



УДК 616.921.8+351.774.7:616-084

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.20.6.2025.1906>

Задорожна В.І.<sup>1</sup> , Винник Н.П.<sup>1</sup> , Сергеева Т.А.<sup>1</sup> , Подаваленко А.П.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

## Сучасні епідеміологічні особливості кашлюку та проблемні питання вакцинопрофілактики цієї інфекції

For citation: *Child`s Health*. 2025;20(6):470-481 doi: 10.22141/2224-0551.20.6.2025.1906

**Резюме. Актуальність.** Для профілактики кашлюку застосовуються вакцини з цільноклітинним та ацелюлярним компонентами. Після пандемії COVID-19 у низці країн спостерігається зростання захворюваності, що свідчить про зниження вакциноконтрольованості. **Мета роботи:** оцінити тенденції епідемічного процесу кашлюку на глобальному та регіональному рівнях і проаналізувати причини зростання захворюваності, зокрема серед вакцинованих осіб. **Матеріали та методи.** Проведено систематичний аналіз публікацій і звітів із використанням баз даних (PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar) та джерел ВООЗ, CDC, ECDC. Вивчено динаміку захворюваності, ефективність вакцинації, ріст випадків серед щеплених, регіональні особливості епідемічного процесу, стан розробок щодо отримання нових вакцин. Для України порівнювали захворюваність за 6 міс. 2024 та 2025 рр. **Результати.** Найвищий приріст захворюваності зафіксовано в Європейському регіоні ВООЗ (53,6 % світових випадків). В Україні після спалаху у 2024 р. (7545 випадків; 18,4 на 100 тис. населення) за 6 міс. 2025 р. зареєстровано 842 випадки, що в 5,8 рази менше. Це свідчить про повернення циклічності інфекції. Офіційні показники в Україні є заниженими через розрахунки на довоєнну кількість населення, що особливо актуально в умовах війни. Гіподіагностика підтверджується серологічними дослідженнями серед здорового населення та пацієнтів із тривалим кашлем. Наявність безсимптомної персистенції *Bordetella pertussis* і гіподіагностика маніфестних форм створюють ризики для немовлят, які ще не були імунізовані. Високий відсоток хворих серед вакцинованих, формування антибіотикорезистентних штамів і зниження тривалості поствакцинального імунітету актуалізують потребу у створенні більш ефективних вакцин із урахуванням антигенної відповідності збудника. **Висновки.** Спостерігається зниження вакциноконтрольованості та зміна епідеміологічних характеристик кашлюку, особливо після пандемії COVID-19. В Україні після піку в 2024 р. відзначається зменшення захворюваності в 2025 р., що вказує на циклічність інфекції. Гіподіагностика та статистичні викривлення залишаються актуальними проблемами. Вакцинальні стратегії різняться між країнами. Тривають розробки нових вакцин з урахуванням еволюційних змін патогена.

**Ключові слова:** кашлюк; епідемічна ситуація; епідемічний процес; вакцинопрофілактика; вакцини проти кашлюку; *Bordetella pertussis*

### Вступ

Ситуація, що склалася з кашлюком у світі після пандемії COVID-19, коли захворюваність почала різко зростати, викликає занепокоєння як у багатьох вчених, так і у практичних лікарів. Питання щодо рівня вакцинокерованості цієї інфекції поставали і раніше, але зараз ця проблема набуває ще більшої актуальності з

необхідністю визначення основних причин зниження її ефективності. Ні перенесений кашлюк, ні вакцинація проти нього, на жаль, не забезпечують довічного захисту від *Bordetella pertussis*.

Незважаючи на достатньо високе охоплення вакцинацією на глобальному рівні ( $\approx 85\%$ ), за розрахунковими даними, захворюваність на цю інфекцію оціню-

© 2025. The Authors. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License, CC BY, which allows others to freely distribute the published article, with the obligatory reference to the authors of original works and original publication in this journal.

Для кореспонденції: Задорожна Вікторія Іванівна, член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, в.о. директора ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», вул. М. Амосова, 5, м. Київ, 03038, Україна; e-mail: viz2010@ukr.net; тел.: +380 (44) 275-37-11

For correspondence: Viktoriia Zadorozhna, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, MD, DSc, PhD, Professor, Acting Director of the State Institution "L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the NAMS of Ukraine", M. Amosova Street, 5, Kyiv, 03038, Ukraine; e-mail: viz2010@ukr.net; phone: +380 (44) 275-37-11

Full list of authors information is available at the end of the article.

ють у  $\approx 24$  млн випадків на рік, а летальність — понад 160 000 випадків серед дітей віком до 5 років [1]. Водночас за відсутності вакцинації у світі в 2001 р. було б понад 1,3 млн смертей, пов'язаних з кашлюком [2, 3].

У Китаї було розраховано витрати, яких потребує кожний клінічний випадок цієї інфекції (розрахунки станом на 2022 р.). Для цього урахували прямі медичні витрати та використання медичних ресурсів. Середня вартість прямих медичних витрат становила \$ 279,33. Проживання в міських районах, ускладнення, госпіталізація та  $\geq 3$  візитів до лікаря збільшували витрати. Отримання 4 доз вакцини від кашлюку впливало на зменшення прямих медичних витрат [4]. Якщо взяти до уваги те, що в Китаї лише за перші 8 міс. 2024 р. було зареєстровано 452 396 випадків кашлюку, зокрема 24 летальні [5], то тягар цієї хвороби як для окремої країни, так і на глобальному рівні є досить суттєвим. А кашлюк продовжує супроводжувати людство, незважаючи на прогнози ВООЗ наприкінці 1990-х років щодо зниження захворюваності в XXI сторіччі до поодиноких випадків.

Сьогодні активно обговорюються причини, що сприяють утраті кашлюком статусу вакцинокерованої інфекції. Декілька факторів можуть пояснити тенденцію до зростання захворюваності на нього, включаючи вдосконалення діагностики, викликаний застосуванням вакцин антигенний дрейф у циркулюючих бактерій, короткочасність захисту у зв'язку з впровадженням ацелюлярних (безклітинних) вакцин проти кашлюку (aP) та неспроможність сучасних вакцин запобігти інфікуванню *Bordetella pertussis* і її подальшій передачі, але більшість компенсаторних адаптацій збудника ще належить визначити [1].

**Мета роботи:** оцінити тенденції епідемічного процесу кашлюку на глобальному та регіональному рівнях та проаналізувати причини зростання захворюваності, зокрема і серед вакцинованих, на тлі багаторічної вакцинопрофілактики.

## Матеріали та методи

Було застосовано метод систематичного аналізу наукової літератури та епідеміологічних звітів. Інформаційний пошук здійснювався в базах даних PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, а також на офіційних вебресурсах Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), CDC (Centers for Disease Control and Prevention) та ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). У добір включалися публікації, що висвітлювали: динаміку захворюваності на кашлюк за останні 10 років; аналіз ефективності вакцинопрофілактики; випадки зростання захворюваності серед вакцинованих осіб; регіональні особливості перебігу епідемічного процесу. Також було проаналізовано стан розробок щодо отримання нових вакцин проти кашлюку. Було відібрано та проаналізовано 57 джерел, опублікованих у період з 1996 до 2025 року. Застосовано методи критичного аналізу джерел, порівняльного аналізу епідеміологічних показників, синтезу інформації для узагальнення причин зростання захворюваності, включно з імовірними імунологічними та епідеміологічними чинниками.

Епідемічну ситуацію з кашлюку в Україні порівнювали за 6 міс. 2024 та 2025 рр. за матеріалами Форми звітності № 1 «Звіт про окремі інфекції та паразитарні захворювання» ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України».

## Збудники кашлюку

Збудником кашлюку є бактерія *B. pertussis*, яка була вперше виділена в чистій культурі в 1906 р. Bordet і Gengou. У 1919 р. Bordet був удостоєний Нобелівської премії з фізіології та медицини за свою роботу, пов'язану з антимікробною імунологією, яка включала широке вивчення *B. pertussis* в етіології кашлюку. Основними факторами вірулентності *B. pertussis* є кашлюковий токсин (ptx), токсин аденілатциклази, ниткоподібний гемаглютинін (FHA) і гемолізін. Аглютиногени та інші білки зовнішньої мембрани мають антигенні властивості [6].

Цей мікроорганізм історично описувався як нерухливий, однак недавно було показано, що *B. pertussis* може бути рухомою та мати джгутикові структури. *B. pertussis* містить весь генетичний матеріал, необхідний для синтезу та функціонування джгутиків. За допомогою методів транскриптомного аналізу було показано, що ці джгутикові гени диференційовано регулюються в різних умовах росту бактерії. Як лабораторно адаптовані штами, так і клінічні ізоляти можуть бути рухливими, а на поверхні бактерій виявили джгутикоподібні структури. Це відкриття викликає багато запитань, зокрема стосовно механізмів регуляції експресії генів і білків джгутиків, а також ролі джгутиків як для реалізації механізму передачі *B. pertussis*, так і для розвитку інфекційного процесу [7].

Водночас клінічні симптоми кашлюку можуть викликати й інші види *Bordetella*, такі як *Bordetella parapertussis* та *Bordetella holmesii*. Також схожі симптоми можуть спостерігатися при інфікуванні *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, людським бокавірусом та риновірусом, але набагато рідше, ніж *B. pertussis*, що потребує диференційної діагностики. Як показали дослідження, проведені в Японії, за результатами полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) із 355 випадків, клінічно діагностованих як кашлюк, 94 (26 %) були позитивними на *B. pertussis*, 4 (1,1 %) — на *B. parapertussis* та 2 (0,6 %) — на *M. pneumoniae*; *B. holmesii* виявлено не було [8]. На сьогодні є повідомлення, в яких наголошується на зростанні ролі *B. parapertussis* у захворюваності та необхідності розвитку вакцинопрофілактики інфекцій, викликаних обома збудниками [9].

*Bordetella bronchiseptica*, *B. holmesii* можуть інфікувати широкий спектр ссавців, включно з людьми, *B. pertussis* є специфічним патогеном людини.

## Вакцини та стратегії вакцинації проти кашлюку

На сьогодні у світі широко використовують 2 види вакцин проти кашлюку — із цільноклітинним (wP) або ацелюлярним (aP) компонентами. Вакцини wP складаються з цілого інактивованого мікроорганізму, а aP містять окремі очищені бактеріальні білки. При

імунізації wP спостерігалися значні місцеві реакції та був ризик неврологічних симптомів (наприклад, судом та гіпотонічні гіпореактивні епізоди), тоді як для aP кількість цих небажаних явищ була значно меншою. Тому в більшості країн з високим рівнем доходу наприкінці 1990-х — на початку XXI століття почали використовувати вакцини aP для всіх вікових груп. Вакцини wP, як і раніше, широко використовуються у країнах з низьким і середнім рівнем доходу [10], зокрема і в Україні. Здавалося б, використання вакцин aP дозволило значно розширити вікові межі реципієнтів, що теоретично повинно було б підвищити ефективність вакцинації.

Вакцини aP містять один або декілька з таких очищених антигенів: ptx, FHA, пертактин (prn) та фімбрії типів 2 та 3 (fim2 та fim3). Вони відрізняються не лише за кількістю антигенів (тобто 1 (ptx), 2 (ptx та FHA), 3 (ptx, FHA та prn), 5 (ptx, FHA, prn та fim2 і fim3) компонентів) та їх концентрацією, але й за виробничими штамами бактерій, методами очищення та детоксикації (глутаральдегід, формальдегід, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> тощо), ад'ювантами та консервантами (тіомерсал, феноксиетанол). Захисну роль кожного з aP-антигенів досі вірогідно не встановлено [3].

ВООЗ зазначає, що ліцензовані вакцини aP та wP мають однакову початкову ефективність у запобіганні захворюванням у перший рік життя, але спостерігається швидше ослаблення імунітету і, можливо, менший вплив на передачу збудника при aP порівняно з wP-вакцинами [11].

Дискусії щодо недоліків та переваг кожної з них тривають багато років. Особливо наголошується на тому, що вакцини проти кашлюку показали себе дуже ефективними в боротьбі з епідеміями цієї інфекції, але неефективними в контролі циркуляції збудника серед дітей старшого віку та дорослих, не запобігаючи виникненню майбутніх спалахів [12]. Втрата післявакцинального імунітету, яку багато дослідників вважає більш швидкою в осіб, щеплених вакцинами aP, і еволюція патогену в бік гено/фенотипів, що легше уникають післявакцинального імунітету, розглядаються як основні причини зростання захворюваності [13].

Згідно з рекомендаціями ВООЗ вакцину проти дифтерії, правця та кашлюку (DTP) застосовують для імунізації таких груп населення (табл. 1).

Вакцинний кашлюковий компонент зазвичай вводиться в поєднанні з дифтерійним та правцевим анатоксинами, але зараз існують комбіновані вакцини з

**Таблиця 1. Узагальнена інформація щодо вакцинації різних категорій населення згідно з рекомендаціями ВООЗ (адаптовано за [11])**

Категорія населення	Вакцинація/ревакцинація	Вік/інтервали між щепленнями	Примітка
Діти	Первинна вакцинація з 3 доз	Із 6 тижнів життя із інтервалом не менше ніж 4 тижні, 3-тю дозу слід завершити до 6 міс., якщо це можливо	Якщо або початок, або завершення первинної вакцинації було відкладено, відсутні дози слід вводити при першій нагоді з інтервалом не менше ніж 4 тижні між дозами
	Ревакцинація	Зазвичай у віці 12–23 міс. Для дітей молодше 7 років можна використовувати комбінації DTwP або DTapP. Для вакцинації осіб віком ≥ 7 років слід використовувати лише вакцини, що містять aP	Бустерна доза проти кашлюку рекомендована дітям віком 1–6 років, бажано протягом 2-го року життя (≥ 6 міс. після останньої дози первинної вакцинації). Такий графік має забезпечити захист протягом щонайменше 6 років для країн, які використовують вакцину wP. Для країн, які використовують вакцину aP, захист може значно знизитися до 6 років життя
	3 порушення графіка вакцинації	Якщо курс вакцинації було перервано, його необхідно відновити без повторення попередніх доз. Діти віком від 1 до < 7 років, які раніше не були вакциновані, мають отримати 3 дози вакцини за календарем 0, 1, 6 міс. Необхідно ввести 2 наступні ревакцинуючі дози з використанням комбінованих вакцин проти дифтерії та правця або Tdap з інтервалом не менше 1 року між дозами	
Вагітні		1 доза Tdap (у 2-му або 3-му триместрі і бажано не менше ніж за 15 днів до закінчення вагітності)	Національні програми можуть розглядати вакцинацію вагітних як стратегію, додаткову до планової первинної вакцинації немовлят у країнах або умовах високої або зростаючої дитячої захворюваності/смертності від кашлюку

більш широким спектром компонентів, зокрема для дітей. Вони можуть також включати антигени проти *Haemophilus influenzae* типу b, гепатиту В, інактивовану поліомієлітну вакцину. Для ревакцинації також використовують вакцини, що містять зменшені дози дифтерійного і правцевого анатоксинів. Вакцини аР ліцензовані для використання з 6-тижневого віку дитини. Рекомендовано 3 дози для первинної вакцинації з інтервалом не менше 4 тижнів між дозами, а також 1 або 2 ревакцинації. Однак існують значні відмінності у схемах у різних країнах. Можливе використання для первинного курсу 2 щеплень із наступною ревакцинацією.

**Тенденції захворюваності на кашлюк**

На прикладі США можна простежити, як змінювалася ситуація з кашлюком із впровадженням вакцинації та до сьогодні. У ХХ столітті кашлюк був однією з найпоширеніших дитячих хвороб і основною причиною дитячої смертності в США. У 1940-х роках відзначено понад 200 000 випадків цієї інфекції щорічно. Широке використання вакцини почалося з впровадженням комбінованої вакцини DTwP у 1948 р. Відтоді кількість щорічних випадків зменшилася на понад 90 % порівняно з епохою до вакцинації [14]. Але надалі зниження захворюваності почало заважати успіху вакцинації, оскільки побоювання рідких, але серйозних побічних ефектів wP-вакцини почали переважати побоювання щодо самої хвороби [15]. У допандемічний період (2010–2019 рр.) на тлі використання вакцини аР щорічна кількість випадків кашлюку дорівнювала 15 609–32 971. Після зниження захворюваності у 2020–2022 рр. до 2116–6124 випадків на рік у 2023 та

2024 рр. відбулося її зростання до 7063 та 35 435 випадків відповідно. Частка госпіталізованих у 2024 р. становила 4,9 %, при цьому для дітей < 6 міс. та 6–11 міс. цей показник сягав відповідно 33,4 та 11,2 %. 10 пацієнтів померло, зокрема 6 — віком < 6 міс. Серед дітей віком до 6 років із відомим вакцинальним статусом (2945 дітей) щепленими були 80,6 %: 1–2 дози мали 12,9 %, 3 і більше — 67,7 % [16, 17], що свідчить про недостатню епідеміологічну ефективність вакцинації.

Якщо простежити динаміку зареєстрованої захворюваності на кашлюк у світі протягом 1980–2023 рр., то після вираженого її зниження протягом 1980-х років, достатньо стабільного рівня у 1992–2019 рр. із періодичними коливаннями за регіонами різкий спад спостерігався під час пандемії COVID-19 (2020–2022 рр.) [18]. Із 2023 р. захворюваність почала зростати, повертаючись до допандемічних показників, а в Європейському регіоні значно перевищила попередні рівні та виявилася найвищою у світі (87 558 випадків, 53,6 % від загальної кількості зареєстрованих випадків у світі) (табл. 2). На 19 квітня 2025 р. тільки у США зареєстровано вже 8485 випадків кашлюку [19].

З іншого боку, треба зазначити, що для кашлюку характерна значна гіподіагностика, тому наведена динаміка показує лише тенденцію захворюваності на нього. Згідно з оціночними розрахунками ВООЗ у 2014 р. у світі було 24,1 млн випадків кашлюку та 160 700 смертей серед дітей молодше 5 років [21], що вже є вражаючими цифрами на тлі вакцинопрофілактики. І якщо раніше вважалося, що поширеність кашлюку зазвичай найвища серед маленьких дітей у країнах, де рівень вакцинації низький, переважно в країнах із низьким

**Таблиця 2. Кількість випадків захворювання на кашлюк у світі, 2010–2023 рр. [20]**

Роки	Регіони ВООЗ						Загалом
	AFRO	EMRO	EURO	AMRO/PAHO	SEARO	WPRO	
2010	4929	6286	28 212	31 504	42 826	47 477	161 234
2011	5816	8514	34 436	29 719	42 867	52 089	173 441
2012	16 839	14 540	57 539	72 328	45 847	43 237	250 330
2013	9930	8751	38 263	54 873	37 602	22 690	172 109
2014	10 098	2224	53 213	46 865	54 953	19 085	186 438
2015	7565	1358	50 591	32 116	29 813	34 622	156 065
2016	1435	1493	69 937	28 132	43 141	30 486	174 624
2017	7082	2012	63 129	29 207	33 976	27 624	163 030
2018	14 001	3528	57 219	23 638	17 532	53 322	169 240
2019	4121	2021	60 402	7761	12 057	63 483	149 845
2020	2 266	665	21 903	20 496	12 712	11 563	69 605
2021	3326	5695	2939	6709	593	11 140	30 402
2022	4643	1449	6345	3284	9614	38 978	64 313
2023	5207	4089	87 558	7183	12 108	47 243	163 388

**Примітки:** AFRO — Африканський регіон (African Region); AMRO/PAHO — Американський регіон/Панамериканська організація охорони здоров'я (Americas Region/Pan American Health Organization); EMRO — Східно-Середземноморський регіон (Eastern Mediterranean Region); EURO — Європейський регіон (European Region); SEARO — Південно-Східноазійський регіон (South-East Asia Region); WPRO — Західно-Тихоокеанський регіон (Western Pacific Region).

рівнем доходу, то зараз дані епідагляду показують, що кількість його випадків зростає і в інших регіонах світу [22]. Після кількох років обмеженої циркуляції збудника кашлюку у країнах Європейського Союзу/Європейської економічної зони, особливо під час пандемії COVID-19, у 2023 р. було зареєстровано понад 25 000 випадків цієї інфекції, а з січня до березня 2024 р. — уже понад 32 000. Подібні цифри мали місце у 2016 (41 026) та 2019 рр. (34 468). Треба підкреслити, що така захворюваність реєструється при охопленні вакцинацією в 2018–2022 рр. на рівні 89,7–93,1 % [23].

За результатами досліджень, проведених в Англії та Франції, показано, що за рахунок впливу запобіжних заходів щодо запобігання COVID-19 відбулося значне зменшення амбулаторних та госпіталізованих випадків кашлюку [24, 25]. Підкреслюється, що діагностика кашлюку є заниженою, оскільки він, як правило, перебігає менш тяжко у підлітків та дорослих, у яких з віком відбувається зниження рівнів специфічного імунітету.

Протягом останнього десятиліття зареєстрована захворюваність значно варіювалася між європейськими країнами, що, ймовірно, пов'язано з відмінностями в системах нагляду, діагностичних методах та правилах звітності. Хоча захворюваність та смертність, пов'язані з кашлюком, є найвищими серед немовлят, є докази того, що дорослі віком > 50 років також мають підвищений ризик розвитку захворювання [26].

У 2023 р. кількість підтверджених випадків в Англії досягла 858, в Уельсі — 163, у Шотландії — 73. Серед лабораторно підтверджених випадків в Англії у січні 2024 р. більшість випадків (287) була у людей віком 15 років і старше, а 161 випадок — у дітей віком 10–14 років, 22 — у дітей віком до 3 міс. Протягом 1 січня — 17 березня 2024 р. в Англії та Уельсі було зареєстровано 4294 випадки кашлюку, що дозволило припустити, що цей рік стане піковим щодо цієї інфекції. Така ситуація розгорнулася на тлі достатньо високих показників охоплення 3 дозами 6-компонентної вакцини з аР (в Англії — 93 %, Уельсі — 95 %, Шотландії — 97 %) та вакцинації 58 та 70 % вагітних відповідно в Англії та Уельсі [27]. У Франції рівень захворюваності у 2024 р. оцінено як 244 випадки на 100 000 населення. Серед пацієнтів, вакцинованих принаймні 3 дозами, 7 % вакцинувалися менше 5 років тому. Середній вік пацієнтів становив 13 років, найбільш ураженою групою були діти віком від 1 до 6 років [25]. З квітня 2024 р. епідемія кашлюку триває у Фінляндії, і станом на кінець жовтня того року було зареєстровано 2215 випадків, серед яких 30,1 % (n = 667) становили діти віком 10–14 років [28].

В Іспанії, де DTaP використовують із 2000 р., до пандемії 75 % лабораторно підтверджених випадків кашлюку припадали на вікову групу 0–14 років, причому найбільш ураженими в порядку зменшення були діти віком до 1 року, далі 5–9, 1–4 і 10–14 років. Однак у 2023 р. на національному рівні та в 2024 р. під час спалаху у м. Вальядоліду групою найбільшого ризику стали діти 10–14 років, а діти віком до 1 року та від 1 до 4 років серед захворілих становили меншість. Також групами ризику були особи віком 5–9, 15–49 років. Автори підкреслюють важливість перегляду стратегій вакци-

нації та розглядають можливість введення додаткової бустерної дози для адаптації до поточної епідемічної ситуації [29].

В Україні зараз застосовується wP-вакцина, хоча щеплення aP-вакциною можуть бути проведені за кошти батьків. Згідно з нашим прогнозом, розробленим ще на початку 2020 р. (до пандемії і до війни), захворюваність на кашлюк до 2023 р. могла зрости до 7,06 на 100 000 населення на тлі рівня охоплення вакцинацією, що спостерігався на той час. Насправді на тлі пандемії COVID-19 (у 2021 р.) та військової агресії (2022 р.) захворюваність знизилася до найменших показників за останні 40 років і становила відповідно 0,22 та 0,08 на 100 000 населення. У 2023 р. вона перевищила рівень попереднього року в 21,5 раза, досягнувши показника 1,72 на 100 000, а в 2024 р. уже була в 10,7 раза вищою, ніж у 2023 р. (18,4 на 100 000, 7545 випадків), і навіть вищою, ніж у 1972 р. Головною групою ризику були діти 1-го року життя та віком 1–4 роки, які повинні бути захищені 4 дозами вакцини згідно з Календарем профілактичних щеплень (відповідно 362,15 та 114,13 на 100 000 дітей відповідного віку). У вікових групах 5–9, 10–14 та 15–17 років захворюваність була також високою (відповідно 81,83; 89,09 та 52,25 на 100 000 дітей). Ситуація, що склалася, потребує впровадження ревакцинації aP-вакциною дітей у 6 років життя [30, 31]. Насправді наведені інтенсивні показники захворюваності останніх років є заниженими у зв'язку з міграцією та зменшенням кількості населення у країні під час широкомасштабної агресії. Водночас розрахунки продовжують проводитися на ту кількість населення, яка була в Україні на 01.01.2022 р. За 6 міс. 2025 р. в Україні, за офіційними даними, зареєстровано 842 випадки кашлюку, що в 5,8 раза менше, ніж за такий самий період 2024 р. Таким чином, після високого епідемічного підйому відбувається природне зниження захворюваності на тлі попереднього проепідемічування та відповідно підвищення популяційного імунітету. Зазначене є свідченням повернення для цієї інфекції такої епідеміологічної особливості, як виражена циклічність.

Зростання кількості випадків кашлюку, зокрема і летальних, спостерігається і в Китаї. При ретроспективному аналізі 21 107 випадків у цій країні, зареєстрованих у 2016–2022 рр., показано, що більшість пацієнтів була віком до 1 року (66,43 %). При цьому пацієнти цієї вікової групи серед госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії становили 86,95 %. 77,85 % із них були невакциновані або не повністю вакциновані [5]. Водночас охоплення вакциною DTaP у 2009–2022 рр. було вище 98 %. Автори підкреслюють, що якби ослаблення імунітету за рахунок використання aP-вакцини було єдиною причиною, логічно було б спостерігати більше випадків серед підлітків. До пандемії COVID-19 на підставі серологічних та клінічних спостережень припускали, що зареєстровані показники кашлюку в Китаї були суттєво занижені. Серологічне дослідження показало, що насправді орієнтовний рівень інфікування на основі серопревалентності серед осіб старше 15 років був у 25 625 разів вищим,

ніж зареєстрована захворюваність. Іншим важливим епідеміологічним фактором є очевидний сплеск зареєстрованих випадків перед пандемією COVID-19 (30 027 випадків у 2019 р.), що досягнув рівнів, які не спостерігалися з кінця 1980-х років [32, 33]. У Кучжоу (Китай), де поступово перейшли від вакцини DTwP до DTaP, досягнувши рівня охоплення 99 %, у 2024 р. (січень — квітень) спостерігалось значне зростання випадків кашлюку (80 на 100 000 населення) переважно серед дітей віком до 9 років з акцентом на вікову групу 5–9 років. Ситуацію у місті визнано критичною. Анамнез був відомий для 86,68 % захворілих. Серед них 89,32 % мали 4 щеплення; 5,25 % — 3; 2,03 % — 2; 3,39 % — 1 щеплення. При цьому ризик маніфестації кашлюку був у 2,87 і 1,42 раза вищим відповідно для первинного та повного курсу імунізації для тих, хто отримав самооплачувані вакцини (4- та 5-компонентні), порівняно з тими, хто вакцинувався безкоштовно [34]. Останній факт привертає особливу увагу та потребує додаткового аналізу.

Зазначається, що в Індії донедавна кашлюк не вважався серйозною проблемою охорони здоров'я завдяки імунізації немовлят. Хоча у 2014 та 2015 рр. кількість зареєстрованих випадків становила відповідно 30 732 та 31 482. Однак на Індію припадає значна частка випадків кашлюку у світі (близько 26 %). Це зумовлено зниженням імунітету, низьким охопленням ревакцинацією та поширенням штамів ptxP3, що ухиляються від післявакцинальної імунної відповіді. Формування резистентності до макролідів ще більше ускладнює ситуацію, оскільки селективний тиск впливає на генетичні зміни *B. pertussis*. Наголошується на тому, що кількість випадків кашлюку в цій країні недооцінюється через безліч факторів, як-от залежність від пасивного епідагляду та складність діагностики. Підкреслюється гостра необхідність у ревакцинації підлітків та дорослих для вирішення проблеми зниження імунітету та еволюції штамів [35–37].

За даними іранських дослідників, серед пацієнтів, що мали кашель понад 2 тижні (110 осіб), у 6,4 % серологічно було підтверджено кашлюк. Автори звертають увагу на поширеність кашлюку в осіб, які мають постійний кашель, без класичних симптомів цієї інфекції [38].

У Тихоокеанському регіоні також спостерігається тенденція до зростання активності кашлюку, зокрема в Австралії (штат Вікторія — діти 10–12 років), Новому Південному Уельсі (5–14 років), Новій Зеландії (діти 5–14 років), Французькій Полінезії (діти до 2 років), Новій Каледонії та на Гавайських островах [39].

Таким чином, незважаючи на багаторічну вакцинопрофілактику кашлюку і суттєве зниження захворюваності порівняно з довакцинальним періодом, говорити про достатній контроль над цією інфекцією поки що не можна. Має місце тенденція інтенсифікації його епідемічного процесу на тлі вакцинопрофілактики як в окремих країнах, так і в деяких регіонах світу. Така тенденція спостерігається незалежно від виду використовуваних вакцин, хоча більш виражено — при застосуванні aP-вакцин. І хоча певний час кашлюк вважали

вакцинокерованою інфекцією, зараз краще оцінювати його вакцинопрофілактику як таку, що запобігає смертності. На сучасну епідеміологічну характеристику кашлюку виражено вплинула пандемія COVID-19, під час якої циркуляція *B. pertussis* різко знизилася, що призвело до зниження природного проепідемічування населення, а в подальшому — до інтенсифікації циркуляції збудника з різким зростанням захворюваності на кашлюк у світі незалежно від виду використовуваних вакцин. Зазначене вказує на необхідність подальших досліджень як у напрямку підвищення ефективності вакцинопрофілактики, так і моніторингу еволюційних змін збудника цієї інфекції, зокрема відповідності протективних антигенів циркулюючих *B. pertussis* і використовуваних вакцинних штамів.

### **Безсимптомна персистенція *B. pertussis***

На окреме обговорення заслугоує існування безсимптомної передачі *B. pertussis*, яка спостерігається на тлі вакцинопрофілактики. Філодинамічний аналіз послідовностей збудника показав більше генетичне різноманіття в загальній популяції бактерій, ніж можна було б припустити, виходячи зі спостережуваної кількості випадків інфекцій, що є закономірністю, яка очікується за наявності безсимптомної передачі. Безсимптомні випадки можуть впливати на оцінку ефективності вакцинації за результатами відсутності захворюваності протягом певного часу. За таких умов вакцинація осіб, що перебувають у тісному контакті з немовлятами, які ще за віком не були імунізовані, може бути неефективною. Це явище необхідно урахувати під час розробки подальшої стратегії вакцинації [40]. Зазначене свідчить, з одного боку, про те, що саме вакцинація запобігає маніфестним проявам хвороби при інфікуванні вакцинованих та подальшому проепідемічуванню на популяційному рівні, з іншого боку, що циркуляція збудника супроводжується прискоренням його еволюційних змін, зокрема за рахунок «прагнення» уникнути післявакцинальної імунної відповіді, та формуванням *B. pertussis* уже з такими біологічними властивостями, які здатні викликати клінічні прояви, зокрема і тяжкі, в осіб на тлі зниження рівнів специфічного імунітету. Крім того, при безсимптомній персистенції *B. pertussis* саме такі особи залишаються джерелом збудника інфекції, підтримуючи епідемічний процес під час спорадичної захворюваності та сприяючи його інтенсифікації під час циклічних підйомів.

Виявлення безсимптомних осіб є складним завданням, але воно має вирішальне значення для розуміння інтенсивності циркуляції *B. pertussis* та визначення ризиків подальшої тенденції епідемічного процесу. Для таких ситуацій золотим стандартом тривалий час залишалося культивування бактерій з носоглоткових проб, однак воно менш чутливе та потребує більше часу порівняно з молекулярною діагностикою. Водночас ефективність ПЛР може зменшуватися за рахунок обмеженого терміну колонізації збудником верхніх дихальних шляхів при безсимптомних формах інфекції. Для таких випадків також застосовують серологічні методи. Титри IgG до ptx у сироватці крові вище

100 МО/мл є маркером нещодавнього інфікування за умови введення вакцини принаймні за 1 рік до забору сироватки [41].

Також, говорячи про безсимптомні форми кашлюку, треба пам'ятати про значну частку недіагностованих клінічних випадків, що також інтенсивно впливає на подальшу еволюцію збудника, сприяючи зростанню його генетичного розмаїття.

### **Характеристика стану імунітету проти кашлюку в деяких країнах**

Як природний, так і післявакцинальний імунітет проти кашлюку не є позитивним, тому людина протягом життя може хворіти на цю інфекцію декілька разів [10]. Незважаючи на багаторічні дослідження імунітету проти кашлюку, ця проблема продовжує вивчатися. Зазначають, що оптимальний захист від *B. pertussis*, імовірно, є багатофакторним, із залученням як гуморальних, так і клітинних реакцій. Природна інфекція та вакцинація wP викликають реакції з переважанням Т-клітин-хелперів (Th) — Th1 та Th17, а aP-вакцини — із вираженим переважанням Th2. Припускають, що в той час, як антитіла забезпечують захист від захворювання, для звільнення від бактерій та тривалого захисту необхідні імунні реакції, опосередковані Th1 та Th17 [42]. На відміну від вакцинації, природна інфекція у людей та експериментальні інфекції у тварин викликають сильні секреторні реакції IgA у носоглотці та легенях. Показано, що секреторний IgA може відігравати важливу роль у контролі кашлюку. В експерименті на мишах інфікування *B. pertussis* супроводжувалося індукцією Т-клітин пам'яті (T<sub>h</sub>m), які також можуть сприяти захисту від колонізації збудником [43]. За допомогою 4 рекомбінантних антитіл оцінено захисну роль антитіл до rpn у патогенезі інфекції. Репрезентативні антитіла, що зв'язують кожен епітоп, захищали мишей від експериментального зараження *B. pertussis*. Суміш антитіл з кожної групи епітопів захищала мишей від летальної дози *B. pertussis* та значно знижувала рівні колонізації легень після сублетального зараження. Кожне антитіло знижувало рівень колонізації легень *B. pertussis* у 100 разів при індивідуальному введенні. Таким чином, антитіла, що зв'язують кілька епітопів rpn, захищають організм від колонізації збудником [44].

Післявакцинальний імунітет знижується протягом 4–12 років, тому вакциновані діти та дорослі можуть періодично інфікуватися. У деяких країнах, наприклад у США та Великобританії, вакцинація проти дифтерії, правця та кашлюку рекомендована та/або впроваджується для дорослих, включаючи підлітків і вагітних жінок. Згідно з результатами дослідження, в Японії частка осіб із IgG до rtx становила 90 % серед вікової групи 6–11 міс. Цей рівень знижувався з віком, досягнувши 30 % у віці 5–6 років. Однак надалі зі збільшенням віку він зростав, що свідчило про подальше природне інфікування цих дітей [8].

У Франції на підставі розробленої моделі було оцінено ефективність зміни графіка Календаря щеплень із 3 первинних доз aP-вакцини у віці 2, 3 та 4 міс. та

1-ї ревакцинації у 16–18 міс. на 2 первинні дози у віці 2 і 4 міс. та 1-шу ревакцинацію в 11 міс. Показано швидше зниження імунітету після вакцинації за новим графіком. Через 3 роки після вакцинації ризик розвитку кашлюку був у 1,7 раза вищим для дітей, вакцинованих за новим графіком, порівняно з попереднім. Середньогометричні концентрації (СГК) IgG-антитіл до rtx були на 50 і 43 % нижчими у дітей віком 2 та 3 роки відповідно, вакцинованих за новим графіком. За даними авторів, короткотривалий захист при використанні нового графіка супроводжувався зростанням випадків кашлюку у дітей віком від 2 до 5 років [45].

Дослідження, проведені у Китаї серед дітей віком 6–< 18 років, показали наявність позитивного рівня антитіл IgG проти rtx (> 62,5 МО/мл, що характеризував недавно перенесену інфекцію) у 4,9 % дітей шкільного віку. У дітей віком 6–< 8; 8–< 10; 10–< 12; 12–< 14 та 14–< 18 років цей показник становив 3,3; 3,8; 4,0; 3,3 та 10,8 % відповідно. Автори підкреслюють, що їхні дані свідчать про наявну циркуляцію збудника кашлюку та достатню поширеність цієї інфекції серед підлітків із потенційними нерозпізнаними локалізованими або шкільними спалахами [32]. Хоча, можливо, значна частка інфікованих могла не мати виражених симптомів хвороби. У відповідь на погіршення епідемічної ситуації в Китаї національний консультативний комітет з імунізації в 2019 р. подав пропозицію щодо зміни графіка імунізації проти кашлюку, а саме замінити схему введення вакцини у віці 3, 4, 5 міс. і 18–24 міс. на 2, 4, 6 і 18–24 міс. та додати 5-ту дозу у віці 4–6 років [46]. Доцільність такої пропозиції підтверджується і серологічними дослідженнями, проведеними серед дітей, із визначення IgG проти rtx. У віковій групі 0–6 років їх СГК становила 5,99 МО/мл при показнику серопозитивності ≥ 40 МО/мл та недавньому інфікуванні ≥ 100 МО/мл. СГК збільшувалася при первинній вакцинації (4–6 міс.) та ревакцинації (18–23 міс.) і потім безперервно знижувалася до найнижчого рівня у віці 6 років (3,72 МО/мл). СГК була помітно вищою в тих, хто був вакцинований комбінованою вакциною іноземного виробництва порівняно з китайською DTP. В осіб старше 6 років СГК становила 5,67 МО/мл, рівень серопозитивності — лише 6,7 %, а рівень недавнього інфікування — 1,2 %. Рівень серопозитивності збільшувався з 6 років і досягнув піку в 9 років (10,3 %) [47].

Визначення рівня IgG проти rtx у дітей у Таїланді, що народилися від матерів, вакцинованих під час вагітності, та отримали вакцину в 2, 4 та 6 міс., показало, що специфічні IgG були ≥ 10 МО/мл (порогове захисне значення) у віці 5 та 7 міс., але знизилися менше 10 МО/мл у віці 13 міс. СГК IgG проти FNA та середні геометричні титри нейтралізуючих антитіл проти rtx також були нижчими за 10 МО/мл у віці 13 міс. [48]. Таким чином, незважаючи на щеплення вагітних вакциною aP та вакцинацію народжених ними дітей 3 дозами цільноклітинної вакцини, на початку 2-го року життя діти залишаються незахищеними від кашлюку.

### Питання розробки нових вакцин проти кашлюку

Ураховуючи той факт, що на даний час кашлюк втрачає вакциноконтрольованість, незважаючи навіть на високі рівні охоплення щепленнями в окремих країнах, постає питання про те, що для ефективної його профілактики потрібні нові вакцини, які б одночасно захищали від захворювання і запобігали передачі *B. pertussis*. Розглядається кілька підходів, зокрема альтернативні шляхи введення, як-от назальна імунізація, удосконалення вакцин аР шляхом додавання більшої кількості антигенів і ад'ювантів, що стимулюють Т-клітини, і розробка нових вакцин, наприклад живих атенуйованих. Серед них лише жива атенуйована вакцина поки була оцінена на безпеку та імуногенність на доклінічних моделях і перебуває на стадії подальшого вивчення. Перш ніж будь-яку з цих вакцин можна буде використовувати у дітей, необхідна широка оцінка безпеки та імуногенності на доклінічних неонатальних моделях і в ретельно розроблених клінічних випробуваннях [49].

Ми зупинимося лише на останніх повідомленнях, що стосуються цієї проблеми. Одним із варіантів є удосконалення вакцин wP за рахунок зниження їх реактогенності шляхом генетичної модифікації штамів *B. pertussis*, які продукують *fim2* і *fim3*. У геноми вакцинних штамів були введені мутації для зниження сигнальної активності toll-подібного рецептора (TLR) TLR4 ліпиду А ліпоолігосахариду *B. pertussis*, усунення ферментативної (імуносупресивної) активності *ptx* та дермонекротичного токсину. Експериментальні вакцини wP з ад'ювантом із галунів, отримані з таких тричі модифікованих бактерій, показали знижену пірогенність у кролів та знижену системну токсичність у мишей, забезпечуючи при цьому захист від кашлюку, як і немодифікована вакцина wP [50].

Що стосується перспективи живих назальних вакцин, то тут ураховується той факт, що, на відміну від вакцинації, природна інфекція у людей та експериментальні інфекції у тварин викликають сильні секреторні реакції IgA у носоглотці та легенях. Секреторний IgA може відігравати важливу роль у контролі кашлюку. Крім того, дослідження на моделях мишей показали, що природна інфекція, на відміну від імунізації сучасними аР, індукує резидентні T<sub>H</sub>1, які також можуть сприяти захисту від колонізації *B. pertussis*. Оскільки ці резидентні T<sub>H</sub>1 є довгоживучими, передбачається, що вакцини, які можуть їх індукувати, повинні забезпечувати тривалий імунітет [43].

Обговорюються варіанти різних видів вакцин, зокрема й рекомбінантних [48]. У рандомізованому контрольованому дослідженні при вакцинації підлітків новою рекомбінантною аР-вакциною, що включає рекомбінантний *ptx* та ФНА, порівняно з ліцензованою аР-вакциною, що містить хімічно детоксифікований *ptx*, спостерігалися вищі титри антитіл та більша кількість специфічних В-клітин пам'яті. Однак автори наголошують, що, незважаючи на таку високу ефективність, можливо, вакцину доведеться вводити повторно, раніше та/або з новими ад'ювантами, щоб досягти оптимальних результатів [51].

Деякі вакцин-кандидатів знаходяться на стадії доклінічної розробки, а деякі нещодавно завершили випробування фази I/фази II. Везикули зовнішньої мембрани *B. pertussis* є безпечними та ефективними для запобігання колонізації бактеріями легень, що показано в експерименті на імунізованих мишах. Вакцина на цій основі захищала мишей від легеневої інфекції, викликаній циркулюючим ізолятом із дефіцитом *prn*. Така вакцина-кандидат на основі цих везикул є перспективною щодо подолання основних недоліків теперішніх аР-вакцин. Також як передову розробку розглядають живу атенуйовану вакцину BPZE1, яка успішно пройшла перше клінічне випробування на людях [13, 52, 53]. Було розроблено нову комбінацію ад'ювантів, що включають агоніст внутрішньоклітинного рецептора генів інтерферону (STING) LP1569 та агоніст TLR2 із *B. pertussis*, який синергічно індукує продукування IFN- $\beta$ , IL-12 та IL-23, а також дозрівання дендритних клітин. Парентеральна імунізація мишей експериментальною аР-вакциною, що містила комбінацію таких ад'ювантів, стимулювала відповіді Th1 і Th17 та забезпечувала захист від інфікування легень *B. pertussis*. Інтраназальна імунізація тією ж вакциною викликала потужні відповіді Th17, специфічні для *B. pertussis*, та T<sub>H</sub>1, що секретують IL-17, і забезпечила високий рівень захисту від назальної колонізації, а також легеневої інфекції, який зберігався щонайменше 10 міс. [54]. Також обговорюється перспектива використання повного синтезу невідновлюваного кінцевого пентасахариду збудника кашлюку. Кон'югат синтетичного глікану з потужним імуногенним носієм, бактеріофагом Q $\beta$ , призводить до отримання високих рівнів та тривалого вироблення антигліканових антитіл класу IgG, що відкриває шлях до розробки нового покоління протикашлюкових вакцин із високою активністю та біосумісністю [55].

Антитіла проти ліпополісахариду можуть зменшити персистенцію бактерій, їх циркуляцію та передачу. Олігосахаридні фрагменти з ліпополісахариду можуть стати потенційним доповненням до наявних вакцин у вигляді білкових глікокон'югатів. Важливим кроком у розробці цього типу вакцин є визначення мінімального олігосахаридного епітопу, який розпізнають антіліпополісахаридні антитіла проти *B. pertussis*. Описано повний синтез олігосахаридів, що містять від 2 до 5 моносахаридних одиниць, які відповідають пентасахаридам на невідновлюваному кінці ліпоолігосахариду, та процес їх розпізнавання антитілами мишей і кролів, утвореними у відповідь на цільноклітинну *B. pertussis*. Вперше було показано, що кінцевий дисахарид, кислота  $\alpha$ -D-GlcNAc<sub>6</sub>-(1 $\rightarrow$ 4)-(2,3-di-NAc)-D-ManA<sub>6</sub>, є мінімальною структурою, яку розпізнають антитіла, індуковані *B. pertussis* [12]. Сучасні інформаційні методи дозволяють прискорити процес розробки й оцінювання ефективності кандидатів у вакцини. Однією з таких стратегій є підхід так званої зворотної вакцинології, який допомагає швидко та з меншими ресурсами ідентифікувати білки з необхідними характеристиками. У такий спосіб вивчали протеом *B. pertussis* і пангеном за допомогою кількох інструментів *in silico*

з використанням програмного забезпечення Nerve. Порівняли 234 білки *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* та *B. holmessi*. На кінцевому етапі було відібрано 15 білків з протеому і 7 білків із пангеному як кандидати на вакцину [56].

При аналізі тих вакцин, які зараз використовуються, та тих, що розробляються, наголошується на тому, що теперішні aP-вакцини індукують IgG- та Th2-відповіді, але менш ефективні в генеруванні відповідей Th1 і Th17 та не здатні запускати TRM, які підтримують довгостроковий імунітет на ділянках слизової оболонки. Навпаки, жива атенуйована кашлюкова вакцина, кашлюкові вакцини зі зовнішньої мембрани везикул та aP-вакцини, до складу яких входять нові ад'юванти, дійсно індукують клітинні імунні відповіді в дихальних шляхах, особливо при доставці інтраназальним шляхом. Поглиблене розуміння механізмів стійкого захисного імунітету, особливо ролі TRM, сприятиме розробці кашлюкових вакцин наступного покоління, які не тільки захищатимуть від кашлюку, але й запобігатимуть колонізації слизових та передачі *B. pertussis* [57].

Незважаючи на широкі дослідження, захисна роль антитіл проти *B. pertussis* та B-клітин пам'яті до цього часу не повністю зрозуміла. Ці дослідження повинні продовжуватися для оптимізації не тільки схем вакцинації, але, головне, для розробки вакцин, що будуть містити протективні антигени високого рівня імунногенності, зокрема й ті, що впливають на подальшу трансмісію збудника. Таким чином, хоча вакцинація проти кашлюку активно застосовується вже близько 65 років, проблема не є вирішеною, а дослідження щодо пошуку підходів до отримання більш ефективних вакцин продовжуються.

## Висновки

На сьогодні спостерігається тенденція щодо зниження вакциноконтрольованості кашлюку та зміни його епідеміологічних характеристик. Особливо виражені зміни відбулися під впливом пандемії COVID-19, що супроводжувалася спочатку різким зниженням захворюваності у світі за рахунок відповідних обмежувальних заходів, які ефективно вплинули на переривання механізму передачі збудників респіраторних інфекцій та сприяли зниженню специфічного популяційного імунітету, а пізніше — вираженим епідемічним підйомом захворюваності.

В Україні після різкого підйому захворюваності у 2024 р. (7545 випадків) із найвищими її показниками серед дітей віком до 1 року та 1–4 роки спостерігається її спад. За 6 міс. 2025 р. зареєстровано 842 випадки кашлюку, що в 5,8 раза менше, ніж за той самий період 2024 р. Зазначене свідчить про відновлення вираженої циклічності цієї інфекції.

Гіподіагностика кашлюку є повсюдною проблемою. Це підтверджується серологічними дослідженнями серед різних вікових груп як здорового населення, так і пацієнтів із тривалим кашлем. В Україні під час війни офіційні інтенсивні показники захворюваності є нижчими від фактичних ще й у зв'язку з тим фактом,

що їх розрахунки здійснюються з урахуванням населення довоєнного часу.

Стратегії вакцинопрофілактики кашлюку відрізняються в різних країнах за видом використовуваних вакцин (wP, aP або їх комбінація), строками введення, кількістю доз первинного вакцинального комплексу (2 чи 3), наявністю ревакцинації в 6 років життя та імунізації вагітних. Продовжуються дискусії щодо недоліків та переваг вакцин wP та aP, а також дослідження з розробки нових вакцин, які б, крім імунологічної ефективності, могли впливати на припинення трансмісії *B. pertussis*. Окремою та, ймовірно, провідною проблемою є мінливість збудника під впливом вакцинації та необхідність моніторингу відповідності циркулюючих варіантів *B. pertussis* та вакцинних штамів.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Інформація про фінансування.** Дослідження не має окремого додаткового фінансування і проводилось у рамках дослідницької роботи «Вивчення епідеміологічних особливостей COVID-19 в Україні та впливу пандемії на кількісні та якісні характеристики епідемічного процесу інфекційних хвороб з різними механізмами передачі збудника» (номер держреєстрації 0121U000198) ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» за бюджетні кошти із фінансуванням НАМН України за КПКВ 6561040.

**Внесок авторів.** Задорожна В.І. — ідея, концепція та дизайн дослідження, аналіз матеріалу, остаточне затвердження версії рукопису для публікації; Винник Н.П. — відбір матеріалу для статті за напрямком «вакцинопрофілактика» та інтерпретація даних; Сергєєва Т.А. — аналіз та інтерпретація даних за напрямком «епідеміологічна характеристика кашлюку», участь у написанні та оформленні тексту статті; Подаваленко А.П. — аналіз та інтерпретація даних за напрямком «кашлюк в Україні».

## References

1. Belcher T, Dubois V, Rivera-Millot A, Loch C, Jacob-Dubuisson F. Pathogenicity and virulence of *Bordetella pertussis* and its adaptation to its strictly human host. *Virulence*. 2021 Dec;12(1):2608-2632. doi: 10.1080/21505594.2021.1980987.
2. Brenzel L, Wolfson LJ, Fox-Rushby J, Miller M, Halsey NA. Chapter 20. Vaccine preventable diseases. In: Jamison DT, Breman JG, Measham AR, et al., editors. *Disease control priorities in developing countries*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2006. 389-412 pp.
3. WHO. *Pertussis vaccines: WHO position paper, August 2015 - Recommendations*. *Vaccine*. 2016 Mar 14;34(12):1423-1425. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.10.136.
4. Liu Y, Yang Y, Zhou J, et al. Economic burden of pertussis in children: A single-center analysis in Hangzhou, China. *Hum Vaccin Immunother*. 2024 Dec 31;20(1):2343199. doi: 10.1080/21645515.2024.2343199.
5. Shi W, Meng Q, Hu Y, Feng G, Wang X, Yao K. Epidemiology of pertussis among pediatric inpatients in mainland China. *J Infect*. 2024 Dec;89(6):106327. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106327.

6. Finger H, von Koenig CHW. Chapter 31. *Bordetella*. In: Baron S, editor. *Medical Microbiology*. 4th ed. Galveston, TX: University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
7. Hoffman CL, Gonyar LA, Zacca F, et al. *Bordetella pertussis* Can Be Motile and Express Flagellum-Like Structures. *mBio*. 2019 May 14;10(3):e00787-19. doi: 10.1128/mBio.00787-19.
8. Japan Institute for Health Security (JIHS). *Pertussis in Japan, as of January 2017. Infectious Agents Surveillance Report (IASR)*. 2017 Feb;38(2):23-24.
9. Oviedo JM, Surmann K, Gorgojo JP, et al. Shotgun proteomic analysis of *Bordetella parapertussis* provides insights into the physiological response to iron starvation and potential new virulence determinants absent in *Bordetella pertussis*. *J Proteomics*. 2019 Aug 30;206:103448. doi: 10.1016/j.jprot.2019.103448.
10. Abu-Raya B, Esser MJ, Nakabembe E, et al. Antibody and B-cell Immune Responses Against *Bordetella Pertussis* Following Infection and Immunization. *J Mol Biol*. 2023 Dec 15;435(24):168344. doi: 10.1016/j.jmb.2023.168344.
11. World Health Organization (WHO). *WHO recommendations for routine immunization - summary tables*. Available from: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/who-recommendations-for-routine-immunization---summary-tables>.
12. Chen GW, Guo L, Huang J, et al. Synthesis of oligosaccharides from terminal B. *pertussis* LPS pentasaccharide and definition of the minimal epitope recognized by anti-pertussis antibodies. *Glycoconj J*. 2024 Oct;41(4-5):241-254. doi: 10.1007/s10719-024-10160-z.
13. Hozbor D. New Pertussis Vaccines: A Need and a Challenge. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1183:115-126. doi: 10.1007/5584\_2019\_407.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Pertussis Surveillance and Trends*. Available from: <https://www.cdc.gov/pertussis/php/surveillance/index.html>.
15. World Health Organization (WHO). *A brief history of vaccination*. Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/a-brief-history-of-vaccination>.
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Pertussis cases by year (1922-2023)*. Available from: <https://www.cdc.gov/pertussis/php/surveillance/pertussis-cases-by-year.html>.
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *2024 Provisional Pertussis Surveillance Report*. Available from: [https://www.cdc.gov/pertussis/media/pdfs/2025/01/pertussis-surv-report-2024\\_PROVISIONAL-508.pdf](https://www.cdc.gov/pertussis/media/pdfs/2025/01/pertussis-surv-report-2024_PROVISIONAL-508.pdf).
18. Efflein J. Number of pertussis (whooping cough) cases worldwide from 1980 to 2023, by region. Available from: <https://www.statista.com/statistics/1121403/pertussis-cases-worldwide-by-region/>.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *National Notifiable Diseases Surveillance System, Weekly Tables of Infectious Disease Data. Pertussis: (Week 16) Weekly cases of notifiable diseases, United States, US Territories, and Non-US Residents week ending April 19, 2025*. Atlanta, GA: Office of Public Health Data, Surveillance and Technology; 2025. 3 p.
20. World Health Organization (WHO). *Pertussis reported cases and incidence*. Available from: <https://immunizationdata.who.int/global/wiise-detail-page/pertussis-reported-cases-and-incidence?CODE=Global&YEAR=>.
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Whooping Cough*. Available from: <https://www.cdc.gov/pertussis/index.html>.
22. Venkatesan P. Whooping cough cases rising. *Lancet Respir Med*. 2024 Aug;12(8):e50. doi: 10.1016/S2213-2600(24)00204-2.
23. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). *Increase of pertussis cases in the EU/EEA*. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-pertussis-cases-eueea>.
24. Tessier E, Campbell H, Ribeiro S, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on *Bordetella pertussis* infections in England. *BMC Public Health*. 2022 Feb 28;22(1):405. doi: 10.1186/s12889-022-12830-9.
25. Matczak S, Levy C, Fortas C, et al. Association between the COVID-19 pandemic and pertussis derived from multiple nationwide data sources, France, 2013 to 2020. *Euro Surveill*. 2022 Jun;27(25):2100933. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.25.2100933.
26. Macina D, Evans KE. *Bordetella pertussis* in School-Age Children, Adolescents and Adults: A Systematic Review of Epidemiology and Mortality in Europe. *Infect Dis Ther*. 2021 Dec;10(4):2071-2118. doi: 10.1007/s40121-021-00520-9.
27. Connelly D. Whooping cough resurgence as vaccination rates slump. *The Pharmaceutical Journal*. 2024 Mar;312(7983). doi: 10.1211/PJ.2024.1.306834.
28. Miettinen M, Barkoff AM, Nyqvist A, et al. Macrolide-resistant *Bordetella pertussis* strain identified during an ongoing epidemic, Finland, January to October 2024. *Euro Surveill*. 2024 Dec;29(49):2400765. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.49.2400765.
29. Ávila-Franco P, González MD, Puente-Fuertes L, Eiros JM. Whooping cough outbreak in 2024. New distribution pattern in contagion? Should the booster doses in vaccination be reconsidered? *Rev Esp Quimioter*. 2025 Mar 3;38(2):133-135. Spanish. doi: 10.37201/req/102.2024.
30. Podavalenko AP, Nessonova TD, Zadorozhna VI, Hrytsenko LM. Epidemiological analysis of pertussis morbidity in Ukraine. *Wiad Lek*. 2021 Jul;74(7):1628-1633. doi: 10.36740/WLek202107114.
31. Zadorozhna VI, Vynnyk NP, Serheieva TA, Podavalenko AP. Characteristics of the epidemic process of pertussis in Ukraine against the COVID-19 pandemic and martial law. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2025;(3):6-19. Ukrainian. doi: 10.15574/SP.2025.3(147).619.
32. Du QQ, Hu YH, Meng QH, Yu D, Yao KH. Unique factors to consider when exploring the surge in reported pertussis cases in China. *Lancet Microbe*. 2024 Dec;5(12):100959. doi: 10.1016/j.lanmic.2024.100959.
33. Sun X, Zhang T, Sun J, et al. The seroepidemiology of immunoglobulin G antibodies against pertussis toxin and filamentous hemagglutinin in the east of China during the COVID-19 pandemic. *Hum Vaccin Immunother*. 2024 Dec 31;20(1):2331438. doi: 10.1080/21645515.2024.2331438.
34. Xu W, Fu C, Zheng C, Gong X, Fang Q, Yin Z. Epidemiological characteristics and survival analysis of pertussis in Quzhou. *Hum Vaccin Immunother*. 2024 Dec 31;20(1):2420448. doi: 10.1080/21645515.2024.2420448.
35. Chitkara AJ, Balasubramanian S, Choudhury J, et al. Pertussis in India: Past, Present, and Future. *Indian J Pediatr*. 2023 Apr;90(4):393-399. doi: 10.1007/s12098-022-04384-w.
36. Ngilneii C. Whooping cough - prevalence and deaths in India. Available from: [https://www.medindia.net/health\\_statistics/diseases/whooping-cough-india-health-statistics.asp](https://www.medindia.net/health_statistics/diseases/whooping-cough-india-health-statistics.asp).
37. Irulappan M, Jacob JJ, Madhumathi J, et al. Pertussis in India: Vaccine-driven evolution, waning immunity, and the urgent need for Tdap boosters. *Indian J Med Microbiol*. 2025 May-Jun;55:100846. doi: 10.1016/j.ijmmb.2025.100846.
38. Raufi R, Zareian-Jahromi F, Zangeneh S, Rajabi J, Shahriarirad R. Seroepidemiological Assessment of *Bordetella pertussis* in Jahrom, Southern Iran: A Cross-Sectional Study. *Health Care Sci*. 2025 Feb 17;4(1):44-51. doi: 10.1002/hcs2.70000.
39. Pacific Community. *Increasing trends of pertussis (whooping cough): Health advisory for Pacific Island health professionals, 1 August 2024*. Noumea, New Caledonia; 2024. 2 p.

40. Althouse BM, Scarpino SV. Asymptomatic transmission and the resurgence of *Bordetella pertussis*. *BMC Med*. 2015 Jun 24;13:146. doi: 10.1186/s12916-015-0382-8.
41. Kim AR, Sette A, da Silva Antunes R. Adaptive immune response to *bordetella pertussis* during vaccination and infection: emerging perspectives and unanswered questions. *Expert Rev Vaccines*. 2024 Jan-Dec;23(1):705-714. doi: 10.1080/14760584.2024.2383745.
42. Kapil P, Merkel TJ. Pertussis vaccines and protective immunity. *Curr Opin Immunol*. 2019 Aug;59:72-78. doi: 10.1016/j.coi.2019.03.006.
43. Solans L, Loch C. The Role of Mucosal Immunity in Pertussis. *Front Immunol*. 2019 Jan 14;9:3068. doi: 10.3389/fimmu.2018.03068.
44. Silva RP, DiVenere AM, Amengor D, Maynard JA. Antibodies binding diverse pertactin epitopes protect mice from *Bordetella pertussis* infection. *J Biol Chem*. 2022 Mar;298(3):101715. doi: 10.1016/j.jbc.2022.101715.
45. Paireau J, Guillot S, Ait El Belghiti F, et al. Effect of change in vaccine schedule on pertussis epidemiology in France: a modelling and serological study. *Lancet Infect Dis*. 2022 Feb;22(2):265-273. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00267-X.
46. Yu J, He H, Zhang Y, et al. Burden of whooping cough in China (PertussisChina): study protocol of a prospective, population-based case-control study. *BMJ Open*. 2022 Mar 10;12(3):e053316. doi: 10.1136/bmjopen-2021-053316.
47. Zhang Z, Pan J, Chen M, Zhang T, Li J, Lu L. Seroepidemiology of pertussis in China: A population-based, cross-sectional study. *Vaccine*. 2021 Mar 19;39(12):1687-1692. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.02.032.
48. Puthanakit T, Choekphaibulkit K, Anugulruengkitt S, et al. Infant Responses to Primary Immunization Following Vaccination in Pregnancy with Varying Doses of Recombinant Acellular Pertussis Vaccine Alone or Combined with Tetanus-Diphtheria. *Pediatr Infect Dis J*. 2025 Feb 1;44(2S):S56-S60. doi: 10.1097/INF.0000000000004609.
49. Loch C. The Path to New Pediatric Vaccines against Pertussis. *Vaccines (Basel)*. 2021 Mar 5;9(3):228. doi: 10.3390/vaccines9030228.
50. Škopová K, Holubová J, Bočková B, et al. Less reactogenic whole-cell pertussis vaccine confers protection from *Bordetella pertussis* infection. *mSphere*. 2025 Apr 29;10(4):e0063924. doi: 10.1128/msphere.00639-24.
51. Blanchard Rohner G, Chatzis O, Chinwangso P, et al. Boosting Teenagers with Acellular Pertussis Vaccines Containing Recombinant or Chemically Inactivated Pertussis Toxin: A Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis*. 2019 Mar 19;68(7):1213-1222. doi: 10.1093/cid/ciy594.
52. Zurita ME, Wilk MM, Carriquiriborde F, et al. A Pertussis Outer Membrane Vesicle-Based Vaccine Induces Lung-Resident Memory CD4 T Cells and Protection against *Bordetella pertussis*, Including Pertactin Deficient Strains. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019 Apr 26;9:125. doi: 10.3389/fcimb.2019.00125.
53. Carriquiriborde F, Martin Aispuro P, Ambrosio N, et al. Pertussis Vaccine Candidate Based on Outer Membrane Vesicles Derived From Biofilm Culture. *Front Immunol*. 2021 Sep 15;12:730434. doi: 10.3389/fimmu.2021.730434.
54. Allen AC, Wilk MM, Misiak A, Borkner L, Murphy D, Mills KHG. Sustained protective immunity against *Bordetella pertussis* nasal colonization by intranasal immunization with a vaccine-adjuvant combination that induces IL-17-secreting TRM cells. *Mucosal Immunol*. 2018 Nov;11(6):1763-1776. doi: 10.1038/s41385-018-0080-x.
55. Wang P, Ramadan S, Dubey P, Deora R, Huang X. Development of carbohydrate based next-generation anti-pertussis vaccines. *Bioorg Med Chem*. 2022 Nov 15;74:117066. doi: 10.1016/j.bmc.2022.117066.
56. Monterrubio-López GP, Llamas-Monroy JL, Martínez-Gómez A, Delgadillo-Gutiérrez K. Novel vaccine candidates of *Bordetella pertussis* identified by reverse vaccinology. *Biologicals*. 2024 Feb;85:101740. doi: 10.1016/j.biologicals.2023.101740.
57. Chasaide CN, Mills KHG. Next-Generation Pertussis Vaccines Based on the Induction of Protective T Cells in the Respiratory Tract. *Vaccines (Basel)*. 2020 Oct 21;8(4):621. doi: 10.3390/vaccines8040621.

Отримано/Received 29.06.2025

Рецензовано/Revised 01.08.2025

Прийнято до друку/Accepted 05.08.2025

#### Information about authors

Viktorii Zadorozhna, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, MD, DSc, PhD, Professor, Acting Director of the State Institution "L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: viz2010@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-0917-2007>

Nataliia Vynnyk, PhD in Medical Sciences, Senior Research at the Laboratory of Vaccine-Preventable Infections and Vaccination Prophylaxis, Center for Epidemiological Surveillance of the State Institution "Institute of L.V. Gromashevsky Epidemiology and Infectious Diseases of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: vnp2006@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-5608-005X>

Tetiana Serheieva, MD, DSc, PhD, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Epidemiology of Infectious Diseases, Center for Epidemiological Surveillance of the State Institution "Institute of L.V. Gromashevsky Epidemiology and Infectious Diseases of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: tas1960@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-6488-4042>

Alla Podavalenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Hygiene, Epidemiology, Disinfection and Occupational Diseases of the Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: epid@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-4585-060X>

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

**Information about funding.** The study has no separate additional funding and was conducted as part of the research work "Study of the epidemiological features of COVID-19 in Ukraine and the impact of the pandemic on the quantitative and qualitative characteristics of the epidemic process of infectious diseases with different mechanisms of pathogen transmission" (state registration number 0121U000198) of the SI "Institute of L.V. Gromashevsky Epidemiology and Infectious Diseases of the NAMS of Ukraine" for budget funds with funding from the National Academy of Medical Sciences of Ukraine under the PCCE 6561040.

**Authors' contribution.** Zadorozhna V.I. — study concept and design, material analysis, and final approval of the manuscript version for publication; Vynnyk N.P. — selection of materials related to "vaccination prophylaxis" and data interpretation; Sergeeva T.A. — analysis and interpretation of data on the epidemiological characteristics of pertussis; participation in writing and formatting the article; Podavalenko A.P. — analysis and interpretation of data on "pertussis in Ukraine".

V.I. Zadorozhna<sup>1</sup>, N.P. Vynnyk<sup>1</sup>, T.A. Serheieva<sup>1</sup>, A.P. Podavalenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>State Institution "L.V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

### Current epidemiology of pertussis and problem issues of vaccine prophylaxis of this infection

**Abstract. Background.** Whole-cell and acellular pertussis vaccines are used for the prevention of the disease. Following the COVID-19 pandemic, an increase in pertussis incidence has been observed in several countries, indicating a decline in vaccine-controlled disease management. The purpose was to assess global and regional trends in the pertussis epidemic process and analyze the causes of increasing incidence, particularly among vaccinated individuals. **Materials and methods.** A systematic review of publications and reports was conducted using databases (PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar) and sources from the WHO, CDC, and ECDC. The analysis covered incidence trends, vaccine effectiveness, the rise in cases among vaccinated individuals, regional epidemiological patterns, and progress in the development of new vaccines. For Ukraine, incidence rates during the first 6 months of 2024 and 2025 were compared. **Results.** The highest increase in incidence was recorded in the WHO European Region (53.6 % of global cases). In Ukraine, following an outbreak in 2024 (7,545 cases; 18.4 per 100,000 population), 842 cases were reported in the first half of 2025 that is 5.8 times fewer, suggesting a return to the cyclical nature of the infection. Official incidence rates in

Ukraine are underestimated due to calculations based on the pre-war population size, which is particularly relevant under wartime conditions. Underdiagnosis is confirmed by serological studies among healthy individuals and patients with prolonged cough. Asymptomatic persistence of *Bordetella pertussis* and underdiagnosis of manifest forms pose significant risks for infants who have not yet been immunized. A high proportion of cases among vaccinated individuals, the emergence of antibiotic-resistant strains, and the waning of post-vaccination immunity underscore the urgent need for more effective vaccines aligned with the antigenic characteristics of circulating strains. **Conclusions.** A decline in vaccine-controlled management and changes in the epidemiological features of pertussis have been observed, particularly following the COVID-19 pandemic. In Ukraine, after a peak in 2024, incidence has decreased in 2025, indicating the cyclical nature of the infection. Underdiagnosis and statistical distortions remain pressing issues. Vaccination strategies differ across countries, and efforts to develop new vaccines considering pathogen evolution are ongoing.

**Keywords:** pertussis; epidemic situation; epidemic process; vaccine prophylaxis; pertussis vaccines; *Bordetella pertussis*