

Černý kašel nejen v černobílých souvislostech

MUDr. Zuzana Blechová, Ph.D.

Klinika infekčních nemocí 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Polozapomenutý obraz černého kašle se může v éře odpírání očkování stát reálnou hrozbou pro novorozence a vnímavé kojence. Incidence pertuse narůstá rovněž díky rychlejšímu vyvanutí postvakcinační imunity a adaptabilitě *Bordetella*. Jediným reálným opatřením je časná a důsledná proočkovanost kojenců a přeočkování žen proti pertusi během gravidity. Sdělení srovnává historický pohled na onemocnění s poznatky ze současnosti.

Klíčová slova: černý kašel, pertuse, komplikace kojenců, acelulární vakcína, postvakcinační imunita, očkování gravidních žen.

Whooping cough not only in black and white terms

The half-forgotten presentation of whooping cough may, in the era of vaccination refusal, become a real threat for newborns and susceptible infants. The incidence of pertussis is rising, also as a result of a more rapid waning of immunity post-vaccination and adaptability of the *Bordetella* species. Early and thorough vaccination coverage in infants and pertussis revaccination in women during pregnancy are the only real precautions. The paper compares a historical perspective of the disease with current knowledge.

Key words: Whooping cough, pertussis, complications in infants, acellular vaccine, post-vaccination immunity, vaccination of pregnant women.

Historie nemocí bývá spojena v našem podvědomí s černobílými obrázky na zažloutlých stránkách starých knih a zatuchlou vůní starých časů v potměných posluchárnách. Je však potřebné si s pokorou připomínat historické souvislosti závažných infekcí dětského věku zejména s ohledem na současný moderní trend návratu k „přirozenému“ a „přírodnímu“ způsobu života a snižující se proočkovanost populace.

Záducha, zádušní kašel, tussis convulsiva, coqueluche, Keuchhusten, křečovitý kašel, žaludeční kašel, nebo též quinta (quinta na starých houslích nebo že se objevuje každých pět hodin?), jsou historická synonyma pro pertusi. Popis epidemie „záduchy“ je dochován již z roku 1411, a poté ve stoletích dalších, kdy většina autorů popisuje vysokou nakažlivost: „*kontagium v chrchlích obsaženo, roznáší se výdechem a větrem... a jest při hojném odměšování nejnakažlivější...*“. Atypické průběhy u dospělých popisovány: „*kde děti na záduchu stonaly, trpěli nemocní nemilým, tvrdošijným katarrhem průdušek*“.

Patologický nálezy byl rovněž popsán poměrně přesně. Vzhledem k vysokému počtu úmrtí se jednalo o popisy z četných pitevních nálezů... „*rozšířlá katarrhální bronchitida, ucpání vlásečkových průdušek hlenem, místy kolaps plic, překrvení a infiltrace dužniny plicní. Bronchiektázie a emfyzém, shluky hustým hlenem naplněné, které po nabodnutí vypouštějí hnisovitý nebo sýrovitý hustý výměšek. Katar spojen s podrážděním mozku, křečovitě jest zachvácen.*“

„*Nemocní dostávají strach, děti se chytají matek nebo opatrovnic, stolu, pelestí, židle, neb počnou plakati, čímž se záchvat jen urychlí. Mechanické momenty účinkují na cévstvo, čímž se vzbuzuje zsinalost v obličejí, naduření krku, tváří i jazyka, přičemž cévy následkem tlaku na stěny, jemuž odolati nemohou, popraskají, a krev se vylévá buď pod spojivku oční neb se řítí nosem, ústy i uchem (prasknutí bubínku). Následky porušeného dýchání a nepravidelného trávení a nespavosti celkový stav takových nemocných, zvláště slabých dětí trpí, nastává jistý stupeň marasmu...*“

Epidemiologie

V České republice jsou dostupné údaje o úmrtnosti v důsledku černého kašle již od konce 19. století. Ve 20. století kromě nárůstu hlášených případů po 2. světové válce bylo maximum případů pertuse hlášeno v roce 1956, a to více než 49 tisíc případů onemocnění. Nicméně již tehdy bylo zřejmé, že podhlášenost infekce je výrazná zejména s ohledem na atypický mírný průběh onemocnění u dospělých. Po zavedení systematického programu očkování došlo k postupnému poklesu výskytu onemocnění až na pouhé desítky. Minimum případů bylo hlášeno v roce 1989, a to pouze 5, tj. nemocnost 0,05/100 000 obyvatel. Celosvětový trend opětovného nárůstu se však nevyhnul ani naší zemi a od devadesátých let opět postupně incidence pertuse narůstá. S ohledem na narůstající nemocnost dětí mezi 10.–14. rokem byl v roce 2009 zaveden do očkovacího kalendáře další booster proti pertusi. Od té doby se maximum nemocnosti posunulo na 15–19. rok života a dále se tento věk zvyšuje s ohledem



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Zuzana Blechová, Ph.D., zuzana.blechova@lfmotol.cuni.cz
Klinika infekčních nemocí 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha
Budínova 2, 180 81 Praha 8

Cit. zkr: *Pediatr. praxi.* 2019; 20(6): 320–324
Článek přijat redakcí: 29. 11. 2019
Článek přijat k publikaci: 4. 12. 2019

k převažování podílu mladé populace očkované pouze acelulární vakcínou. Vzestupný trend však není zcela lineární a respektuje přirozené 3–5leté cyklické změny incidence. Ve 21. století dosáhl dosud maxima počet onemocnění v roce 2014, kdy nemocnost dosáhla stejné četnosti jako před padesáti lety v roce 1963 s nemocností 35,1/100 000 obyvatel. Dle dostupnosti posledních parciálních dat z letošního roku ve srovnání s rokem 2018 s počtem 752 hlášených případů pertuse je zřejmý pokračující vzestupný trend. Navíc v loňském roce byla nejvyšší nemocnost zaznamenána u dětí do jednoho roku života – 42,9/1 000 000 obyvatel. Většina kojenců (77 %), byla i hospitalizována. Stejně vysoký podíl nemocných dětí však nebyl před začátkem nemoci očkováni! Je nutno si připomínat, že v předešlém desetiletí došlo v ČR k úmrtí na pertusi u čtyřech vnímavých kojenců!

Klinický obraz

Typické onemocnění pertusí je obecně známé svými třemi stadii, leckdy trvajících i několik měsíců, ve vícero jazycích se pertusi říká „kašel sto dní“. V úvodu necharakteristické katarální stadium trvající 7–14 dní. Následují týdny paroxysmů kokrhavého kašle s následným zajičnutím a pozáchravotivým zvracením. V meziobdobí může být nemocný zcela bez obtíží. Poslední stadium rekonvalescence se vyznačuje postupným zlepšováním stavu, možným návratem obtíží zevními vlivy či interkurentními infekty. Typický průběh onemocnění je obecně známý. Pertuse novorozenců a neočkovaných či nekompletně očkových dětí do 6 měsíců však může být atypická, s krátkým katarálním stadiem, bez výrazného kašle, pouze s dominujícím gaspingem a záchvaty apnoe. Jejich imunitní systém je nezralý, tudíž u nich hrozí vysoké riziko komplikací i s ohledem na pozdní diagnostiku a obtížnost načasování účinné léčby. Typický kašel a jeho systémové projevy jsou dány vazbou pertusového toxinu na epitel respiračního traktu s jeho postupnou destrukcí. Obvyklé komplikace jsou součástí tabulky č. 3. Pertuse adolescentů a dospělých může uniknout pozornosti pro mírný kašel bez typických záchvatů. Asymptomatické infekce se prokážou často u nejbližších domácích kontaktů nemocných.

Diagnostika

Na pertusi se nejčastěji pomýšlí při údajích typických záchvatů zajíkávého kašle, případně

Tab. 1. Doporučená antibiotická léčba a profylaxe pertuse

Věk	Lék volby		Alternativní léčba
	klarithromycin	azithromycin	
Děti < 1 měsíc	Nedoporučován**	10 mg/kg v jedné dávce 5 dní	Trimethoprim + sulfamethoxazol*
Děti 1–5 měsíců	15 mg/kg/den ve 2 dávkách 7 dní	10 mg/kg v jedné dávce 5 dní	≥ 2 měsíce: 48 mg/kg/den ve 2 dávkách 14 dní
Děti ≥ 6 měsíců	15 mg/kg/den ve 2 dávkách, max. 1 g/den, 7 dní	1. den 10 mg/kg v jedné dávce, max. 500 mg, 2.–5. den 5 mg/kg v jedné dávce, max. 250 mg	48 mg/kg/den ve 2 dávkách 14 dní
Adolescenti a dospělí	1 g/den ve 2 dávkách, 7 dní	1. den 500 mg v jedné dávce, 2.–5. den 250 mg	48 mg/kg/den ve 2 dávkách, obvykle 960 mg 2x denně 14 dní

*kotrimoxazol = trimethoprim + sulfamethoxazol v poměru 1 : 5 (tj. 8 mg + 40 mg)/kg/den

**Popsáno riziko hypertrofické pylorostenózy

Tab. 2. Diferenciální diagnostika původců syndromu pertusoidního kašle kromě bordetel

Bakterie	Viry	Vzácnější a neinfekční příčiny
<i>Haemophilus influenzae</i>	adenovirus	asthma bronchiale
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	respiračně-syncytiální virus	gastroesofageální reflux
<i>Chlamydia pneumoniae</i>	viry parainfluenzy	sinusitida
<i>Moraxella catarrhalis</i>	bocavirus	bronchiolitis
vzácně		aspirace cizího tělesa
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>		cystická fibróza
<i>Coccidioides immitis</i>		

s následným zvracením. U neočkovaných či neúplně očkových kojenců to mohou být však pouze nevysvětlitelné apnoické pauzy bez typických zajičnutí. Dle epidemiologických souvislostí je o infekci nutno uvažovat i v atypických případech či katarální symptomatologii. Anamnéza kompletního očkování onemocnění nevyklučuje! Syndrom pertusoidního kašle ovšem nezpůsobuje pouze *Bordetella pertussis* či *B. parapertussis*. Diferenciální diagnostika nejčastějších příčin je součástí tabulky č. 2. Diagnostiku mohou podpořit pomocná laboratorní vyšetření: u vnímavých kojenců může být v krevním obraze výrazná leukocytóza s extrémní až absolutní lymfocytózou, způsobená pertusovým toxinem. Extrémní hodnoty leukocytů jsou nepříznivým prognostickým kritériem u novorozenců a kojenců, neboť jsou častěji spojeny s rozvojem respirační insuficience a refrakterní plicní hypertenze. V důsledku produkce toxinů a hyperinzulinemie může být sklon k hypoglykemii. Laboratorní příznaky nejsou typické pro parapertusi a u očkových osob.

Laboratorní diagnostika

Vhodnou metodu průkazu agens nutno volit s ohledem na věk nemocného, očkovací

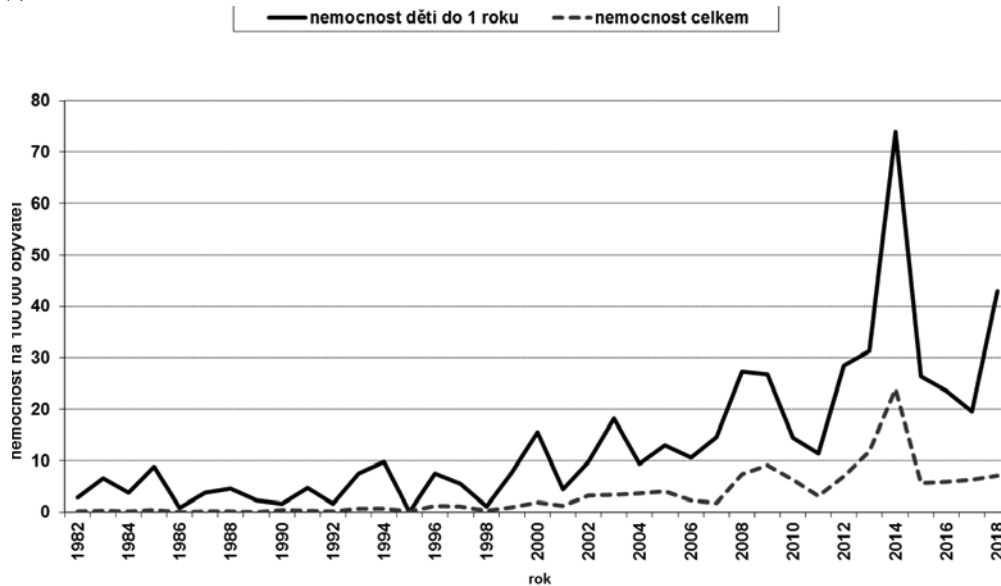
Tab. 3. Komplikace pertuse novorozenců a malých kojenců

Nutriční
ataky apnoe → hypoxie
porucha sekrece inzulinu → hypoglykemie
pozáchravotivé zvracení → dehydratace, malnutrice
Plicní
atelektázy, pneumonie
plicní hypertenze, respirační insuficience až kardiální selhání
Neurologické
toxoinfekční encefalopatie
krvácení, synkopa
křeče
porucha vědomí
Rizikové faktory úmrtí u kojence
Nízká porodní hmotnost
Nízký gestační věk
Časný začátek onemocnění vzhledem k věku
Extrémní leukocytóza > 30x 10 ⁹ /l a lymfocytóza
Pobyť na JIP

status a délku trvání kašle. Potvrzení diagnózy by mělo být cílem s ohledem na epidemiologickou závažnost a nutnost hlášení.

U novorozenců a malých kojenců by měl být standardem odběr nasofaryngeálního aspirátu či výtěru, ideální jsou k tomu určené odběrové ohebné dakronové sety s transportním médiem nebo aspirát v 3 ml fyziologického roztoku. Výtěr

Graf 1. Pertuse, ČR, 1982–2018, trend, děti do 1 roku, nemocnost na 100 000 obyvatel Fabiánová et al. Zprávy Centra Epidemiologie a mikrobiologie (SZÚ, Praha) 2019; 28(7)



z laryngu není vhodný pro riziko laryngospazmu. Kultivace bordetel se provádí na speciálních půdách se současnou inhibicí přirozené mikroflóry. Pozitivní kulturační záchyt je reálný především v katarálním a na začátku paroxysmálního stadia v 15–45 % vzorků. Získaný materiál se vyšetřuje rovněž metodou PCR (polymerázové řetězové reakce) u vnímavých dětí do jednoho roku a při kontaktu s onemocněním. Metoda PCR a sérologie se preferuje, pokud již kašel u nemocného trvá delší dobu než dva týdny. Při anamnéze delší než 6 týdnů již má význam spíše sérologické vyšetření.

Sérologická diagnostika by se vzhledem k proočkovánosti populace měla ideálně provádět z párových vzorků séra s odstupem 2–3 týdnů. Sérologicky nejde odlišit imunitu postvakcinační a postinfekční. Vyšetření IgG specifických protilátek proti pertusovému toxinu metodou ELISA může být zkráceno předchozí vakcínací nebo interferencí s mateřskými protilátkami u malých kojenců a novorozenců. Pomocným vyšetřením k detekci akutní infekce se jeví vyšetření protilátek IgA. Vyšetřování dalších toxinů není přínosné. Rutinní vyšetřování ochranných protilátek nemá význam, protože hodnota korelátu protektivity není jednoznačně stanovena a nelze tak prakticky určit hranici vnímavosti k nákaze.

Léčba pertuse

Výstižný text ze staré učebnice popisuje, že „*Pertussis se neřídí lidským snažením*“ a „*Léčení černého kašle je stále problematické a lecky dosti nevděčné*“ a to platí téměř v některých případech dodnes. Historie léčby černého kašle zahrnuje

celou řadu bizarních metod. V rámci symptomatické léčby se jevil neúčinnější pobyt na čerstvém chladném vzduchu nebo na slunci. Doporučovala se léčba masáží, inhalací a aplikací resorcinu, chininu, chloroformu, kodeinu a opiátů, bromidů či ruličky. Inhalovaly se plynárenské plyny a čpavek s předpokladem reflexního zastavení dusivého záchvatu kašle. K zamezení reinfekcí se doporučovaly malé formalinové lampy. Ze zoufalství se doporučovala kromě jiného i ochrana a léčba opakovaným podáním séra rekonvalescentů, očkováním proti variole nebo dokonce ozařováním rentgenem.

V antibiotické éře přinesl zvrat do nepříznivé prognózy onemocnění objev chloramfenikolu, který svoji citlivost a určité uplatnění, např. v těžkých případech infekce s nutností parenterální léčby neztratil dodnes. Antibiotická léčba *Bordetella pertussis* není na rozdíl od jiných komunitních patogenů problematická z hlediska rezistence agens. Data z České republiky analyzující izoláty bordetel v dlouhém časovém horizontu (1967–2015) poukazují na uniformitu kmenů z hlediska citlivosti k makrolidům, které jsou doporučeným lékem volby. Avšak v případech onemocnění u cestovatelů nebo importovaného kmene bordetel nutno počítat i s rezistentními kmeny, které převažují např. v Číně.

Indikace léčby: Antibiotická léčba se indikuje u každého suspektního či prokazaného onemocnění. Zahájení léčby pertuse musí být co nejčasnější, jelikož paroxysmy kašle lze účinně ovlivnit především v nespecifickém katarálním stadiu. Časná antibiotická léčba může zkrátit trvání a zmírnit projevy infekce (do 3 týdnů od

prvních příznaků). Nicméně má ve všech případech epidemiologický význam k eradikaci bordetel z nosohltanu, pro redukcí nosičství a zamezení přenosu agens na vnímavé osoby. Při epidemiologických souvislostech nebo u těsných kontaktů s nemocným se doporučuje zahájit antibiotickou léčbu již v případě katarálních příznaků, nečekat na potvrzení diagnózy. K zamezení šíření nemoci se indikuje léčba do 4–6 týdnů od prvních příznaků (delší doba vylučování bordetel bývá zejména u osob s chronickým postižením dýchacích cest nebo u adolescentů). V paroxysmálním stadiu se antibiotická léčba doporučuje k zamezení přenosu infekce na okolí, avšak její průběh již účinně ovlivnit nelze. Izolace nemocného je nezbytná po dobu 5 dnů od zahájení léčby, u neléčených případů minimálně tři týdny od prvních příznaků.

Lékem volby jsou makrolidová antibiotika, zejména klarithromycin. Azithromycin se upřednostňuje u novorozenců a kojenců do 2 měsíců věku, gravidních a kojících žen. V případě přecitlivělosti na makrolidy lze indikovat sulfonamidy, alternativou by mohl být rovněž v závažných případech chloramphenicol. Dávky antibiotik a celková doba léčby jsou uvedeny v tabulce č. 1.

Antibiotická profylaxe by se měla indikovat u těhotné ženy v případě kontaktu s pertusí před porodem, ale též ve 3. trimestru gravidity z důvodu zamezení přenosu asymptomatické infekce na novorozence. Z těchto důvodů ji lze případně individuálně zvážit u dětí či jiných členů rodiny v těsném kontaktu s infekcí (kontakt se sekrety nemocného do vzdálenosti do

90 cm či pobyt déle než 1 hodinu v jedné místnosti). Pediatr se stává v řadě případů jediným lékařem, který může zachytit riziko u těhotné matky nemocného dítěte, vhodný je případně rovněž aktivní dotaz. Profylaktická léčba se řídí stejnými pravidly a dávkou jako v terapeutických indikacích, viz tabulka č. 1.

Symptomatická léčba je dosud problematická a nepřináší dostatečný efekt. Historické zkušenosti elementárních opatření usnadňují odkašlání změnou prostředí na chladný vzduch, případně manipulacemi s kojencem k ovlivnění apnoe a pozáchvatovitého zvracení. Názory na použití kortikosteroidů, antihistaminik, antitussik a beta-2-adrenergických agonistů se liší dle různých literárních doporučení, vesměs je však jejich jednoznačný efekt recentními studiemi nepodložen. Krátkodobě lze zkusit v paroxysmálním stadiu aplikovat kortikosteroidy i salbutamol ke snížení závažnosti záchvatů. Při protražovaném průběhu a trvajícím vyčerpání má dle zkušenosti někdy efekt sedativum, případně s nízkou dávkou kodeinu či guajacuranu. V literatuře lze najít práce o terapeutickém použití specifického pertusového imunoglobulinu nebo antagonistech receptoru leukotrienu (LTRAs).

V závažných případech trvající hypoxie se využívá oxygenoterapie a ventilační podpory včetně ECMO (extrakorporální membránová oxygenace). Limitující efekt léčby nejtěžších forem infekce souvisí s jejich celkově nepříznivou prognózou.

Prevence v očkovacím kalendáři

Změna očkovacího kalendáře ČR v roce 2018 indikuje donošené děti od 9. týdne kočkovaní celkem pěti dávkami acelulární pertusové vakcíny v rámci kombinovaných vakcín odpovídajících věku, naposledy aplikované mezi 10. a 11. rokem života. Dřívější schéma zahrnovalo celkem šest dávek vakcíny, dosud se využívá především u nezralých nedonošených kojenců. V minulosti používaná celobuněčná pertusová vakcína vykazovala sice vyšší míru a délku postvakcinačních reakcí byla zaměněna za bezpečnější acelulární vakcínu. Během desetiletí se ukázalo, že ani v této oblasti nelze vidět pouze černobíle. Postupně s dorůstající populací očkovanou pouze acelulární vakcínou dochází k epidemiím pertuse díky rychleji vyvanuté postvakcinační imunitě, tomu odpovídá i posun maximální nemocnosti od adolescentů k mladým dospělým, ale i díky genetickému polymorfismu bordetel.

Kojenec ve dvou měsících věku, než je mu aplikována první dávka hexavakcíny s pertusovou složkou, nemá již v 75 % případů transplacentárně přenesené mateřské protilátky a je významně ohrožen rozvojem infekce ve srovnání s naočkovaným dítětem. Přeočkování gravidních žen ve třetím trimestru, v ČR doporučováno zejména mezi 28. a 36. týdnem, významně snižuje riziko onemocnění u vnímavých novorozenců a kojenců. Aplikace vakcíny před početím či po porodu má výrazně nižší efektivitu. Navíc se k ochraně novorozence doporučuje čtyři týdny před porodem přeočkování nejbližších kontaktů v rodině. V současnosti je předmětem studií fakt, že pravděpodobně dochází k určité interferenci protilátek očkovanych matek a naočkovaných kojenců, což by mohlo časem teoreticky i vést k nutnosti úpravy očkovacího kalendáře. Benefit vakcinace je navzdory výše uvedenému zcela nesrovnatelný s riziky, kterým se vystavuje odmítající nebo včas neočkovaná populace.

Literatura u autorky