

ARTYKUŁ POGLĄDOWY

Katarzyna Mazur-Melewska, Kamila Cywińska, Anna Mania, Paweł Kemnitz, Wojciech Służewski, Magdalena Figlerowicz

Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej, III Katedra Pediatrii, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Krztusiec – od historii do współczesności

Pertussis – from history to contemporary times

Streszczenie

Pierwszy opis krztuśca pojawił się w Europie w XVI w. i dotyczył epidemii ciężkiej choroby występującej u niemowląt, charakteryzującej się kilkutygodniowymi epizodami duszącego kaszlu, związanej z nagłymi zgonami dzieci. Przez kilka wieków choroba przerażała, a zarazem motywowała do walki i poszukiwania metod zabezpieczających. W okresie międzywojennym rozpoczęto badania nad szczepieniami ochronnymi, które w Polsce wprowadzono na początku lat 60., po czym uzyskano szybki spadek zachorowalności. Aktualnie zakażenie *Bordetella pertussis* nawraca w szybkim tempie, dlatego konieczna jest znajomość aktualnych metod leczenia oraz profilaktyki przed- i poekspozycyjnej.

Słowa kluczowe

krztusiec, szczepienie bezkomórkowe, szczepienie komórkowe

Abstract

The first pertussis description was presented in Europe in the 16th century and was connected with severe infection in infants, which was characterised by paroxysmal cough episodes and sudden death. During subsequent centuries, pertussis frightened people, but motivated them to fight and look for methods of protection. During the interwar period laboratory tests of preventive vaccinations were started. In the 1960s they were introduced in Poland and reduced morbidity. Actually, *Bordetella pertussis* infection spread dynamically, and knowledge about actual therapy and pre- and post-exposure prevention is essential.

Key words

pertussis, acellular vaccination, cellular vaccination

Historia

Opis krztuśca – choroby, która charakteryzuje się trwającymi przez kilka tygodni epizodami duszącego kaszlu – po raz pierwszy pojawił się w Europie w XVI w. Został on przedstawiony przez Guillaume’a de Baillou (1538–1616) i dotyczył wystąpienia we Francji w 1578 r. choroby nazywanej przez autora *quinte* [1]. Baillou opisał ją głównie u niemowląt między 4. a 10. miesiącem życia, nie podając jej przyczyny. Nie oznacza to jednak, że choroba pojawiła się wtedy po raz pierwszy. Wydaje się, że wcześniej stanowiła niejednorodną jednostkę chorobową o różnorodnych, często zwyczajowych nazwach. Niektórzy autorzy zajmujący się historią medycyny sugerują, że wspomniany przez Hipokratesa „kaszel z Perinthos” mógł być jedną z pierwszych wzmianek o krztuścu, choć uważa się też, że miał on związek z grypą. Niewątpliwie dotyczył choroby, która atakując płuca i głowę pacjenta, unieruchamia go na ok. 20 dni i doprowadza do groźnych powikłań [2]. Istnieją podejrzenia, że do Francji choroba dotarła z krajów niderlandzkich. Analiza słowotwórcza pokazuje, że na przełomie XI i XII w. w słownikach niderlandzkich pojawiło się słowo *kinkehost*, które odnosiło się do choroby manifestującej się silnym, duszącym kaszlem, prawdopodobnie do krztuśca. Wydana przez van Lieburga „Historia niderlandzkiej pediatrii” przytacza odniesienia do opisu z 1383 r., w którym wspomniano ludzi pielgrzymujących w północnych Niderlandach do cudownej figury Matki Boskiej w podziękowaniu za wyzdrowienie dziecka chorego na *kynehoest* [3]. Opisy podobnej choroby, nazywanej *the kink* (duszący kaszel dziecięcy) można znaleźć w tekstach szkockich [4].

Podobne doniesienia o wcześniejszym występowaniu krztuśca odnajdywane są w źródłach pochodzących z krajów muzułmańskich. Analiza perskiej litografii książki „A summary of experiences in medicine”, którą napisał Bahaoddin-bin-Ghasem-Bahaoddin Razi w 1502 r., wykazała, że zawiera ona opisy trzech epidemii choroby. Razi nazywa ją *Sorfe-ie-Am* (publiczny kaszel) i wyraźnie podkreśla jej epidemiczny charakter oraz możliwość występowania zgonów wśród małych dzieci [5].

Pomimo wielu wcześniejszych doniesień dopiero w 1906 r. Jules Bordet i Octave Gengou udokumentowali izolację czynnika przyczynowego krztuśca – bakterii *Bordetella pertussis* z płwociny dziecka (prywatnie syna Bordeta) [6]. Odkrycie to stało się początkiem późniejszych prac oraz podstawą do poszukiwania odpowiedniej szczepionki.

Mikrobiologia

Czynnikiem etiologicznym krztuśca jest Gram-ujemna bakteria *Bordetella pertussis*, wyłącznie ludzki patogen, który nie ma rezerwuaru zwierzęcego i środowiskowego, co powoduje, że charakteryzuje się krótkim czasem przeżycia w wydzielinie z dróg oddechowych oraz wymaga szczególnych podłoży hodowlanych [7].

Pozostałe bakterie rodzaju *Bordetella* (*B.*), takie jak *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* czy *B. holmesii*, mają umiejętność zakażenia zarówno ludzi, jak i zwierząt i mogą być odpowiedzialne za epizody kaszlu przewlekłego u człowieka [8].

Patogeneza

Najistotniejszym czynnikiem zjadliwości bakterii *B. pertussis* jest obecna w niej toksyna krztuścowa, która hamując cyklazę adenylową w procesie rybozylacji, powoduje zwiększenie syntezy cAMP i nadmierną odpowiedź komórek poddanych jej działaniu. Efektem klinicznym reakcji są leukocytoza z limfocytozą, hiperinsulinemia oraz nasilenie odpowiedzi anafilaktycznej. Pozostałe toksyny bakteryjne (m.in. tchawicza, lipopolisacharydowa) są odpowiedzialne za niszczenie komórek układu oddechowego, gorączkę i charakterystyczny dla choroby duszący kaszel [7].

Epidemiologia

Mimo prowadzonego w wielu krajach programu eradykacji krztuśca nadal stanowi on poważny problem zdrowotny. Do zakażenia *B. pertussis* dochodzi drogą powietrzną podczas bezpośredniego kontaktu z osobą chorą. Wskaźnik podatności na zakażenie jest bardzo wysoki i wynosi ok. 90%, przy czym ryzyko jest najwyższe w przypadku kontaktu w pierwszych 2 tygodniach choroby. Po tym okresie zakaźność stopniowo spada. Po upływie ok. 5 tygodni, pomimo utrzymywania się uporczywego kaszlu, chory przestaje być zakaźny. U osób leczonych makrolidami zakaźność zostaje skrócona do 5 dni [7, 9].

Wysoka zakaźność i ryzyko wystąpienia powikłań spowodowały, że w latach 50. XX w. krztusiec był powszechną chorobą zakaźną małych dzieci [6]. Zapadalność w tym okresie oceniano na 325/100 000 osób, a liczba zgonów wynosiła 1000–1400 rocznie [10]. Wprowadzone w latach 60. powszechne szczepienia znacząco zmniejszyły zapadalność, do poziomu poniżej 1/100 000 mieszkańców [4]. Ta korzystna sytuacja epidemiologiczna utrzymywała się na świecie do połowy lat 80., następnie liczba za-

chorowań ponownie zaczęła wzrastać. Zaobserwowano również przesunięcie się szczytu zachorowań na starsze grupy wiekowe: nastolatków i dorosłych. W Polsce od kilkunastu lat występuje stosunkowo wysoka zachorowalność na krztusiec, z towarzyszącą cyklicznością zachorowań, na co wskazują m.in. dane z lat 2015 (zachorowalność 12,89/100 000 mieszkańców) oraz 2016 (zachorowalność 17,77/100 000 mieszkańców). W 2017 r. liczba zarejestrowanych nowych przypadków zmniejszyła się do 3034. Ponad połowa chorych to osoby w wieku powyżej 15 lat, z dwoma szczytami zachorowań – w grupie młodzieży i osób starszych [11].

Na stałym poziomie utrzymuje się odsetek hospitalizacji związanych z krztuścem – 24% [11]. Wzrost liczby zachorowań tłumaczy się zanikaniem nabytej odporności oraz zwiększonym raportowaniem dla potrzeb epidemiologicznych [7, 10].

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny krztuśca zależy od wieku i kondycji fizycznej pacjenta oraz ewentualnego wcześniejszego uodpornienia (szczepienie lub przebyte zachorowanie) [1]. Okres inkubacji wynosi przeciętnie 5–10 dni.

U osób nieuodpornionych choroba ma charakterystyczny 3-fazowy przebieg [10].

Faza I – kataralna (średnio 1–2 tygodni) – charakteryzuje się niewysoką gorączką, nieżytem nosa z obfitą wydzieliną oraz narastającym suchym kaszlem [12].

W fazie II – kaszlu napadowego (2–4 tygodni) – początkowo suchy kaszel staje się bardziej wilgotny, zwiększa się jego częstość i głębokość. Po głębokim wdechu chory wykonuje serię 5–10 głębokich kaszlnięć, między którymi nie występują przerwy na nabranie powietrza. Głęboki wdech po napadzie jest utrudniony przez współistniejące zwężenie krtani, co wywołuje efekt „piania”. Kolejne epizody kaszlu występują zarówno samoistnie, jak i pod wpływem drażnienia okolic nosogardła, np. przy odsysaniu zalegającej wydzieliny, uciśnięciu szpatułką na język czy pobraniu wymazu. Pojawiają się wybroczyny na twarzy i przekrwienie spojówek. U młodszych pacjentów, zwłaszcza noworodków i niemowląt, występuje sinica oraz bezdech, które mogą stanowić jedyny objaw choroby. W tym okresie dochodzi do najcięższego powikłania krztuśca – encefalopatii krztuścowej [7, 12].

Faza III – rekonwalescencji (kilka tygodni lub miesięcy) to okres stopniowego ustępowania dolegliwości i poprawy klinicznej. Harnden i wsp. przeprowa-

dzili badania w grupie 62 dzieci w wieku 3–16 lat i wyliczyli, że średni czas trwania kaszlu wynosi 112 dni (38–191 dni) [12, 13]. Dolegliwości te mogą się wydłużać w związku z nadkażeniem innymi patogenami [14].

Nietypowy przebieg choroby opisuje się u niemowląt oraz osób szczepionych przed kilkoma latami. Przebieg krztuśca u niemowląt jest szczególnie ciężki i obciążony objawami zagrażającymi życiu. Występuje skrócenie fazy kataralnej oraz wybitnie nasilone objawy fazy II w postaci bezdechów, drgawek oraz zapalenia płuc z wykładnikami nadciśnienia płucnego i bradykardią. Rzadko pojawia się gorączka. Choroba często wiąże się z koniecznością hospitalizacji, a śmiertelność w tej grupie wiekowej oceniana jest w badaniach na 1% [15]. Zachorowanie u niemowlęcia należy różnicować z zakażeniem wirusami RS (*Respiratory syncytial*) oraz grypy, co wymaga szczególnej czujności lekarza.

Najczęstszym powikłaniem zakażenia *B. pertussis* we wszystkich grupach wiekowych jest wtórne nadkażenie bakteryjne. Główną przyczyną zgonów najmłodszych dzieci (poniżej 6. miesiąca życia) jest zapalenie płuc [14, 15], jednak najcięższym powikłaniem krztuśca jest encefalopatia krztuścowa, która rozwija się na podłożu zmian niedotleniennych w mózgowiu, do których dochodzi podczas napadowego kaszlu i epizodów bezdechu. Objawami rozwijającej się encefalopatii są: zaburzenia świadomości, napady drgawkowe ogniskowe i uogólnione, objawy ogniskowe [16, 17]. Konsekwencjami przebytej encefalopatii są niepełnosprawność umysłowa, padaczka, głuchota [17].

W przypadku osób szczepionych niezmiernie istotne dla przebiegu choroby są wiek pacjenta oraz czas, jaki upłynął od ostatniej dawki szczepionki. Z reguły choroba ma łagodniejszy przebieg. Na podstawie badań, które prowadzili Tozzi i wsp., określono, że u dzieci szczepionych czas trwania objawów jest skrócony z ok. 60 dni (nieszczepione dzieci od 6. do 33. miesiąca życia) do ok. 30 dni (pacjenci szczepieni w analogicznym wieku), o połowę zmniejsza się częstość występowania ciężkich objawów zakażenia – bezdechów, duszności i sinicy [18]. U dzieci starszych i osób dorosłych krztusiec może przebiegać bezobjawowo lub w postaci łagodnego kaszlu bez charakterystycznego świstu oddechowego, co bywa przyczyną nieuwzględniania tej choroby w diagnostyce przewlekłego kaszlu. Osoby te stają się potencjalnym źródłem zakażenia dla niemowląt i osób nieszczepionych ze względów zdrowotnych. Przyczyną zachorowań u osób

dorosłych jest zanikanie odporności poszczepiennej w starszych grupach wiekowych [12]. Ciężkie powikłania krztuśca u pacjentów dorosłych szczepionych w dzieciństwie są niezmiernie rzadkie i obejmują: bóle zamostkowe, krwotoki wewnątrzczaszkowe, złamania kości u osób z osteoporozą. Istotnie częściej chorzy skarżą się na męczący, długotrwanie utrzymujący się kaszel, który ulega wtórnie zaostreniu pod wpływem czynników drażniących oraz infekcji wirusowych, oraz na związane z tym przewlekłe zmęczenie i zaburzenia snu [19].

Diagnostyka

W rozpoznaniu krztuśca uwzględnia się kryteria kliniczne, laboratoryjne oraz epidemiologiczne.

Za kryterium kliniczne należy uznać kaszel utrzymujący się powyżej 2 tygodni oraz współistniejący z dodatkowymi objawami:

- charakter napadowy kaszlu,
- bezdechy podczas wdechu,
- wymioty po napadach kaszlu [12, 14].

Do kryteriów laboratoryjnych zalicza się:

- dodatni wynik hodowli *B. pertussis* z pobranego materiału diagnostycznego uzyskanego drogą wymazu,
- wykrycie DNA *B. pertussis* metodą polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR),
- znamienne wzrost miana swoistych przeciwciał przeciwko *B. pertussis* w surowicy [12, 15].

Spełnienie kryterium epidemiologicznego, czyli kontakt z chorym na krztusiec potwierdzony laboratoryjnie, jest równoznaczne z pewnym rozpoznaniem i nie wymaga diagnostyki [20].

Złotym standardem laboratoryjnego potwierdzenia zachorowania na krztusiec jest hodowla *B. pertussis* z materiału pobranego metodą wymazu z gardła lub głębokiego wymazu z nosa. Materiał pobiera się wymazówką dakronową lub z algiem wapnia. Nie zaleca się stosowania wacików bawełnianych ze względu na zawarte w nich kwasy tłuszczowe, które są toksyczne dla *B. pertussis*. Pobrany materiał jest wrażliwy na wysuszenie, dlatego należy go jak najszybciej dostarczyć do laboratorium, gdzie zostaje umieszczony w specjalnym podłożu [21]. Ograniczeniem tej metody jest fakt, że do badania nadaje się tylko próbka pobrana w fazie nieżytowej choroby. Dodatkowo cechuje ją niska czułość (12–60%), co daje blisko 50% wyników fałszywie ujemnych, szczególnie u osób szczepionych lub leczonych antybiotykiem [21, 22].

Badaniem nieco mniej zależnym od prowadzonej antybiotykoterapii jest izolacja kwasu nukleinowe-

go bakterii w metodą PCR. Najwyższą wartość diagnostyczną ma badanie wykonane w fazie nieżytowej choroby, w pierwszych 3 tygodniach pojawiania się epizodów duszącego kaszlu. Po tym okresie ilość bakteryjnego DNA w nosogardle gwałtownie się zmniejsza, co może być przyczyną wyników fałszywie ujemnych [23]. Wymaz pobiera się wymazówką dakronową. Diagnostyka krztuśca przy użyciu PCR cechuje się czułością na poziomie 63% i wysoką specyficznością – rzędu 98% – pod warunkiem wykonywania w pierwszych 2 tygodniach choroby [23, 24].

Obie metody: hodowla i PCR, wykorzystywane są w diagnostyce krztuśca u noworodków i niemowląt. Ze względu na niską czułość wspomnianych metod oraz ich wrażliwość na prowadzone leczenie badaniem o podstawowym znaczeniu nadal pozostaje serologiczna identyfikacja przeciwciał swoistych dla *B. pertussis* metodą ELISA. Możliwe jest wykrywanie przeciwciał przeciw toksynie krztuścowej (PT) w klasach IgM, IgA oraz IgG [25].

Immunoglobulina M

Na podstawie badań niemowląt z udokumentowanym za pomocą hodowli krztuścem ustalono, że bakteria generuje wczesną odpowiedź IgM, a następnie IgG jedynie u osób niepoddawanych wcześniej szczepieniom ochronnym. W przypadku dzieci szczepionych odpowiedź IgM-zależna najczęściej nie występuje [26].

Immunoglobulina A

Ocena stężenia przeciwciał klas IgM, IgA i IgG u osób z potwierdzonym krztuścem i różną historią szczepień nie potwierdziła przewagi którejś z klas. Wykazała natomiast, że klasa IgG ma największą wartość i wrażliwość diagnostyczną, a jednoczesne oznaczanie dwóch klas – IgG i IgA, nie zwiększa tej czułości [23]. Wynika to z faktu, że u dzieci poniżej 4. roku życia stężenia IgA są bardzo niskie, czasami nieoznaczalne. Znaczenie odpowiedzi IgA-zależnej wzrasta między 10. a 15. rokiem życia. Najważniejszy jest fakt, że IgA nie pojawia się po naturalnym zakażeniu [27]. Obecnie uważa się, że oznaczenie immunoglobuliny IgA ma wartość pomocniczą w przypadku uzyskania niepewnego lub niemiernodajnego wyniku stężenia IgG i braku możliwości pobrania drugiej próbki surowicy [25].

Immunoglobulina G

Obecnie Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) zaleca poszukiwa-

nie wyłącznie przeciwciał klasy IgG dla toksyny krztuścowej za pomocą testu ELISA. Za diagnostycznie znamienne uznaje się zwiększenie stężenia o 100% lub zmniejszenie o 50% w dwóch kolejnych próbkach surowicy krwi pobranych w odstępie 2–4 tygodni. Jeśli niemożliwe jest pobranie dwóch kolejnych próbek, dopuszcza się posłużenie wynikiem jednej próbki, szczególnie u pacjentów w fazie zdrowienia. Wynik badania ma wartość diagnostyczną tylko u dzieci powyżej 2. roku życia oraz po upływie roku od szczepienia. U dzieci poniżej 2. roku życia metody serologiczne nie są zalecane ze względu na małą czułość – najmłodsze dzieci mogą wytwarzać słabą odpowiedź immunologiczną lub nie wytwarzać jej w ogóle, lub posiadać odmatczyne przeciwciała IgG. U młodzieży i dorosłych, u których objawy trwają krócej niż 3 tygodnie, zaleca się wykonanie dodatkowo badania metodą PCR, obok oznaczenia przeciwciał IgG przeciwko PT. Jeśli objawy utrzymują się dłużej, wystarczy samo oznaczenie przeciwciał metodą ELISA. W przypadku ognisk epidemicznych zaleca się badanie stężenia przeciwciał niezależnie od czasu utrzymywania się objawów [25, 28]. Dokładne zalecenia diagnostyczne przedstawiono w tabeli 1.

Badania dodatkowe

W badaniu morfologii krwi obwodowej charakterystyczną cechą dla zakażenia *B. pertussis* jest leukocytoza rzędu 20 000–30 000 z przewagą limfocytów. Objaw ten nie ma charakteru patognomonicznego, jednak wykazano, że wyższa leukocytoza koreluje z cięższym przebiegiem krztuśca. Jest to szczególnie widoczne wśród niemowląt [12].

Obraz radiologiczny może wykazywać wzmożony rysunek oskrzelowy, rozlane zagęszczenia śródmiąższowe, zagęszczenia pęcherzykowe, cechy nadmiernego upowietrzenia płuc lub niedodmy [29].

Leczenie

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi najważniejszą grupą antybiotyków stosowanych w leczeniu

krztuśca są makrolidy. Leki pierwszego wyboru to azytromycyna i klarytromycyna. Erytromycyna nie jest antybiotykiem preferowanym ze względu na działania niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego. U osób uczulonych lub nietolerujących makrolidów stosuje się kotrimoksazol [30].

Włączenie leczenia we wczesnej fazie okresu nieżyłowego łagodzi przebieg choroby, natomiast po wystąpieniu napadowego kaszlu nie wpływa na objawy, ale skraca okres, w którym chory zakaża kontaktujące się z nim osoby. Najważniejszym celem w leczeniu krztuśca jest ochrona przed zachorowaniem osób narażonych na ciężki przebieg choroby (noworodki, niemowlęta) [31]. Szczegółowe informacje dotyczące dawkowania poszczególnych antybiotyków przedstawiono w tabeli 2.

Profilaktyka

Postępowanie poekspozycyjne

W przypadku krztuśca, analogicznie do zakażenia meningokokami, stworzono jasne zalecenia postępowania profilaktycznego u otoczenia osoby z potwierdzonym zakażeniem. Stosowana chemioprophylaktyka ma na celu redukcję ryzyka wystąpienia krztuśca i związanych z nim powikłań u osób z bliskiego kontaktu oraz ograniczenie jego dalszego rozprzestrzeniania na osoby należące do grup podwyższonego ryzyka: niemowlęta, kobiety w trzecim trymestrze ciąży. Zgodnie z zaleceniami Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (CDC) profilaktyczne podanie leków u osób z kontaktu wdraża się niezwłocznie po rozpoznaniu krztuśca u chorego, nie później niż 21 dni od rozpoczęcia kaszlu. Rekomendowane jest podawanie antybiotyków, głównie makrolidów, w schematach analogicznych jak w terapii (tab. 2) [30, 31].

Profilaktyka przedekspozycyjna

Za podstawową metodę profilaktyki przedekspozycyjnej krztuśca uważa się szczepienia ochronne [32]. Idea ta sięga okresu międzywojennego. Pierwsze doniesienie z badań zostało przedstawione przez

Tabela 1. Diagnostyka krztuśca z uwzględnieniem wieku pacjenta (zalecenia ECDC) [30, 34]

Wiek	Zalecana metoda
noworodki, młodsze niemowlęta	PCR (ewentualnie hodowla) Uwaga! Możliwość występowania IgG odmatczynych
dzieci szczepione przeciwko krztuścowi, młodzież i dorośli – przy kaszlu trwającym < 2 tygodni	hodowla i PCR
młodzież i dorośli z kaszlem trwającym < 3 tygodni	PCR i IgG przeciwko PT (ELISA)
młodzież i dorośli z kaszlem trwającym ≥ 2–3 tygodni	IgG przeciwko PT (ELISA)

Tabela 2. Rekomendowane przez CDC leki stosowane w terapii oraz profilaktyce krztuśca w zależności od wieku [30]

Grupa wiekowa	Azytromycyna	Erytromycyna	Klarytromycyna	Kotrimoksazol
< 1. miesiąca życia	lek zalecany 10 mg/kg m.c. raz na dobę przez 5 dni	nie jest preferowana; ryzyko IHPS u niemowląt; można stosować w razie nieдоступności azytromycyny 40–50 mg/kg m.c. na dobę w 4 dawkach podzielonych, przez 14 dni	nie jest zalecana	przeciwwskazany < 2. miesiąca życia; ryzyko wystąpienia <i>kernicterus</i>
1.–5. miesiąc życia	10 mg/kg m.c. raz na dobę przez 5 dni	40–50 mg/kg m.c. na dobę w 4 dawkach podzielonych, przez 14 dni	15 mg/kg m.c. na dobę w 2 dawkach podzielonych, przez 7 dni	przeciwwskazany < 2. miesiąca życia; u niemowląt od 2. miesiąca życia: trimetoprim 8 mg/kg m.c. na dobę, sulfametoksazol 40 mg/kg m.c. na dobę w 2 dawkach podzielonych, przez 14 dni
> 6. miesiąca życia	10 mg/kg m.c. w 1. dniu, następnie 5 mg/kg m.c. (maksymalnie 500 mg) od 2. do 5. dnia raz na dobę	40–50 mg/kg m.c. na dobę (maksymalnie 2 g na dobę) w 4 dawkach podzielonych, przez 14 dni	15 mg/kg m.c. na dobę w 2 dawkach podzielonych (maksymalnie 1 g na dobę), przez 7 dni	trimetoprim 8 mg/kg m.c. na dobę, sulfametoksazol 40 mg/kg m.c. na dobę w 2 dawkach podzielonych, przez 14 dni
dorośli	500 mg w 1. dniu, następnie 250 mg od 2. do 5. dnia raz na dobę	2 g na dobę w 4 dawkach podzielonych, przez 14 dni	1 g na dobę w 2 dawkach podzielonych, przez 7 dni	trimetoprim 320 mg na dobę, sulfametoksazol 1600 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych, przez 14 dni

Madsena w 1933 r., a zaprezentowana szczepionka miała być wykorzystywana zarówno w leczeniu, jak i profilaktyce zakażenia *B. pertussis* [4, 33]. Od tego czasu przeprowadzono szereg analiz mających na celu poprawę bezpieczeństwa stosowania oraz efektywności szczepień przeciw krztuścowi.

Aktualnie na rynku polskim dostępne są dwa rodzaje szczepionek przeciwkrztuścowych: pełnokomórkowe i bezkomórkowe (acelularne). Szczepionki z pierwszej grupy zawierają w sobie zawiesinę bakterii *B. pertussis* inaktywowanych przez ogrzewanie. W ich skład wchodzi ok. 3000 antygenów stymulujących układ odpornościowy oraz związki strukturalno-czynnościowe pochodzące z komórek bakteryjnych, które nie wpływają na odporność poszczepienną. Szczepionki pełnokomórkowe wykorzystywane były na świecie od końca lat 40. do lat 90. XX w. Pojawiające się doniesienia o zwiększonym ryzyku powikłań miejscowych i ogólnych spowodowały poszukiwania bardziej bezpiecznego odpowiednika [34].

Wersję alternatywną, która pojawiła się pod koniec XX w., stanowią szczepionki bezkomórkowe, zawierające wyizolowane, wysoko oczyszczone białka (zawsze toksoid krztuścowy, alternatywnie – pertaktyna, hemaglutynina włókienkowa, aglutynogeny). W zależności od pochodzenia szczepionki acelularne zawierają 1–5 takich antygenów.

Liczne badania wykazują, że stosowanie bezkomórkowej formy szczepionki zmniejsza znacząco ryzyko odczynów poszczepiennych zarówno o charakterze ogólnym, jak i miejscowym. Są one rekomendowane od 1997 r. u niemowląt i dzieci, a od 2005 r. również u dorosłych przez Komitet Doradczy ds. Szczepień (ACIP), który stanowi agendę CDC ustanowioną do kontrolowania bezpieczeństwa szczepień ochronnych w Stanach Zjednoczonych [34]. Szczepienia te wiążą się z mniejszą liczbą odczynów poszczepiennych o charakterze neurologicznym oraz miejscowym. Szereg badań wykazuje, że wprowadzenie szczepionek acelularnych zmniejsza

ryzyko wystąpienia drgawek gorączkowych, zespołu hipotensyjno-hiporeaktywnego oraz stanów gorączkowych po ich zastosowaniu [35].

W Polsce powszechne, obowiązkowe szczepienia pełnokomórkową szczepionką krztuścową skojarzoną z anatoksyną tężcową i toksoidem błonicy wdrożono w latach 1960–1961, w odpowiedzi na panującą epidemię. Skuteczność jej działania była niepodważalna: wskaźnik zapadalności na krztusiec zmniejszył się z 300/100 000 w 1960 r. do 0,28/100 000 w 1989 r. [6, 9].

Aktualny program szczepień zakłada podanie czterech dawek szczepienia podstawowego, z których pierwsze trzy dziecko otrzymuje w pierwszym roku życia w odstępie 8 tygodni od siebie, a czwartą po roku od podania trzeciej. Zgodnie z programem szczepień obowiązującym na 2018 r. dzieciom zdrowym podaje się cztery dawki preparatu pełnokomórkowego. Jedynie w przypadku przeciwwskazań, np. neurologicznych, do podania szczepionki pełnokomórkowej oraz u niemowląt urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2500 g zaleca się zastosowanie szczepionki błoniczno-tężcowo-krztuścowej z bezkomórkową składową krztuśca (DTPa). U dzieci zdrowych dopiero następne dawki, stanowiące cykl przypominający w 6. i 14. roku życia, zawierają preparaty ze zmniejszoną dawką krztuśca z komponentem acelularnym [36]. Podawanie szczepionek pełnokomórkowych najmniejszym dzieciom w Polsce wywołuje negatywny odzew środowiska pediatrycznego, które nawołuje do wprowadzenia profilaktyki z zastosowaniem preparatów bezkomórkowych i zredukowania odczynów poszczepiennych o charakterze uogólnionym i miejscowym [37]. Jednocześnie autorzy prowadzący badania nad bezpieczeństwem szczepień podkreślają, że szczepionki zawierające składową bezkomórkową mają wysoką skuteczność w indukowaniu odporności w pierwszych 4 latach od podania cyklu. Po tym okresie ich efektywność spada szybciej niż w przypadku preparatów pełnokomórkowych. Po ok. 7 latach uzyskiwany efekt poszczepienny jest niski, a ryzyko zachorowania dziecka wzrasta 2,2 razy w stosunku do pacjenta, który otrzymał DTPa [38].

Skrócenie czasu ochrony po przeprowadzonej w dzieciństwie profilaktyce oraz stale wzrastająca zachorowalność są istotnym przyczynkiem do promowania szczepień ochronnych wśród młodzieży i dorosłych. Zgodnie z zaleceniami polskimi oraz amerykańskimi są one zalecane osobom, które

mają obecnie lub mogą mieć w najbliższej przyszłości kontakt z noworodkami i niemowlętami (kobiety planujące ciążę, rodzice, starsze rodzeństwo, dziadkowie) oraz pracownikom placówek ochrony zdrowia, żłobków, przedszkoli, domów dziecka [32].

Podsumowanie

Krztusiec to choroba, która towarzyszy nam od wieków. Po sukcesie w zmniejszaniu zachorowalności wywołanej *B. pertussis*, który udało się uzyskać w drugiej połowie poprzedniego wieku, aktualnie liczba osób chorujących z roku na rok wzrasta. Nastąpiło przesunięcie szczytu zachorowań z okresu wczesnodziecięcego na wiek starszy. W tej sytuacji niezmiernie istotna jest prawidłowa, wczesna diagnostyka zakażenia, która umożliwi prowadzenie leczenia i ograniczanie rozprzestrzeniania się choroby. Kolejnym elementem jest rozszerzenie szczepień ochronnych na osoby, które mogą mieć kontakt z noworodkami i niemowlętami.

Piśmiennictwo

1. Versteegh F, Schellekens J, Flier A, Roord J. Pertussis: a concise historical review including diagnosis, incidence, clinical manifestations and the role of treatment and vaccination in management. *Rev Med Microbiol* 2005; 16: 79-89.
2. Kohn GC. Cough of Perinthus. W: *The Wordsworth Encyclopedia of Plague and Pestilence*. Ware, Hertfordshire: Wordsworth Editions Ltd; 1998; 66.
3. Lieburg MJ van. De geschiedenis van de kindergeneeskunde in Nederland. Erasmus Publishing, Rotterdam 1997; 25: 159.
4. Cherry JD. Historical review of pertussis and the classical vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174: S259-S263.
5. Yarmohammadi H, Bahmani Kazeruni MH, Soofi A, Zargar A. The first report of epidemic pertussis by Bahaodowle Razi from the 15th Century Anno Domini. *Iran Red Cresc Med J* 2015; 17: e13454.
6. Kuchar E, Karlikowska-Skwarnik M, Han S, Nitsch-Osuch A. Pertussis: history of the disease and current prevention failure. *Adv Exper Med Biol* 2016; 934: 77-82.
7. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: microbiology, disease, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 449-486.
8. Dworkin MS, Sullivan PS, Buskin SE, i wsp. Bordetella bronchiseptica infection in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1095-1099.
9. Dulny G. Krztusiec w Polsce. *Przew Lek* 2002; 5: 80-86.
10. Wawrzyniak A, Moes-Wójtowicz A, Kalicki B, Jung A. Krztusiec – choroba, która nie daje o sobie zapomnieć. *Pediatr Med Rodz* 2012; 8: 335-340.
11. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. *Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2016 roku*. Warszawa 2017; 46.
12. Tozzi AE, Ravà L, Ciofi degli Atti ML, Salmaso S; Progetto Pertosse Working Group. Clinical presentation of pertussis in unvaccinated and vaccinated children in the first six years of life. *Pediatrics* 2003; 112: 1069-1075.

13. Harnden A, Grant C, Harrison T i wsp. Whooping cough in school age children with persistent cough: prospective cohort study in primary care. *BMJ* 2006; 333: 174-177.
14. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 32-39.
15. Straney L, Schibler A, Ganeshalingham A. Burden and outcomes of severe pertussis infection in critically ill infants. *Pediatr Crit Care Med* 2016; 17: 735-741.
16. Chin LK, Burgner D, Buttery J, Bryant PA. Pertussis encephalopathy in an infant. *Arch Dis Child* 2013; 98: 163-166.
17. Hiraiwa-Sofue A, Ito Y, Mori H i wsp. Pertussis-associated encephalitis/encephalopathy with marked demyelination in an unimmunized child. *J Neurolog Sciences* 2012; 320: 145-148.
18. Bortolussi R, Miller B, Ledwith M, Halperin S. Clinical course of pertussis in immunized children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 870-874.
19. Paisley RD, Blaylock J, Hartzell JD. Whooping cough in adults: an update on a reemerging infection. *Am J Med* 2012; 125: 141-143.
20. Versteegh F, Schellekens J, Fleer A, Roord JJ. Pertussis: a concise historical review including diagnosis, incidence, clinical manifestations and the role of treatment and vaccination in management. *Rev Med Microbiol* 2005; 16: 79-89.
21. Tozzi AE, Pastore Celentano L, Ciofi degli Atti ML, Salmaso S. Diagnosis and management of pertussis. *CMAJ* 2005; 172: 509-515.
22. Piekarska K, Rzeczkowska M, Rastawicki W i wsp. Przydatność diagnostyki mikrobiologicznej w rozpoznaniu krztuśca u osoby dorosłej z napadowym kaszlem. *Przegl Epidemiol* 2014; 68: 735-738.
23. Lee AD, Cassiday PK, Pawloski LC i wsp.; Clinical Validation Study Group. Clinical evaluation and validation of laboratory methods for the diagnosis of *Bordetella pertussis* infection: culture, polymerase chain reaction (PCR) and anti-pertussis toxin IgG serology (IgG-PT). *PLoS One* 2018; 13: e0195979.
24. Lind-Brandberg L, Welinder-Olsson C, Lagergård T i wsp. Evaluation of PCR for diagnosis of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* Infections. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 679-683.
25. van der Zee A, Schellekens JF, Mooi FR. Laboratory diagnosis of pertussis. *Clin Microbiol Rev* 2015; 28: 1005-1026.
26. Watanabe M, Connelly B, Weiss AA. Characterization of serological responses to pertussis. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13: 341-348.
27. van der Zee A, Agterberg C, Peeters M i wsp. A clinical validation of *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* polymerase chain reaction: comparison with culture and serology using samples from patients with suspected whooping cough from a highly immunized population. *J Infect Dis* 1996; 174: 89-96.
28. Versteegh FGA, Mertens P, de Melker HE i wsp. Age-specific long-term course of IgG antibodies to pertussis toxin after symptomatic infection with *Bordetella pertussis*. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 737-748.
29. Bellamy EA, Johnston ID, Wilson AG. The chest radiograph in whooping cough. *Clin Radiol* 1987; 38: 39-43.
30. Tiwari T, Murphy TV, Moran J; National Immunization Program, CDC. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54 (RR-14): 1-16.
31. Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 18: CD004404.
32. Liang JL, Tiwari T, Moro P i wsp. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria with vaccines in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2018; 67: 1-44.
33. Madsen T. Vaccination against whooping cough. *JAMA* 1933; 101: 187-188.
34. Lambert LC. Pertussis vaccine trials in the 1990s. *J Infect Dis* 2014; 209 Suppl. 1: S4-S9.
35. Huang WT, Gargiullo PM, Broder KR i wsp.; Vaccine Safety Datalink Team. Lack of association between acellular pertussis vaccine and seizures in early childhood. *Pediatrics* 2010; 126: 263-269.
36. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31 października 2017 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2018. *Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia* z 2017 r., poz. 108.
37. Jackowska T. Stanowisko Konsultanta Krajowego w sprawie zmian w PSO 2019. *Analiza przypadków. Pediatria* 2018; 2: 8-10.
38. Schwartz KL, Kwong JC, Deeks SL i wsp. Effectiveness of pertussis vaccination and duration of immunity. *CMAJ* 2016; 188: E399-E406.
39. Ślusarczyk J, Dudziak M, Flisiak R i wsp. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów ds. szczepień przeciwko krztuścowi dotyczące wskazań do stosowania skojarzonych szczepionek przeciwkrztuścowych (dTpa) u starszych dzieci, młodzieży i dorosłych (marzec 2010). *Medycyna Praktyczna Pediatria* 2010; wyd. 1 specjalne: 43-44.

Adres do korespondencji:

dr hab. Katarzyna Mazur-Melewska
 Klinika Chorób Zakaźnych i Neurologii Dziecięcej
 III Katedra Pediatrii
 ul. Szpitalna 27/33
 60-589 Poznań
 e-mail: katarzynamelewska@ump.edu.pl