

ARTYKUŁ REDAKCYJNY

EDITORIAL

Maria Piotrowska-Depta, Janina Piotrowska-Jastrzębska

Received: 02.12.2009

Accepted: 10.12.2009

Published: 31.12.2009

Krztusiec – choroba nie tylko dzieci, aktualne strategie jej zapobiegania

Pertussis – not a specifically children's disease, current prevention strategies

Klinika Pediatrii i Zaburzeń Rozwoju Dzieci i Młodzieży Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Janina Piotrowska-Jastrzębska

Correspondence to: Klinika Pediatrii i Zaburzeń Rozwoju Dzieci i Młodzieży Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, ul. Waszyngtona 17, 15-274 Białystok, tel.: 85 745 06 22, faks: 85 745 06 44, e-mail: danutaj@umb.edu.pl

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Krztusiec jest ostrą chorobą zakaźną wieku dziecięcego, najbardziej niebezpieczną dla noworodków i niemowląt. Przed erą wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwkrztuścowych krztusiec występował jako choroba endemiczna charakteryzująca się wysoką zapadalnością, wysokim odsetkiem śmiertelności, szczególnie w 1. roku życia, oraz licznymi powikłaniami. Po wprowadzeniu szczepień ochronnych przez pewien okres obserwowano tendencję spadkową zachorowań. Obecnie współczynnik zapadalności wzrasta (w Polsce 3,45 w 2009 roku vs 2,25 w 2008 roku), a przyczyną tego zjawiska upatruje się w szybkim wygasaniu odpowiedzi poszczepiennej u dzieci starszych, co czyni je podatnymi na zakażenie. W ciągu ostatniej dekady odnotowuje się systematyczny wzrost zachorowań na krztusiec wśród młodzieży i osób dorosłych. Fakt ten skłania do intensyfikacji prac nad opracowaniem nowych, skutecznych szczepionek przeciwko krztuścowi przeznaczonych do stosowania w profilaktyce krztuśca u młodzieży i dorosłych. Rejestracja w 2005 roku w USA dwóch nowych szczepionek skojarzonych dTap zawierających acelularny komponent krztuśca, toksoid tężcowy oraz obniżoną ilość toksoidu błoniczego [Boostrix, GlaxoSmithKline (od 10. do 18. r.ż.) oraz Adacel, Sanofi Pasteur (od 11. do 64. r.ż.)] jest pierwszym krokiem ku poprawie sytuacji epidemiologicznej w całym społeczeństwie. Tym bardziej, że dotychczasowe badania potwierdzają ich immunogenność i profil bezpieczeństwa. W pracy przedstawiono sytuację epidemiologiczną zachorowań na krztusiec w Polsce i na świecie oraz aktualne strategie zapobiegania tej chorobie. Nowoczesna profilaktyka krztuśca polegająca na powszechnym wprowadzeniu programu szczepień u osób dorosłych i młodzieży (obejmującego strategie tzw. kokonu i podawania dawki przypominającej dTap) wydaje się aktualnie najskuteczniejszym sposobem zmniejszenia częstości występowania krztuśca w całej populacji.

Słowa kluczowe: krztusiec, dzieci, młodzież, dorośli, szczepienia

Summary

Pertussis (whooping cough) is an acute infectious disease of children, the most dangerous for newborns and infants. Before common vaccinations were introduced, *pertussis* was an endemic disease of high morbidity, high death rate, especially in the first year of life, and numerous complications. After the vaccinations were introduced for some time downward tendency of *pertussis* morbidity was observed. Nowadays morbidity rate is growing (in Poland 3.45 in 2009 vs. 2.25 in 2008), and the reasons for this tendency could lie in the fast extinction of postvaccination response in older children, which makes them vulnerable to infections. In the last decade the increase in *pertussis* prevalence in adolescents and adults is observed. This fact calls for the intensification of researches into creating new vaccine designed for adolescents and adults. The introduction of 2 new dTap vaccines in the USA in 2005 based on tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular *pertussis* vaccine [Boostrix, GlaxoSmithKline (10-18 years of age) and Adacel, Sanofi Pasteur (11-64 years of age)], constitutes a first step towards the improvement of the epidemio-

logical situation. The study presents *pertussis* prevalence in Poland and in the world, as well as current prevention strategies. Nowadays prevention based on the implementation an adult program (a cocoon strategy and a single booster dose dTap) in addition to childhood and adolescents vaccination seems to be the most effective strategy resulting in significant reduction of *pertussis* incidence in the all age groups.

Key words: *pertussis*, children, adolescents, adults, vaccinations

Krzusiec jest ostrą chorobą zakaźną, wywołaną przez G-ujemną pałeczkę *Bordetella pertussis*. Bakteria ta została wyizolowana po raz pierwszy w 1906 r. przez francuskich uczonych Bordeta i Gengou. Rezerwuarem tego drobnoustroju i źródłem zakażenia jest chory człowiek, a do zakażenia dochodzi w wyniku bezpośredniego kontaktu z wydzieliną z dróg oddechowych chorego drogą powietrzno-kropelkową⁽¹⁻³⁾. Krztusiec należy do jednych z najbardziej zaraźliwych chorób zakaźnych, a wskaźnik podatności na zakażenie sięga 90%⁽⁴⁾. Zakażenia tym drobnoustrojem obserwuje się na całym świecie. Największa zakaźność ma miejsce w pierwszych dniach choroby. Pałeczki krztusca wyposażone są w różnego rodzaju czynniki adhezyjne, takie jak hemaglutynina włóknikowa, pertaktyna czy fimbrie (aglutynogeny), dzięki którym łatwiej osadzają się w nabłonku migawkowym dróg oddechowych. Bakterie te nie posiadają cech inwazyjności (nie przedostają się do krwi), ich patogenne działanie wiąże się z produkcją różnego rodzaju toksyn. Działają zarówno miejscowo, prowadząc do uszkodzenia nabłonka rzęskowego, jak i ogólnoustrojowo. Wśród toksyn wytwarzanych przez *Bordetella pertussis* wyróżnić można toksynę krztuscową (PT), cyklazę adenylową oraz toksyny dermonekrotyczną, tchawiczą i lipopolisacharydową^(2,5).

Czas wylegania choroby wynosi średnio 7-10 dni. W przebiegu klinicznym krztusca wyróżnia się kilka okresów:

- fazę kataralną trwającą 1-2 tygodnie – z objawami nieżytowymi górnych dróg oddechowych, zapaleniem spojówek, łagodnym suchym kaszlem, nieznacznym wzrostem ciepłoty ciała;
- fazę napadowego kaszlu utrzymującą się od 4 do 10 tygodni – z typowym kaszlem krztuscowym z zanoszeniem się, często prowadzącym do wymiotów, a niekiedy bezdechu;
- fazę zdrowienia trwającą 1-2 tygodnie – polegającą na stopniowym zmniejszaniu się nasilenia i częstości napadów kaszlu^(1,3,4,6,7).

Opisane powyżej objawy krztusca są typowe dla niemowląt i małych dzieci, natomiast u dzieci starszych oraz u osób dorosłych choroba jest znacznie mniej symptomatyczna i często ogranicza się do uporczywego kaszlu. W tych grupach wiekowych zazwyczaj nie obserwuje się też właściwego dla krztusca zanoszenia się, tzw. „piania” czy bezdechów. Nie stwierdza się

również, zwłaszcza u szczepionej w dzieciństwie młodzieży bądź osób dorosłych, charakterystycznej zwiększonej limfocytozy w rozmazie krwi obwodowej^(1,2,6-8). Różnicowanie przewlekłego kaszlu wymaga więc, szczególnie w starszych grupach wiekowych, uwzględnienia nietypowej postaci krztusca^(3,8-12).

Dla celów epidemiologicznych należy przyjmować podaną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) definicję choroby. Zgodnie z nią krztusiec można rozpoznać, jeśli u chorego z uporczywym kaszlem, utrzymującym się co najmniej 21 dni, potwierdzono zakażenie *Bordetella pertussis* dodatnim wynikiem posiewu materiału biologicznego, PCR lub badaniem serologicznym [znamiennie zwiększenie miana przeciwciał przeciwko toksynie krztuscowej (PT) lub hemaglutyninie włóknikowej (FHA)]. Rozpoznanie może też być pewne w przypadku kontaktu domowego z osobą chorą w ciągu ostatnich 28 dni, u której potwierdzono krztusiec^(2,4,8,13,14).

Konsekwencją zachorowania na krztusiec mogą być różnego rodzaju powikłania, wśród których wymienić należy zapalenie ucha środkowego, zapalenie płuc, ropniaka opłucnej, rozstrzenie oskrzeli, rozedmę lub niedodmę płuc, a nawet encefalopatię czy zapalenie mózgu. U noworodków i niemowląt uporczywy kaszel często kończy się bezdechami, co może być przyczyną niedotlenienia, krwawień do OUN, drgawek czy trwałych mikrouszkodzeń struktur mózgowych^(2,4). U najmłodszych dzieci choroba może skończyć się nawet śmiercią. Każdego roku odnotowuje się na świecie około 300 tys. zgonów z powodu krztusca, głównie w krajach rozwijających się⁽⁹⁾.

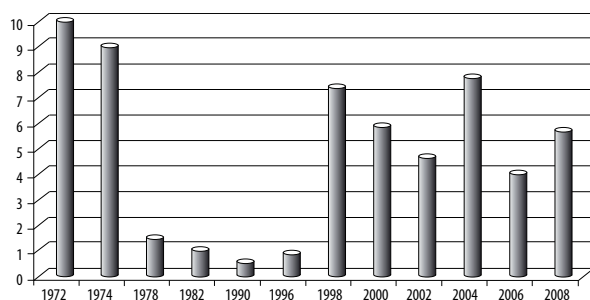
W Polsce w okresie powojennym największą liczbę zachorowań (95 968 przypadków) zarejestrowano w 1960 roku. Ta sytuacja epidemiologiczna spowodowała wprowadzenie w naszym kraju powszechnych, obowiązkowych szczepień ochronnych przeciwko krztuscowi szczepionką pełnokomórkową w skojarzeniu ze szczepionką błoniczą i tężcową (DTP). Dzięki wówczas podjętej akcji masowego uodpornienia populacji polskiej oraz wysokiej, sięgającej 95-98% wyszczepialności po 10 latach odnotowano niemal 10-krotny spadek liczby zachorowań na krztusiec, a do końca lat 80. obserwowano stabilizację sytuacji epidemiologicznej na poziomie kilkuset zachorowań rocznie (107 przypadków w 1989 r.)^(5,12,14). Jednak od początku lat 90. zarówno w Polsce, jak i w wielu krajach w Europie i na świecie

zaobserwować można systematyczną tendencję wzrostową zachorowań na krztusiec, nawet w skali epidemicznej (USA, Australia)^(5,12). W Polsce najwyższą zapadalność na tę chorobę (ok. 7,43 przypadku na 100 tys. mieszkańców) odnotowano w 1998 roku, co odpowiadało poziomowi zachorowań sprzed 20 lat⁽¹²⁾ (rys. 1).

W krajach, w których ze względu na niską zapadalność na krztusiec wcześniej odstąpiono od powszechnych szczepień ochronnych (m.in. w Szwecji, Niemczech, Włoszech czy Japonii), również wystąpił wzrost zachorowań na tę chorobę, głównie u niemowląt i dzieci do 5. roku życia. W latach 1993-1994 w USA zachorowania na krztusiec niemowląt stanowiły ponad 40% wszystkich zakażeń^(12,15).

Ponadto zaobserwowano zmiany w rozkładzie wiekowym osób chorujących na krztusiec. O ile w okresie wcześniejszym chorowały głównie niemowlęta i małe dzieci, o tyle pod koniec lat 90. największy odsetek chorych zarejestrowano wśród osób w przedziale wiekowym od 5 do 14 lat (ok. 50% zachorowań)^(3,8,16). W 1996 roku podczas epidemii krztuśca w Vermont w USA aż 46% chorych stanowiły dzieci i młodzież w wieku 10-19 lat, a 23% osoby dorosłe^(8,17). Również w Polsce od lat 90. notowany jest wzrost liczby przypadków krztuśca u dzieci powyżej 10. roku życia, np. w 1998 roku – 44%⁽⁸⁾. Obecnie młodzież i dorośli odgrywają główną rolę w transmisji zakażenia pałeczką krztuśca na niemowlęta i najmłodsze dzieci. Dane CDC (Centers of Disease Control and Prevention) z 2004 roku wykazały blisko 19-krotny wzrost liczby zakażeń *Bordetella pertussis* u 10-19-latków, a 16-krotny u osób powyżej 20. roku życia⁽¹³⁾.

Podstawową strategią zapobiegania krztuścowi jest szczepienie osób podatnych na zakażenie^(2,8,13,15,18-20). Powszechne szczepienia ochronne dzieci przeciwko tej bakterii wprowadzono po raz pierwszy na świecie w połowie lat 40. ubiegłego wieku. Jednak ani naturalne zachorowanie, ani szczepienie nie dają trwałej odporności na zakażenie krztuścem. Nabyta odporność zmniejsza się po upływie około 5-10 lat od podania ostatniej dawki szczepionki. Dlatego starsze dzieci, młodzież i osoby dorosłe mogą ponownie być podatni na zachorowanie, nawet jeśli zrealizowano u nich pełny cykl szczepień ochronnych w dzieciństwie⁽²¹⁾. Dzięki



Rys. 1. Zapadalność na krztusiec w Polsce na podstawie meldunków epidemiologicznych PZH

prowadzonym w Polsce obowiązkowym szczepieniem przeciwko krztuścowi schematem 4-dawkowym (w 2., 3., 5. i 16.-18. miesiącu życia) oraz bardzo dobrej wyszczepialności populacji dziecięcej osiągnięto zdecydowane zmniejszenie zapadalności na krztusiec w wieku niemowlęcym i u małych dzieci oraz praktycznie wyeliminowano zgony z powodu tej choroby. Z kolei obserwowana zmiana epidemiologii krztuśca, wynikająca ze stosunkowo szybkiego zanikania odporności nabytej, jest wynikiem m.in. braku szczepień przypominających w wieku późniejszym. Sytuacja ta spowodowała, że na krztusiec zaczęły chorować dzieci starsze i osoby dorosłe, u których przebieg zakażenia często jest nietypowy, trudny do rozpoznania. Osoby nieleczone przyczynowo stanowią bardzo niebezpieczne źródło zakażenia dla noworodków i niemowląt jeszcze nieuodpornionych przeciwko tej chorobie. „Odwrócenie” epidemiologii krztuśca obserwowane w USA już pod koniec lat 70. XX wieku, a w Europie w latach 90. stało się podstawą do wprowadzenia dawki przypominającej szczepionki przeciwkrztuścowej w wieku od 4 do 6 lat (USA, Francja)^(16,22,23). Również w Polsce w 2004 roku wprowadzono dodatkową, przypominającą dawkę szczepionki w 6. roku życia, zawierającą bezkomórkowy komponent krztuśca w połączeniu z toksoidem tężcowym i błoniczym (DTaP). Szczepionka ta poprawiła na pewien okres sytuację epidemiologiczną krztuśca, jednak nie zabezpieczyła populacji młodzieży i dorosłych, pozostającej nadal groźnym źródłem zakażenia dla najmłodszych dzieci (noworodków i niemowląt), u których przebieg tej choroby może być bardzo ciężki. Nasilające się okresowo ruchy antyszczepionkowe, sugerujące szkodliwość szczepionek, w tym również przeciwko krztuścowi, stają się w niektórych krajach powodem zaniechania szczepień, a tym samym znacznego obniżenia odsetka populacji odpornej na zakażenie *Bordetella pertussis*⁽⁴⁾. Szczepionka przeciwko krztuścowi, zwłaszcza zawierająca całokomórkowy komponent pałeczki krztuśca, należy do szczepionek najczęściej wywołujących poszczepienne objawy niepożądane. Występowanie ogólnoustrojowych odczynów poszczepiennych u niemowląt spowodowało, że w niektórych krajach (tj. Wielka Brytania, Japonia czy Szwecja) całkowicie odstąpiono od wykonywania szczepień przeciwko *Bordetella pertussis*. Również powszechne zwalnianie ze szczepień dzieci z grup ryzyka może prowadzić do wzrostu zapadalności na krztusiec. Sytuacja epidemiologiczna w grupie małych dzieci w niewielkim stopniu poprawiła się po zarejestrowaniu nowej generacji szczepionek z acelularnym komponentem krztuśca, które dają znacznie mniej powikłań niż szczepienie z całokomórkowym komponentem pałeczki krztuśca. Szczepionki acelularne w wielu krajach weszły do obowiązkowych kalendarzy szczepień. W Polsce stanowią jedynie alternatywę dla szczepionek pełnokomórkowych i niestety dotychczas nie są refundowane^(2,8,20).

W 2005 roku zarejestrowano w USA dwie nowe adsorbowane szczepionki przeciwko krztuścowi (Boostrix i Adacel) przeznaczone dla młodzieży i dorosłych, które zawierają zmniejszoną dawkę toksoidu błoniczego, toksoid tężcowy i zmniejszoną zawartość bezkomórkowych komponentów krztuśca (dTap). Szczepionka Boostrix firmy GlaxoSmithKline zawiera 3 antygeny *Bordetella pertussis*, a Adacel firmy Sanofi Pasteur – 5 antygenów pałeczki krztuśca. Są one też dostępne w skojarzeniu ze szczepionką przeciwko *poliomyelitis* (Boostrix IPV oraz Adacel IPV). W Europie szczepionka Boostrix została zarejestrowana dla dzieci w wieku 4 lat i powyżej jako szczepionka przypominająca, posiada wysoką immunogenność i duży profil bezpieczeństwa⁽²⁰⁾. Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień (CIAP) zaleca podawanie pojedynczej dawki przypominającej dTap młodzieży w wieku 11-18 lat oraz dorosłym w wieku 19-64 lat^(13,21). Kilkanaście krajów, w tym Kanada, Austria, Australia i Francja, zaleca powszechne uodpornienie dorosłych^(13,24). W niektórych, np. w Niemczech, dTap zastąpiła szczepionkę DtaP podawaną w 6. roku życia. Jako dawka przypominająca podawana jest młodzieży w 17. roku życia, a obowiązkowo są nią szczepieni pracownicy służby zdrowia^(25,26). Na Malcie szczepionkę dTap podaje się 16-latkom. Według najnowszych danych epidemiologicznych dorośli powinni szczepić się mniej więcej co 10 lat.

W 2001 roku powołano Global Pertussis Initiative, który składa się z zespołu ekspertów zajmujących się oceną różnych strategii szczepień przeciwko krztuścowi, mających na celu ograniczenie zachorowań we wczesnym niemowlęctwie. Obejmują one metody pośrednie oraz bezpośrednie. Do metod pośrednich należą realizowane w odpowiednim wieku programy powszechnych szczepień pierwotnych u niemowląt i małych dzieci oraz podawanie przypominających dawek szczepionki dzieciom starszym, młodzieży i osobom dorosłym. Skuteczność szczepień młodzieży i dorosłych potwierdziły badania przeprowadzone w Kanadzie przez Kandolę i wsp.⁽²⁷⁾, którzy wykazali, że stosowanie u młodzieży dawki przypominającej zmniejszyło zapadalność nie tylko w zaszczeplonej grupie, ale również u niemowląt. Ochronę pośrednią można także osiągnąć poprzez celowane szczepienie rodziców i osób dorosłych pozostających w bezpośrednim kontakcie z noworodkami i niemowlętami, nieposiadającymi jeszcze własnej odporności na zakażenie krztuścem, co określa się mianem „strategii kokonu”^(9,13,24). Wydaje się, że jest to najskuteczniejsza z metod pośrednich, jednak dotychczas zalecana jest tylko w niewielu krajach, w których odsetek osób dorosłych nią objętych jest i tak niewysoki.

Profilaktyka bezpośrednia może polegać na wczesnym szczepieniu noworodków (bezpośrednio lub niedługo po urodzeniu) szczepionką acelularną. Jak wykazały badania Mooi i wsp., była ona dość dobrze tolerowana przez noworodki i poza odczynem miejscowym

w miejscu podania oraz gorączką nie obserwowano objawów niepożądanych^(9,28). Istnieją jednak wątpliwości, czy szczepienie to nie osłabi późniejszej odpowiedzi na antygeny krztuśca.

Rozważa się również szczepienie kobiet w czasie ciąży lub bezpośrednio po porodzie^(9,28). Raport Amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień (ACIP) dowiódł, że szczepionka dTap jest dobrze tolerowana, a ciąża nie stanowi przeciwwskazań do jej stosowania^(9,29). Poprzez szczepienie kobiet ciężarnych w III trymestrze ciąży uzyskuje się bierne przechodzenie przeciwciał przez łożysko, a tym samym zabezpiecza noworodki przed zakażeniem *Bordetella pertussis*. Jednak okres półtrwania matczynych przeciwciał przeciwkrztuścowych jest stosunkowo krótki. Dodatkowo mogą one upośledzać odporność czynną niemowlęcia po szczepieniu pierwotnym^(9,28). Szczepienia kobiet ciężarnych oraz noworodków krótko po urodzeniu wymagają jeszcze potwierdzenia większą liczbą wiarygodnych badań naukowych.

Aktualnie w Polsce w ostatniej fazie rejestracji jest szczepionka Boostrix zawierająca acelularny komponent krztuśca w połączeniu z toksoidem błoniczym i tężcowym (dTap), przeznaczona do szczepienia młodzieży i osób dorosłych. Można mieć nadzieję, że również w naszym kraju przyczyni się to do znacznego zmniejszenia liczby zachorowań na krztusiec we wszystkich grupach wiekowych.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Rudkowski Z. (red.): Choroby zakaźne i pasożytnicze u dzieci. PZWL, Warszawa 2001.
2. Dulny G.: Krztusiec w Polsce. Epidemiologia i zapobieganie. Przew. Lek. 2002; 5: 80-86.
3. Zieliński A.: Krztusiec w Polsce w 2007 roku. Przegl. Epidemiol. 2009; 63: 191-193.
4. Józwick H., Wysocki J.: Krztusiec – nadal aktualny problem kliniczny. Przew. Lek. 2000; 6: 72-76.
5. Radiukiewicz E., Aksiucik M.: Krztusiec – zagrożenie ponownie aktualne. Przegl. Epidemiol. 2003; 57: 275-280.
6. Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D. (red.): Krztusiec. W: Zakażenia i zarażenia człowieka. Epidemiologia, zapobieganie i zwalczanie. PZWL, Warszawa 2002: 217-222.
7. Ślusarczyk J. (red.): Kompendium wiedzy o krztuścu. Seria Edukacyjna, Aventis, 2000.
8. Chodorowska M., Kuklińska D.: Krztusiec u młodzieży i osób dorosłych. Przegl. Epidemiol. 2001; 55: 189-195.
9. McIntyre P., Wood N.: *Pertussis* in early infancy: disease burden and preventive strategies. Curr. Opin. Infect. Dis. 2009; 22: 215-223.
10. McIntyre P.B., Burgess M.A., Egan A. i wsp.: Booster vaccination of adults with reduced-antigen-content diphtheria, tetanus and *pertussis* vaccine: immunogenicity 5 years post-vaccination. Vaccine 2009; 27: 1062-1066.
11. Ślusarczyk J., Dulny G., Nowak K. i wsp.: Stan uodpornienia dzieci w wieku 6-8 lat przeciw krztuścowi, tężcowi i błonicy. Przegl. Epidemiol. 2002; 56: 39-48.

12. Łętowska I., Grzesiowski P., Walory J.: Nowe trendy w epidemiologii i immunoprofilaktyce krztusca. *Nowa Medycyna – Medycyna Zakażeń I*, 1999; 9.
13. Bamberger E., Srugo I.: What is new in *pertussis*? *Eur. J. Pediatr.* 2008; 167: 133-139.
14. Gałązka A., Tomaszunas-Błaszczak J.: Krztusiec. W: Kostrzewski J., Magdżik W., Naruszewicz D. (red.): *Choroby zakaźne i ich zwalczanie na ziemiach polskich w XX wieku*. PZWL, Warszawa 2001: 252-263.
15. Rappuoli R., Locht C., Poolman J. i wsp.: European Commission Cost/Std Initiative. Report of the Expert Panel VIII. New vaccines, especially new combined vaccines. *Vaccine* 1996; 14: 691-700.
16. Zieliński A., Borys D.: Problem nawrotu zachorowań na krztusiec. *Przegl. Ped.* 2002; 32: 273-277.
17. Schoenfeld S., Carney J.K., Hansen E. i wsp.: *Pertussis* outbreak – Vermont, 1996. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 1997; 46: 822-826.
18. Coudeville L., Van Rie A., Getsios D. i wsp.: Adult vaccination strategies for the control of *pertussis* in the United States: an economic evaluation including the dynamic population effects. *PLoS One* 2009; 4: 6284.
19. Grzybowska K., Przybyszewski M., Banasik M. i wsp.: Ocena odpowiedzi poszczepiennej u dzieci, które przebyły krztusiec. *Wiad. Lek.* 2006; 59: 11-12.
20. Jackowska T.: Szczepionki skojarzone u dzieci. *Lekarz* 2009; 5: 34-40.
21. Tiwari T., Murphy T.V., Moran J.: Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of *pertussis* 2005 CDC guidelines. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2005; 54: 1-15.
22. Melo N., Dias A.C., Isidoro L. i wsp.: *Bordetella pertussis*, an agent not to forget: a case report. *Cases J.* 2009; 2: 128.
23. Riffelmann M., Littmann M., Hellenbrand W. i wsp.: *Pertussis*: not only a disease of childhood. *Dtsch. Arztebl. Inf.* 2008; 105: 623-628.
24. Forsyth K.D., von Konig C.H., Tan T. i wsp.: Prevention of *pertussis*: recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine* 2007; 25: 2634-2642.
25. Sandora T.J., Gidengil C.A., Lee G.M.: *Pertussis* vaccination for health care workers. *Clin. Microbiol. Rev.* 2008; 21: 426-434.
26. Hellenbrand W., Beier D., Jansen E. i wsp.: The epidemiology of *pertussis* in Germany: past and present. *BMC Infect. Dis.* 2009; 9: 22.
27. Kandola K., Lea A., White W. i wsp.: A comparison of *pertussis* rates in the Northwest Territories: pre- and post-cellular *pertussis* vaccine introduction in children and adolescents. *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* 2005; 16: 271-274.
28. Mooi F.R., van Loo I.H., Gent M. i wsp.: *Bordetella pertussis* strains with increased toxin production associated with *pertussis* resurgence. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15: 1206-1213.
29. Murphy T.V., Slade B.A., Broder K.R. i wsp.: Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention of *pertussis*, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2008; 57: 1-51.