

Zakażenia układu oddechowego – kontrowersje

Układ oddechowy jest najbardziej narażony na kontakt ze światem zewnętrznym, stąd zakażenia układu oddechowego są jedną z najczęstszych przyczyn wizyt u lekarza, zarówno dzieci, jak i dorosłych. Stanowią około 50-60% wszystkich wizyt ambulatoryjnych.

Zakażenia dróg oddechowych dzielimy na:

- zakażenia górnych dróg oddechowych (GDO) (zapalenia gardła i migdałków, zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok przynosowych, zapalenia nagłośni i zapalenia krtani),
- zakażenia dolnych dróg oddechowych (DDO) (ostre zapalenia oskrzeli, ostre zapalenie oskrzelików i zapalenia płuc).

Racjonalna antybiotykoterapia

Podstawowe cechy racjonalnej antybiotykoterapii:

- **skuteczność** – zdolność do opanowania zakażenia, zwłaszcza poprzez eradykację drobnoustrojów i uzyskanie poprawy klinicznej; skuteczność leku zależy od jego aktywności w stosunku do patogenu, farmakokinetyki, w tym zdolności do osiągania odpowiedniego stężenia w miejscu zakażenia, od stosowanej dawki i stanu układu odpornościowego chorego;
- **bezpieczeństwo** – niewywoływanie istotnych zagrożeń dla chorego (zagrożenie powodowane przez podanie leku nie może być większe niż samo zakażenie);
- **niski koszt leczenia** – wynika z analiz farmakoekonomicznych, co oznacza wyleczenie z zakażenia przy zastosowaniu leków skutecznych o najniższych kosztach;
- **wygodna forma stosowania leków** – optymalnie 1 x dziennie w postaci doustnej;
- **zmniejszenie do minimum ryzyka** wywołania oporności poprzez właściwe dawkowanie oraz odpowiedni łączny czas podawania antybiotyku;
- **przyjmowanie leku zgodnie z zaleceniami lekarza.**

Częste i niewłaściwe stosowanie antybiotyków (w praktyce około 70% infekcji GDO leczona jest antybiotykiem) pociąga za sobą poważne konsekwencje – przede wszystkim selekcja opornych szczepów bakteryjnych i to nie tylko wśród patogenów, ale również wśród tzw. mikroflory fizjologicznej GDO. Prowadzi to do naruszenia równowagi, której rola polega na naturalnej ochronie przed inwazją patogenów cho-

robotwórczych i stałej stymulacji układu odpornościowego.

Stosowanie antybiotyku bez wskazań może powodować powikłania, zwłaszcza ze strony przewodu pokarmowego (niszczenie fizjologicznej flory bakteryjnej, biegunka, rzekomobłoniaste zapalenie jelit).

Przyczyną zakażeń GDO są w zdecydowanej większości (60 do 90% przypadków) wirusy oddechowe. Infekcje te należą do samoograniczających się i najczęściej nie wymagają stosowania antybiotykoterapii.

Dolne drogi oddechowe, w odróżnieniu od górnych, które są kolonizowane przez bakterie do wysokości strun głosowych, są w warunkach zdrowia jałowe i dlatego stwierdzenie drobnoustrojów poniżej rozwidlenia tchawicy zawsze jest potwierdzeniem etiologii zapalenia.

Ekspozycja DDO na działanie drobnoustrojów, w połączeniu z takimi czynnikami, jak: wiek (wczesnodziecięcy i podeszły), stan zdrowia (choroby współistniejące) oraz miejsce pobytu (żłobek, przedszkole, szkoła, domy akademickie, koszary lub domy dla przewlekle chorych), może prowadzić do zaburzeń równowagi obronnej ustroju, a w efekcie do wystąpienia zapaleń oskrzeli, oskrzelików i płuc, jak również wielu klinicznych następstw tych zakażeń.

Wśród czynników etiologicznych zapaleń DDO znacznie większy udział mają bakterie i te zakażenia najczęściej wymagają stosowania antybiotykoterapii.

Dlaczego nie potrafimy zidentyfikować czynnika etiologicznego?

Zakażenia dróg oddechowych mogą być wywołane przez różne czynniki etiologiczne: wirusy, bakterie, grzyby i pasożyty. Często w codziennej praktyce lekarskiej nie możemy ustalić czynnika etiologicznego i musimy podjąć decyzję, czy konieczny jest antybiotyk, a jeśli tak, to jaki, w jakiej dawce i jak długo należy go stosować.

Problemy w identyfikacji czynnika etiologicznego są wynikiem trudności w odróżnieniu kolonizacji od zakażeń oraz niskiej czułości i swoistości badania bakteriologicznego. Bakterie mogą być okresowo izolowane z płwociny osób zdrowych. Ponadto uzyskanie właściwego materiału do badania bakteriologicznego jest często trudne i wymaga stosowania inwazyjnych procedur.

Testy serologiczne pomocne w rozpoznaniu zakażeń wywołanych przez patogeny atypowe

pozwalają najczęściej na ustalenie rozpoznania retrospektywnie.

Dużym, powszechnie popełnianym błędem, jest stosowanie antybiotyków profilaktycznie po stwierdzeniu flory bakteryjnej w badanej płwocinie.

W warunkach fizjologicznych górny odcinek dróg oddechowych jest skolonizowany przez różnego rodzaju florę bakteryjną i grzybiczą. Do fizjologicznej flory jamy nosowogardłowej należą: *Streptococcus viridans*, *Neisseria spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Haemophilus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Micrococcus*, *Bacteroides*, *Fusarium*, *Vielonella*, *Peptostreptococcus* i *Actinomyces*. Okresowo GDO mogą kolonizować *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Neisseria meningitidis* oraz bakterie z grupy *Enterobacteriaceae*.

Nosicielstwo jest groźne, jeśli kolonizacja trwa długo (tygodnie czy miesiące). Taka sytuacja stwarza zagrożenie rozwoju zakażenia dróg oddechowych, a również zagrożenie rozprzestrzeniania się bakterii drogą kropelkową. Do takiej sytuacji dochodzi często w dużych skupiskach dzieci i młodzieży czy osób przebywających w szpitalach i domach opieki.

Trzeba pamiętać, że 80% ostrych zakażeń układu oddechowego (bez względu na wiek chorego) jest spowodowana zakażeniami wirusowymi. Najczęściej są to rinowirusy, adenowirusy, koronawirusy, wirusy RS, enterowirusy, wirusy paragrypy i wirusy grypy. Poszczególne typy wirusów mają swoje predylekcje lokalizacyjne. Rinowirusy najczęściej powodują zapalenie nosa, zatok i gardła, adenowirusy – zapalenia gardła, wirusy paragrypy – zapalenie krtani i tchawicy, a wirusy RS i grypy – zapalenie dolnych dróg oddechowych.

Wirusy RS, paragrypy i grypy uszkadzają nabłonek dróg oddechowych i ułatwiają wniknięcie bakteriom, zwłaszcza tym, które kolonizują drogi oddechowe, co sprzyja powstawaniu zapaleń dolnych dróg oddechowych (w tym zapalenia płuc).

Test CRP

Dla zróżnicowania zakażenia bakteryjnego od wirusowego warto też wykonać szybki test określający stężenie białka ostrej fazy. Prawidłowa wartość CRP przemawia za infekcją wirusową.

Wybór antybiotyku

Antybiotykoterapia celowana

Opiera się na wyniku badania bakteriologicznego, które umożliwi zdefiniowanie czynnika etiologicznego zakażenia oraz na ocenie antybiotykowrażliwości.

Antybiotykoterapia empiryczna

Opiera się o rachunek prawdopodobieństwa domniemanego czynnika etiologicznego, w którym należy uwzględnić dane kliniczne, wyniki badań bakteriologicznych chorego i środowiska oraz farmakokinetykę leku.

Penetracja antybiotyków do układu oddechowego

Skuteczność stosowanej antybiotykoterapii w zakażeniach układu oddechowego pozostaje w bezpośredniej zależności od końcowego stężenia leku osiaganego w miejscu reakcji zapalnej. Z tego też powodu coraz częściej przeprowadza się określanie stężeń antybiotyku z uwzględnieniem wielu różnych czynników wpływających na jego przechodzenie do tkanek i płynów.

Do najważniejszych czynników wpływających na transport antybiotyku do tkanek i płynów należy uszkodzenie narządów (układów) pogarszające farmakokinetykę (niewydolność wątroby, nerek, choroby układu krążenia i układu oddechowego) oraz kumulacja i eliminacja antybiotyku.

Zgodnie z zaleceniami WHO, lekiem z wyboru w bakteryjnych zakażeniach układu oddechowego jest amoksycylina lub amoksycylina z kwasem klawulanowym. W przypadku wyizolowania drobnoustrojów wytwarzających β-laktamazy – cefuroksym, a przy nadwrażliwości na antybiotyki β-laktamowe – makrolidy. Makrolidy są także antybiotykiem z wyboru w zakażeniach wywołanych przez drobnoustroje atypowe.

Metodą z wyboru stosowania antybiotyków jest terapia sekwencyjna.

Terapia sekwencyjna

Lekkie postaci zakażeń należy leczyć lekami doustnymi. W cięższych zaczynamy od leków pozajelitowych, ale po kilku dniach, kiedy dochodzi do stabilizacji choroby, a temperatura ciała od 24 godz. utrzymuje się w normie i nie ma już wskazań do utrzymania wysokiego stężenia antybiotyku we krwi, można zastosować lek doustnie, jest to – tzw. terapia sekwencyjna.

Takie postępowanie umożliwia skrócenie czasu podawania antybiotyku dożylnie, zmniejsza występowanie powikłań związanych z utrzy-

mywaniem cewników dożylnych, poprawia komfort leczenia i skraca czas pobytu w szpitalu.

Przyczyny nieskutecznej antybiotykoterapii

- Nieprawidłowe rozpoznanie wstępne,
- wystąpienie powikłań,
- niedostateczna aktywność w miejscu zakażenia,
- nieprawidłowe dawkowanie lub częstość podawania antybiotyku,
- zmniejszone wchłanianie lub zwiększony metabolizm leku,
- wtórne zakażenie inną, oporną na leczenie bakterią,
- powstanie oporności lub tolerancji leku.

Przyczyny antybiooporności

Już ojciec antybiotykoterapii Aleksander Fleming ostrzegał przed niewłaściwym sposobem stosowania antybiotyków. Zwracał uwagę, że antybiotykoterapia może prowadzić do selekcji i rozprzestrzeniania się szczepów opornych.

W ciągu ostatnich 20 lat obserwujemy stałe narastanie antybiooporności (pomimo wzrastających nakładów na leczenie). Wśród przyczyn tego zjawiska należy wymienić, przede wszystkim, nadużywanie i niewłaściwe stosowanie antybiotyków (zbyt małe dawki leku, za długo lub za krótko) oraz niekontrolowane stosowanie antybiotyków w produkcji zwierzęcej i roślinnej.

Wśród mechanizmów prowadzących do wytworzenia oporności bakterii wymienia się najczęściej wytwarzanie przez nie enzymów, które niszczą lub powodują zmiany strukturalne antybiotyku. Oporność drobnoustrojów w stosunku do antybiotyków uwarunkowana jest obecnością informacji genetycznej w chromosomach lub w ruchomych fragmentach pozachromosomalnego DNA (transpozonach i plazmidach).

Podstawową metodą kontroli oporności antybiotykowej jest monitorowanie występowania drobnoustrojów, ich wrażliwości i oporności oraz racjonalne stosowanie antybiotyków. Główną przeszkodą w ograniczaniu antybiooporności są zakażenia krzyżowe.

Oporność na antybiotyki jest zwykle odwracalna. Szacuje się, że czas potrzebny dla przywrócenia lekowrażliwości wynosi 1-1,5 roku (w szpitalu od 0,5-2 lat).

Koszty antybiotykoterapii

Badania kosztów antybiotykoterapii stosowanej w chorobach układu oddechowego powinny uwzględniać wiele aspektów medycznych. Koszt antybiotyku nie zawsze odzwierciedla jego skuteczność kliniczną.

Na koszty antybiotykoterapii składają się: koszty samego leku, droga i częstotliwość podawania, liczba podawanych antybiotyków, działania niepożądane leku, oporność bakterii na stosowane leczenie (w danym regionie) oraz niepowodzenia leczenia. Droższe są leki oryginalne niż generyczne, chociaż nie zawsze tak samo skuteczne. Wyższą cenę należy też zapłacić za lek podawany dożylnie niż doustnie. Droga dożylna zwiększa dodatkowo koszty związane z obsługą podania antybiotyku, zwłaszcza gdy wzrasta częstotliwość podawania leku. Stosowanie terapii sekwencyjnej prowadzi do zmniejszenia kosztów bezpośrednich leczenia, związanych przede wszystkim ze skróceniem czasu hospitalizacji. Dożylna antybiotykoterapia wymaga w niektórych przypadkach monitorowania i oznaczania wskaźników laboratoryjnych – wydolności nerek, wątroby czy liczby płytek krwi. Koszty monitorowania tych wskaźników czasami przekraczają koszty związane z samą antybiotykoterapią. **Tam, gdzie jest to możliwe, należy dążyć do zastąpienia leczenia dożylnego doustnym.**

Z farmakoekonomicznego punktu widzenia należy dążyć do stosowania leku o takich właściwościach farmakokinetycznych, które umożliwiają stosowanie go jeden raz na dobę. Szerokie spektrum działania podawanych antybiotyków umożliwia w większości przypadków leczenie za pomocą jednego leku. W niektórych jednak chorobach, na przykład w gruźlicy czy mykobakteriozach, konieczne jest, w celu zmniejszenia występowania oporności bakterii – poszerzenie spektrum działania antybiotyków i wykorzystanie ich potencjalnego synergizmu poprzez stosowanie większej liczby antybiotyków. W kosztach planowanej antybiotykoterapii należy uwzględnić możliwość wystąpienia działań niepożądanych i powikłań, których leczenie powinno być wkalkulowane w koszty antybiotykoterapii. Niepowodzenie leczenia wpływa na czas hospitalizacji, a ta jest najdroższą składową leczenia, zwłaszcza, jeśli chory wymaga leczenia w OIT.

Największym problemem związanym z niepowodzeniem leczenia jest narastająca oporność bakterii na antybiotyki. Zjawisko to ma wymiar globalny i znajduje się w kręgu zainteresowania Komisji Europejskiej i Światowej Organizacji Zdrowia. Według danych pochodzących z Krajowego Ośrodka Referencyjnego ds. Lekowrażliwości i Projektu Aleksander w 2006 roku leko-

wrażliwość *Streptococcus pneumoniae* na penicylinę wynosiła 67%, na amoksycylinę – 100%, a na makrolidy 80%. Szybko też narasta oporność na nowe antybiotyki. W roku 2001, rok od wprowadzenia linezolidu, stwierdzano już pierwsze szczepy odporne.

Na koszty antybiotykoterapii składa się wiele czynników, ale jako główny należy wymienić wzrost oporności bakterii na stosowane leczenie. Racjonalna antybiotykoterapia pozwala na zapobieganie narastaniu oporności bakterii.

Analizy farmakoekonomiczne w zakażeniach dróg oddechowych

Najwięcej analiz farmakoekonomicznych przeprowadza się w Stanach Zjednoczonych. Wyników tych analiz nie można jednak odnieść wprost do warunków europejskich, w tym również do warunków polskich. Najczęściej wykonywaną analizą jest analiza efektywności kosztów.

Przed przeprowadzeniem analizy farmakoekonomicznej należy określić takie cechy antybiotyku, jak: zakres działania przeciwbakteryjnego, właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne oraz profil bezpieczeństwa.

W badaniach efektywności kosztowej szczególną uwagę zwraca się na właściwości farmakodynamiczne antybiotyku, działanie bakteriobójcze, stopień eradykacji bakterii oraz możliwość zapobiegania oporności.

Metodą modelowania (tzw. symulacja Monte Carlo) można przeprowadzić analizę porównawczą skuteczności klinicznej antybiotyku w połączeniu z inkrementalnym współczynnikiem efektywności kosztów (ICER).

Badania farmakoekonomiczne z zastosowaniem modelowania okazały się pomocne w praktyce lekarskiej, a także w tworzeniu szpitalnej listy leków, tzw. receptariuszy. W ocenie ekspertów przepisywanie antybiotyków tylko zgodnie z własnymi preferencjami i doświadczeniem może prowadzić do zwiększenia oporności bakterii na stosowane leczenie i może okazać się szkodliwe dla osób, które będą takiego leczenia wymagały w przyszłości.

W praktyce klinicznej większe znaczenie niż analiza kosztów stosowanego antybiotyku mają analizy badające efektywność kosztów oraz pomiary inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (ICER) z uwzględnieniem właściwości farmakodynamicznych antybiotyków.

Odrębności układu oddechowego występujące w wieku rozwojowym

Układ oddechowy i immunologiczny człowieka osiągają swoją pełną dojrzałość dopiero około 10-12 roku życia. Istotny element stanowią odmienności anatomiczne w budowie układu oddechowego dzieci, takie jak mniejsza sprężystość płuc i łatwiejsze zapadanie się dróg oddechowych, które stosunkowo szybko mogą prowadzić do zaburzeń wentylacji i rozwoju obszarów niedodmowych.

Szybsze narastanie objawów wynika też z mniejszej średnicy dróg oddechowych oraz większej podatności ścian klatki piersiowej, która ułatwia powstawanie paradoksalnego toru oddychania.

Choroby układu oddechowego stanowią szczególnie problem u niemowląt, ponieważ niewielkie rezerwy kompensacyjne ograniczają się głównie do zwiększenia liczby oddechów, co przyczynia się do znacznie cięższego przebiegu większości zakażeń dolnych dróg oddechowych w tej grupie wiekowej w porównaniu z dziećmi starszymi czy osobami dorosłymi.

Kiedy zakażenia dróg oddechowych u dzieci wymagają podania antybiotyku?

Wskazaniem do podania antybiotyków w zakażeniach GDO jest paciorkowcowe zapalenie gardła i migdałków (angina), zapalenie nagłośni, ostre zapalenie ucha środkowego oraz błony śluzowej nosa i zatok.

U dzieci najczęstszym czynnikiem etiologicznym ostrego zapalenia gardła i migdałków jest paciorkowiec β -hemolizujący z gr. A *Streptococcus pyogenes*.

W związku z tym, że bardzo rzadko występuje nosicielstwo tej bakterii, a jest ona odpowiedzialna za 90% wszystkich zakażeń bakteryjnych u dzieci, warto wykonać szybki test na obecność antygeny paciorkowca hemolizującego gr. A w materiale pobranym z migdałków. Swistość testu wynosi 95%, a czułość 85%. Test jest łatwy do przeprowadzenia w gabinecie lekarza rodzinnego, a jego wyniki korelują z dodatnimi posiewami materiału z migdałków.

Bardzo ważna jest diagnostyka różnicowa zakażeń krtani i odróżnienie ostrego zapalenia nagłośni wywołanego przez *Haemophilus influenzae* od podgłośniowego zapalenia krtani, któ-

re jest następstwem zakażenia wirusowego i nie wymaga antybiotykoterapii.

W ostrym zapaleniu ucha środkowego nie zaleca się też stosowania antybiotykoterapii w ciągu pierwszych 24-48 godz. Najczęściej jest to nieznaczna bolesność ucha towarzysząca wirusowej infekcji GDO; leczenie należy rozpocząć od leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych oraz prowadzić bardzo ścisłą obserwację – w większości jednak przypadków rozwija się zakażenie bakteryjne wymagające antybiotykoterapii.

Stale narastająca oporność szczepów *Streptococcus pneumoniae* oraz *Haemophilus influenzae* spowodowała konieczność zwiększenia dawki amoksycyliny do 90 mg/kg 24 godz. W związku z tym, w przypadku stosowania połączenia amoksycyliny z kwasem klawulanowym, zalecane są preparaty o stosunku obu składników 14:1.

U 30-40% dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym w okresie jesienno-zimowym występuje zapalenie zatok przynosowych.

Ostre zapalenie błony śluzowej nosa i zatok (*rhinosinusitis*) jest zakażeniem wirusowym i nie wymaga stosowania antybiotyków. Jednak objawy nieustępujące w ciągu 7-10 dni wskazują na nadkażenie bakteryjne (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) i konieczność rozważenia antybiotykoterapii.

Nie zaleca się wykonywania wymazów z jamy nosowo-gardłowej w ostrych zakażeniach GDO w celach diagnostycznych. Badanie to może być użyteczne do wykrywania nosicielstwa.

W przewlekłych zapaleniach zatok, w których jest bardzo duży udział bakterii beztlenowych z rodzaju *Peptostreptococcus*, w celu potwierdzenia czynnika etiologicznego można wykonać punkcję zatok przynosowych.

Wskazania do antybiotykoterapii w zakażeniu dolnych dróg oddechowych

Ostre zapalenia oskrzeli najczęściej obserwuje się w grupie dzieci poniżej 2-go roku życia oraz u dzieci i młodzieży w wieku 10-15 lat.

Czynnikami ryzyka zapalenia oskrzeli są zaburzenia odporności, zwłaszcza niedobory immunoglobuliny IgG i/lub IgA. U dzieci z prawidłową odpornością najczęstszą przyczyną są wirusy oddechowe (u dzieci poniżej 5-go roku życia głównie wirusy RS i paragrypy), a u dzie-

ci starszych – podobnie jak u dorosłych – wirusy grypy. Spośród bakterii atypowych u dzieci starszych ważnymi patogenami są *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae*, a u niektórych dzieci – zarówno szczepionych, jak i nieszczepionych – pałeczki krztuśca (*Bordetella pertussis*).

Powszechną praktyką w leczeniu ostrego zapalenia oskrzeli, zwłaszcza u dzieci, jest stosowanie antybiotyków, które w opinii niektórych lekarzy praktyków (a zwłaszcza rodziców dzieci) mają korzystny wpływ na przebieg choroby, natomiast **wyniki licznych randomizowanych badań klinicznych nie potwierdzają skuteczności antybiotykoterapii w leczeniu ostrego zapalenia oskrzeli.**

Antybiotykoterapii wymaga tylko leczenie ostrego zapalenia oskrzeli w przebiegu krztuśca. U dzieci, które ukończyły 3 r.ż. korzystny wpływ na przebieg choroby może mieć zastosowanie makrolidów (zwłaszcza w okresach epidemii *Mycoplasma* i *Chlamydia*).

Ostre zapalenie oskrzelików dotyczy najczęściej dzieci do 2 roku życia. 50-90%, zwłaszcza w okresach epidemicznych (zima, wczesna wiosna), jest wywołane zakażeniem wirusem RS, rzadziej (ok. 25-30%) przyczyną są inne wirusy: paragrypy, grypy, rhinowirusy i *Human metapneumovirus*.

W przypadku zapalenia oskrzelików rolę lekarza jest zakwalifikowanie dziecka do odpowiedniego leczenia – domowego lub szpitalnego.

Podstawą leczenia w warunkach domowych jest zapewnienie właściwej opieki choremu dziecku (nawilżanie dróg oddechowych i właściwe nawodnienie). Wirusowa etiologia choroby nie uzasadnia rutynowego podawania antybiotyku. Należy jednak czujnie obserwować dziecko i wdrożyć odpowiednią antybiotykoterapię (w przypadku wystąpienia objawów nadkażenia bakteryjnego).

Pozaszpitalne zapalenia płuc (PZP)

PZP jest definiowane w Polsce (wymóg rozpoznania dla NFZ) jako choroba gorączkowa przebiegająca z dusznością i przyspieszeniem oddechu oraz wciąganiem międzyżebrowy, wywołanych zakażeniem nabytym poza szpitalem i potwierdzone radiologicznie obecnością nacieku w płucach u uprzednio zdrowego dziecka.

Etiologia zapaleń płuc u dzieci (z wyjątkiem noworodków) jest tym częściej wirusowa, im młodsze dziecko i tym częściej wywołana przez bakterie atypowe, im dziecko starsze. Wirusy są

odpowiedzialne za około 14-35% wszystkich zapaleń płuc leczonych ambulatoryjnie u dzieci do 4 roku życia, za 10-21% u dzieci w wieku 5-9 lat i poniżej 4% u dzieci w wieku powyżej 10 lat i osób dorosłych.

Zapalenie płuc u niemowląt ma najczęściej etiologię wirusową i – jeśli ma łagodny przebieg – wymaga jedynie nawodnienia i leczenia objawowego. Oczywiście pogorszenie stanu ogólnego niemowlęcia jest wskazaniem do leczenia antybiotykiem – najlepiej β -laktamowym, a u dzieci >3 r.ż. – przy podejrzeniu zakażenia bakteriami atypowymi – w połączeniu z makrolidem.

W okresie noworodkowym należy wziąć pod uwagę zakażenia wewnątrzrodzowe i okołoporodowe wywołane przez specyficzną florę kolonizującą drogi rodne matki.

Drobnoustroje atypowe: *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae* występują częściej u dzieci powyżej 5-go r.ż. i są przyczyną – odpowiednio – 4-51% oraz 1-35% zapaleń płuc; według niektórych badaczy mogą być przyczyną aż 80% zapaleń płuc u dzieci między 10-16 r.ż. Obserwuje się wzrost zachorowań na zapalenie płuc mykoplazmatyczne również u dorosłych, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym.

W przypadku zapaleń płuc o pierwotnej etiologii wirusowej często dochodzi do powikłań bakteryjnych. Bakteryjne zapalenie płuc może wystąpić równoległe lub być następstwem zakażenia wirusem grypy typu A lub B.

Do bakterii odpowiedzialnych za zapalenia płuc zaliczamy *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, rzadziej pałeczki Gram(-), jak *Klebsiella pneumoniae* czy *Staphylococcus aureus*.

Bardzo trudną decyzją, którą musi podjąć lekarz, jest ustalenie, czy osoba może być leczona w warunkach domowych, czy konieczna jest hospitalizacja. Decydują o tym stan kliniczny, wiek oraz objawy towarzyszące.

Bezwzględnej hospitalizacji wymagają noworodki i niemowlęta w pierwszym kwartale życia, z uwagi na konieczność leczenia parenteralnego, co wynika z niedojrzałości bariery pokarmowej.

Wskazaniem do hospitalizacji, w każdym wieku, jest ciężki przebieg choroby: wstrząs septyczny, wystąpienie objawów niewydolności krążenia i oddychania oraz zaburzeń świadomości, śpiączki czy drgawek.

Wskazaniem do hospitalizacji jest również współistnienie innej poważnej choroby, jak np. mukowiscydoza, wada serca, astma czy niewydolność nerek.

Przewlekły kaszel

– kiedy jest objawem infekcji?

Kaszel, zwłaszcza u dzieci poniżej 5 r.ż., należy do najczęściej zgłaszanych objawów patologicznych. Jest on najczęściej konsekwencją zapalenia dróg oddechowych. Trudny problem kliniczny stanowi kaszel poinfekcyjny. Różnorodność przyczyn, które do niego prowadzą tłumaczy konieczność przeprowadzenia w każdym przypadku diagnostyki różnicowej. Wykrycie przyczyny ma kluczowe znaczenie dla wyboru odpowiednio ukierunkowanego leczenia, które najczęściej zapobiega progresji objawów choroby.

Definicja kaszlu poinfekcyjnego nie jest ostatecznie ustalona. W definicji kaszlu poinfekcyjnego mieszczą się trzy kryteria:

- kaszel nie trwa dłużej niż 8 tygodni,
- nie stwierdza się zmian radiologicznych płuc (z wyjątkiem zapalenia płuc),
- kaszel ostatecznie cofa się samoistnie.

Uporczywy kaszel, który utrzymuje się powyżej 3 tygodni, nie powinien być traktowany jako kaszel ostry. Określamy go jako kaszel przetrwały lub podostry. Kaszel podostry utrzymuje się zazwyczaj od 3 do 8 tygodni. Kaszel, który utrzymuje się powyżej 8 tygodni określamy jako przewlekły i zawsze należy poszukiwać innych jego przyczyn. Jednak kaszel poinfekcyjny może czasem trwać dłużej niż 8 tygodni, zwłaszcza w następstwie infekcji wirusowych lub wywołanych przez drobnoustroje atypowe z grupy *Mycoplasma* czy *Chlamydophila*. Należy też pamiętać o występowaniu kaszlu poinfekcyjnego u osób z zakażeniem wywołanym przez *Bordetella pertussis* i *Bordetella parapertussis*. Określamy go wówczas kaszlem przewlekłym.

Patogeneza „kaszlu poinfekcyjnego”

Patogeneza jest nadal nieznaną. Wpływa na nią wiele czynników. Kaszel jest prawdopodobnie związany z zaburzeniem ciągłości nabłonka oddechowego w następstwie procesu zapalnego górnych i/lub dolnych dróg oddechowych spowodowanego zakażeniem.

Często przyczyną kaszlu poinfekcyjnego jest przedłużający się stan zapalny górnych dróg oddechowych, szczególnie nosa i zatok przynosowych.

sowych, który prowadzi do trwającej tygodniami (lub dłużej) stymulacji receptorów kaszlu wydzieliną spływającą do DDO.

Przyczyną kaszlu może być nasilenie wrażliwości receptorów kaszlowych w związku z przemijającym procesem zapalnym DDO. Naruszenie integralności nabłonka oskrzelowego i/lub zaburzenia klirensu śluzowo-rzęskowego oraz wzrost produkcji wydzieliny oskrzelowej prowadzą do nadwrażliwości oskrzeli.

Kaszle przewlekły może być związany z aktywnym zakażeniem, a także może być konsekwencją wyindukowanej w czasie infekcji nadreaktywności dróg oddechowych. Przyczyną kaszlu często jest niedostatecznie kontrolowana astma lub choroba refluksowa (GERD).

Energiczny kaszel, wskutek wzrostu ciśnienia brzuszego, może też indukować lub nasilać istniejący wcześniej refluks.

Czynniki etiologiczne kaszlu poinfekcyjnego

Dzieci

Jest wiele zakażeń dróg oddechowych, w przebiegu których występuje kaszel poinfekcyjny. U dzieci spowodowany jest on głównie przez: wirusy oddechowe (zwłaszcza RSV – *respiratory syncytial virus*, wirusy grypy, paragrypy, adenowirusy), drobnoustroje atypowe (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) oraz bakterie (*Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*). Wirusowe infekcje oddechowe występują szczególnie często u dzieci poniżej 5 roku życia – średnio 4-5 razy w roku. Nawracające zakażenia mogą być przyczyną przewlekającego się lub przewlekłego kaszlu.

Przedłużony/przewlekły kaszel występuje szczególnie często po zakażeniu pałeczką krztusca lub zakażeniu *Mycoplasma pneumoniae*. Ryzyko wystąpienia poinfekcyjnych napadów kaszlu jest większe przy współistnieniu zakażenia wywołanego kilkoma drobnoustrojami.

Trwający czasem przez kilka miesięcy napadowy kaszel jest często nieproduktywny, suchy, nasila się po wysiłku i po ekspozycji na nieswoiste czynniki drażniące.

Dorośli

Częstość występowania kaszlu infekcyjnego u dorosłych nie jest dokładnie określona. Często występowanie kaszlu przewlekłego w tej populacji spowodowanego różnymi innymi czynnikami utrudnia dokładną analizę przyczyn. Wydaje się, że kaszel poinfekcyjny u dorosłych występuje rzadziej niż u dzieci. W przebiegu infekcji

GDO częstość występowania kaszlu wg różnych autorów waha się od 11-25% i wzrasta w czasie epidemii zakażeń *Mycoplasma pneumoniae* i *Bordetella pertussis* do 25-50%.

Rozpoznanie kaszlu poinfekcyjnego

Kaszle poinfekcyjny rozpoznajemy na podstawie przeprowadzenia szczegółowego wywiadu (z uwzględnieniem kontaktów) oraz badania przedmiotowego, po wyeliminowaniu innych jego przyczyn. Wywiad chorobowy, z uwzględnieniem wieku chorego i czynników ryzyka, oraz wnikliwa ocena stanu przedmiotowego wyznaczają kolejne etapy procesu diagnostycznego. Spośród badań pomocniczych najbardziej istotne znaczenie (zwłaszcza u dzieci) mają:

- badanie radiologiczne klatki piersiowej,
- badanie płwociny, które jest miarodajne, jeśli pobrana próbka spełnia kryteria materiału diagnostycznego; badanie obejmuje bezpośrednią ocenę obecności drobnoustrojów, wykrywanie ich antygenów oraz posiew,
- badanie endoskopowe (ze względu na ocenę miejscową, jak i możliwość pobrania materiału do diagnostyki etiologicznej),
- badania serologiczne oceniające zmiany stężenia swoistych przeciwciał,
- odczyn tuberkulinowy.

Szczególnie ciężko przebiega kaszel poinfekcyjny u dzieci zakażonych *Bordetella pertussis*. Zwykle są to ciężkie napady kaszlu z (lub bez) świstu wdechowego, które mogą nasilać odruch wymiotny. Objawy są zwykle tak charakterystyczne, że na ich podstawie z dużym prawdopodobieństwem można rozpoznać koklusz i rozpocząć empiryczne leczenie antybiotykami z grupy makrolidów. Rozpoznanie zakażenia *Mycoplasma pneumoniae* czy *Bordetella pertussis* można potwierdzić za pomocą badania serologicznego wykonanego w okresie zachorowania i rekonwalescencji. 4-krotny wzrost miana przeciwciał w klasie IgG lub IgA wskazuje na występowanie świeżej infekcji. Przy bardzo dużym prawdopodobieństwie krztusca w oparciu o obraz kliniczny, rozpoznanie można potwierdzić na podstawie izolacji bakterii w aspiracie wydzieliny z jamy nosowo-gardłowej (badanie nie jest wykonywane rutynowo).

Diagnostyka różnicowa kaszlu poinfekcyjnego

Jeśli kaszel u osoby dorosłej po ostrej infekcji dróg oddechowych utrzymuje się >8 tygodni, należy rozważyć inne przyczyny niż wyłącznie ostra infekcja dróg

oddechowych oraz przeprowadzić szczegółową diagnostykę wg algorytmów stosowanych przy poszukiwaniu przyczyn kaszlu przewlekłego.

Do przyczyn przewlekłego kaszlu u osób niepalących bez zmian radiologicznych w płucach należą inhibitory angiotensyny (ACE), a u osób nieleczonych ACE najczęstszymi przyczynami przewlekłego kaszlu są:

- zespół spływania wydzieliny z nozdrzy tylnych po tylnej ścianie gardła w przebiegu nieżyty nosa oraz zapalenia zatok przynosowych (ang. UACS),
- astma,
- nieastmatyczne eozynofilowe zapalenie oskrzeli (ang. NAEB – *nonastmatic eosinophilic bronchitis*),
- choroba refluksowa (GERD).

U osób palących przyczyną przewlekłego kaszlu jest najczęściej palenie tytoniu i choroby układu oddechowego zależne od tytoniu (POChP, przewlekłe zapalenie oskrzeli, rak płuca) oraz inne, wymienione wyżej.

Przyczyną kaszlu przewlekłego mogą być też choroby śródmiąższowe oraz zmiany pozapłucne, takie jak niewydolność serca czy kaszel psychogeny. W tych chorobach kaszel może być dominującym objawem, a w niektórych jedynym (np. „wariant kaszlowy astmy”).

Wśród przyczyn infekcyjnych przedłużającego się/przewlekłego kaszlu nie należy zapominać o zakażeniu prątkami. Wprawdzie statystycznie infekcja *Mycobacterium tuberculosis* nie jest częstą przyczyną kaszlu w krajach rozwiniętych, w tym w Polsce, ale zakażenie prątkiem gruźliczym jest nadal światowym problemem, szczególnie na terenach endemicznych, a także u chorych na AIDS. Rozpoznanie gruźlicy opiera się na wywiadzie i badaniu przedmiotowym.

Kaszle jest głównym, często jedynym objawem gruźlicy. Według zaleceń WHO, w celu potwierdzenia rozpoznania, należy wykonać badanie RTG klatki piersiowej, mikroskopowe badanie bezpośrednie płwociny i hodowlę.

Podczas diagnostyki kaszlu należy pamiętać też o zakażeniach grzybiczych, zwłaszcza u osób pozostających w stanie immunosupresji (grzybice endemiczne, np. histoplazmoza, kokcidiodiomikoza czy grzybice oportunistyczne – aspergiloza, kandydoza). Infekcję grzybiczą potwierdza izolacja grzybów.

Przewlekły kaszel wieku dziecięcego (<15 roku życia) definiuje się jako codzienny kaszel utrzymujący się >3 tygodni. Ta granica wieku jest związana ze specyfiką rozwoju dziecka i różni się od definicji kaszlu przewlekłego u dorosłych.

Najczęstsze przyczyny przewlekłego kaszlu u dzieci:

- niemowlęta: wady wrodzone układu oddechowego (przetoka tchawiczoprzełykowa, tracheobronchomegalia, zespół Kartagenera), dysplazja oskrzelowo-płucna, mukowiscydoza, refluks żołądkowo-przełykowy, zespół nieruchomych rzęsek,
- dzieci w wieku szkolnym: astma oskrzelowa, zespół spływania wydzieliny z nozdrzy tylnych (UACS), refluks żołądkowo-przełykowy (GERD), wpływ czynników drażniących (np. dym tytoniowy) na układ oddechowy, kaszel psychogeny.

U każdego chorego, u którego wystąpił kaszel poinfekcyjny, należy ocenić występowanie innych czynników przewlekłych, które mogą z dużym prawdopodobieństwem wywoływać kaszel. Choroby przewlekłe mogą wpływać też na charakter i nasilenie kaszlu poinfekcyjnego. Ich występowanie należy wziąć pod uwagę w trakcie podejmowania decyzji leczniczych.

Leczenie kaszlu poinfekcyjnego

Kaszle poinfekcyjny trwa zwykle 3-8 tygodni i leczy się samoistnie. Przyczynowe leczenie kaszlu poinfekcyjnego nie zostało dotychczas ustalone.

Zgodnie z przyjętymi zaleceniami ACCP 2006 nie należy stosować antybiotykoterapii, ponieważ przyczyną nie jest infekcja bakteryjna (z wyjątkiem bakteryjnego zapalenia zatok przynosowych oraz wczesnej fazy krztuśca).

U niektórych chorych kaszle łagodzą inhalacje z bromku ipratropium. Jeśli mimo stosowania bromku ipratropium nie uzyskujemy poprawy, a kaszel niekorzystnie wpływa na jakość życia chorego, można rozważyć podanie sterydów (wziewnie przez okres 2 tygodni). Krótkotrwałą, doustną kurację steroidami (30-40 mg prednizonu/dzień) stosuje się tylko u chorych z ciężkimi napadami kaszlu, gdy zostały wykluczone inne najczęstsze przyczyny długotrwałego kaszlu. Jeśli mimo leczenia nie uzyskano poprawy, można zastosować leki przeciwkaszlowe o działaniu centralnym, np. kodeinę czy dekstrometorfan. U dzieci należy unikać stosowania leków przeciwkaszlowych.

Palenie tytoniu a zakażenie układu oddechowego

Dym tytoniowy zawiera ponad 4000 różnych substancji, w tym związki o działaniu karcinogennym i toksycznym. Jego niebezpieczne dla zdrowia działanie obserwuje się zarówno wśród dzieci, jak i dorosłych. Palenie papierosów jest dobrze znanym czynnikiem sprawczym wielu chorób, w tym choroby nowotworowej, chorób układu sercowo-naczyniowego czy przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Wymienione choroby już obecnie są najczęstszą przyczyną zgonów z przyczyn chorobowych na świecie i według szacunków WHO, w związku z rozpowszechnieniem palenia papierosów, będą nimi nadal w nadchodzących latach.

Występowanie chorób odytoniowych związane jest zarówno z aktywnym, jak i biernym paleniem, z tym, że w tym ostatnim częstość ich występowania jest mniejsza. Podkreślić należy również związek między paleniem papierosów a zakażeniami układu oddechowego.

Rozwój zakażeń układu oddechowego związany jest z oddziaływaniem dymu tytoniowego na budowę dróg oddechowych oraz na układ immunologiczny.

W następstwie ekspozycji na dym tytoniowy dochodzi w drzewie oskrzelowym do hipertrofii komórek gruczołowych ze wzrostem ich liczby, a także do uszkodzeń nabłonka rzęskowego. Zmiany te prowadzą do zmniejszenia transportu śluzowo-rzęskowego i zwiększenia zalegania śluzu w oskrzelach. Zmiany w nabłonku w górnych i dolnych drogach oddechowych spowodowane dymem tytoniowym ułatwiają przyleganie bakterii i kolonizację tych okolic nabłonka. Nagromadzona w świetle oskrzeli wydzielina ulega często nadkażeniu, a nagromadzone w niej bakterie prowadzą do nasilenia zaburzeń klirensu śluzowo-rzęskowego i osłabienia funkcji obronnych nabłonka poprzez redukcję wydzielania defenzyn i innych peptydów przeciwbakteryjnych. Kolonizacja bakteryjna nagromadzonego śluzu w oskrzelach nasila proces zapalny. Zmiany zapalne dotyczą również struktur okołoskrzelowych i powodują zwłóknienia.

Obserwowane u palaczy zmiany strukturalne spowodowane są przez fazę gazową, jak również zawarte w dymie tytoniowym substancje (akroleina, acetaldehyd, formaldehyd, wolne rodniki). Działanie dymu tytoniowego powoduje, oprócz zmian strukturalnych w drzewie oskrzelowym, również zmiany immunologiczne – komórkowe, jak i hormonalne.

Oskrzela i mięsz płucny naciekają neutrofile, makrofagi i limfocyty. Komórki zapalne uwalniają mediatory prozapalne, elastazy, proteazy, interleukinę 8, leukotrieny B₄, metaloproteinazy, czynnik martwicy nowotworu alfa, które prowadzą, z jednej strony do nasilenia gromadzenia komórek zapalenia, z drugiej – efektem ich działania są wspomniane zmiany strukturalne w oskrzelach: zwłóknienia, uszkodzenia pęcherzyków płucnych i hiperplazja nabłonka. W ich następstwie dochodzi do ograniczenia przepływu powietrza przez drzewo oskrzelowe.

Nikotyna i inne substancje dymu tytoniowego powodują zaburzenia zarówno w odporności ogólnej, jak i miejscowej w drzewie oddechowym. Zmiany te zależą od intensywności palenia, a u byłych palaczy od czasu zaprzestania palenia.

Ekstrakt z papierosów moduluje mechanizm obronny drzewa oskrzelowego poprzez wpływ na komórki T i nabłonek drzewa oskrzelowego. U palaczy dochodzi do zaburzeń stosunku limfocytów CD4 do CD8, do obniżenia aktywacji limfocytów T, zmniejszenia ich proliferacji i ekspresji białek cytotoksycznych. Wzrost częstości występowania infekcji dróg oddechowych u nałogowych palaczy zależy również od zaburzonej proliferacji i zróżnicowania limfocytów B i syntezy immunoglobulin. **Przewlekłe palenie papierosów zaburza odpowiedź immunologiczną przeciw adenowirusom**, zmniejsza liczbę komórek dendrytycznych w płucach, a także powoduje redukcję liczby aktywowanych limfocytów CD4 i CD8. Zmniejsza się też ilość specyficznych immunoglobulin przeciwko tej infekcji. Tłumaczy to częściowo częste występowanie infekcji wirusowych u chorych na POChP.

U osób palących papierosy częściej występuje zespół przeziębieniowy. Infekcje wirusowe u palących wywołuje nawet niewielka populacja wirusów.

Wykazano związek palenia papierosów i ryzyka wystąpienia infekcji grypowej, której przebieg u osób palących jest znacznie cięższy niż u osób niepalących i wiąże się z występowaniem nasilonego kaszlu, odkrztuszania i duszności oraz obecnością świstów nad płucami. Grypa występuje nie tylko częściej, ale również częściej u osób palących nawraca. Powikłania infekcji grypowej, w tym bakteryjne, np. wywołane przez *Streptococcus pneumoniae*, zdarzają się częściej u osób palących.

Bakterie, szczególnie *Streptococcus pneumoniae*, kolonizują nabłonek górnych i dolnych dróg

oddechowych. **Ryzyko infekcji dolnych dróg oddechowych przez dwoinkę zapalenia płuc wzrasta u palaczy 2-4-krotnie w stosunku do osób niepalących i zależy od ilości wypalanych papierosów (tzw. paczkiolat).** Im jest ona wyższa tym szansa na infekcję wywołaną przez tą bakterię jest większa.

Palenie papierosów jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia zapalenia płuc i infekcji bakteryjnych, zwłaszcza u chorych na POChP. U byłych palaczy chorych na POChP kolonizacja drzewa oskrzelowego występuje znacznie częściej niż u byłych palaczy bez POChP czy osób niepalących. Proces zapalny w drzewie oskrzelowym zmniejsza się po zaprzestaniu palenia papierosów, a zmiany zależą od czasu trwania niepalenia. U chorych na POChP, mimo że po rzuceniu palenia zmniejsza się w płwocinie liczba komórek zapalnych i cytokin, to w bioptatach pobranych z drzewa oskrzelowego proces zapalny jest nadal widoczny. U palaczy częściej występuje legionelozą. **Palenie papierosów sprzyja też kolonizacji górnych dróg oddechowych przez meningokoki oraz występowaniu choroby meningokokowej.** Kolonizację obserwuje się także u biernych palaczy. U dzieci matek palących ryzyko wystąpienia inwazyjnej postaci infekcji meningokokowej jest znacznie większe niż u dzieci matek niepalących.

U dzieci narażonych na dym tytoniowy częściej występują zapalenia ucha środkowego i ostre zapalenia oskrzeli, sprzyja temu także palenie papierosów przez matkę w ciąży. Występowanie tych infekcji związane jest z ilością wypalanych papierosów przez matkę. Palenie papierosów przez matkę wpływa na ciężkość przebiegu *bronchiolitis* wywołanego przez wirusa RS u matek dzieci.

Osoby palące papierosy stanowią również grupę zwiększonego ryzyka zachorowania na gruźlicę. Ryzyko to jest w stosunku do niepalących ponad 2 razy większe. Istotną rolę odgrywa czas palenia. Wykazano, że dzieci biernie narażone na dym tytoniowy, które miały kontakt z osobą prątkującą częściej zapadały na gruźlicę niż dzieci bez tego narażenia.

U palących papierosy nosiciele wirusa HIV również wzrasta częstość infekcji, w tym także pozaszpitalnych zapaleń płuc. Palenie papierosów nie tylko zwiększa ryzyko chorób płuc u tych osób, ale również ma niekorzystny wpływ na przebieg leczenia.

Osoby z przewlekłymi chorobami infekcyjnymi układu oddechowego, zapaleniem okołozębo-

wym i osoby z dodatnim testem tuberkulinowym powinny bezwzględnie zaprzestać palenia papierosów.

W celu ograniczenia ryzyka występowania choroby meningokokowej (u dzieci i u dorosłych), zapalenia ucha środkowego (u dzieci) oraz zmniejszenia ryzyka infekcji grypowej (u dorosłych) należy kontrolować bierne narażenie na dym tytoniowy.

Osoby palące papierosy powinny być szczepione przeciw grypie i infekcji pneumokokowej.

Zakażenia oportunistyczne

Drobnoustroje oportunistyczne to takie, które powszechnie występują w bliskim otoczeniu człowieka i nie powodują choroby, jeżeli jego system odpornościowy jest sprawny. Stają się chorobotwórcze dla osób z pierwotnym, jak i wtórnym uszkodzeniem odporności.

Głównymi patogenami zaliczanymi do oportunistycznych są: grzyby, *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*), mykobakterie niegruźlicze, *Legionella pneumophila* i CMV.

Czynniki ryzyka

Obecnie najważniejszym czynnikiem predysponującym do infekcji oportunistycznych jest zakażenie wirusem HIV. Grupami ryzyka są też chorzy na nowotwory, biorcy przeszczepów i chorzy na choroby z autoagresji.

W ostatnich latach wzrasta zachorowalność na zapalenie płuc wywołane przez drobnoustroje oportunistyczne. Jest to związane między innymi z intensywnym i bardziej agresywnym leczeniem chemicznym nowotworów, leczeniem immunosupresyjnym chorób układowych, wprowadzaniem nowych leków immunosupresyjnych, w tym preparatów biologicznych, np. przeciwko czynnikowi martwicy guza (TNF α), profilaktycznym stosowaniem leków przeciwbakteryjnych (np. fluorochinolonów) oraz leków przeciwgrzybiczych (flukonazol).

Leczenie immunosupresyjne, które – zmniejszając odpowiedź zapalną – usposabia do zakażenia oportunistycznego i powoduje, że zakażenie jest rozpoznawane dopiero wtedy, gdy zmiany narządowe są zaawansowane. Znajomość czynników ryzyka umożliwia wcześniejsze rozpoznawanie infekcji.

W jaki sposób typ zaburzeń odporności wpływa na rozwój zakażeń oportunistycznych

Istnieje wyraźna zależność pomiędzy typem zaburzeń odporności a gatunkiem drobnoustro-

ju oportunistycznego wywołującego zakażenie. Znajomość tych zależności ma pewne znaczenie przy wyborze leczenia empirycznego, czyli zanim czynnik przyczynowy zostanie zidentyfikowany.

Wiedzę na temat infekcji u chorych z zaburzeniami odporności komórkowej zawdzięcza się głównie obserwacjom chorych po przeszczepach narządów i zakażonych wirusem HIV. Podatność na zakażenia pozostaje w związku z bezwzględną liczbą limfocytów T CD4+ w mikrolitrze krwi. Jeżeli liczba ta nie jest niższa niż 500, nie występują zakażenia, natomiast gdy jest niższa niż 200 występuje skłonność do zapalenia płuc wywołanych przez *Pneumocystis jiroveci* (dawniej *carinii*), mykobakterie niegruźlicze (głównie *Mycobacterium avium/intracellulare*), *Legionella*, *Aspergillus fumigatus* i wirus cytomegalii (CMV).

Chorzy z granulocytopenią są podatni na zakażenia typowymi, niezaliczanymi do oportunistycznych, drobnoustrojami zewnątrzkomórkowymi, takimi jak: gronkowiec złocisty, paciorkowiec zapalenia płuc i pałeczka rosy błękitnej. Spośród drobnoustrojów oportunistycznych na pierwszym miejscu plasuje się *Aspergillus fumigatus*. Niedobory humoralne (dotyczące przeciwciał) nie zwiększają ryzyka infekcji oportunistycznych. Chorzy ci często chorują na zapalenia płuc, których przyczyną są te same bakterie, które występują w zapaleniach płuc u osób bez zaburzeń odporności.

Testy diagnostyczne w rozpoznawaniu zakażeń oportunistycznych

W rozpoznawaniu większości infekcji oportunistycznych, w tym wywołanych przez grzyby, mykobakterie niegruźlicze i *Pneumocystis*, pierwszym badaniem powinno być badanie mikroskopowe płwociny jako łatwo dostępne, szybkie i tanie. Tą metodą można badać inne materiały, w tym wydzielinę oskrzelową lub płyn z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego. Te same materiały należy posiewać na odpowiednie podłoża. Wadą hodowli jest długi okres wzrostu takich drobnoustrojów, jak grzyby czy mykobakterie, lub niemożność wyhodowania na pożywce, jak w przypadku *Pneumocystis*. W diagnostyce grzybic inwazyjnych znajdują zastosowanie metody immunologiczne. Prostsze z nich, jak poszukiwanie przeciwciał w surowicy chorego nie mają wartości z powodu upośledzonej odpowiedzi immunologicznej chorych w immunosupresji. Praktyczne znaczenie mają testy na wykrywanie antygenów grzybów we krwi lub innych składników, jak galaktomannan w roz-

poznawaniu inwazyjnej aspergilozy oraz 1-3 β -D-glikanu (BG) w rozpoznawaniu aspergilozy i kandydiazy. Test na obecność antygeny *Legionella pneumophila* w moczu jest stosowany w rozpoznawaniu legionelowego zapalenia płuc.

Pneumocystoza

Zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* występuje najczęściej u chorych zakażonych wirusem HIV, chorych po przeszczepach narządów i komórek macierzystych, chorych leczonych z powodu nowotworów oraz chorych na choroby z autoagresji otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Objawy są niespecyficzne. Występuje gorączka, kaszel, duszność, hipoksemia. Zwykle nie stwierdza się osłuchiwaniem trzeszczeń typowych dla zapaleń płuc o innej etiologii. W badaniu radiologicznym najczęściej widoczne są zmiany rozsiane, symetrycznie rozmieszczone w obu płucach o typie guzków lub matowej szyby. U chorych HIV-negatywnych narastanie objawów, które zmuszają chorego do kontaktu z lekarzem trwa krócej, choroba ma ostrzejszy przebieg, częściej są oni leczeni w oddziałach intensywnej terapii niż chorzy zakażeni HIV. Rozpoznanie należy oprzeć na stwierdzeniu cyst lub trofozoitów. *Pneumocystis* w popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych, indukowanej płwocinie lub w materiale z przezoskrzelowej lub otwartej biopsji płuca. Te same materiały należy badać na obecność drobnoustroju metodą PCR, która jest bardziej czuła, ale równocześnie mniej swoista.

Lekiem z wyboru jest kotrimoksazol, który stosowany jest również profilaktycznie.

Inwazyjne grzybice płuc

W większości są one wywołane przez *Aspergillus fumigatus*, rzadziej przez *Candida albicans*.

Najważniejszymi czynnikami ryzyka zachorowania na inwazyjną aspergilozę są: neutropenia <500 granulocytów w mikrolitrze krwi, przewlekłe leczenie wysokimi dawkami glikokortykosteroidów i leczenie lekami cytotoksycznymi. Zachorowaniu sprzyja stosowanie antybiotyków o szerokim spektrum i długie utrzymywanie wkłuc (cewników) żylnych. Pierwszymi objawami są kaszel i wzrost temperatury ciała, ból opłucnowy, krwioplucie. W badaniu radiologicznym stwierdza się jeden lub kilka okrągłych cieni, które w tomografii komputerowej mają wygląd guzków otoczonych wąską strefą zacienienia o mniejszym wysyceniu, co nazwano objawem „halo”. Objaw ten jest uważany za bardzo sugestywny dla inwazyjnej asper-

gilozy płuc. Guzki powiększając się tworzą większe nacieki z tendencją do rozpadu. Pewne rozpoznanie można uzyskać na podstawie stwierdzenia strzępków grzybni w badaniu mikroskopowym materiału z płuc pobranego przy pomocy biopsji przezoskrzelowej, transtorakalnej igłowej lub wykonanej metodą wideotorakoskopii. W rozpoznaniu znaczenie ma stwierdzenie strzępków grzybni w wydzielinie oskrzelowej lub płynie z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego oraz dodatnie hodowle z tych materiałów. Dostępne są również testy na wykrywanie antygenów *Aspergillus* we krwi, których czułość wynosi około 70%, a swoistość 90%. Leczenie tradycyjne polega na zastosowaniu amfoterycyny B lub postaci liposomalnej tego antybiotyku. Nowe leki, jak worykonazol i posakonazol, wydają się być skuteczniejsze i lepiej tolerowane niż amfoterycyna B.

Legionelowe zapalenie płuc – legioneloza

Legionella pneumophila, Gram(-) pałeczka, powszechnie występuje w środowisku, w naturalnych i sztucznych zbiornikach wodnych. Występowaniu jej sprzyjają: temperatura wody 25-42°C, obfity osad, bogaty w sole wapnia i magnezu, obecność glonów i pierwotniaków. Źródłem zakażenia są systemy klimatyzacji, nawilżacze, prysznice, fontanny, wanny z masażem wirowym, nebulizatory, dreny i cewniki wprowadzane do dróg oddechowych, woda wodociągowa, kostki lodu.

Do zakażenia dochodzi najczęściej wziewnie, rzadziej drogą mikroaspiracji podczas picia zakażonej wody. Nie wykazano przeniesienia zakażenia z człowieka na człowieka.

Legioneloza występuje u ludzi bez uchwytanych zaburzeń odporności, ale u chorych w immunosupresji występuje wielokrotnie częściej niż przeciętnie w populacji. Czynnikiem zwiększającym ryzyko zachorowania są: podeszły wiek, leczenie immunosupresyjne i przewlekła steroidoterapia, zakażenie wirusem HIV, kardiomiopatia, schyłkowa niewydolność nerek, nowotwory, przewlekłe choroby płuc, palenie tytoniu, alkoholizm. Bardzo rzadko chorują osoby przed 30 rokiem życia.

Obraz kliniczny: zapalenie płuc, ciężki stan ogólny, wysoka gorączka, bardzo częste objawy pozapłucne, bóle brzucha, biegunka, mierny wzrost aminotransferaz i bilirubiny, hiponatremia (<131 mEq/l), hipofosfatemia, niewielki białkomocz i krwinkomocz, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, zaburzenia świadomości bez objawów oponowych.

Obraz radiologiczny nie pozwala na odróżnienie legionelozy od innych zapaleń płuc. Zmiany mogą mieć wygląd pojedynczego zaciemnienia różnej wielkości, jak również wielogniskowych, obustronnych, niesymetrycznie rozmieszczonych nacieków z tendencją do rozpadu, szczególnie u chorych w immunosupresji. U 30% chorych występuje wysięk opłucnowy.

Rozpoznanie można potwierdzić hodowlą *Legionelli* z płwociny lub wydzieliny oskrzelowej, wykryciem antygeny w płwocinie, moczu, popłuczynach oskrzelowo-pęcherzykowych lub wycinkach z płuca, badaniem miana przeciwciał we krwi.

Brak jest badań porównawczych skuteczności różnych antybiotyków, ale wiadomo, że skuteczne są: erytromycyna, klarytromycyna, azytromycyna, doksycyklina, ryfampicyna, cyprofloksacyna, lewofloksacyna i kotrimoksazol. Antybiotyki β-laktamowe są nieskuteczne.

Leczenie powinno trwać 14-20 dni. Zmiany zapalne cofają się wolniej niż w zapaleniach płuc o innej etiologii.

Zapalenie płuc wywołane przez CMV

Zakażenie wirusem cytomegalii jest częste wśród osób zdrowych. Występuje u 50% populacji w krajach rozwiniętych i do 100% w krajach o niskim poziomie higieny. Zapalenie płuc wywołane przez CMV występuje najczęściej u biorców przeszczepów otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Zmiany zapalne mogą występować w różnych narządach, między innymi w płucach. Wśród objawów, które są niespecyficzne, dominuje gorączka, anoreksja, artralgia, mialgia, suchy kaszel, duszność, hipoksemia, wzrost aktywności transaminaz, leukopenia i trombocytopenia. Zapalenie płuc widoczne jest w badaniu radiologicznym jako obustronne zmiany rozsiane typu siateczki, zlokalizowane najpierw w dolnych, obwodowych częściach płuc, potem szerzących się w kierunku centralnym i do góry. Rzadziej występują zmiany guzkowe lub obszary matowej szyby. Rozpoznanie jest bardzo trudne ze względu na dużą częstość występowania zakażenia bez objawów choroby. Stosuje się test hodowli pobranego materiału na fibroblastach ludzkich, oznaczanie miana przeciwciał w surowicy oraz szybkie metody wykrywania antygeny wirusa lub jego DNA w leukocytach. Rokowanie jest bardzo złe. Śmiertelność sięga 80%. W leczeniu stosowany jest gancyklowir i immunoglobulina odpornościowa przeciw CMV.

Szczepienia ochronne w profilaktyce zakażeń układu oddechowego

Zakres potrzeb profilaktyki zakażeń układu oddechowego tworzy jest na podstawie analizy czynników etiologicznych wywołujących zakażenia: ostre, nawrotowe oraz przewlekłe. Analizy uwzględniają częstość oraz stopień ciężkości przebiegu zakażeń.

W profilaktyce zakażeń układu oddechowego kluczowe znaczenie mają działania immunomodulujące, w tym przede wszystkim szczepienia ochronne, a w wybranych sytuacjach również stosowanie gammaglobulin.

Głównym celem immunomodulacji jest spowodowanie, aby populacja limfocytów T rozpoznawała podawany antygen bakteryjny oraz w następstwie tego spowodowała wytworzenie przez limfocyty B swoistych przeciwciał.

Tak wytworzona swoista odpowiedź immunologiczna zabezpiecza przed ponownym zakażeniem, wymaga jednak powtarzania, jeśli chcemy uzyskać efekt przedłużony. Większość stosowanych szczepionek zapobiega rozwojowi ostrych zakażeń przez nasilenie odpowiedzi humoralnej. W wyniku stymulacji komórek efektorowych przez mediatory (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13) powstają swoiste immunoglobuliny klasy IgM, IgG, IgA. Za pośrednictwem przeciwciał cytotoksycznych lub na drodze cytolizy z udziałem dopełniacza eliminowane są patogeny oraz zakażone komórki.

Szczepienia ochronne stanowią najbardziej skuteczną broń w walce z chorobami wirusowymi i bakteryjnymi, zwłaszcza u chorych z przewlekłą patologią układu oddechowego, u których zaostření zakażenia stanowią zagrożenia życia.

W kalendarzu obowiązkowych szczepień ochronnych znajdują się od wielu lat szczepienia przeciwko gruźlicy, krztuścowi, odrze i ospie wietrznej, które są chorobami przebiegającymi z różnie nasilonymi zmianami w układzie oddechowym. W ostatnich latach wprowadzono jako zalecane, a następnie jako obowiązkowe szczepienie przeciwko zakażeniu *Haemophilus influenzae* typu b.

Stale rośnie popularność szczepień przeciwko pneumokokom, zwłaszcza w grupach ryzyka. Od wielu lat upowszechniane są też szczepienia przeciwko grypie. Szczepionka przeciwgrypowa aczkolwiek swoista dla wirusa grypy, pośrednio może wpływać na częstość występowania zaka-

żeń bakteryjnych, które często wikłają przebieg zakażenia wirusowego. Nadal trwają badania nad szczepionką przeciwko wirusom RS. U osób >65 roku życia można rozważać również szczepienie przeciw krztuścowi.

Skuteczność szczepień profilaktycznych w chorobach układu oddechowego

Jak należy prowadzić szczepienia przeciwgrypowe

Wg zaleceń Komitetu Doradczego ds. Szczepień WHO (ACIP) z 2002 r., są dwie kategorie wskazań do jego przeprowadzenia – kliniczne i epidemiologiczne.

Z punktu widzenia klinicznego, szczepieniom powinny podlegać osoby z grup podwyższonego ryzyka zachorowań i wystąpienia powikłań, przede wszystkim z przewlekłymi chorobami układu krążenia i oddechowego, zwłaszcza z objawami obniżonej odporności. Ze względów epidemiologicznych działanie takie powinno objąć jak największą populację dotkniętą lub zagrożoną epidemią.

W Polsce odnotowuje się stałe zwiększanie liczby dawek szczepionki w kolejnych sezonach, ale nadal obejmuje to tylko 10% populacji.

Szczepienie powinno być wykonywane u osób dorosłych raz w roku, natomiast u dzieci dwukrotnie (w odstępie miesiąca, jako dawka pierwotna i przypominająca) oraz u kobiet, których pierwszy trymestr ciąży przypada na sezon zimowy. Według ostatnich ustaleń ACIP; m.in. obniżono u osób starszych zalecany wiek szczepień z 65 do 50 lat (nie ma górnej granicy), dopuszczono kwalifikację dzieci od poniżej 5. r.ż. (można je wykonywać już od 6-go miesiąca, ale tzw. preparatami rozszczepionymi lub podjednostkowymi). W ostatnich latach Amerykańska Akademia Pediatrii sformułowała zalecenie szczepienia dzieci w wieku między 6 a 23 miesiącem życia. Zaproponowano też zwiększenie odsetka szczepień wśród personelu służby zdrowia.

Głównym przeciwwskazaniem do podania szczepionki przeciwko grypie jest uczulenie na białko jaja kurzego oraz odczyny alergiczne przy poprzednim podaniu, a także nadwrażliwość na konserwanty oraz inne składniki, które występują na ogół w śladowych ilościach – producenci wymieniają je w dołączonych do szczepionki ulotkach informacyjnych.

Ocena skuteczności szczepień przeciwgrypowych

Gromadzone stale dane statystyczne wskazują na zmniejszoną zachorowalność na grypę w populacjach o szerokim rozpowszechnieniu szczepień. Wykazują dobrą skuteczność, zwłaszcza u chorych na astmę oskrzelową i POChP. W przypadku zachorowania na grypę osoby szczepionej, przebieg choroby jest na ogół bardziej łagodny. Za wysoką skutecznością takiej profilaktyki przemawiają dane wskazujące na 50-70% (wg niektórych nawet do 90%) redukcję chorobowości i śmiertelności w grupach osób podwyższonego ryzyka.

Ocena skuteczności szczepień przeciwgrypowych u dzieci była przedmiotem kilku metaanaliz. Wnioski wynikające z tych opracowań nie są w pełni zgodne. Metaanaliza Jeffersona i wsp. opublikowana w 2005 roku wykazała brak przekonujących dowodów na skuteczność szczepień, ale w kolejnych dwóch metaanalizach uzyskane wyniki interpretowane są jako pozytywne, a kliniczna skuteczność w granicach 30-36% oceniana jest jako istotna. Skuteczność wobec przypadków potwierdzonych laboratoryjnie jest na ogół większa. W ostatniej metaanalizie Manzoli i wsp. skuteczność w odniesieniu do rozpoznania klinicznych zapalenia płuc wynosiła 36%, rozpoznania potwierdzonych laboratoryjnie – 67%, a dla zapalenia ucha środkowego – 51%.

Dzieci odgrywają istotne znaczenie w transmisji zakażeń, chorobowości i śmiertelności z powodu grypy. Progresja epidemicznych zachorowań ma często typowy przebieg – początkowo chorują dzieci szkolne, a następnie populacja osób dorosłych. Badania eksperymentalne wykazały, że szczepienia i terapia przeciwwirusowa zmniejszają śmiertelność zakażonych pneumokokiem zwierząt doświadczalnych.

Dostępne i zalecane przez WHO typy szczepionek

Szczepionki zawierają dwa typy najczęściej występujących wirusów A i jeden typ wirusa B. Substancją czynną szczepionki jest albo inaktywowany rozszczepiony cały wirion (szczepionki typu *split*) albo jego oczyszczone fragmenty zawierające tylko hemaglutyninę i neuramini-dazę (szczepionki podjednostkowe – typu *subunit*).

Szczepionki typu *split* i *subunit* uważane są za równoważnościowe immunologicznie.

W Polsce zarejestrowanych jest 6 szczepionek, chociaż praktycznie dostępne są na ogół tylko 4. Szczepionki typu *split*: *Vaxigrip* (*Sanofi Pasteur*), *Fluarix* (*GlaxoSmithKline*), *Begrivac* (*Chiron Bering*). Szczepionki typu *subunit*: *Influvac* (*Solvay Pharmaceuticals*), *Fluvirin* (*Chiron Bering*), *Insiflu Znale* (*Instituto Sierologico Italiano*).

Szczepienia są bezpieczne i dobrze tolerowane. Zwiększenie stężenia przeciwciał obserwuje się już po 7 dniach, a po 2 tygodniach zapewniają one około 12-miesięczną ochronę przed grypą. Szczepionka ważna jest tylko w danym sezonie epidemiologicznym, na który została przygotowana.

W celu poprawy właściwości immunogennych szczepionek, prowadzone są próby z oczyszczoną rekombinowaną hemaglutyniną oraz hodowlą w ludzkich liniach komórkowych. Zabiegi te eliminują problem alergii na białko kurzego jaja i przyspieszają proces uzyskiwania szczepionki. Wprowadzane są nowe adiuwanty i ich połączenia z cytokinami (np. IL-2), co ma przyczynić się do poprawy ich immunogenności.

Innym, najbardziej klinicznie zaawansowanym kierunkiem poszukiwań jest donosowa aplikacja żywych atenuowanych wirusów. Różne preparaty (pod względem antygenowym) zapewniały skuteczność w 58-95% w odniesieniu do różnych szczepów odpowiedzialnych za zachorowania (zarówno A i B).

Wydaje się, że ten rodzaj szczepionek byłby szczególnie korzystny u dzieci – ze względu na bolesne i miejscowo traumatyzujące dotychczasowe formy domięśniowe lub podskórne. Dodatkowo stwierdzono, że oprócz rozwoju odporności humoralnej, modulują również mechanizmy odpowiedzi komórkowej poprzez oddziaływanie na cytotoksyczne limfocyty T, przyczyniając się do powstawania miejscowej odporności błony śluzowej górnych dróg oddechowych, zbliżonej do wywołanej zakażeniem dzikim szczeniem.

Profilaktyka zakażeń wirusem RS

Nie ma dotąd możliwości czynnego zapobiegania zakażeniu wirusem RS. Istnieje możliwość uodpornienia biernego przy pomocy preparatu *Palivizumab*, który jest przeciwciałem monoklonalnym przeciwko RSV. Zaleca się rozważenie tej terapii w grupie wcześniaków, niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną, niesinicznymi wadami serca, zaburzeniami odporności i ciężkimi, przewlekłymi chorobami układu oddechowego.

Szczepienie przeciwko pneumokokom

Dokładne zidentyfikowanie materiału antygenowego przyczyniło się do wytworzenia odpowiednich 23-składnikowych szczepionek stosowanych w immunoprofilaktyce osób dorosłych, głównie w grupach podwyższonego ryzyka zachorowania.

Skład szczepionki powinien uwzględniać serotypy o największym znaczeniu w wywoływaniu postaci inwazyjnych choroby, a rodzaj szczepionki powinien być dostosowany do możliwości odpowiedzi immunologicznej populacji szczepionej.

Stosuje się kilka preparatów zawierających po 0,025 mg wielocukrów poszczególnych serotypów, a w tym: *Pneumo-23 (Aventis Pasteur)*, *Pneumovax 23 (Merck Sharp & Dohme)*, *Pnu-Immune 23 (Wyeth Ayerst Laboratories)*. Szczepionki te stosuje się powyżej 2 r.ż. (*Pneumovax 23* zarejestrowany jest >5 r.ż.).

W ostatnich latach rozpoczęto badania nad preparatami nowej generacji. Szczepionki skoniugowane z białkiem nośnikowym (toksoid błoniczy), zawierające elementy białka powierzchniowego A (PspA) oraz DNA pneumokoków, okazują się być preparatami cechującymi się większą immunogennością w stosunku do form obecnych, łatwiejszym sposobem oraz niższym kosztem ich uzyskania, większą stabilnością (w porównaniu z klasycznymi szczepionkami), a także możliwością użycia wśród szerszego grona chorych. Szczepionki skoniugowane, spośród których dostępna jest szczepionka zawierająca wielocukry 7 serotypów (*Prevenar*) wprowadzono do prewencji zakażeń u najmłodszych dzieci <2 r.ż.

Skuteczność szczepień przeciw pneumokokom

Od początku efekty szczepień szczepionką skoniugowaną okazały się pozytywne w stopniu zgodnym z oczekiwaniami. Z metaanalizy badań skuteczności szczepionki skoniugowanej u dzieci poniżej 2 roku życia wynika, że szczepienie istotnie zapobiega inwazyjnej postaci choroby pneumokokowej wywołanej przez różne serotypy (efekt 66%), a szczególnie serotypy zawarte w szczepionce (efekt 88%), natomiast nie wykazano istotnego wpływu na całkowitą zapadalność na zapalenia płuc i liczbę zgonów z powodu tej choroby. Skuteczność w zapaleniach płuc przebiegających z ogniskowymi zmianami w obrazie rtg wynosi 22%. Skuteczność szczepień jest większa w odniesieniu do zapaleń opon mózgo-

wo-rdzeniowych i posocznicy niż w prewencji zapaleń płuc i zapaleń ucha środkowego.

Szczepienie jest obowiązkowe u dzieci, między innymi w Stanach Zjednoczonych (od 2000 roku) i w Wielkiej Brytanii. W polskim kalendarzu szczepień umieszczono je jako zalecane dla dzieci poniżej 2 r.ż. oraz między 2 i 5 r.ż. należących do grup szczególnego ryzyka (wg schematu zależnego od wieku dziecka).

Szczepionka 7-walentna skoniugowana stosowana u dzieci między 2 miesiącem a 5 rokiem życia zapobiega nosicielstwu.

Nie potwierdzono jednoznacznie pełnej skuteczności szczepionki w zapobieganiu zapalenia płuc u dorosłych, ale jej stosowanie zapobiegało w około 70-80% bakteriemii pneumokokowej. Ostatnie metaanalizy zakwestionowały podawanie szczepionki 23-walentnej w krajach rozwiniętych.

Obecnie zalecana jest ona w jednorazowej dawce dla osób >65 r.ż., zwłaszcza z przewlekłymi chorobami układu oddechowego oraz u chorych z pierwotnymi i wtórnymi niedoborami odporności.

W przyszłości być może uda się odpowiedzieć na pytanie: czy szczepienia wpływają na antybiooporność tych szczepów oraz na udział innych, dotychczas nieinwazyjnych szczepów w wywoływaniu różnych postaci klinicznych choroby.

Szczepienie przeciwko *Haemophilus influenzae*

W skali roku *Haemophilus influenzae* typu b jest przyczyną 400 000 do 700 000 zgonów małych dzieci na całym świecie. Wprowadzenie szczepień ochronnych prawie zlikwidowało problem zakażeń w krajach rozwiniętych, a w krajach rozwijających się istotnie zmniejszyło ich częstotliwość.

W większości krajów europejskich w powszechnym użyciu są szczepionki monowalentne lub skojarzone ze szczepionką DTP (*diphtheria, tetanus, pertussis*). Zawierają one polisacharyd otoczkowy, który – podobnie jak w przypadku paciorkowca – ze względu na brak immunogenności skojarzony jest z białkiem nośnikowym – anatoksyną błoniczą zwykłą (PRP-D), anatoksyną błoniczą nietoksycznego mutantu błonicy lub anatoksyną tężcową (PRP-T).

Stosowane dla dzieci poniżej 6 miesiąca życia, w schemacie 3 wstrzyknięć w odstępie 4-8 tygodni, wykazały się bardzo dużą immunogennością (98-100%), bez jednocześnie niepokojących objawów niepożądanych. Ich wprowadzenie przy-

czyniło się do spadku o 70-90% liczby inwazyjnych zakażeń wywoływanych przez ten drobnoustrój. Zmniejszenie nosicielstwa ma szczególne znaczenie dla zahamowania transmisji zakażeń. Szczepionki są dobrze tolerowane, a częstość działań niepożądanych (gorączka, płacz, trudność w odżywianiu, ból i podrażnienie) jest porównywalna ze szczepieniem kontrolnym (DPT).

Skuteczność szczepień potwierdziła metaanaliza wyników 8 badań, w których uczestniczyło ponad 365 000 zdrowych dzieci w wieku od 6 tygodni do 24 miesięcy. Lepsze efekty uzyskano po II podaniu, niezależnie od typu koniugatu.

Zalecane są w profilaktyce zakażeń u wszystkich niemowląt, ale szczepienia są przede wszystkim konieczne u chorych z pierwotnymi lub wtórnymi niedoborami odporności.

Szczepienie przeciwko gruźlicy

Szacuje się, że szczepionką przeciwgruźliczą BCG (*Bacille Calmette Guerin*) zaszczepionych zostało 3 miliardy ludzi. Niestety eradykacja prątków w rezultacie powszechnych szczepień nie powiodła się. Okazało się, że szczepienie zapobiega 5% zgonów z powodu gruźlicy. Pierwsze szczepienie ma znaczenie dla zapobiegania rozsiały postaciom gruźlicy i gruźlicy opon mózgowo-rdzeniowych u małych dzieci. Dane na temat skuteczności szczepień u dorosłych są bardzo zróżnicowane (od 0 do 80%), szacuje się, że zapobiega ono gruźlicy płuc w 10 do 66%. Prewencyjny efekt szczepień wygasa z upływem czasu, a rewakcyjnacja nie poprawia skuteczności szczepień. Zgodnie z zaleceniem WHO podaje się tylko jedną szczepionkę wkrótce po urodzeniu.

Szczepienie przeciwko zakażeniu pałeczką krztusca

Pałeczka krztusca wykazuje duże powinowactwo do nabłonka dróg oddechowych. Przez wiele lat stosowano szczepionkę pełnokomórkową. W ostatnich latach (ze względu na większe bezpieczeństwo) wzrasta popularność szczepionki acelularnej, głównie w grupach ryzyka. Szczepionka zawiera oczyszczone składniki *Bordetella pertussis* (np. toksynę krztuscową).

Szczepienia są obowiązkowe w 1 i 2 roku życia. Z uwagi na przemijający charakter odporności poszczepiennej i wzrost liczby zachorowań na krztusiec w populacji młodzieży i dorosłych wprowadzono zalecenie szczepienia przypominającego, które powinno być podane około 11-12 roku życia.

Szczepionka zawiera acelularną szczepionkę przeciwko krztuscowi oraz anatoksyny tężca i błonicy. W Polsce dostępne są dwa preparaty: jeden zarejestrowany dla dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 18 r.ż. – *Boostrix* (*GlaxoSmithKline Biologicals*) i drugi dla osób od 11 do 64 r.ż. – *Adacel* (*Sanofi Pasteur*). Komponenta acelularna wchodzi także w skład innych (wieloskładnikowych) szczepionek.

Autoszczepionki

W niektórych ośrodkach podejmowane jest leczenie szczepionkami bakteryjnymi przygotowywanymi z materiału biologicznego pochodzącego bezpośrednio od chorego, tzw. autoszczepionkami.

Korzystny wpływ stosowania autoszczepionki na wskaźniki immunologiczne u chorych na astmę oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc wykazali polscy badacze pod koniec lat 90-tych ubiegłego wieku.

Brak aktualnie danych uzasadniających ich stosowanie. W uzasadnionych przypadkach przewlekłych lub nawracających zakażeń układu oddechowego można zaakceptować ten rodzaj leczenia.

Immunostymulacja nieswoista

W praktyce klinicznej jako preparaty immunomodulujące znalazły zastosowanie:

- **naturalne stymulatory syntetyzowane z preparatów grasicy**, w tym ich syntetyczne i rekombinowane postaci; mechanizmy ich działania nadal pozostają dyskusyjne i nie do końca wyjaśnione,
- **wyciągi antygenów bakteryjnych**, które wpływają zarówno na odporność nieswoistą (zwiększenie stężenia lizozymu i pobudzenie czynności fagocytarnej komórek), jak i odporność swoistą (zwiększenie produkcji immunoglobulin – IgG, IgA).

Preparaty immunomodulujące mają niewiele działań ubocznych, są dobrze tolerowane, zarówno przez dzieci, jak i osoby dorosłe. Mogą być stosowane jednoczasowo ze szczepionką przeciwko grypie. Nie powinno się ich stosować u dzieci poniżej 2 roku życia, u kobiet w ciąży oraz u osób chorych na gruźlicę, w przypadku chorób nerek, wątroby, kolagenozach i ostrych chorobach zakaźnych.

Na rynku farmaceutycznym w Polsce znajduje się kilka zarejestrowanych preparatów o udokumentowanej przydatności w profilaktyce nawracających zakażeń układu oddechowego.