту ускладнення захворювання.

Слід відмітити, що у жодної дитини не спостерігалось лейкопенії, водночас у більшості (59,5%) відмічалися явища лейкоцитозу (більше 12 Г/л), в т.ч. помірний лейкоцитоз (15-20 Г/л) – у 17,2%, виразний лейкоцитоз (20-50 Г/л) – у 23,8% та гіперлейкоцитоз (більше 50 Г/л) – у 1,7% дітей.

У половини дітей (50%) спостерігався лімфоцитоз (більше 60%), водночас при дискретному аналізі з урахуванням вікових особливостей у більшості дітей (54,3%) відмічався абсолютний лімфоцитоз, ще у 15,5% лімфоцитом відносного характеру. В розрізі вікових груп вірогідно частіше абсолютний лімфоцитоз зустрічався у дітей у віці до 5-и років (63,5%), аніж у старших дітей (29,3%,

рф<0,05). В той же час відносний лімфоцитоз був характерний частіше у пацієнтів старше 5-и років (22,6%), ніж серед молодших дітей (12,9%, р>0,05). Таким чином, можна стверджувати, що гематологічні зміни у вигляді абсолютного лімфоцитозу можуть бути додатковим лабораторним критерієм кашлюку у немовлячому, ранньому дитячому та переддошкільному віці, якому жодним чином не притаманні заперечувальні характеристики стосовно клінічних критеріїв, а з віком роль абсолютного лімфоцитозу як додаткового лабораторного маркера кашлюку достатньо зменшується.

З метою порівняння проведено аналіз гемтологічних змін в ушпиталених дітей в динаміці (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Показники гемограми периферійної крові дітей клінічних груп в динаміці перебігу захворювання (M±m)

Еритроцити, Т/л	Гемоглобін, г/л	Колірний показник	ШОЕ, мм/год	Лейкоцити, Г/л
4,8±0,07	127,1±1,69	0,81±0,009	5,6±0,39	14,3±0,69
еозинофіли, %	паличкоядерні нейтрофіли, %	сегментоядерні нейтрофіли, %	лімфоцити, %	моноцити, %
2,2±0,21	4,8±0,46	22,9±1,57	63,8±1,85	5,7±0,37

Отримані результати дозволяють констатувати тенденцію до зменшення середнього абсолютного числа лейкоцитів та зростання середнього відносного числа лімфоцитів на тлі зменшення середнього відносного числа нейтрофілів обох субгруп.

Роль абсолютного лімфоцитозу дітей у віці до 5 років в динаміці зростала, вказані зміни спостерігалися у двох третин дітей (66,2%), відносний лімфоцитоз у вказаній віковій групі реєструвався у 17,5% пацієнтів. У старших дітей в динаміці навпаки зростала роль відносного лімфоцитозу (у 45,4% дітей) та зменшувалася абсолютного (18,2%).

Наведені гематологічні зміни периферійної капілярної крові підтверджують роль змін лімфоцитарного пулу при кашлюку залежно від вікових особливостей та переважання лімфоцитозу чи нейтрофіліозу в певні вікові періоди (абсолютний чи відносний характер), що може бути пов'язане не з облігатністю явища, а, напевне, виступати несприятливим прогностичним критерієм тяжкості та/або ускладнень, що обумовило в подальшому провести аналіз клінічно-лабораторних показників у групах дітей, хворих на кашлюк з та без запальних змін пульмональної паренхіми.

Таким чином, динаміка гематологічних змін свідчить на користь абсолютного лімфоцитозу як додаткового до клінічних ознак лабораторного критерію кашлюку у немовлячому, ранньому дитячому та переддошкільному віці.

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ОКРЕМИХ КЛІНІЧНО-ЛАБОРАТОРНИХ ПОКАЗНИКІВ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ КАШЛЮКУ

З метою аналізу особливостей перебігу ускладненого кашлюку були сформовані 2 групи дітей: I група – з інструментально візуалізованими та верифікованими проявами запальних змін пульмональної паренхіми (пневмонія), II – без пневмонічних ускладнень. Оскільки дане ускладнення зустрічалося у загальній когорті лише у пацієнтів у немовлячому та ранньому дитячому віці, проаналізовані клінічно-лабораторні характеристики у дітей вказаних груп відповідного віку.

За основними характеристиками групи були співставляваними, середній вік складав $1,0 \pm 0,23$ роки та $1,2 \pm 0,12$ років у I та II групі відповідно ($p > 0,05$), в обох групах дещо переважали та жителі сільської місцевості (75,0% та 73,1% у I та II групах відповідно, $p > 0,05$), у II групі незначно переважали дівчатка (53,7% проти 50% у групі з ускладненим кашлюком, $p > 0,05$).

Формування пульмонального ускладнення, певне зумовлювало дещо ранню госпіталізацію дітей I групи ($7,6 \pm 1,26$ доби проти $10,3 \pm 0,92$ доби у дітей без ускладнень, $p > 0,05$), та, відповідно, вірогідно триваліший термін стаціонарного лікування ($12,7 \pm 1,5$ ліжко-днів проти $8,8 \pm 0,43$ ліжко-дні, $p < 0,05$).

Серед об'єктивних чинників на момент ушпиталення вірогідно вищою виявилася лихоманкова реакція. Так, середні значення аксиллярної температури тіла у дітей I групи склали $37,8 \pm 0,27^\circ\text{C}$ проти $36,8 \pm 0,06^\circ\text{C}$ у пацієнтів без ускладнень ($p < 0,05$). Відповідно лихоманка зафіксована у двох третин дітей I групи та лише у половини дітей II групи ($p > 0,05$), водночас фебрильні значення лихоманкової реакції більше $38,5^\circ\text{C}$ вірогідно частіше реєструвалися у пацієнтів з ускладненим перебігом кашлюка, зокрема, у більш, ніж третини проти кожного десятого у дітей з неускладненим перебігом захворювання (рис. 5.1)

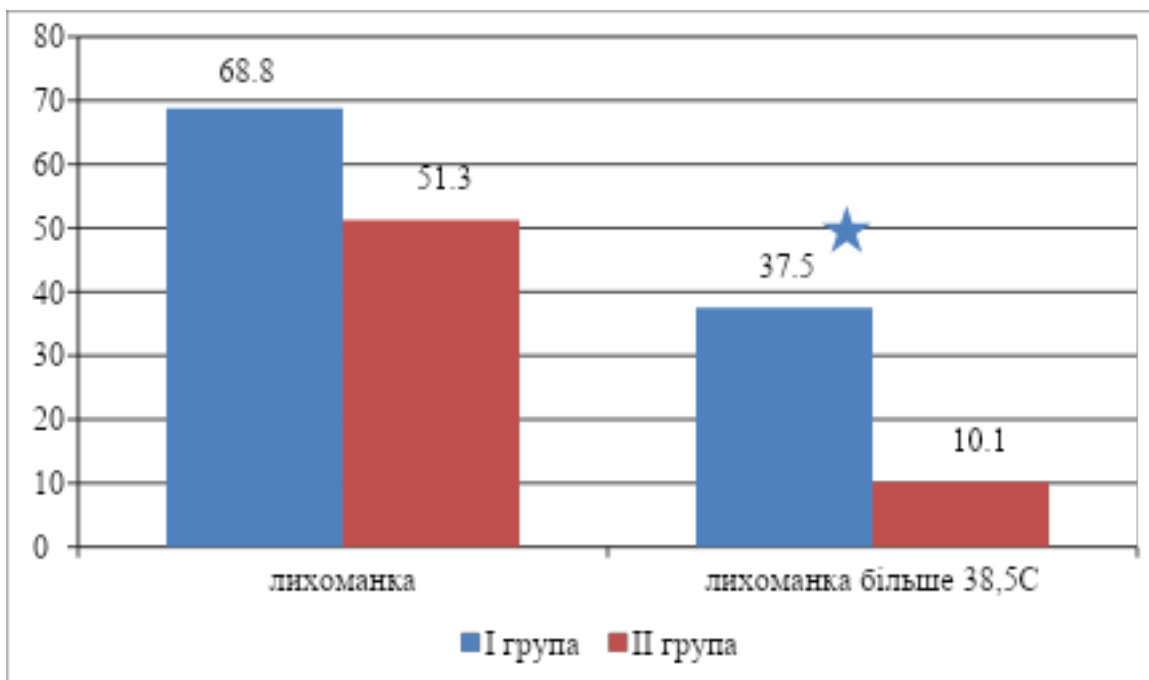


Рис. 5.1. Частки дітей з лихоманковою реакцією різної інтенсивності на амбулаторному етапі лікування, %

Таким чином, наявність лихоманки при надходженні до стаціонару вказує на відносний ризик ускладненого кашлюку 1,5 (95% ДІ 1,2-1,9) при співвідношенні шансів 2,2 (95% ДІ 1,3-3,9). Водночас наявність фебрильної лихоманкової реакції більше 38,5°C виявилось високо специфічним (90%), проте низькочутливим (37,5%) маркером, що вказувало на відносний ризик ускладненого перебігу кашлюка 1,9 (95% ДІ 1,0-3,6) при співвідношенні шансів 5,4 (95% ДІ 2,5-11,6).

Ще більш інформативною виявився аналіз лихоманкової реакції на момент ушпиталення, вірогідно частіше реєструвалася лихоманка і дітей I групи, там же вірогідно частіше фіксували значення вищі 38,5°C. Так, підвищення температури тіла більше 37°C було притаманним двом третинам пацієнтів із ускладненим кашлюком і лише кожному четвертому пацієнту без ускладнень, фебрильна лихоманка вища 38,5°C (рис. 5.2).

Усе наведене вище дає змогу розглядати лихоманкову реакцію як один із специфічних несприятливих прогностичних критеріїв ускладненого перебігу кашлюка та через значну кількість хибнонегативних результатів,

використовувати його в комплексі з іншими клінічними та лабораторними характеристиками. Слід відмітити, що із збільшенням значення дискретної точки (до 38,5°C) зростає і специфічність тесту.

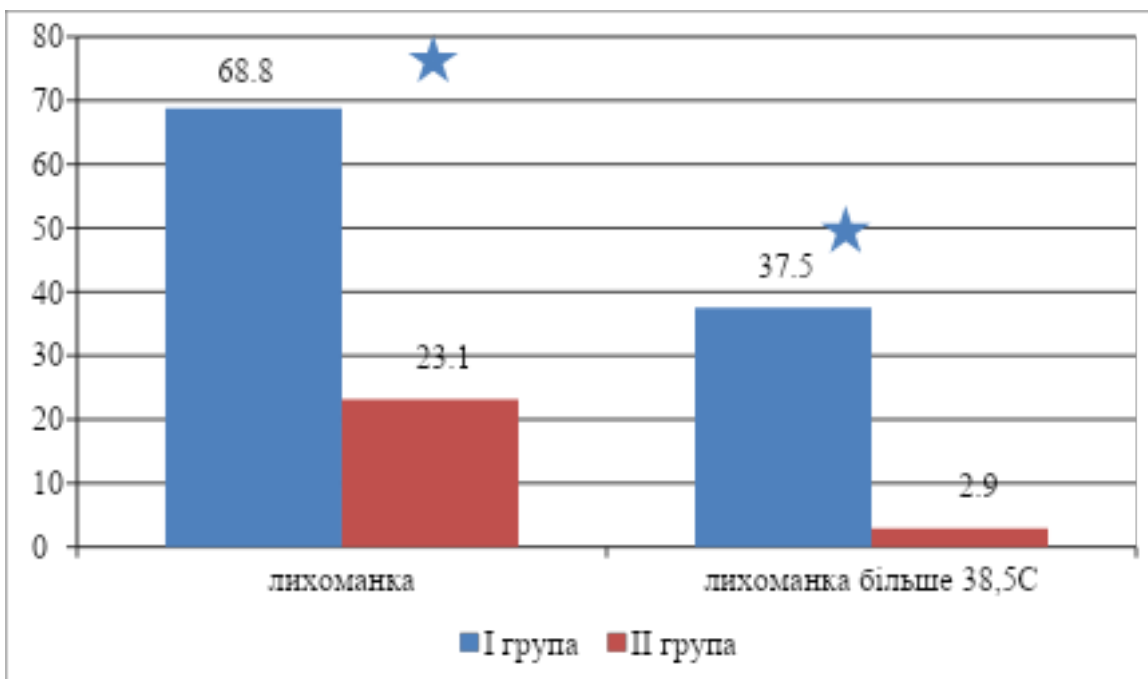


Рис. 5.2. Частки дітей з об'єктивізованою лихоманковою реакцією різної інтенсивності на момент ушпиталення, %

При дискретному аналізі клінічних критерії кашлюку (напади кашлю, інспіраторний свист, посткашльове блювання або епізоди апное у дітей) на тлі пульмонального ускладнення та без нього звертають на себе увагу вірогідні відмінності в добовій домінанті характеру кашлю (денний кашель зустрічався більш, ніж у третини пацієнтів з пневмонією, у порівнянні з виключно нічним характером нападів кашлю у разі неускладненого перебігу). Водночас інспіраторний свист дещо частіше зустрічався у пацієнтів II групи. Посткашльове блювання реєструвалося однаково часто в обох клінічних групах і не залежало від наявності/відсутності запалення пульмональної паренхіми на тлі перебігу кашлюка (рис. 5.3).

Таким чином, зміна циркадіанних ритмів кашлю вказувала на відносний ризик ускладненого перебігу кашлюку 1,9 (95% ДІ1,0-3,9) при співвідношення

шансів 6,3 (95% ДІ 2,8-14,1) та була високоспецифічним критерієм (91%) із значною часткою хибно негативних результатів (62,5%).

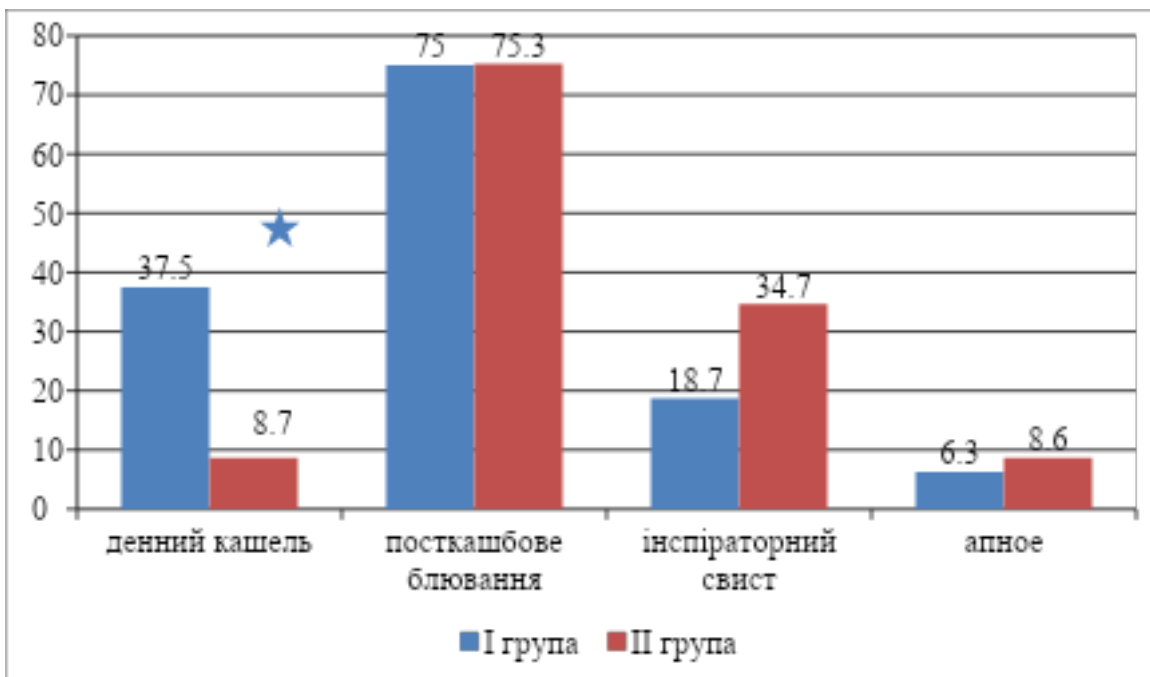


Рис. 5.3. Частки дітей з окремими характеристиками кашлю залежно від наявності ускладнення кашлюку, %

Частіше у дітей I групи фіксувалися такі симптоми як слабкість/в'ялість (100% проти 75,3% у представників II групи, $p > 0,05$), а також зниження апетиту (100% та 75,3% у дітей I та II груп відповідно, $p > 0,05$).

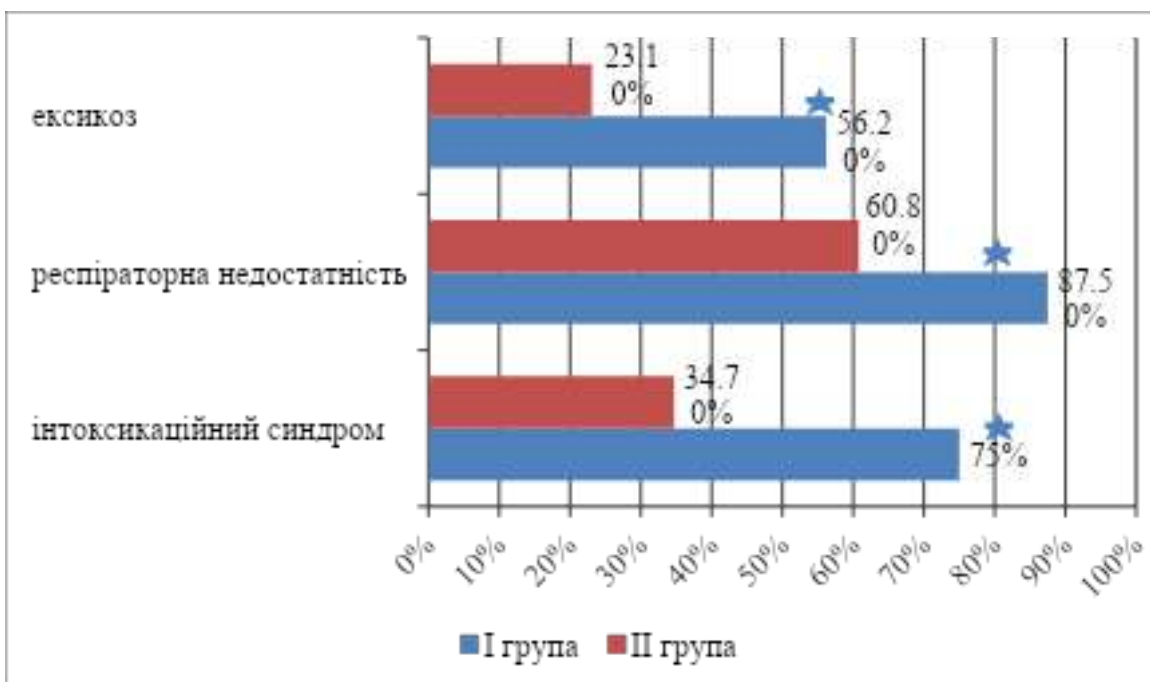


Рис. 5.4. Інтегральні синдроми у дітей клінічних груп (%).

Інтегральна характеристика зазначених та інших скарг як інтоксикаційний синдром в два рази частіше зустрічався серед пацієнтів з пневмонією (75,0% проти 34,7% у I та II групах відповідно, $p < 0,05$, рис. 5.4.). За рахунок ураження пульмональної паренхіми вірогідно частіше у представників I групи фіксувалися явища респіраторної недостатності, та, як наслідок, виснаження об'єму рідин організму перспіраторно або змішаного генезу (рис. 5.4).

Слід відмітити, що вказані синдроми є інтегральними та динамічними та верифікуються, зазвичай, ретроспективно у вигляді компонентів – функціональної частини заключного клінічного діагнозу, тому одномоментне використання їх як критеріїв ускладненого перебігу захворювання не вбачається доцільним. Ситуативна об'єктивізація ознак вказаних синдромів визначає динаміку стану пацієнта та позначається на агресивності терапевтичної тактики.

Одним із зручних та об'єктивізувальних тестів, що характеризують респіраторну недостатність є показники пульсоксиметрії, які виявилися вірогідно нижчими у дітей з ускладненим перебігом кашлюка ($96,2 \pm 0,36\%$ проти $97,1 \pm 0,15\%$ у пацієнтів II групи, $p < 0,05$).

Таблиця 5.1

Показники пульсоксиметрії у дітей клінічних груп, %

Клінічні групи	Показники пульсоксиметрії	
	96% і менше	Менше 95%
Ускладнений кашлюк	62,5%	12,5%
Неускладнений кашлюк	28,9%	4,3%
рф	$<0,05$	$>0,05$

Таким чином, показники пульсоксиметрії менше 97% володіючи прогностичною цінністю на рівні 65-68%, вказують на відносний ризик ускладненого перебігу захворювання 2,0 (95% ДІ 1,4-2,8) при співвідношенні шансів 4,1 (95% ДІ 2,3-7,4) із зростанням посттестової ймовірності на 18%.

Водночас показники пульсоксиметрії менші 95% виявилися високоспецифічним тестом (95,7%) зі великою кількістю хибнонегативних результатів (87,5%). Попри зростання посттестової ймовірності на 24,4%, можливість отримати значну кількість хибнонегативних результатів не дозволяє ізольовано рекомендувати даний тест з метою скринінгу ускладненого перебігу кашлюка.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Інфекція, спричинена *Bordetella pertussis*, вражає людей різного віку, клінічна картина варіюється від відносно легкого кашлю до тяжкого захворювання з пневмонією, судомами, енцефалопатією, дихальною недостатністю та/або смертю. Хоча ризик тяжкого перебігу захворювання та смерті є найбільшим серед немовлят, серйозні прояви кашлюкової інфекції також описані у дітей підліткового віку та дорослих. Незважаючи на високий рівень охоплення вакцинами, що містять кашлюк, серед дітей та підлітків, захворюваність на кашлюк у Сполучених Штатах зросла з кінця 1980-х років, особливо помітний підйом захворюваності спостерігається в пост пандемічний період у різних країнах [6, 123].

Класичним провідним симптомом є нападоподібний кашель на тлі інших катаральних ознак, але у новонароджених та немовлят симптоми також можуть часто асоціюватися з лейкоцитозом, легеневою гіпертензією та гіпоксемією. Збільшення кількості лейкоцитів зазвичай відбувається у випадках тяжкого коклюшу, зумовленого пневмонією з рефрактерною гіпоксемією та кардіогенним проявами. Хоча коклюш є поширеною інфекцією в усьому світі, повідомлення про інвазивний коклюш з бактеріємією на сьогоднішній день є рідкісним та стосуються імунодефіцитних пацієнтів [6].

Кашлюку приматанна гіподіагностика, особливо в зимовий період, оскільки симптоми захворювання подібні з симптомами інших поширених респіраторних інфекцій. Визначається можливість коінфекцій *B. pertussis* та іншими патогенами, зокрема вірусами, водночас маніфестація такого міксування залишається неясною [6].

Кашлюк – це ендемічне захворювання в усьому світі, з поширеними піками захворюваності кожні три-п'ять років. В останні роки кількість зареєстрованих випадків кашлюку в усьому світі змінилася, здебільшого пов'язаних з роками пандемії COVID-19. Фактично, упродовж цього періоду

спостерігалось зменшення кількості випадків в 5-10 разів. Спостережуване зниження може бути пов'язане з нижчою бактеріальною циркуляцією, спричиненою використанням засобів індивідуального захисту. Натомість, в останні роки спостерігалось збільшення кількості випадків в кілька разів залежно від країни та регіону [6].

Інфекція *B. pertussis* вражає людей різного віку, викликаючи спектр різних клінічних проявів, що становить глобальну проблему громадського здоров'я. На тяжкість захворювання у немовлят впливають кілька факторів, включаючи вакцинацію матері під час вагітності та вік дитини. У немовлят тяжкість захворювання характеризується розвитком пневмонії та/або дихальної недостатності, що може вимагати таких терапевтичних стратегій, як традиційна вентиляція легень, високочастотна коливальна вентиляція, плазмаферез та ЕКМО. Найгірший прогноз пов'язаний з гіперлейкоцитозом з переважанням лімфоцитів, тому використання ЕКМО виявляється необхідним, оскільки воно спрямоване на зменшення кількості лейкоцитів. Згідно з однією з гіпотез летальні випадки від кашлюку можуть бути зумовлені скупченням лейкоцитів у дрібних легеневиx судинах, що призводить до неліковної легеневої гіпертензії. Кілька ретроспективних досліджень встановили гіперлейкоцитоз як показник підвищеної смертності у немовлят та незалежний предиктор смертності у всіх пацієнтів [6, 123].

Крім того, оскільки симптоми кашлюку є досить подібними із симптомами гострих респіраторних вірусних інфекцій, у деяких країнах з метою виявлення кашлюку в катаральному періоді, а також мімікрувальних форм захворювання розглядається можливість обов'язкового спеціального лабораторного тесту на *B. pertussis*, що дозволить розпочати відповідну антибіотикотерапію на ранній стадії.

Виходячи з цього метою роботи було оптимізувати раннє виявлення кашлюкової інфекції у дітей шляхом аналізу сучасних епідеміологічних, клінічно-параклінічних особливостей перебігу захворювання у дітей в постпандемічному періоді

До основних завдань дослідження, послідовне вирішення котрих, на нашу думку, дозволило досягти поставленої мети, можна віднести:

1. Проаналізувати передумови, причини та динаміку спалаху кашлюку у дітей у 2024 році.
2. Встановити окремі сучасні клінічні особливості кашлюку в постпандемічний період.
3. Оцінити гематологічні зміни у дітей, хворих на кашлюк.
4. Визначити несприятливі клінічні та лабораторні прогностичні чинники ускладненого перебігу кашлюку у дітей у вигляді запалення пульмональної паренхіми.

Для вирішення поставлених задач, спрямованих на досягнення мети роботи, були вивчені епідеміологічні, анамнестичні, загально-клінічні, молекулярно-генетичні, серологічні, рентгенологічні, сонографічні показники у когорті дітей, ушпиталених в ОКНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» з підтвердженим діагнозом кашлюку у вигляді ускладненого та неускладненого перебігу та отримували комплексне клінічне, лабораторне та інструментальне обстеження. Популяційний аналіз отриманих даних проводився з позиції описової статистики та клінічної епідеміології.

Аналіз причин підйому захворюваності в кінці пандемії COVID-19 та в постпандемічному періоду та тлі відміни карантинно-обмежувальних заходів (зокрема, у 2023 році – у 22 рази, у 2024 році – у 10 разів у порівнянні з попереднім календарним роком), свідчить на користь інтенсифікації епідеміологічного процесу через збільшення контактів, на тлі недостатнього рівня вакцинації (в межах 72,9-83,4% трьома дозами АКДП у дітей 1-го року життя та 71,9-82,7% чотирма дозами кашлюк-вмісної вакцини у віці 18 міс) та обмеженнями вакцинації лише немовлячим та раннім дитячим періодами, що відповідає світовій тенденції, зокрема, і в країнах Європи [5-7].

Окрім облігатного компоненту – кашлю, найчастішими (у більш, ніж двох третин пацієнтів) складовими клінічного критерію кашлюку виступали нічні напади кашлю та посткашльове блювання. Бронхопульмональні нозологічні

ускладнення зафіксовані майже у третини ушпиталених у вигляді обструктивного бронхіту або пневмонії, водночас звертає на себе увагу значна частка функціональних ускладнень у вигляді респіраторної недостатності та/або виснаження об'єму рідин організму. Серед інших симптомів домінували катаральні явища (утруднення носового дихання, ринорея, болі в горлі) та ознаки порушення стану (вялість, зниження апетиту).

Установлено, що запалення пульмональної паренхіми спостерігалися у кожного п'ятого ушпиталеного пацієнта немовлячого та раннього дитячого віку, водночас не зустрічалися у старших дітей. У третини дітей, старше 4-х років, перебіг кашлюку ускладнювався обструктивним бронхітом.

Динаміка гематологічних змін свідчить на користь абсолютного лімфоцитозу як додаткового до клінічних ознак лабораторного критерію кашлюку у немовлячому, ранньому дитячому та переддошкільному віці.

За результатами дискретного аналізу показників груп ушпиталених дітей залежно від наявності ускладнення – пневмонії, можна відмітити, що високоспецифічними предикторами наявності запалення пульмональної паренхіми виявилися як анамнестичні – домінанта денного кашлю (специфічність 91%), так і скринінгові об'єктивні – фебрильна лихоманка (специфічність 90%), показники пульсоксиметрії менші 95% (специфічність 95,7%).

ВИСНОВКИ

1. Підйом захворюваності на кашлюк у постпандемічному періоді можна пов'язати із інтенсифікацією епідеміологічного процесу на тлі скасування обмежувальних заходів та формування сприйнятливої прошарку населення (охоплення рутинною протикашлюковою вакцинацією в межах 72-83% за відсутності ревакцинації).
2. Сучасним клінічним фенотипом кашлюку можна вважати наявність облігатного прогресуючого кашлю з нічними нападами (87,1%), посткашльовим блюванням (67,2%) та задишкою (61,2%) на тлі катаральних явищ (утруднення носового дихання – 79,3%), та ознак порушення стану (в'ялість – 75%, зниження апетиту – 73,3%).
3. Динаміка гематологічних змін у хворих на кашлюк дітей свідчить на користь абсолютного лімфоцитозу як додаткового лабораторного критерію кашлюку у 66,2% випадків у немовлячому, ранньому дитячому та переддошкільному віці.
4. Ускладнений перебіг кашлюка серед ушпиталених дітей характеризувався запаленням пульмональної паренхіми спостерігалися у кожного п'ятого пацієнта немовлячого та раннього дитячого віку, та явищами бронхообструкції у третини дітей старше 4-х років.
5. Високоспецифічними (90-95%) скрінговими предикторами наявності запалення пульмональної паренхіми виявилися перевага кашлю вдень, фебрильна лихоманка та показники пульсоксиметрії менші 97% що вказували на наявність пневмонії із співвідношенням шансів 6,3 (95% ДІ 2,8-14,1), 5,4 (95% ДІ 2,5-11,6) та 4,1 (95% ДІ 2,3-7,4) відповідно.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У немовлячому, ранньому дитячому та переддошкільному віці за умови наявності у дитини прогресивно наростаючого кашлю з нічними нападами та/або посткашльовим блюванням на тлі катаральних явищ у вигляді утруднення носового дихання та/або ознак порушення стану у вигляді в'ялості зниження апетиту та/або верифікованим абсолютним лімфоцитозом доцільно проводити верифікуальне молекулярно-генетичне (ПЛР носоглоткового слизу) або серологічне (специфічні IgM) дослідження залежно від періоду захворювання.
2. За умови наявності на тлі перебігу кашлюку домінування кашлю вдень, фебрильної лихоманки, показники пульсоксиметрії менші 97% та/або відповідних пневмонічних перкуторно-аускультативних феноменів рекомендоване проведення візуалізаційне дослідження легеневої паренхіми.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Jenkins, V. A., Savic, M., & Kandeil, W. (2020). Pertussis in High Risk Groups: An Overview of the Past Quarter Century. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 16(11), 2609–2617. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1738168>
2. Bordetella pertussis in School-Age Children, Adolescents, and Adults: A Systematic Review of Epidemiology, Burden, and Mortality in the Middle East *Infect Dis Ther* (2021) 10:719–738 <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00440-8>
3. Mohammad Alghounaim, Zainab Alsaffar, Abdulla Alfraj, Saadoun Bin-Hasan, Entesar Hussain; Whole-Cell and Acellular Pertussis Vaccine: Reflections on Efficacy. *Med Princ Pract* 1 September 2022; 31 (4): 313–321. <https://doi.org/10.1159/000525468>
4. Nielsen RT, Dalby T, Emborg H-D, et al. COVID-19 preventive measures coincided with a marked decline in other infectious diseases in Denmark, spring 2020. *Epidemiology and Infection*. 2022;150:e138. doi:10.1017/S0950268822001145
5. Ying Liu, Daojun Yu, Kaixuan Wang, Qing Ye, Global resurgence of pertussis: A perspective from China, *Journal of Infection*, Volume 89, Issue 5, 2024, 106289, ISSN 0163-4453, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106289>.
6. Linardos, G., Coltella, L., Ranno, S., Di Maio, V. C., Colagrossi, L., Pandolfi, E., Chiarini Testa, M. B., Genuini, L., Stoppa, F., Di Nardo, M., Grandin, A., Cutrera, R., Cecchetti, C., Villani, A., Raponi, M., Bernaschi, P., Russo, C., Perno, C. F., & Scutari, R. (2024). Whooping Cough Cases Increase in Central Italy after COVID-19 Pandemic. *Antibiotics*, 13(5), 464. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13050464>
7. Auza-Santiváñez, J. C., Colque-Mollo, R. O., Jiménez-Fernández, R. C., Ortega Martínez, R. A., Viruez-Soto, A., & Gutiérrez-Beltrán, J. (2023). *The reemergence of whooping cough in the 21st century: Literature review and update. Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias*, 2(0). <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9871964>
8. Rudzani Muloiwa, Nicole Wolter, Ezekiel Mupere, Tina Tan, A.J. Chitkara, Kevin D. Forsyth, Carl-Heinz Wirsing von König, Gregory Hussey, Pertussis in Africa:

Findings and recommendations of the Global Pertussis Initiative (GPI), *Vaccine*, Volume 36, Issue 18, 2018, Pages 2385-2393, ISSN 0264-410X, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.025>.

9. Michael D Decker, Kathryn M Edwards, Pertussis (Whooping Cough), *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 224, Issue Supplement_4, 1 October 2021, Pages S310–S320, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa469>

10. Pauline Leroux, Soraya Matczak, Valérie Bouchez, Stevann Volant, Antoine Ouziel, Elise Launay, Albert Faye, Valérie Rabier, Jean Sarlangue, Eric Jeziorski, Zoha Maakaroun-Vermesse, Fouad Madhi, Didier Pinquier, Mathie Lorrot, Marie Pouletty, Aymeric Cantais, Etienne Javouhey, Fatima Aït Belghiti, Sophie Guillot, Carla Rodrigues, Sylvain Brisse, Jérémie F. Cohen, Julie Toubiana, Association between pertactin-producing *Bordetella pertussis* and fulminant pertussis in infants: a multicentre study in France, 2008–2019, *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 31, Issue 2, 2025, Pages 233-239, ISSN 1198-743X, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2024.09.009>.

11. Miguelena Chamorro B, De Luca K, Swaminathan G, Longuet S, Mundt E, Paul S, 2023. *Bordetella bronchiseptica* and *Bordetella pertussis*: Similarities and Differences in Infection, Immuno-Modulation, and Vaccine Considerations. *Clin Microbiol Rev* 36:e00164-22. <https://doi.org/10.1128/cmr.00164-22>

12. Remesh, A. T., Alagarasu, K., Jadhav, S., Prabhakar, M., & Viswanathan, R. (2024). Pertussis Vaccines Scarcely Provide Protection against *Bordetella parapertussis* Infection in Children—A Systematic Review and Meta-Analysis. *Vaccines*, 12(3), 253. <https://doi.org/10.3390/vaccines12030253>

13. Bridel, S., Bouchez, V., Brancotte, B. *et al.* A comprehensive resource for *Bordetella* genomic epidemiology and biodiversity studies. *Nat Commun* 13, 3807 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31517-8>

14. Mohamed, Y. F., Manivannan, K., & Fernandez, R. C. (2023). *Bordetella pertussis*. *Trends in Microbiology*, 31(11), 1192–1193. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2023.03.012>

15. Liu, Y., Yu, D., Wang, K., & Ye, Q. (2024). Global antimicrobial resistance threats: Insights from the resurgence of whooping cough. *Journal of Infection*, 89(5), Article 106337. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106337>
16. Zhou, Y., Zhang, Y., Wang, Y., & Wang, J. (2020). The impact of pertussis vaccination on the epidemiology of pertussis in China: A systematic review. *Vaccine*, 38(52), 8302–8310. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.10.055>
17. Ma, L., Caulfield, A., Dewan, K. K., & Harvill, E. T. (2021). Pertactin-deficient *Bordetella pertussis*, vaccine-driven evolution, and reemergence of pertussis. *Emerging Infectious Diseases*, 27(6), 1561–1566. <https://doi.org/10.3201/eid2706.203850>
18. Cerny, O., Kamanova, J., Masin, J., Bibova, I., Skopova, K., & Sebo, P. (2015). Bordetella pertussis Adenylate Cyclase Toxin Blocks Induction of Bactericidal Nitric Oxide in Macrophages through cAMP-Dependent Activation of the SHP-1 Phosphatase. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 194(10), 4901–4913. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402941>
19. Liu, Y., Yu, D., Wang, K., & Ye, Q. (2024). Global resurgence of pertussis: A perspective from China. *Journal of Infection*, 89(5), Article 106289. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106289>
20. Locht, C. (2021). The history of pertussis toxin. *Toxins*, 13(9), 623. <https://doi.org/10.3390/toxins13090623>
21. Winter, K., Zipprich, J., Harriman, K., Murray, E. L., Gornbein, J., Hammer, S. J., Yeganeh, N., Adachi, K., & Cherry, J. D. (2015). Risk Factors Associated With Infant Deaths From Pertussis: A Case-Control Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 61(7), 1099–1106. <https://doi.org/10.1093/cid/civ472>
22. Hiramatsu, Y., Matsumura, K., Sato, H., & Hiramatsu, M. (2022). What causes the cough in whooping cough? *mBio*, 13(3), e00917-22. <https://doi.org/10.1128/mbio.00917-22>

23. Horiguchi, Y. (2024). Current understanding of *Bordetella*-induced cough. *Microbiology and Immunology*, 68(4), 123–129. <https://doi.org/10.1111/1348-0421.13119>
24. Gregg, K. A., & Merkel, T. J. (2019). Pertussis toxin: A key component in pertussis vaccines? *Toxins*, 11(10), Article 557. <https://doi.org/10.3390/toxins11100557>
25. Hidaka, K., Kawanami, Y. & Mizuguchi, I. Cough Hypersensitivity Syndrome Following Whooping Cough Showing Persistent Hypercytokinemia with Autoimmune Feature in Relation to Genetic Hypohaptoglobinemia: a Case Report. *SN Compr. Clin. Med.* 4, 159 (2022). <https://doi.org/10.1007/s42399-022-01235-9>
26. Argondizo-Correia, C., Rodrigues, A. K. S., & Brito, C. A. (2019). Neonatal immunity to *Bordetella pertussis* infection and current prevention strategies. *Journal of Immunology Research*, 2019, Article 7134168. <https://doi.org/10.1155/2019/7134168>
27. Dorji Dorji, Ross M. Graham, Abhishek K. Singh, Joshua P. Ramsay, Patricia Price, Silvia Lee, Immunogenicity and protective potential of *Bordetella pertussis* biofilm and its associated antigens in a murine model, *Cellular Immunology*, Volume 337, 2019, Pages 42-47, ISSN 0008-8749, <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2019.01.006>.
28. Macina, D., Evans, K.E. *Bordetella pertussis* in School-Age Children, Adolescents, and Adults: A Systematic Review of Epidemiology, Burden, and Mortality in the Middle East. *Infect Dis Ther* 10, 719–738 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00440-8>
29. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2012). Summary of notifiable diseases--United States, 2010. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 59(53), 1–111.
30. Skoff, T. H., Kenyon, C., Cocoros, N., Liko, J., Miller, L., Kudish, K., Baumbach, J., Zansky, S., Faulkner, A., & Martin, S. W. (2015). Sources of Infant Pertussis Infection in the United States. *Pediatrics*, 136(4), 635–641. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1120>

31. Principi, N., Bianchini, S., & Esposito, S. (2024). Pertussis Epidemiology in Children: The Role of Maternal Immunization. *Vaccines*, 12(9), 1030. <https://doi.org/10.3390/vaccines12091030>
32. Payne, M., Xu, Z., Hu, D., Kaur, S., Octavia, S., Sintchenko, V., & Lan, R. (2023). Genomic epidemiology and multilevel genome typing of *Bordetella pertussis*. *Emerging Microbes & Infections*, 12(2). <https://doi.org/10.1080/22221751.2023.2239945>
33. Acosta, A. M., DeBolt, C., Tasslimi, A., Lewis, M., Stewart, L. K., Misegades, L. K., Messonnier, N. E., Clark, T. A., Martin, S. W., & Patel, M. (2015). Tdap vaccine effectiveness in adolescents during the 2012 Washington State pertussis epidemic. *Pediatrics*, 135(6), 981–989. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3358>
34. Marín Andrés, M., Gutiérrez Sánchez, A. M., Guerrero Laleona, C., Bustillo Alonso, M., Gómez Barrena, V., & Campos Calleja, C. (2020). Retrospective study of patients with a confirmed diagnosis of whooping cough treated in the emergency room of a tertiary hospital. *Revista de Pediatría de Atención Primaria*, 22, e197–e201. https://pap.es/pdf_en/1116-2889-pdf/RPAP_1520_Tosferina_ENG.pdf
35. Mi, YM., Deng, JK., Zhang, T. *et al.* Expert consensus for pertussis in children: new concepts in diagnosis and treatment. *World J Pediatr* 20, 1209–1222 (2024). <https://doi.org/10.1007/s12519-024-00848-5>
36. Revista Paulista de Pediatria. (2019). Severe pertussis in childhood: Update and controversy – Systematic review. *Revista Paulista de Pediatria*, 37(3), Article e2018236. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/;2019;37;3;00006>
37. Наказ МОЗ України від 28.12.2015 № 905 «Про затвердження критеріїв, за якими визначаються випадки інфекційних та паразитарних захворювань, які підлягають реєстрації» <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0379-16#Text>
38. Al-Muhsen, S. Z., & Al-Ayed, M. S. (2018). Pertussis in Saudi Arabia: An underreported infection? *Journal of Infection and Public Health*, 11(5), 687–688. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.04.005>
39. Mihai, C. M., Lupu, A., Chisnoiu, T., Balasa, A. L., Baci, G., Fotea, S., Lupu, V. V., Popovici, V., Cambrea, S. C., Grigorian, M., Suci, F., Enache, F. D., Sora, A., &

- Stoicescu, R. M. (2025). Clinical and Epidemiological Insights into Bordetella Pertussis Infection in Children: A Comprehensive Study. Preprints. <https://doi.org/10.20944/preprints202503.0897.v1>
40. Hua, CZ., He, HQ. & Shu, Q. Resurgence of pertussis: reasons and coping strategies. *World J Pediatr* 20, 639–642 (2024). <https://doi.org/10.1007/s12519-024-00821-2>
41. Cherry J. D. (2016). Pertussis in Young Infants Throughout the World. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 63(suppl 4), S119–S122. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw550>
42. Cherry, J. D., Wendorf, K., Bregman, B., Lehman, D., Nieves, D., Bradley, J. S., Mason, W. H., Sande-Lopez, L., Lopez, M., Federman, M., Chen, T., Blumberg, D., Johnston, S., Schwenk, H. T., Weintrub, P., Quinn, K. K., Winter, K., & Harriman, K. (2018). An Observational Study of Severe Pertussis in 100 Infants ≤ 120 Days of Age. *The Pediatric infectious disease journal*, 37(3), 202–205. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001710>
43. Tubiana, S., Belchior, E., Guillot, S., Guiso, N., Lévy-Bruhl, D., & Renacoq Participants (2015). Monitoring the Impact of Vaccination on Pertussis in Infants Using an Active Hospital-based Pediatric Surveillance Network: Results from 17 Years' Experience, 1996-2012, France. *The Pediatric infectious disease journal*, 34(8), 814–820. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000739>
44. Skoff, T. H., Kenyon, C., Cocoros, N., Liko, J., Miller, L., Kudish, K., Baumbach, J., Zansky, S., Faulkner, A., & Martin, S. W. (2015). Sources of Infant Pertussis Infection in the United States. *Pediatrics*, 136(4), 635–641. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-1120>
45. Kara, E. O., Campbell, H., Ribeiro, S., Fry, N. K., Litt, D., Eletu, S., & Amirthalingam, G. (2017). Survey of Household Contacts of Infants With Laboratory-confirmed Pertussis Infection During a National Pertussis Outbreak in England and Wales. *The Pediatric infectious disease journal*, 36(2), 140–145. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001378>

46. Aquino-Andrade, A., Martínez-Leyva, G., Mérida-Vieyra, J., Saltigeral, P., Lara, A., Domínguez, W., García de la Puente, S., & De Colso, A. (2017). Real-Time Polymerase Chain Reaction-Based Detection of *Bordetella pertussis* in Mexican Infants and Their Contacts: A 3-Year Multicenter Study. *The Journal of pediatrics*, 188, 217–223.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.032>
47. Marshall, H., Clarke, M., Rasiah, K., Richmond, P., Buttery, J., Reynolds, G., Andrews, R., Nissen, M., Wood, N., & McIntyre, P. (2015). Predictors of disease severity in children hospitalized for pertussis during an epidemic. *The Pediatric infectious disease journal*, 34(4), 339–345. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000577>
48. Straney, L., Schibler, A., Ganeshalingham, A., Alexander, J., Festa, M., Slater, A., MacLaren, G., Schlapbach, L. J., & Australian and New Zealand Intensive Care Society Centre for Outcomes and Resource Evaluation and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Paediatric Study Group (2016). Burden and Outcomes of Severe Pertussis Infection in Critically Ill Infants. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 17(8), 735–742. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000851>
49. Zumstein, J., Heininger, U., & for the Swiss Paediatric Surveillance Unit (2021). Clinical and Epidemiologic Characteristics of Pertussis in Hospitalized Children: A Prospective and Standardized Long-term Surveillance Study. *The Pediatric infectious disease journal*, 40(1), 22–25. <https://doi.org/10.1097/INF.00000000000002904>
50. Wong TTC, Ng YHG, Yan L, *et al*/Whooping cough complicating pulmonary hypertension in pregnancy *BMJ Case Reports CP* 2021;**14**:e243805. <https://casereports.bmj.com/content/14/9/e243805.abstract>
51. Guo, S., Zhu, Y., Guo, Q., & Wan, C. (2024). Severe pertussis in infants: A scoping review. *Annals of Medicine*, 56(1), 2352606. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2352606>
52. McNamara, L. A., Skoff, T., Faulkner, A., Miller, L., Kudish, K., Kenyon, C., Bargsten, M., Zansky, S., Sullivan, A. D., Martin, S., & Briere, E. (2017). Reduced

- Severity of Pertussis in Persons With Age-Appropriate Pertussis Vaccination-United States, 2010-2012. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 65(5), 811–818. <https://doi.org/10.1093/cid/cix421>
53. Skoff TH, Cohn AC, Clark TA, et al. Early impact of the US Tdap vaccination program on pertussis trends. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166:344–349.
54. Margaryan, S., Wells, M., Apresyan, H., Grigoryan, T., Akopyan, K., Denisiuk, O., ... Davtyan, K. (2019). When will the coughing stop? Characteristics of children with pertussis (whooping cough) in Armenia (2014-2018). *The Journal of Infection in Developing Countries*, 13(05.1), 057S-062S. <https://doi.org/10.3855/jidc.11121>
55. Guo, S., Zhu, Y., Guo, Q., & Wan, C. (2024). Severe pertussis in infants: A scoping review. *Annals of Medicine*, 56(1), 2352606. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2352606>
56. Shi, T., Wang, L., Du, S. *et al*. Mortality risk factors among hospitalized children with severe pertussis. *BMC Infect Dis* 21, 1057 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06732-1>
57. Wang, C., Zhang, H., Zhang, Y. *et al*. Analysis of clinical characteristics of severe pertussis in infants and children: a retrospective study. *BMC Pediatr* 21, 65 (2021). <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02507-4>
58. Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, et al. Critical pertussis illness in children, a multicenter prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:356–365.
59. Rojas, M., & Rodríguez, A. (2021). Exchange transfusion in the management of critical pertussis in infants: A case series. *Vox Sanguinis*, 116(10), 976–982. <https://doi.org/10.1111/vox.13085>
60. Fueta, P. O., Eyituyo, H. O., Igbino, O., & Roberts, J. (2021). Cardiopulmonary arrest and pulmonary hypertension in an infant with pertussis: Case report. *Case Reports in Infectious Diseases*, 2021, Article 6686185. <https://doi.org/10.1155/2021/6686185>
61. Cai, Yihong BS; Fu, Hong BS; Yin, Jun MD; Ding, Yang MS; Hu, Yanghong MS; He, Hong BS; Huang, Jing BS. (2024). A novel AI-based diagnostic model for

- pertussis pneumonia. *Medicine*, 103(38), e24380.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024380>
62. Macina, D., Evans, K.E. Pertussis in Individuals with Co-morbidities: A Systematic Review. *Infect Dis Ther* 10, 1141–1170 (2021).
<https://doi.org/10.1007/s40121-021-00465-z>
63. Florence Birru, Zaid Al-Hinai, Saif Awlad Thani, Khaloud Al-Mukhaini, Ibrahim Al-Zakwani, Raghad Al-Abdwani, Critical pertussis: A multi-centric analysis of risk factors and outcomes in Oman, *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 107, 2021, Pages 53-58, ISSN 1201-9712, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.04.046>.
64. Gan, C., Wu, Y. Co-infection in unvaccinated infants with acute pertussis in Western China (2018–2019): pathogen distribution and impact on disease severity. *Ital J Pediatr* 51, 111 (2025). <https://doi.org/10.1186/s13052-025-01949-1>
65. Bakhtiar, B., Zhiaul Muttaqin, I., Maulana, G., Tsurayya, G., & Safana, G. (2023). Leukocytosis as a Predictor of Clinical Worsening and Complications in Children with Pertussis: A Systematic Review of Case Study. *Poltekita : Jurnal Ilmu Kesehatan*, 17(1), 203–210. <https://doi.org/10.33860/jik.v17i1.2211>
66. Vancraeynest, E., Cattoir, L., Van Vaerenbergh, K., De Beenhouwer, H., Vankeerberghen, A., & Boel, A. (2020). Bacteremia and complicated parapneumonic effusion caused by *Bordetella holmesii* in an elderly patient. *Acta Clinica Belgica*, 76(4), 307–309. <https://doi.org/10.1080/17843286.2020.1724448>
67. Anh Tuan T, Xoay TD, Thuy PTB, Ouellette Y. Cerebral spinal fluid positive pertussis encephalopathy in infants: Case reports. *SAGE Open Medical Case Reports*. 2021;9. doi:[10.1177/2050313X211052446](https://doi.org/10.1177/2050313X211052446)
68. Takajo, D., & Nonoyama, S. (2018). Severe pertussis in a young infant due to household transmission: the needs of pertussis vaccination boosters in Japan. *Clinical case reports*, 6(5), 810–812. <https://doi.org/10.1002/ccr3.1472>
69. Filipowicz, A., Goswami, A., Mehrizi, M., & Hrisomalos, T. (2018). A rare case of pertussis encephalopathy in an immunocompetent adult (P5.342). *Neurology*, 90(15 Supplement), P5.342. https://doi.org/10.1212/WNL.90.15_supplement.P5.342

70. Wu, Y., Gan, C. Clinical characteristics and impact of exchange transfusion in infant pertussis with extreme leukocytosis. *Ital J Pediatr* 51, 82 (2025). <https://doi.org/10.1186/s13052-025-01933-9>
71. Nicholas H. Carbonetti, Pertussis leukocytosis: mechanisms, clinical relevance and treatment, *Pathogens and Disease*, Volume 74, Issue 7, October 2016, ftw087, <https://doi.org/10.1093/femspd/ftw087>
72. Stevanović, K., & Radovanović, J. (2024). Prednosti i nedostaci rendgenske dijagnostike za obolele od velikog kašlja. *Zdravstvena zaštita*, 53(4), 66–77. <https://www.doi.org/10.5937/zdravzast53-53305>
73. Vestrkelm DF, Steinbakk M, Bjornstad ML, et al. Recovery of *Bordetella pertussis* from PCR-positive nasopharyngeal samples is dependent on bacterial load. *J Clin Microbiol*. 2012;50:4114–4115.
74. van der Zee ASchellekens JFP, Mooi FR2015.Laboratory Diagnosis of Pertussis. *Clin Microbiol Rev*28:.<https://doi.org/10.1128/cmr.00031-15>
75. Se Chang Oh, Soo Min Park, Jian Hur, Eun Young Choi, Hyun Jung Jin, Yu Kyung Kim, Jong Ho Lee, Ji Young Ahn, Jae Min Lee, Effectiveness of rapid multiplex polymerase chain reaction for early diagnosis and treatment of pertussis, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, Volume 54, Issue 4, 2021, Pages 687-692, ISSN 1684-1182, <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.05.012>.
76. Valero-Rello A, Henares DAcosta LJane MJordan IGodoy P, Muñoz-Almagro C2019.Validation and Implementation of a Diagnostic Algorithm for DNA Detection of *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, and *B. holmesii* in a Pediatric Referral Hospital in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol*57:10.1128/jcm.01231-18.<https://doi.org/10.1128/jcm.01231-18>
77. Martini, H., Detemmerman, L., Soetens, O., Yusuf, E., & Piérard, D. (2017). Improving specificity of *Bordetella pertussis* detection using a four target real-time PCR. *PLOS ONE*, 12(4), e0175587. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175587>

78. Wu, DX., Chen, Q., Yao, KH. *et al.* Pertussis detection in children with cough of any duration. *BMC Pediatr* 19, 236 (2019). <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1615-3>
79. Markey, K., Douglas-Bardsley, A., Asokanathan, C., Fry, N. K., Barkoff, A.-M., Bacci, S., Ködmön, C., & He, Q. (2019). Improvement in serological diagnosis of pertussis by external quality assessment. *Journal of Medical Microbiology*, 68(5), 741–747. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000926>
80. Zhiyun Chen, Xiaoguai Liu, Yuxiao Zhang, Xiaokang Peng, Nan Zhang, Ning Chen, Yarong Li, Qiushui He, Evaluation of serum anti-pertussis toxin IgA antibodies for the diagnosis of *Bordetella pertussis* infection in young children, *Journal of Infection and Public Health*, Volume 16, Issue 8, 2023, Pages 1167-1173, ISSN 1876-0341, <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.05.028>.
81. Dierig A, Beckmann C, Heininger U. Antibiotic treatment of pertussis: are 7 days really sufficient? *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:444-445.
82. Stone BL, Daly J, Srivastava R. Duration of *Bordetella pertussis* polymerase chain reaction positivity in confirmed pertussis illness. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014;3:347-349.
83. Jakubů V, Zavadilová J, Fabiánová K, Urbášková P. Trends in the minimum inhibitory concentrations of erythromycin, clarithromycin, azithromycin, ciprofloxacin, and trimethoprim/sulfamethoxazole for strains of *Bordetella pertussis* isolated in the Czech Republic, 1967-2015. *Cent Eur J Public Health*. 2017;25(4):282-286. doi: 10.21101/cejph.a4948.
84. Yao, K., Deng, J., Ma, X., Dai, W., Chen, Q., Zhou, K., ... Yang, Y. (2020). The epidemic of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* with limited genome variation associated with pertussis resurgence in China. *Expert Review of Vaccines*, 19(11), 1093–1099. <https://doi.org/10.1080/14760584.2020.1831916>
85. Ganesan, S. L., & Sinha, S. (2021). Pertussis resurgence in India: Time to revisit immunisation strategies. *The Lancet Regional Health – Western Pacific*, 7, 100007. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100007>

86. Meryem Elgarini, Zakaria Mennane, Mohammed Sobh, Abdearraahmane Hammoumi, *Bordetella holmesii*: Causative agent of pertussis, *Archives de Pédiatrie*, Volume 31, Issue 3, 2024, Pages 172-175, ISSN 0929-693X, <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2023.10.012>.
87. Karalius, Vytas P. MPH, MAa; Rucinski, Stefanea L. BSb; Mandrekar, Jayawant N. PhDc; Patel, Robin MD^{b,d,*}. *Bordetella parapertussis* outbreak in Southeastern Minnesota and the United States, 2014. *Medicine* 96(20):p e6730, May 2017. | DOI: 10.1097/MD.00000000000006730
88. Kadlec K.Schwarz S.2018.Antimicrobial Resistance in *Bordetella bronchiseptica*. *Microbiol Spectr* 6:10.1128/microbiolspec.arba-0024-2017.<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0024-2017>
89. Nieves, D., Bradley, J. S., Gargas, J., Mason, W. H., Lehman, D., Lehman, S. M., Murray, E. L., Harriman, K., & Cherry, J. D. (2013). Exchange blood transfusion in the management of severe pertussis in young infants. *The Pediatric infectious disease journal*, 32(6), 698–699. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31828c3bb3>
90. Berger, J. T., Carcillo, J. A., Shanley, T. P., Wessel, D. L., Clark, A., Holubkov, R., Meert, K. L., Newth, C. J., Berg, R. A., Heidemann, S., Harrison, R., Pollack, M., Dalton, H., Harvill, E., Karanikas, A., Liu, T., Burr, J. S., Doctor, A., Dean, J. M., Jenkins, T. L., Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Collaborative Pediatric Critical Care Research Network (CPCCRN) (2013). Critical pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*, 14(4), 356–365. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31828a70fe>
91. Cherry, J. D. (2019). The prevention of severe pertussis and pertussis deaths in young infants. *Expert Review of Vaccines*, 18(3), 205–208. <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1581065>
92. Bettiol, S., Thompson, M. J., Roberts, N. W., Perera, R., Heneghan, C. J., & Harnden, A. (2010). Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *The*

- Cochrane database of systematic reviews*, (1), CD003257.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD003257.pub3>
93. Karen M. Scanlon, Ciaran Skerry, Nicholas. H. Carbonetti, Novel therapies for the treatment of pertussis disease, *Pathogens and Disease*, Volume 73, Issue 8, November 2015, ftv074, <https://doi.org/10.1093/femspd/ftv074>
94. Cherry JD, Heininger U. 2014. Pertussis and other *Bordetella* infections, p 1616–1639. In Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ (ed), *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 7th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia, PA.
95. Edwards K, Decker MD. 2013. Pertussis vaccines, p 447–492. In Plotkin S, Orenstein WA, Offit PA (ed), *Vaccines*, 5th ed. Saunders, Philadelphia.
96. da Silva Antunes R, Soldevila F, Pomaznoy M, Babor M, Bennett J, Tian Y, Khalil N, Qian Y, Mandava A, Scheuermann RH, Cortese M, Pulendran B, Petro CD, Gilkes AP, Purcell LA, Sette A, Peters B. A system-view of Bordetella pertussis booster vaccine responses in adults primed with whole-cell versus acellular vaccine in infancy. *JCI Insight*. 2021 Apr 8;6(7):e141023. doi: 10.1172/jci.insight.141023. PMID: 33690224; PMCID: PMC8119213.
97. Szwejser-Zawislak, E., Wilk, M. M., Piszczek, P., Krawczyk, J., Wilczyńska, D., & Hozbor, D. (2023). Evaluation of Whole-Cell and Acellular Pertussis Vaccines in the Context of Long-Term Herd Immunity. *Vaccines*, 11(1), 1. <https://doi.org/10.3390/vaccines11010001>
98. Wiley, K. E., Zuo, Y., Macartney, K. K., & McIntyre, P. B. (2013). Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine*, 31(4), 618–625. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.052>
99. Castagnini, L. A., Healy, C. M., Rench, M. A., Wootton, S. H., Munoz, F. M., & Baker, C. J. (2012). Impact of maternal postpartum tetanus and diphtheria toxoids and acellular pertussis immunization on infant pertussis infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 54(1), 78–84. <https://doi.org/10.1093/cid/cir765>

100. Federico Martínón-Torres, Scott A. Halperin, Terry Nolan, Bruce Tapiéro, Kirsten P. Perrett, Ignacio Salamanca de la Cueva, José García-Sicilia, Zbynek Stranak, Otto G. Vanderkooi, Pavel Kosina, Sarka Rumlarova, Miia Virta, Jose M. Merino Arribas, Mariano Miranda-Valdivieso, Begoña Arias Novas, Jan Bozensky, María José Cilleruelo Ortega, Jose Tomas Ramos Amador, Manuel Baca, Esperanza Escribano Palomino, Gian Vincenzo Zuccotti, Jan Janota, Paola Giovanna Marchisio, Lusine Kostanyan, Nadia Meyer, Maria Angeles Ceregido, Brigitte Cheuvart, Sherine O. Kuriyakose, Narcisa Mesaros,

Impact of maternal diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccination on pertussis booster immune responses in toddlers: Follow-up of a randomized trial, *Vaccine*, Volume 39, Issue 11, 2021, Pages 1598-1608, ISSN 0264-410X, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.001>.

101. Munoz, F. M., Bond, N. H., Maccato, M., Pinell, P., Hammill, H. A., Swamy, G. K., Walter, E. B., Jackson, L. A., Englund, J. A., Edwards, M. S., Healy, C. M., Petrie, C. R., Ferreira, J., Goll, J. B., & Baker, C. J. (2014). Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA*, 311(17), 1760–1769. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3633>

102. Cherry J. D. (2015). Tetanus-diphtheria-pertussis immunization in pregnant women and the prevention of pertussis in young infants. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 60(3), 338–340. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu823>

103. Centers for Disease Control and Prevention. 2015. *Tdap for pregnant women: information for providers*. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA. <http://www.cdc.gov/pertussis/pregnant/index.html>.

104. Donegan, K., King, B., & Bryan, P. (2014). Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 349, g4219. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4219>

105. Kharbanda, E. O., Vazquez-Benitez, G., Lipkind, H. S., Klein, N. P., Cheetham, T. C., Naleway, A., Omer, S. B., Hambidge, S. J., Lee, G. M., Jackson, M. L.,

- McCarthy, N. L., DeStefano, F., & Nordin, J. D. (2014). Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA*, 312(18), 1897–1904. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.14825>
106. Morgan, J. L., Baggari, S. R., McIntire, D. D., & Sheffield, J. S. (2015). Pregnancy outcomes after antepartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination. *Obstetrics and gynecology*, 125(6), 1433–1438. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000862>
107. Tiwari, T. S., Baughman, A. L., & Clark, T. A. (2015). First pertussis vaccine dose and prevention of infant mortality. *Pediatrics*, 135(6), 990–999. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2291>
108. Brigitte Cheuvart, Andrea Callegaro, Dominique Rosillon, Nadia Meyer, Adrienne Guignard, Effectiveness of maternal immunisation with a three-component acellular pertussis vaccine at preventing pertussis in infants in the United States: Post-hoc analysis of a case-control study using Bayesian dynamic borrowing, Vaccine, Volume 41, Issue 40, 2023, Pages 5805-5812, ISSN 0264-410X, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.07.057>.
109. American Academy of Pediatrics. 2015. Pertussis (whooping cough), p 608–621. In Kimberlin D, Brady MT, Jackson MA, Long S (ed), *Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 30th ed. American Academy of Pediatrics, Elk Grove Village, IL.
110. Housey, M., Zhang, F., Miller, C., Lyon-Callo, S., McFadden, J., Garcia, E., Potter, R., & Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2014). Vaccination with tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine of pregnant women enrolled in Medicaid--Michigan, 2011-2013. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 63(38), 839–842.
111. Kharbanda, E. O., Vazquez-Benitez, G., Lipkind, H., Naleway, A. L., Klein, N. P., Cheetham, T. C., Hambidge, S. J., Vellozzi, C., & Nordin, J. D. (2014). Receipt of pertussis vaccine during pregnancy across 7 Vaccine Safety Datalink sites. *Preventive medicine*, 67, 316–319. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2014.05.025>

112. Fernández-Cano, M. I., Armadans Gil, L., & Campins Martí, M. (2015). Cost-benefit of the introduction of new strategies for vaccination against pertussis in Spain: cocooning and pregnant vaccination strategies. *Vaccine*, 33(19), 2213–2220. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.03.045>
113. James Cherry, Gail J. Demmler-Harrison, Sheldon L. Kaplan, William J. Steinbach, Peter J Hotez - Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases-Elsevier (2018)
114. Sarah S. Long, Charles G. Prober, Marc Fischer - Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases-Elsevier (2017)
115. Nieves, D. J., & Heininger, U. (2016). Bordetella pertussis. *Microbiology spectrum*, 4(3), 10.1128/microbiolspec.EI10-0008-2015. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.EI10-0008-2015>
116. Yeh, S., & Mink, C. M. (2023). *Pertussis infection in infants and children: Clinical features and diagnosis*. UpToDate. Retrieved April 19, 2025, from <https://www.uptodate.com/contents/pertussis-infection-in-infants-and-children-clinical-features-and-diagnosis>
117. Decker, M. D., & Edwards, K. M. (2021). Pertussis (Whooping Cough). *Journal of Infectious Diseases*, 224, S310–S320. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa469>
118. Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. НК 025:2021. Київ: Міністерство охорони здоров'я України, 2021. URL: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/11/naczionalnyj-klassyfikator-nk-025.pdf>
119. Центр громадського здоров'я України. Охоплення щепленнями // Центр громадського здоров'я України. – 2024. – URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/imunizaciya/okhoplennya-scheplennnyami>
120. Міністерство охорони здоров'я України. Клінічна настанова «Кашлюк» // Уніфіковані клінічні протоколи МОЗ України. – 2023. – URL: <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3432>
121. Greenberg R.S., Daniels S.R., Flanders W.D. та ін. Medical Epidemiology. – 4th ed. – Norwalk, CT: Appleton & Lange, 2004. – 196 p.

122. Біостатистика / за ред. В.Ф. Москаленка. – Київ: Книга плюс, 2009. – 184 с.
123. Sarah A Mbayei, Amanda Faulkner, Christine Miner, Karen Edge, Victor Cruz, Sandra A Peña, Kathy Kudish, Joan Coleman, Eva Pradhan, Stepy Thomas, Stacey Martin, Tami H Skoff, Severe Pertussis Infections in the United States, 2011–2015, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 69, Issue 2, 15 July 2019, Pages 218–226, <https://doi.org/10.1093/cid/ciy889>