



PRZEGLĄD EPIDEMIOLOGICZNY

ORGAN
PAŃSTOWEGO ZAKŁADU HIGIENY
i
POLSKIEGO TOWARZYSTWA EPIDEMIOLOGÓW
I LEKARZY CHOROÓB ZAKAŻNYCH

KWARTALNIK



SUPLEMENT 1

Komitet Naukowy

prof. dr hab. Anna Boroń-Kaczmarska
prof. dr hab. Janusz Cianciara
prof. dr hab. Robert Flisiak
dr hab. Aleksander Garlicki
prof. dr hab. Waldemar Halota
prof. dr hab. Elżbieta Skrzydlewska
prof. dr hab. Andrzej Zieliński

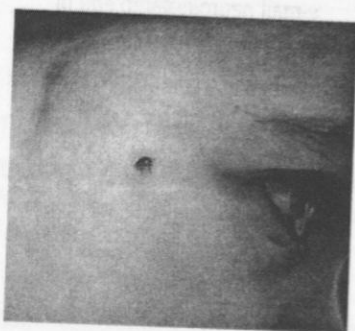
Komitet Organizacyjny

Przewodnicząca: prof. zw. dr hab. Teresa Hermanowska-Szpakowicz
Sekretarz: dr hab. Sławomir Pancewicz
Skarbnik: dr med. Maciej Kondrusik
Kierownik Sekretariatu: mgr inż. Joanna Wójcicka
Członkowie Komitetu: dr hab. Joanna Zajkowska
dr med. Sambor Grygorczuk
dr med. Renata Świerzińska-Pijanowska
dr med. Jolanta Ostrowska
dr med. Waldemar Krupa
dr med. Agnieszka Zdrodowska
lek. med. Nela Kuklik
lek. med. Wioletta Pawlak-Zalewska
lek. med. Dżina Droń-Domańska
mgr piel. Irena Stepaniuk
lek. med. Justyna Kuśmierczyk
lek. med. Piotr Czupryna
lek. med. Aleksandra Ciemierych
lek. med. Mariusz Ciemierych
lek. med. Agnieszka Muszyńska

KLINIKA CHOROÓB ZAKAŻNYCH I NEUROINFEKCIJ
Akademii Medycznej w Białymstoku

przy współudziale

URZĘDU MARSZAŁKOWSKIEGO WOJEWÓDZTWA PODLASKIEGO
– Departamentu Zdrowia



V Ogólnokrajowa Konferencja Naukowo-Szkoleniowa
nt. Neuroinfekcji

Białystok, 21-22 kwietnia 2006 rok

pod honorowym patronatem

mgr inż. **JANUSZA KRZYŻEWSKIEGO**
Marszałka Województwa Podlaskiego

oraz

Jego Magnificencji prof. dr hab. **JANA GÓRSKIEGO**
Rektora Akademii Medycznej w Białymstoku

Zbiór referatów i streszczeń przedstawionych podczas obrad V Konferencji
pod redakcją:

prof. dr hab. **Teresy Hermanowskiej-Szapkowicz**

**Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji
Akademii Medycznej w Białymstoku**

ul. Żurawia 14 E, 15-540 Białystok
tel.(085)7409514, fax (085)7409515
e-mail neuroin@amb.edu.pl

Przygotowanie:



Agencja Wydawniczo-Edytorska „Ekopress” Andrzej A. Poskrobko
Białystok, ul. Brukowa 28, tel. 085 742 11 13 fax 085 742 11 03

Druk i oprawa:

Drukarnia MKJ
Białystok, ul. Zwycięstwa 3A, tel./fax 085 652 52 30

SPIS TREŚCI

B. Adamek, A. Książek, A. Szczerba-Sachs, J. Kasperczyk, A. Wiczkowski NARAŻENIE PRACOWNIKÓW LEŚNYCH NA CHOROBY ODKLESZCZOWE A STOSOWANE METODY PREWENCJI	11
A. Andrzejewski, T. Woźniakowska-Gęsicka, M. Wiśniewska-Ligier ODRĘBNOŚCI PRZEBIEGU ZAKAŻENIA KRĘTKIEM <i>BORRELIA BURGENDORFERI</i> U DZIECI	16
L.B. Brydak GRYPA – PROBLEM STARY JAK ŚWIAT	23
A. Buczek, K. Bartosik INTERAKCJE W UKŁADZIE KLESZCZ-ŻYWICIEL	28
A. Czeczuga, A. Targoński, J. Zajkowska, T. Hermanowska-Szpakowicz, R. Świerżbińska OCENA PRZYDATNOŚCI ULTRASONOGRAFII W DIAGNOZOWANIU ZMIAN W OBRĘBIE STAWÓW KOLANOWYCH U PACJENTÓW Z <i>LYME ARTHRITIS</i> W KORELACJI Z OBECNOŚCIĄ PRZECIWCIAŁ ANTY-CCP W SUROWICY (BADANIA WSTĘPNE)	34
W. Drozdowski WIELOGNISKOWE USZKODZENIE OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO – STWARDNIENIE ROZSIANE CZY NEUROBORELIOZA?	39
I. Jakubowska, D. Łukasiewicz CIĘŻSZY PRZEBIEG POSOCZNICY U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ	46
A. Jakubowski, M. Soszka-Jakubowska, A.B. Serwin, B. Chodynicka PROFILAKTYCZNE BADANIA SEROLOGICZNE W KIERUNKU KIŁY NA BIAŁOSTOCCZYŹNIE W LATACH 1994–2004	51
M. Klimczak, A. Gładysz, J. Ząbek DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA <i>LYME ARTHRITIS</i> Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW	58
M. Klimczak, T. Hermanowska-Szpakowicz, J. Ząbek, J. Zajkowska, S.A. Pancewicz, M. Kondrusik, S. Grygorczuk WSTĘPNE BADANIA DOTYCZĄCE OBECNOŚCI PRZECIWCIAŁ ANTY-NEURONALNYCH W SUROWICACH OD CHORYCH Z BORELIOZĄ Z <i>LYME</i>	60
M. Knaś, K. Zwierz BIOCHEMIA ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ	62
J. Kulczycki CHOROBA CREUTZFELDTA-JAKOBA – PRZESZŁOŚĆ CZY PRZYSZŁOŚĆ?	63
E. Maciorkowska, J.M. Cieśla, M. Kaczmarski ZAKAŻENIE <i>HELICOBACTER PYLORI</i> U DZIECI A UWARUNKOWANIA SPOŁECZNO-EKONOMICZNE	68

E. Maciorkowska, I. Roszko, M. Kaczmaraki	TRANSMISJA <i>HELICOBACTER PYLORI</i> W RODZINACH WOJEWÓDZTWA PODLASKIEGO	76
E. Majda-Stanisławska	SZCZEPIONIA OCHRONNE PRZECIWKO <i>POLIOMYELITIS</i>	81
E. Ołdak, A. Sulik, D. Rożkiewicz, E. Pogorzelska, M. Pogorzelska	HOSPITALIZACJE DZIECI Z WIRUSOWYM ZAPALENIEM OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH (WZOMR) W BIAŁYMSTOKU W LATACH 2003–2005	86
S.A. Pancewicz, T. Hermanowska-Szpakowicz, M. Kondrusik, J. Zajkowska, S. Grygorczuk, R. Świerżbińska, E. Zielenkiewicz-Madejska	POWIĘŁANIA KLESZCZOWEGO ZAPALENIA MÓZGU W 15-LETNIEJ OBSERWACJI KLINIKI CHOROÓB ZAKAŻNYCHI NEUROINFEKCIJI AMB	92
S.A. Pancewicz, E. Skrzydlewska, T. Hermanowska-Szpakowicz, M. Makięła, M. Kondrusik, J. Zajkowska, S. Grygorczuk, R. Świerżbińska	PARAMETRY OBRONY ANTYOKSYDACYJNEJ W SUROWICY KRWI A WIEK PRACOWNIKÓW LEŚNICTWA ZAKAŻONYCH KRĘTKIEM <i>BORRELIA BURGdorFERI</i> – BEZOBJAWOWYCH NOSICIELI PRZECIWCIAŁ – DONIESIENIE WSTĘPNE	102
M. Pietruczuk, A. Pietruczuk, S.A. Pancewicz, J. Zajkowska, R. Świerżbińska, T. Hermanowska-Szpakowicz	CZĄSTECZKI ADHEZJI MIĘDZYKOMÓRKOWEJ sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3 ORAZ IFN γ W NEUROBORELIOZIE I KLESZCZOWYM ZAPALENIU MÓZGU	109
I. Ponurkiewicz, P. Sienkiewicz, P. Masalska, S.A. Pancewicz	ROTAWIRUSY I ADENOWIRUSY JAKO CZYNNIKI ETIOLOGICZNE BIEGUNEK U DZIECI W MATERIALE SPZOZ W HAJNÓWCE	118
L. Przytuła, E. Gińdzieńska-Sieśkiewicz, S. Sierakowski	DIAGNOSTYKA I LECZENIE BORELIOZOWEGO ZAPALENIA STAWÓW	125
E. Sala	MONITOROWANIE CZYNNE ZAKAŻEŃ SZPITALNYCH W SAMODZIELNYM PUBLICZNYM ZESPOLE ZAKŁADÓW OPIEKI ZDROWOTNEJ W STASZOWIE	131
P. Sienkiewicz, I. Ponurkiewicz, P. Masalska, B. Prześniak, S.A. Pancewicz	CZYNNIKI ETIOLOGICZNE ZAKAŻNYCH ZATRUĆ POKARMOWYCH W MATERIALE ODDZIAŁÓW: OBSERWACYJNO-ZAKAŻNEGO I PEDIATRYCZNEGO SP ZOZ W HAJNÓWCE W LATACH 2004-2005.....	141
P. Sobolewski	AFAZJA MIESZANA DOMINUJĄCYM OBJAWEM ZAPALENIA MÓZGU	146
P. Sobolewski	OSTRA ATAKSJA MÓZDŻKOWA, NAWRÓT CHOROBY PO 5 LATACH – OPIS PRZYPADKU	148
P. Stefanoff, M. Rosińska, A. Zieliński	EPIDEMIOLOGIA CHOROÓB PRZENOSZONYCH PRZEZ KLESZCZE W POLSCE	151

A. Szczuciński, J. Losy	
CZYNNIKI INFEKCYJNE W PATOGENEZIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO	160
E. Trynieszewska, M. Kaczmarek, S. Colombini-Hatch, G. Franchini	
WIRUS HHV-8 (HUMAN HERPESVIRUS-8) ZIDENTYFIKOWANY W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM PACJENTÓW Z POLSKI	166
J. Zajkowska, S. Grygorczuk, M. Kondrusik, S.A. Pancewicz, T. Hermanowska-Szapakowicz	
PATOGENEZA BORELIOZY – NOWE ASPEKTY	167
J. Zajkowska, M. Kondrusik, S. Grygorczuk, S.A. Pancewicz, R. Świerzińska, I. Sienkiewicz, T. Hermanowska-Szapakowicz	
PORÓWNANIE TESTÓW WYKRYWAJĄCYCH PRZECIWCIAŁA PRZECIW ANTYGENOM BORRELIA BURGDORFERI OPARTYCH NA JEDNYM GENOGATUNKU (EIA) I ANTYGENACH REKOMBINOWANYCH (ELISA)	171
J. Zajkowska, M. Kondrusik, S.A. Pancewicz, S. Grygorczuk, R. Świerzińska, T. Hermanowska-Szapakowicz, A. Czeczuga, I. Sienkiewicz	
TEST WESTERN BLOT Z BIAŁKIEM VLSE ORAZ ANTYGENAMI „ <i>IN VIVO</i> ” W DIAGNOSTYCE BORELIOZY Z LYME	177
J. Zajkowska, E. Malzahn, M. Kondrusik, S. Grygorczuk, S.A. Pancewicz, J. Kuśmierczyk, P. Czupryna, T. Hermanowska-Szapakowicz	
ZACHOROWANIA NA KLESZCZOWE ZAPALENIE MÓZGU A ZMIANY W ŚRODOWISKU	186
J. Chmielewska-Badora, E. Cisak, A. Fatla	
ZASTOSOWANIE TESTU IMMUNOBLOT W DIAGNOSTYCE LABORATORYJNEJ BORELIOZY	192
M. Ciemerych, P. Czupryna, A. Ciemerych, J. Kuśmierczyk, J. Zajkowska	
RÓŻNORODNOŚĆ POSTACI KLINICZNYCH NEUROBORELIOZY WŚRÓD PACJENTÓW HOSPITALIZOWANYCH W KLINICE CHOROÓB ZAKAŻNYCH I NEUROINFEKCI W LATACH 2000–2005	193
A. Ciemerych, M. Ciemerych, P. Czupryna, J. Kuśmierczyk, J. Zajkowska, S. Grygorczuk, T. Hermanowska-Szapakowicz	
ZMIANY PRÓCHNICZE ZĘBÓW JAKO PRZYCZYNA POSOCZNICY WŚRÓD PACJENTÓW HOSPITALIZOWANYCH W KLINICE CHOROÓB ZAKAŻNYCH I NEUROINFEKCI W LATACH 2000–2005	194
E. Cisak, J. Chmielewska-Badora, A. Wóciak-Fatla	
BADANIA NAD LOKALNYM ZRÓŻNICOWANIEM GATUNKÓW GENOMOWYCH BORRELIA BURGDORFERI W KLESZCZACH ZEBRANYCH Z RÓŻNYCH REGIONÓW LUBELSZCZYZNY	195
M. Dąbrowska, P. Witkowski, A. Parfieniuk	
WPŁYW KOINFEKCI WIRUSAMI KLESZCZOWEGO ZAPALENIA MÓZGU ORAZ BORRELIA BURGDORFERI NA PRZEBIEG ZAPALENIA OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO	196

E. Duszczyk, E. Talarek, B. Krynicka-Czech, B. Kowalik-Mikołajewska	
ZAPALENIE OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH W PRZEBIEGU ŚWINKI	198
E. Gołąb, M. Rosińska, A. Zieliński, T.H. Dźbeński	
WYSTĘPOWANIE PRZYPADKÓW TOKSOPLAZMOZY OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO U OSÓB Z AIDS W POLSCE	199
E. Janczewska-Kazek, A. Pisula, A. Smolczyk, B. Logiewa-Bazger	
ANALIZA WYNIKÓW RETERAPII PO NIESKUTECZNYM LECZENIU INTERFERONEM ALFA (IFN) I RYBAWIRYNĄ (RBV) U CHORYCH Z MARSKOŚCIĄ WĄTROBY NA TLE ZAKAŻENIA HCV - OBSERWACJE WSTĘPNE	200
L. Kępa, B. Oczko-Grzesik	
BADANIA EEG U CHORYCH NA NEUROBORELIOZĘ - DONIESIENIE WSTĘPNE	201
L. Kępa, B. Oczko-Grzesik	
ODLEGŁE NASTĘPSTWA PRZEBYTEGO W DZIECIŃSTWIE PRZYŚWINKOWEGO ZAPALENIA MÓZGU	202
A. Laiškonis, M. V. Bareišienė, V. Joneliūnienė, D. Šimanaitytė	
ETIOLOGICZNA STRUKTURA NEUROINFEKCIJ W REGIONIE KOWIEŃSKIM (LITWA) W ROKU 2000-2004	203
E. Maciorkowska, I. Roszko, M. Kaczmarek	
TRANSMISJA <i>HELICOBACTER PYLORI</i> W RODZINACH WOJEWÓDZTWA PODLASKIEGO	204
E. Maciorkowska, J. Cieśla, M. Kaczmarek	
UWARUNKOWANIA SPOŁECZNO-EKONOMICZNE W ZAKAŻENIU <i>HELICOBACTER PYLORI</i> U DZIECI	205
J. Marciniak, S. Pancewicz, J. Popko, K. Zwierz	
EGZOGLIKOZYDAZY LIZOSOMALNE PŁYNU STAWOWEGO I SUROWICY W BORELIOZIE Z LYME (DONIESIENIE WSTĘPNE)	206
Z. Mizak	
SEROLOGICZNE BADANIA PORÓWNAWCZE W KIERUNKU BORELIOZY U PSÓW	207
A. Pisula, E. Janczewska-Kazek, A. Smolczyk, D. Meier	
EFEKTY RETERAPII INTERFERONEM PEGYLOWANYM $\alpha 2A$ I RYBAWIRYNĄ PO NIESKUTECZNYM LECZENIU INTERFERONEM $\alpha 2B$ (IFN $\alpha 2B$) I RBV W RÓŻNYCH GRUPACH CHORYCH Z PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM WĄTROBY TYPU C (PWZWC)	209
E. Talarek, S. Dobosz, E. Duszczyk	
CAŁKOWITA GŁUCHOTA W PRZEBIEGU ŚWINKI	210
E. Talarek, E. Duszczyk, H. Żarnowska	
SWOISTE PRZECIWCIAŁA PRZECIW <i>BORRELIA BURGENDORFERI</i> W SUROWICY I PŁYNIU MÓZGOWO-RDZENIOWYM U DZIECI Z PODEJRZENIEM NEUROBORELIOZY	211
E. Talarek, E. Duszczyk	
PRZYPADEK NEUROBORELIOZY U 12-LETNIEJ DZIEWCZYNKI	212

Szanowni Państwo

Dzięki uprzejmości Redaktora Naczelnego Przeglądu Epidemiologicznego, Pana prof. dr hab. Andrzeja Zielińskiego, który udostępnił łamy czasopisma, oddajemy do rąk Państwa prace i streszczenia nadesłane na V Ogólnokrajową Konferencję Naukowo-Szkoleniową, poświęconą w głównej mierze chorobom o etiologii zakaźnej dotyczących ośrodkowego układu nerwowego.

Mimo iż współczesna medycyna z każdym rokiem oferuje coraz bogatszy zestaw badań nieinwazyjnych służących rozpoznawaniu i monitorowaniu przebiegu wielu chorób zakaźnych, stwarzając nowe możliwości poznawcze i praktyczne, lekarz niejednokrotnie staje przed dylematem właściwego zdiagnozowania chorego.

Neuroinfekcje stanowią niezwykle istotną część chorób zakaźnych. Coraz liczniejsze zachorowania wywołane HIV, wirusem kleszczowego zapalenia mózgu, wirusem grypy, czy też zakażenia meningokokowe, mogą być powodem wielu powikłań i niepowodzeń terapeutycznych. Przykładem mogą być liczne zaburzenia psychiczne po przebytych kleszczowym zapaleniu mózgu i w przebiegu neuroboreliozy, szczególnie przewlekłej, wymagające współpracy wielu lekarzy specjalistów, między innymi neurologów, psychiatrów, zakaźników, psychologów.

Używając terminologii sportowej, na „drugie miejsce” po wirusowych zapaleniach wątroby wysuwa się borelioza z Lyme. Według danych Zakładu Epidemiologii PZH tylko w latach 1999–2005 liczba zachorowań wzrosła do ponad 19 tysięcy, co stwarza coraz trudniejszy problem diagnostyczno-terapeutyczny. Kilkogodzinna sesja dotycząca zarówno trudnej patogenezy choroby z Lyme, terapii, jak i związanej z nią diagnostyki z pewnością znajdzie szerokie zainteresowanie wśród Państwa.

Jednym z osiągnięć w walce z chorobami zakaźnymi jest szeroko pojęta profilaktyka w postaci szczepień ochronnych. Tej tematyce poświęcono wiele miejsca, uwypuklając korzyści płynące z ich stosowania.

Konferencja n.t. Neuroinfekcji stała się już cyklicznym spotkaniem, organizowanym przez Klinikę Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku. Tematyka przedstawiona w tym roku, prezentowana przez wybitne polskie autorytety, zainteresuje z pewnością wielu kolegów lekarzy różnych specjalności. Konferencja stanie się również niewątpliwie miejscem do dyskusji i wymiany poglądów na temat narastających problemów neuroinfekcji oraz chorób odkleszczowych.

Na zakończenie pragnę gorąco podziękować wszystkim Wykładowcom za przyjęcie propozycji i przygotowanie wystąpień oraz trud przyjazdu do odległego Białegostoku.

Jeszcze raz dziękuję Panu prof. dr hab. Andrzejowi Zielińskiemu, Redaktorowi Naczelnemu Przeglądu Epidemiologicznego za udostępnienie łamów pisma do prezentacji nadesłanych prac i streszczeń. Komitetowi Naukowemu dziękuję za ocenę prac do druku. Składam też serdeczne podziękowania Komitetowi Organizacyjnemu V Konferencji Naukowo-Szkoleniowej za całościowe przygotowanie Konferencji.

Prof. dr hab. Teresa Hermanowska-Szpakowicz
Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji
Akademii Medycznej w Białymstoku

1957
1958
1959

1960
1961
1962

1963
1964
1965

1966
1967
1968

1969
1970
1971

1972
1973
1974

1975
1976
1977

1978
1979
1980

1981
1982
1983

1984
1985
1986

Brygida Adamek, Alicja Książek, Anna Szczerba-Sachs
Janusz Kasperczyk, Andrzej Wiczkowski

NARAŻENIE PRACOWNIKÓW LEŚNYCH NA CHOROBY ODKLESZCZOWE A STOSOWANE METODY PREWENCJI

Katedra i Zakład Ogólnej Biologii Lekarskiej
Śląska Akademia Medyczna w Katowicach
Kierownik: Andrzej Wiczkowski

Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Katowicach
Dyrektor: Zbigniew Świderek

Katedra i Zakład Medycyny i Epidemiologii Środowiskowej
Śląska Akademia Medyczna w Katowicach
Kierownik: Jadwiga Joško

W ramach badań narażenia na czynniki biologiczne na stanowisku pracy w grupie leśników i pracowników leśnych dokonano analizy wyników badań serologicznych w kierunku boreliozy i kleszczowego zapalenia mózgu oraz ekspozycji na ukłucia kleszczy i stosowanych środków prewencyjnych.

Słowa kluczowe: pracownicy lasów, narażenie na choroby odkleszczowe, metody prewencji
Key words: forestry workers, tick-borne diseases exposure, preventive method

Wstęp

Spośród pasożytniczych stawonogów największe znaczenie epidemiologiczne w Polsce mają kleszcze (*Ixodida*), których znaczenie medyczne i weterynaryjne wynika przede wszystkim z możliwości przenoszenia drobnoustrojów chorobotwórczych: wirusów, krętków i riketsji (1,2). Wśród przenoszonych przez kleszcze chorób zakaźnych, istotnego znaczenia nabrały przede wszystkim borelioza i kleszczowe zapalenie mózgu (KZM) (3). W Polsce skutecznym wektorem chorób odkleszczowych są larwy, nimfy i samice kleszcza pospolitego – *Ixodes ricinus* – gatunku kleszcza najczęściej i najliczniej występującego w biotopach leśnych (4). Narażenie na ukłucia potencjalnie zakażonych kleszczy na stanowisku pracy z całą pewnością dotyczy pracowników służb leśnych (5). W związku z wejściem w życie rozporządzenia w sprawie szkodliwych dla zdrowia czynników biologicznych w środowisku pracy oraz ochrony zdrowia pracowników zawodowo narażonych na te czynniki (Dz. U. nr 81, poz. 716 z dn. 11 maja 2005 r.), w ramach realizacji założeń projektu Phare: „Wdrożenie prawa pracy w zakresie bezpieczeństwa i higieny pracy włączając kwestie czynników biologicznych w pracy” w grupie pracowników służb leśnych przeprowadzono analizę wyników badań serologicznych w kierunku boreliozy i KZM oraz ekspozycji na ukłucia kleszczy i stosowanych metod prewencji.

Materiał i metody

Badaniem objęto pracowników Przedsiębiorstwa Lasów Państwowych oraz pracowników firm świadczących usługi na rzecz tegoż przedsiębiorstwa. Przyjęto, że staż pracy nie będzie krótszy niż 3 lata. Do projektu nie włączono osób z rozpoznanymi chorobami przewlekłymi (w tym z boreliozą), przebytymi neuroinfekcjami w wywiadzie, pozostających w leczeniu immunosupresyjnym oraz leczonych antybiotykami w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie. Każdemu z uczestników badania przedstawiono informację na temat realizowanego projektu, uzyskując pisemną zgodę na udział w badaniu. Indywidualnie przeprowadzany wywiad obejmował dane na temat stażu pracy w warunkach ekspozycji na ukłucia kleszczy, stosowanych środków ochrony, wykonywanych wcześniej badań diagnostycznych w kierunku boreliozy i KZM oraz przebytych szczepień ochronnych przeciwko KZM. Do badań laboratoryjnych pobierano 6 ml krwi pełnej na skrzep z żyły łokciowej, w godzinach przedpołudniowych. W surowicy oznaczano obecność przeciwciał klasy IgM i IgG przeciwko *Borrelia burgdorferi* s.l. (*B. b.*) metodą immunoenzymatyczną – ELISA (Biomedica Medizinprodukte GmbH&Co KG w klasie IgM i IgG). Wyniki interpretowano zgodnie z instrukcją producenta (wynik dodatni: poziom przeciwciał >11 BBU/ml, wynik ujemny: poziom < 9,0 BBU/ml; wyniki > 9,0 BBU/ml < 11,0 tworzyły tzw. „szarą strefę”). U osób, u których badanie metodą ELISA potwierdzało obecność przeciwciał przeciwko *B. b.*, jak i dla przypadków wyników z zakresu „szarej strefy” wykonano testy potwierdzenia dla przeciwciał klasy IgM i IgG metodą Western-blot (*Borrelia* Ecoline, Genzyme Virotech GmbH). Obecność przeciwciał klasy IgG przeciwko wirusowi KZM badano testem FSME ELISA IgG/IgM Testkit, Genzyme Virotech GmbH. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej przy użyciu pakietu Statistica 6.1 pl. Dla porównań międzygrupowych zastosowano test Chi kwadrat, test U-Manna Whitney’a oraz wielokrotne porównanie średnich rang dla wszystkich prób, przyjmując za poziom istotny wartość $p < 0,05$ (6).

Wyniki

Badaniem objęto 51 osób, wśród których wydzielono grupę A (leśników) – 34 osoby: 3 kobiety w wieku 30,3 ($\pm 3,2$) lat i 31 mężczyzn w wieku 32,6 ($\pm 9,4$) lat; oraz grupę B (pracowników leśnych): 17 mężczyzn w wieku 30,2 ($\pm 9,8$) lat. W ciągu pracy zawodowej serologiczne badania przesiewowe w kierunku zakażenia *B. b.* przeprowadzono u 28 (82%) osób w grupie A i 8 (47%) osób w grupie B, badania przesiewowe leśników wykonywano znamienne częściej ($p = 0,0039$). Wyniki wykonanych badań serologicznych w kierunku zakażenia *B. b.* przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Wyniki badań serologicznych w kierunku obecności przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* s.l.
Table I. Results of anti-*B. burgdorferi* s.l. antibodies detecting serological tests

Grupa (n)	IgM(+) [ELISA]	IgM „szara strefa”	IgM [W-blot]	IgG(+) [ELISA]	IgG „szara strefa”	IgG [W-blot]	IgM+IgG [ELISA/W-blot]
A (34)	7 (20,58%)	6	5	5 (14,7%)	0	2	2/1
B (17)	5 (29,41%)	2	6	7 (41,18)	1	6	4/4
razem (51)	12 (23,52%)	8	11 (21,57%)	12 (23,52%)	1	8 (15,67%)	6/5

Grupa A – leśnicy;

n – liczebność grupy;

W-blot – test potwierdzenia metodą Western-blot

IgM+IgG – osoby, u których stwierdzono obecność przeciwciał w obydwu klasach

Grupa B – pracownicy leśni;

ELISA – badanie metodą immunoenzymatyczną;

Obecność przeciwciał zweryfikowaną testami potwierdzenia stwierdzono łącznie u 14 (27,5%) osób: 6 w klasie IgM, 3 w klasie IgG i 5 w obydwu klasach. Spośród osób bez wcześniejszego badania w wywiadzie obecność przeciwciał przeciwko *B. b.* stwierdzono u 2 z 6 osób w grupie A i u 6 z 9 osób w grupie B. Szczepienia przeciwko KZM przeprowadzono u 11 osób z grupy A, w grupie B nie było osób szczepionych. Spośród osób nie szczepionych, u 6 (11,8%) osób (po 3 osoby w grupie A i B) stwierdzono obecność przeciwciał klasy IgG przeciwko wirusowi KZM. U jednej z tych osób równocześnie stwierdzono obecność przeciwciał w klasie IgM przeciwko *B. b.* Staż pracy, przebycie incydentów ukłucia przez kleszcze oraz stosowane środki ochrony zebrano w tabeli II. Przeprowadzany wywiad zawierał również pytanie o noszenie w pracy ubioru z krótkim rękawem – odpowiedź twierdzącą uzyskano od 35 (68,63%) osób, 28 (82,35%) w grupie A i 7 (41,17%) w grupie B. Nie znaleziono istotnej korelacji pomiędzy stosowaniem środków ochronnych a wynikami badań serologicznych.

Tabela II. Staż pracy w warunkach zawodowej ekspozycji na ukłucia kleszczy, odnotowane incydenty ukłucia przez kleszcze oraz stosowane przez badanych środki prewencyjne

Table II. The period of occupational ticks bites exposure, ticks bites incidents noted and preventive methods usage

Grupa (n)	staż pracy (lata)	ukłucia kleszczy	ubiór ochronny	prysznic	przeгляд odzieży	repeleanty
A (34)	10,06 (3–20)	34 (100%)	4 (11,76%)	32 (94,11%)	18 (52,94%)	11 (32,35%)
B (17)	5,42 (3–11)	15 (88,2%)	10 (58,82%)	17 (100%)	10 (58,82%)	1 (5,88%)
	p=0,0022		p=0,0004	NS	NS	p=0,0221
razem (51)		49 (96,1%)	14 (27,45%)	27 (96,07%)	28 (54,90%)	12 (23,53%)

Grupa A – leśnicy;

Grupa B – pracownicy leśni

n – liczebność grupy;

p – poziom istotności statystycznej

NS – brak znamienności statystycznej pomiędzy grupami

Dyskusja

Kleszcze jako wektory wielu gatunków wirusów, riketsji, bakterii i pierwotniaków wywołujących infekcje i inwazje należą do najgroźniejszych stawonogów zagrażających zdrowiu ludzi i zwierząt (7). Częstość zakażeń kleszczy krętkami z rodzaju *Borrelia* na terenie kraju waha się w dużych granicach od kilku do kilkudziesięciu procent, natomiast wirusem KZM na terenie Europy zakażonych jest 0,07–4,1% populacji kleszczy (8,9,10). Wśród badanych osób nie zdiagnozowano w przeszłości żadnej z chorób transmisyjnych. Zakażenie *B. b.* może przebiegać bezobjawowo, ujawniając się dopiero na etapie późnych zmian narządowych, bądź powodować niecharakterystyczne dolegliwości o zmiennym nasileniu (11). W analizowanej grupie stwierdzono obecność serologicznych dowodów zakażenia (tabela I) pomimo braku manifestacji objawów chorobowych. Badania serologiczne obejmują dwustopniowe oznaczanie obecności przeciwciał przeciwko *B. b.* w klasie IgM oraz IgG: metodą ELISA oraz potwierdzenie metodą Western blot (12). Na podstawie różnic antygenowych w obrębie gatunku *B. burgdorferi* s.l. wyróżniono istotne kliniczne genogatunki: *B. garinii*, *B. afzelii* i *B. burgdorferi sensu stricto* (13). Stopniowy rozwój odpowiedzi immunologicznej z jednej strony oraz zróżnicowanie antygenowe patogenu z drugiej składają się na trudności w diagnostyce i interpretacji wyników badań (14). Wyniki uzyskane w grupie badanej również stanowią odbicie powyższego problemu. Celowym wydaje się natomiast objęcie

dalszą obserwacją tych osób, u których obecność przeciwciał stwierdzoną metodą ELISA weryfikowano pozytywnie testem potwierdzenia. Zakażenie wirusami KZM, powodowane przez kompleks zbliżonych antygenowo wirusów z rodzaju *Flavivirus*, również może przebiegać poronnie z następowym wytworzeniem przeciwciał (5,15). Zapewne sytuacja taka była udziałem kilku badanych osób, u których stwierdzono obecność przeciwciał klasy IgG przeciwko wirusowi KZM. W przeciwieństwie do zakażeń krętkami *B. b.*, przeciwko wirusowi KZM dostępna jest szczepionka stwarzająca możliwość czynnej profilaktyki (15). Tym bardziej zaskakuje niewielka liczba zaszczepionych osób wśród badanych leśników i niepokoi brak takiej profilaktyki w grupie pracowników leśnych. Znamienita większość badanych natomiast odnotowała incydenty ukłucia przez kleszcze. Środki ochrony przed atakiem kleszczy w warunkach naturalnych obejmują właściwy ubiór (długie nogawki spodni ściągane gumką, kryte buty, bluzy z długim rękawem), jasne ubranie ułatwiające zebranie kleszczy podczas przeglądu odzieży po powrocie, stosowanie repelentów (10). Stosowanie tych środków w badanej grupie przedstawia tabela II. Zebrane dane sugerują niewielką świadomość potencjalnego narażenia na patogeny przenoszone przez kleszcze, a co za tym idzie, niewielką potrzebę stosowania środków zapobiegawczych.

Wnioski

Potencjalne narażenie zawodowe na choroby odkleszczowe wśród grup zawodowych zatrudnionych w lasach kreuje konieczność opracowania jednolitych standardów w zakresie działań edukacyjnych, profilaktycznych i monitorowania ich efektywności.

B. Adamek, A. Książek, A. Szczerba-Sachs, J. Kasperczyk, A. Wiczkowski

TICK-BORNE DISEASES EXPOSURE OF FORESTRY WORKERS AND PREVENTIVE METHODS USAGE

Summary

Forestry workers are a group of a high risk of occupational exposure to tick-borne diseases. The group of 51 healthy persons with a history of more than 3 years forestry working was tested for antibodies against *B. burgdorferi* and tick-borne encephalitis (TBE) and reviewed on tick-bites preventive methods usage. Two-steps serological examination revealed the anti-*B. burgdorferi* antibodies in 14 (27,5%) persons. Anti-TBE antibodies were present in 6 (11,8%) persons. Despite of multiple tick bites in anamnesis, methods of ticks bites prevention (clothes, repellents) were used by less than 30% of workers. Similarly, anti-TBE vaccination was conducted only in 11 persons. Concluding, the elaboration of educational, prophylactic and efficacy monitoring standards for this occupational group is needed.

Piśmiennictwo

1. Buczek A. Interakcje między stawonogami, patogenami i żywicielami. W: Buczek A, Błaszak C, red. Stawonogi pasożytnicze i alergogenne. Lublin: Wydawnictwo KGM; 2000: 97-114.
2. Olszewski K, Borys M, Jedliński M, i in. Mechanizmy transmisji czynników chorobotwórczych z kleszczy (*Acari: Ixodidae*) do żywicieli. W: Buczek A, Błaszak C, red. Stawonogi. Różnorodność form i oddziaływań. Lublin: Koliber; 2005:241-53.
3. Naruszewicz-Lesiuk D, Magdzik W. Choroby zakaźne na ziemiach polskich w dwudziestym wieku. *Przegl Epidemiol* 2000;54,Supl 3:5-9.

4. Siński E. Transmisja *Borrelia sp.*: ekologiczne i fizjologiczne oddziaływania wektor-patogen-żywiciel. W: Buczek A, Błaszak C, red. Stawonogi w medycynie. Lublin: Wydawnictwo Drukarnia LIBER;2002:81-92.
5. Kurnatowski P. Wybrane pasożyty i grzybnice człowieka. W: Lonc E, red. Parazytologia w ochronie środowiska i zdrowia. Wrocław:Volumed;2001:123-56.
6. Stanisław A. Przystępny kurs statystyki w oparciu o program Statistica PL na przykładach z medycyny. Kraków: Wydawnictwo StatSoft; 1998.
7. Stańczak J, Myjak P, Bajer A, i in. Zastosowanie technik molekularnych do wykrywania i/lub identyfikacji pasożytów i grzybów u ludzi i zwierząt oraz patogenów przenoszonych przez kleszcze. Część III. Wiad Parazytol 2001;47:465-75.
8. Petko B, Siuda K, Stanko M, i in. *Borrelia burgdorferi sensu lato* in the *Ixodes ricinus* ticks in Southern Poland. Ann Agric Environ Med 1997;4:263-9.
9. Spausta G, Wiczkowski A, Ciarkowska J, i in. Częstość występowania *Borrelia burgdorferi sensu lato* u kleszczy *Ixodes ricinus* z okolic Tarnowskich Gór. Wiad Parazytol 2003;49:39-45.
10. Buczek A. Choroby pasożytnicze. Epidemiologia. Diagnostyka. Objawy. Lublin: Wydawnictwo Drukarnia LIBER; 2003.
11. Bannister BA, Begg NT, Gillespie S. Choroby zakaźne. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner; 1998.
12. Steere AC. Borelioza z Lyme. W: Interna Harrisona, t.II, wyd. 14, Lublin: Wydawnictwo Czelej Sp.z o.o.; 2001:1570-4.
13. Guiqing W, van Dam A, Schwarz I, i in. Molecular typing of *Borrelia burgdorferi sensu lato*: taxonomic, epidemiological, and clinical implications. Clin Microbiol Rev 1999;4:633-53.
14. Tomaszewicz K, Modrzewska R. Diagnostic and therapeutic problems in Lyme borreliosis. W: Buczek A, Błaszak C, red. Stawonogi. Różnorodność form i oddziaływań. Lublin: Koliber;2005:319-23.
15. Hermanowska-Szapkowicz T, Pancewicz S, Zajkowska J. i in. Kleszczowe zapalenie mózgu - groźna choroba odkleszczowa. W: Buczek A, Błaszak C, red. Stawonogi. Interakcje pasożyt-żywiciel. Lublin: Liber; 2004:95-101.

Arkadiusz Andrzejewski, Teresa Woźniakowska-Ğęsicka, Małgorzata Wiśniewska-Ligier

ODRĘBNOŚCI PRZEBIEGU ZAKAŻENIA KRĘTKIEM *BORRELIA BURGdorFERI* U DZIECI

III Klinika Pediatrii, Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Teresa Woźniakowska-Ğęsicka

Celem pracy było przedstawienie przebiegu klinicznego boreliozy u dzieci ze szczególnym uwzględnieniem różnic występujących w obrazie choroby u dzieci i dorosłych.

Słowa kluczowe: *Borrelia burgdorferi*, objawy, dzieci
Key words: *Borrelia burgdorferi*, symptoms, children

Wstęp

Borelioza jest schorzeniem wielonarządowym i często przewlekłym spowodowanym przez krętka *Borrelia burgdorferi* przeniesionego przez kleszcze z rodzaju *Ixodes*. Najbardziej charakterystycznym objawem są zmiany skórne o typie erythema migrans (EM). Najcięższy przebieg wiąże się z zajęciem układu nerwowego, krwionośnego oraz kostno-stawowego (1,2). W przebiegu zakażenia wyróżnia się wczesne i późne okresy choroby. We wczesnej fazie zakażenie może mieć charakter ograniczony lokalnie (miejscowo), bądź rozsiany poprzez rozsiew krętków drogą krwi lub chłonki i zajęcie odległych narządów. Faza późna ujawnia się po miesiącach lub latach i może występować jako postać skórna, nerwowa i stawowa (3).

Borelioza z Lyme staje się istotnym problemem diagnostycznym i terapeutycznym współczesnej medycyny. Choroba często przebiega nietypowo, niekiedy pod postacią choroby reumatycznej lub nawet choroby nowotworowej, a wywiad zwłaszcza dotyczący ukąszenia przez kleszcza, nie zawsze pomaga w ustaleniu rozpoznania.

Materiał i metody

Badaniami objęto 89 dzieci (38 chłopców i 51 dziewczynek) w wieku od 2 do 16 lat (średni wiek 11,5 lat) leczonych w III Klinice Pediatrii i w Poradni Chorób Odzwierzęcych ICZMP w latach 1996–2005, u których rozpoznano boreliozę na podstawie wywiadu epidemiologicznego, obrazu klinicznego oraz badań serologicznych.

U wszystkich pacjentów wykonano następujące badania:

1. analiza wywiadu (czas i kontakt z kleszczem),
2. szczegółowe badanie przedmiotowe,
3. badanie na obecność przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi*,
4. morfologia, CRP, próby wątrobowe, mocznik, kreatynina,
5. w uzasadnionych przypadkach badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, rtg kości i stawów oraz usg jamy brzusznej.

Przeciwciała przeciwko *Borrelia burgdorferi* oznaczano metodą immunoenzymatyczną ELISA przy użyciu testu firmy Biomedica, zawierającego rekombinat antygenów białkowych krętka *Borrelia burgdorferi* o masie p21 i p41 dla wykrywania miana przeciwciał klasy IgM oraz rekombinat antygenów o masie p21, p41, p18 i p100 w celu identyfikacji przeciwciał klasy IgG. Drugim stosowanym testem był test Ridascreeen *Borrelia* firmy R-Biopharm zawierający antygeny białkowe krętka *Borrelia burgdorferi sensu stricto*.

U wszystkich dzieci dokonano analizy objawów chorobowych z uwzględnieniem punktowej skali zaproponowanej przez Lyme Disease Foundation.

Wyniki

Wszystkie analizowane dzieci pochodziły z rejonu województwa łódzkiego. Wywiad zebrany od dzieci i ich rodziców pozwolił na ustalenie styczności z kleszczem u 51 dzieci (57%). W większości przypadków kontakt z kleszczem miał miejsce na terenie makroregionu łódzkiego, tylko u 14 dzieci do ukąszenia doszło prawdopodobnie w czasie wakacyjnego pobytu na Pomorzu i Mazurach.

Większość zachorowań miała miejsce w miesiącach letnich i jesiennych (49% i 28%)

U wszystkich pacjentów stwierdzono obecność przeciwciał przeciw antygenom *Borrelia burgdorferi* klasy IgM, w 17 przypadkach łącznie z antygenem klasy IgG.

Poszczególne grupy objawów klinicznych przedstawia tabela I. Wśród analizowanych dzieci najczęściej (41,6%) obserwowano mało charakterystyczne, nietypowe objawy ogólne, mogące sugerować wiele różnych stanów chorobowych (tabela I).

U 13 dzieci były to stany gorączkowe (do 39°C) trwające od 1 do 3 miesięcy, występujące codziennie, niezależnie od pory dnia. W 12 przypadkach dominującym objawem były bóle głowy. Dzieci przede wszystkim zgłaszały bóle w okolicy czołowej o średnim nasileniu, pojawiające się najczęściej codziennie, minimum 3 razy w tygodniu, trwające do kilku godzin na dobę. Nie obserwowano bólów nocnych. Bóle kostno-mięśniowe dotyczyły tylko kończyn dolnych i obręczy biodrowej.

Drugą co do liczebności grupą (30,3%) były dzieci z objawami ze strony centralnego i obwodowego układu nerwowego (tabela I).

U 14 dzieci obserwowano porażenie nerwów czaszkowych, we wszystkich przypadkach jednostronne. Porażenie korzeni nerwowych dotyczyło w jednym przypadku odcinka C3-C5, a w drugim odcinka L2-L4. Parestezje obserwowano u 3 dzieci i dotyczyły one tylko kończyn dolnych. U dwójga dzieci obserwowano zaburzenia psychiczne, u jednego dziecka pod postacią zaburzeń emocjonalnych, przewlekłego zmęczenia, zaburzeń snu, trudności w koncentracji i zaburzeń stabilności emocjonalnej, u drugiego ciężkich objawów katatonii, połączonych z halucynacjami i urojeniami.

U 5 dzieci choroba przebiegała pod postacią zapalenia opon. Rozpoznanie ustalono na podstawie objawów klinicznych, zmian w badaniu ogólnym płynu i obecności przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi*. W badaniu ogólnym płynu mózgowo-rdzeniowego we wszystkich przypadkach stwierdzono miernie nasiloną cytozę w granicach od 9 do 248 komórek oraz poziom białka w granicach od 30 do 95 mg/dl. W rozmarze u wszystkich dzieci przeważały limfocyty.

U wszystkich dzieci z rozpoznaną neuroboreliozą w płynie mózgowo-rdzeniowym wykryto przeciwciała klasy IgM, u 1 dziecka równocześnie swoiste przeciwciała klasy IgM i IgG przeciw antygenom *Borrelia burgdorferi*. U jednego dziecka z objawami psychicznymi nie wykonano badania płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność swoistych przeciwciał ze względu na odczyn alergiczny, który wystąpił po zastosowaniu jodyny w miejscu wkłucia.

Porównano poziom przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym z poziomem przeciwciał w surowicy. U 4 dzieci z objawami zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i u 1 z zaburzeniami psychicznymi stwierdzono wyższe stężenie swoistych przeciwciał klasy IgM w płynie mózgowo-rdzeniowym niż w surowicy, u 1 dziecka równe w płynie mózgowo-rdzeniowym i w surowicy.

Tabela I. Kliniczne objawy boreliozy w badanej grupie dzieci

Table I. Clinical symptoms of borreliosis in study group

Objawy	Liczba przypadków N = 89	%
Niespecyficzne objawy	37	41,6
• Gorączka	13	
• Bóle głowy	12	
• Bóle kostno-mięśniowe	7	
• Osłabienie i zaburzenia koncentracji	3	
• Zawroty głowy	1	
• Skaza naczyniowa	1	
Objawy neurologiczne	27	30,3
• Zapalenie opon m.-rdz.	5	
• Obwodowe porażenie n. VII	9	
• Obwodowe porażenie n. III,IV,VI	3	
• Obwodowe porażenie n. V	1	
• Obwodowe porażenie n. VIII	1	
• Porażenie korzeni nerwowych C3-C5 i L2-L4	2	
• Parestezje	3	
• Zaburzenia psychiczne	2	
• Zapalenie mózdzku	1	
Zmiany skórne	17	19,1
Zapalenie stawów	8	9,0

Zmiany skórne obserwowano u 17 dzieci (19,1%). W 12 przypadkach były to zmiany o typie pojedynczego rumienia wędrującego (*erythema migrans*), u 4 dzieci mnogie zmiany o typie *erythema migrans* i u 1 dziecka zmiany o charakterze *acrodermatitis atrophicans* (ACA).

Zmiany o typie EM występowały najwcześniej w 4, a najpóźniej w 20 dobie od momentu ukąszenia przez kleszcza. Średnica zmian o typie EM wynosiła od 5 do 30 cm. Mnogie zmiany miały średnicę pomiędzy 5 a 15 cm. Zmiany rumieniowe o typie EM najczęściej, bo u 9/16 dzieci (56,3%) występowały na głowie i szyi, u pozostałych dzieci obserwowano zmiany skórne na tułowiu oraz na kończynach dolnych i górnych. Zmiany o typie ACA stwierdzano wyłącznie na podudziach i stopach.

Zapalenie stawów rozpoznano u 8 dzieci (9%), przy czym w 7 przypadkach zmiany dotyczyły stawu kolanowego, u 1 dziecka stawu biodrowego. U wszystkich pacjentów zajęcie stawu było jednostronne. Dominującymi objawami u tych dzieci były: ból, nadmierne ucieplenie, obrzęk stawu oraz nieznaczne ograniczenie jego ruchomości. W 3 przypadkach zapalenie stawu kolanowego przebiegało z wysiękiem wymagającym kilkakrotnych punkcji. Spośród dzieci z zapaleniem stawów u dwojga dzieci w odległym wywiadzie (od 5 do 12 miesięcy) odnotowano fakt występowania zmian skórnych o typie *erythema migrans*, które ustąpiły bez leczenia.

Badanie USG zajętego stawu w 3 przypadkach wykazało obecność dużej ilości płynu z wyraźnym obrzękiem błony maziowej (w 1 przypadku stwierdzono groniasty typ tego przerostu), natomiast u 2 dzieci niewielką, śladową ilość płynu stawowego nie wymagającego punkcji. Badania radiologiczne również wykazały obecność wzmożonej ilości płynu stawowego, bez patologicznych zmian w obrębie stawów.

Analiza wykładników zapalenia oraz badań biochemicznych nie wykazała odchyień od stanu prawidłowego z wyjątkiem podwyższenia aktywności aminotransaminazy asparaginowej do 75 IU/l i alaninowej do 72 IU/l w 2 przypadkach.

U wszystkich pacjentów w leczeniu stosowano amoksycylinę w dawce 50 mg/kg/dobę lub doksycylinę w dawce 2 mg/kg/dobę przez 3–4 tygodnie. W przypadkach ostrego zapalenia stawów bądź zajęcia centralnego układu stosowano ceftriakson dożylnie w dawce 100 mg/kg/dobę (maksymalnie 2,0 g/dobę). U 71 (79,7%) dzieci dolegliwości ustąpiły całkowicie po jednej kuracji (najszybciej w przypadkach z EM i porażeniem n.VII – średnio po 14 dniach).

U 14 dzieci (15,7%) z powodu nawrotu dolegliwości konieczne było powtórne leczenie amoksycyliną lub doksycyliną. W 4 przypadkach tj. u dwójga dzieci w wieku 15 i 16 lat z objawami stawowymi oraz również u dwójga z zapaleniem nerwu VIII i korzeni C3-C5 mimo 3 kuracji nie uzyskano zadawalającego efektu. U dzieci z zapaleniem stawów nadal obserwowano okresowe bóle kostno-stawowe, w pozostałych przypadkach stwierdzono znaczny niedosłuch oraz niedowład i osłabienie siły mięśniowej kończyny górnej.

Dyskusja

Borelioza coraz częściej rozpoznawana jest nie tylko w krajach Ameryki Północnej, skąd pochodzą pierwsze opisy choroby, ale także w Europie, a ostatnio w Polsce. Wprawdzie pierwsze doniesienia z Polski pochodzą z 1987 roku, jednak dopiero lata 90. zaowocowały większą ilością prac na temat tej jednostki chorobowej (4). Najwięcej opisów choroby pochodzi z rejonów Polski wschodniej oraz rejonu Pojezierza Mazurskiego, jednak obecnie choroba coraz częściej rozpoznawana jest także w centralnej części kraju. Szczególnie mało doniesień dotyczy przebiegu zakażenia u dzieci (1,5,6,7). Przyczyną jest mało charakterystyczny przebieg choroby w wieku rozwojowym oraz trudności w zebraniu wywiadu, zwłaszcza dotyczącego faktu ukąszenia przez kleszcza. Przeoczenie momentu ukąszenia przez kleszcza powoduje, że pojawiające się objawy chorobowe mylnie wiązane są z innym czynnikiem sprawczym. Wymienione przyczyny powodują, że zakażenie często rozpoznawane jest dopiero w późniejszych fazach choroby. W badaniach własnych większość przypadków była rozpoznawana we wczesnej fazie choroby, ale fakt ukąszenia przez kleszcza potwierdziło tylko niespełna 60% analizowanych, głównie w grupie dzieci ze zmianami skórnymi o typie *erythema migrans*.

Większość przypadków zachorowań na boreliozę przypada na okres letnio-jesienny, ponieważ w tym okresie w Europie istnieje możliwość kontaktu z różnymi formami rozwojowymi kleszcza *Ixodes ricinus* (2). Badania własne również wykazały największą liczbę rozpoznań w okresie letnio-jesiennym.

W prezentowanych badaniach, zmiany skórne o typie EM obserwowano rzadziej niż u dorosłych, jedynie u 19% dzieci. Również rozległość i nasilenie zmian skórnych była mniejsza niż u dorosłych. Większość zmian nie przekraczała średnicy 20 cm, przy czym zmiany zlokalizowane były głównie na głowie i szyi, co najprawdopodobniej wynika z mniejszego wzrostu dziecka i większej możliwości penetracji tych okolic ciała przez kleszcze. U dorosłych zmiany skórne niekiedy są bardzo rozległe, mogą dochodzić nawet do kilkudziesięciu centymetrów średnicy i występują głównie na tułowie i kończynach dolnych.

Tylko u nielicznych pacjentów obserwowano mnogie zmiany o typie *erythema migrans* należące do obrazu wczesnej rozsianej boreliozy (3) i tylko u jednego dziecka zmiany o typie *acrodermatitis atrophicans*, co jest porównywalne z mniejszą ilością tego typu zmian u dorosłych.

Porównując przebieg boreliozy u dzieci z opisami choroby u dorosłych, warto zauważyć mniejszą częstość występowania zmian narządowych, a zwłaszcza zmian stawowych u dzieci. Zapalenia stawów, szczególnie pojedynczych, dużych stawów, są opisywane bardzo często u dorosłych, zarówno we wczesnej, jak i późnej fazie choroby (2,8).

Podobnie niski odsetek (7%) postaci stawowych obserwowano w badaniach Shapiro ze stanu Connecticut dotyczących 201 dzieci z boreliozą (1).

W ostatnim okresie pojawiają się opisy zmian stawowych u coraz młodszych pacjentów (9,10). Zajadacz i Juskiewicz opisali zapalenie stawu kolanowego spowodowanego zakażeniem krętkiem *Borrelia burgdorferi* u półtorarocznego dziecka (11). We własnym materiale najmłodsze dziecko z postacią stawową miało 3 lata.

Najbardziej różnorodny obraz zakażenia krętkiem *Borrelia burgdorferi* dotyczy przypadków przebiegających z zajęciem układu nerwowego (12). Predyspozycja *Borrelia burgdorferi* do OUN najprawdopodobniej wynika z neurotropizmu bakterii jak i z niesprawności mechanizmów odporności naturalnej, zwłaszcza bariery krew-mózg (13). Do zajęcia układu nerwowego dochodzi drogą naczyń krwionośnych, jednak przyjmuje się także drogę neurogenną i limfatyczną. Przypadki neuroboreliozy rozpoznano u 27 dzieci, co stanowi ponad 30% wszystkich badanych.

Według piśmiennictwa do najczęstszych objawów neuroboreliozy (wczesnej rozsianej) należy zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenie nerwów obwodowych (14,15). Według Halperina zaburzenie ze strony nerwów obwodowych występuje u 40-50% chorych z neuroboreliozą, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u 10%, a zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego u 0,1% chorych (15).

W badaniach własnych u ponad 50% dzieci z neuroboreliozą obserwowano zajęcie nerwów obwodowych, natomiast zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u 18,5% w tej grupie dzieci.

Uważa się, że w trakcie zakażenia krętkiem *Borrelia burgdorferi* może dojść do porażenia każdego nerwu czaszkowego, chociaż u dzieci najczęściej opisywane jest, podobnie jak w prezentowanej pracy, porażenie nerwu VII (1,7,16,17).

W analizowanej grupie nie obserwowano często opisywanego u dorosłych zespołu Bannwartha (1), natomiast w 2 przypadkach stwierdzono izolowane zajęcie korzeni nerwowych dotyczące odcinka C3-C5 i L2-L4.

Podobnie rzadziej (tylko u 3 dzieci) niż u dorosłych obserwowano objawy neuropatii pod postacią miernie nasilonych parestezji kończyn dolnych. Także w badaniach Beldman'a rzadko występowały objawy parestezji w dużej grupie dzieci z neuroboreliozą (16).

Szczególne trudności diagnostyczne pojawiają się u dzieci z niespecyficznymi objawami ogólnymi, trudnymi do interpretacji zwłaszcza u najmłodszych dzieci. Wśród tych objawów najczęściej występują stany podgorączkowe i gorączkowe, bóle różnych części ciała, zwłaszcza bóle głowy czy bóle kostno-mięśniowe lub mięśniowe. Objawy te mogą występować w różnych konfiguracjach, najczęściej łącznie ze zmianami skórnymi o typie *erythema migrans* jako tak zwane objawy rzekomogrypowe. Powyższe objawy są przyczyną wielu trudności diagnostycznych, zwłaszcza, kiedy występują jako izolowany objaw i przez dłuższy okres czasu (18).

W badaniach własnych dzieci z nie charakterystycznymi objawami ogólnymi stanowiły prawie 42%. Najczęściej obserwowano przewlekłe występujące bóle głowy oraz stany gorączkowe, w następnej kolejności bóle kostno-mięśniowe. U niektórych dzieci występowały zawroty głowy, zaburzenia koncentracji oraz objawy skazy naczyńniowej. Objawy skazy naczyńniowej oraz zawroty głowy miały czasokres kilkunastodniowy. Powyższym objawom chorobowym nie towarzyszyły zmiany skórne ani inne objawy boreliozy. Opisywane u dorosłych postaci boreliozy z zajęciem układu krążenia czy wzroku (14,19) nie występowały w analizowanej grupie dzieci.

Badania laboratoryjne również nie są pomocne w rozpoznawaniu boreliozy. U większości chorych nie stwierdza się istotnych odchyłeń od stanu prawidłowego. W badaniach u dorosłych niektórzy badacze obserwowali przejściowe niezbyt nasilone objawy uszkodzenia komórki wątrobowej (20,21). Przeprowadzone badania własne, podobnie jak prace innych autorów, nie wykazały odchyłeń wykładników stanu zapalnego, choć analizując poszczególne postaci zakażenia, wykazano niewielkie zwwyżki aktywności enzymów wątrobowych u dwójga dzieci z postacią stawową choroby.

Podsumowując należy stwierdzić, iż w przebiegu zakażenia krętkiem *Borrelia burgdorferi* u dzieci zwraca uwagę częsty brak kontaktu z kleszczem, a w obrazie klinicznym niespecyficzne objawy ogólne, częsty brak zmian skórnych charakterystycznych dla pierwszego okresu choroby, jak również skórnych objawów późnej boreliozy. Poczynione obserwacje wskazują na konieczność uwzględniania zakażenia krętkiem *Borrelia burgdorferi* w diagnostyce niespecyficznych objawów chorobowych u dzieci, także w rejonach Polski centralnej, nie uważanej dotychczas za obszar występowania boreliozy z Lyme.

Wnioski

1. Obraz kliniczny boreliozy u dzieci i młodzieży charakteryzuje się dużym zróżnicowaniem objawów ogólnych.
2. U dzieci, w odróżnieniu od dorosłych, rzadziej występuje postać stawowa, natomiast częściej neuroborelioza z zajęciem centralnego i obwodowego układu nerwowego.
3. Brak zmian skórnych oraz negacja kontaktu z kleszczem nie wyklucza zakażenia krętkiem *Borrelia burgdorferi*.

A. Andrzejewski, T. Woźniakowska-Gęsicka, M. Wiśniewska-Ligier

SPECIFIC FEATURES OF BORRELIA BURGdorFERI INFECTION IN CHILDREN

Summary

Clinical picture of *Borrelia burgdorferi* infection has been presented in 89 children from Lodz region. The analysis showed significant domination of cases with non specific symptoms (41,6%) as: fever or headache and cases with affected central and peripheral nervous system (30,3%). Peripheral cranial nerves paralysis and symptoms of cerebrospinal meningitis dominated among children with neuroborreliosis. Unlike descriptions concerning adults, majority of the observed symptoms were changes characteristic for I stage of the disease. Dermatositis was found only in (19%) child and symptoms of arthritis in (9%) of them. Contact with tick was stated in 56,8% of the analysed children. Incidence of the disease occurred throughout the whole year, more frequently in summer and autumn months.

Piśmiennictwo

1. Shapiro ED. Choroba z Lyme. *Pediatrics po Dyplomie* 1999;3:34-42.
2. Steere AC. Lyme disease. *N Engl J Med* 2001;12:345-9.
3. Asbrink E, Hovmark A. Comments on the cours and classification of Lyme borreliosis. *Scand J Infect Dis* 1991; supl.77:41-3.
4. Januszkiewicz J, Kieda A. Przypadki Boreliozy z Lyme na Pomorzu Zachodnim. *Przegl Epidemiol* 1987;41:324-9.
5. Duszczyk E, Kowalik-Mikołajewska B. Zakażenia *Borrelia burgdorferi* u dzieci - doświadczenia własne. *Przegl Epidemiol* 2001;55:511-5.
6. Willis AA, Widman RF, Flynn JM. Lyme arthritis presenting as acute septic arthritis in children. *J Pediatr Orthop* 2003;23:114-8.
7. Talarek E. Przebieg kliniczny i wyniki leczenia boreliozy u dzieci. *Ped Pol* 2002;77:107-12.
8. Weinstein A, Britchkov M. Lyme arthritis and post-Lyme disease syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:383-7.
9. Ecklund K, Vargas S, Zurakowski D, i in. MRI features of Lyme arthritis in children. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:1904-9.
10. Saulsbury FT. Lyme arthritis in 20 children residing in a non-endemic area. *Clin Pediatr* 2005;44:419-21.

11. Zajadacz B, Juszkiewicz A. Gonarthritus in the course of Lyme disease in a one-and-a-half year old child. *Wiad Lek* 2002;55:3-4.
12. Andrzejewski A, Woźniakowska-Gęsicka T, Wiśniewska-Ligier M, i in. Zakażenie krętkiem *Borrelia burgdorferi* aspekty kliniczno-terapeutyczne. *Klin Ped* 2004;12:423-30.
13. Zajkowska JM, Pancewicz SA, Hermanowska-Szpakowicz T. Neuroborelioza. *Neur Neurochir Pol* 1998;32:111-24.
14. Lesser R, Kornmelh EW, Pachner AR, i in. Neuro-ophthalmologic manifestations of in Lyme disease. *Ophthalmology* 1999;6:699-701.
15. Halperin JJ, Neuroborreliosis. *Amer J Med* 1995; 98: 52-8.
16. Belman AL, Iyer M, Coyle PK, i in. Neurologic manifestations in children with North American Lyme disease. *Neurology* 1993;12:2609-14.
17. Eiffert H, Karsten A, Schlott T, i in. Acute peripheral facial palsy in Lyme disease – a distal neuritis at the infection site. *Neuropediatrics* 2004;35:267-73.
18. Andrzejewski A, Woźniakowska-Gęsicka T, Wiśniewska-Ligier M, i in. Trudności diagnostyczne zakażenia krętkiem *Borrelia burgdorferi* u dzieci. *Przegl Lek* 2003;60:821-3.
19. Pinto DS, Cardiac manifestations of Lyme disease. *Med Clin North Am* 2002;86:285-96.
20. Horowitz HW, Dworkin B, Forseter G, i in. Liver function in early Lyme disease. *Hepatology* 1996;23:1412-6.
21. Kondrusik M, Snarska-Furla I, Krupa W, i in. Odczyn wątrobowe w przebiegu boreliozy z Lyme. *Hepatol Pol* 1999;6:29-32.

GRYPA – PROBLEM STARY JAK ŚWIAT

Krajowy Ośrodek ds. Grypy, Państwowy Zakład Higieny
Dyrektor: Jan K. Ludwicki

Katedra i Klinika Medycyny Rodzinnej, Akademia Medyczna
Kierownik: prof. dr hab. Kazimierz A. Wardyn

„Comment is free, but facts are sacred”

C.T. Scott, 1926

Z powodu „ludzkiej” grypy w świecie rocznie choruje od 5% do 15% populacji, a umiera od pół miliona do 1 miliona. W 1997 r. po raz pierwszy wirus ptasiej grypy złamał barierę gatunkową i stał się patogenny dla człowieka. Człowiek zakaża się wirusem ptasiej grypy przez bezpośredni kontakt z zakażonym drobiem lub jego odchodami, itp. Większość zakażeń ludzi miała miejsce na fermach rolniczych lub podmiejskich.

Słowa kluczowe: grypa, ptasia grypa, pandemia, zanamivir, oseltamivir
Key words: influenza, avian influenza, pandemic, zanamivir, oseltamivir

Grypa jest chorobą znaną od starożytności, tj. od czasów Hipokratesa i Liwiusza z 412 r. p.n.e., która wg właściwej terminologii przebiega w formie epidemii lub pandemii. W XX wieku najgroźniejszą w skutkach dla ludzi była pandemia grypy 1918 r., zwana „hiszpanką”, powodując około 50 mln zgonów, podczas gdy I wojna światowa spowodowała 9 mln śmiertelnych ofiar (1). Na podstawie analizy odstępów czasu między występowaniem tych wydarzeń o charakterze pandemii, nie daje się ustalić żadnych matematycznych zależności, które pozwoliłyby przewidzieć datę kolejnej pandemii grypy. Jednakże na podstawie naukowych faktów wszyscy są zgodni, że pojawienie się pandemii jest nieuniknione (2,3,4). Obecnie nie można jednak odpowiedzieć na dwa pytania, kiedy to nastąpi i jaki podtyp wirusa grypy ją wywoła. Od pierwszego incydentu, kiedy to po raz pierwszy wirus ptasiej grypy podtypu A/H5N1/HPAI w 1997 r. złamał barierę gatunkową i stał się patogenny dla człowieka, do końca lutego 2006 r. ogółem potwierdzono zakażenie wirusem A/H5N1/ u 200 osób, natomiast zmarło 101 osób w różnym wieku i krajach (1,5). Większość przypadków dotyczyła uprzednio zdrowych dzieci i młodych dorosłych, ale mieli oni kontakt z zakażonym drobiem. Również w 2003 r. w Europie w Holandii pojawił się wysoce patogenny dla człowieka wirus „ptasiej grypy” A/H7N7/HPAI, powodując zgon jednej osoby oraz śmierć setek tysięcy sztuk drobiu Holandii. Natychmiastowe sprawne działania przeprowadzone przez Holendrów zapobiegły dalszym zgonom i rozprzestrzenieniu się zakażeń tym patogenem na inne kraje. Pomimo śmierci oraz wybicia milionów ptaków wirus A/H5N1/ spowodował jednak zakażenia ptactwa w wielu krajach: Chinach, Korei, Wietnamie, Japonii, Tajlandii, Kambodży, Laosie, Indonezji, Malezji, Federacji Rosyjskiej, Mongolii, Turcji, Rumunii, Ukrainie, Niemczech, czy Francji. Straty ekonomiczne, jakie poniesiono sięgnęły milionów euro (5). W połowie 2003 r. pojawienie się wysoce patogennej odmiany ptasiej grypy, co miało swój początek w południowej Azji są także największe i najpoważniejsze w historii tej choroby.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zanalizowała skutki pandemii grypy i w 1947 r. na IV Międzynarodowym Kongresie Mikrobiologii w Kopenhadze, stworzyła międzynarodowy system nadzoru nad grypą.

który objął światowy program badań epidemiologicznych i wirusologicznych nad grypą (1,6). W obecnym kształcie są to cztery Międzynarodowe Centra Referencyjne ds. Grypy WHO. Ponadto w świecie powołano do tej współpracy 114 Krajowych Ośrodków ds. Grypy WHO w 84 krajach, w tym jeden w Polsce w Państwowym Zakładzie Higieny w Warszawie (1,6). W obecnej sytuacji zagrożenia pandemią „ptasiej grypy” rola Międzynarodowego Nadzoru nad Grypą, którego fundamentalne znaczenie wiąże się z szybką identyfikacją groźnego patogenu, szeroko pojętą profilaktyką grypy oraz możliwością leczenia grypy, jest priorytetowa. Niezależnie od stworzonego przez WHO Międzynarodowego Nadzoru nad Grypą w Europie, istnieje w Europie sieć nadzoru nad grypą **European Influenza Surveillance Scheme (EISS)**, który oparty jest na systemie SENTINEL (Machała M, Brydak LB. Rola Sentinelu w walce z grypą. Niepublikowana praca przygotowana do druku, 2006). SENTINEL jest zintegrowanym systemem nadzoru epidemiologicznego i wirusologicznego nad grypą, gdzie nadzór epidemiologiczny i nadzór wirusologiczny są prowadzone w tej samej populacji. Nadzór nad grypą w większości krajów europejskich oparty jest właśnie na takim systemie i **wymagany przez EISS, którego Polska jest członkiem od 2001 r.** (Machała M, Brydak LB. Rola Sentinelu w walce z grypą. Niepublikowana praca przygotowana do druku, 2006).

Człowiek zakaża się wirusem ptasiej grypy przez bezpośredni kontakt z zakażonym drobiem lub jego odchodami, itp. Większość przypadków takich zakażeń miała miejsce na fermach rolniczych lub podmiejskich. Istnieje wiele pytań, które wymagają naukowego rozwiązania. Z obecnego stanu wiedzy i zebranych faktów wynika, że transmisja wirusa z osoby na osobę jest bardzo ograniczona. To jednak nie zwalnia nas z obowiązku właściwego przygotowania się na wystąpienie pandemii grypy (1,7,8,9,10). Od 1997 r. WHO apelowała i dalej apeluje o znaczne zwiększenie w świecie odsetka populacji szczepionej przeciwko grypie (1,3,6,10,11,12,13). Do tego apelu dołączyła się również Unia Europejska oraz szereg towarzystw naukowych (1,10). Problem pandemii grypy to nie jest problem medialny, jak się wydaje niektórym pracownikom naukowym. Czy powinniśmy się jej obawiać? Na pewno powinniśmy być przygotowani na takie zagrożenie do czego obliguje nas WHO i EU (1,4,7,9,14). Obawiać się natomiast powinniśmy sezonowej grypy (10,11,12,13). Zgodnie z danymi WHO w każdym roku z powodu zakażenia grypą choruje od 330 mln do 990 mln ludzi, umiera natomiast z tego powodu od 500 tysięcy do 1 mln. Powikłania pogrypowe niejednokrotnie uwiadcniają się dopiero po pewnym czasie (1,4,5). Zwłaszcza u osób z grup podwyższonego ryzyka mogą one spowodować zaostrenie choroby już istniejącej lub nawet zakończyć się zgonem. Należy zdawać sobie sprawę z tego, że skutki zakażeń grypy to nie tylko utrata zdrowia, ale również wymierne skutki ekonomiczne, które są bardzo wysokie (1,13). Większość zachodnich państw zajmuje się oceną tych kosztów i tak np. wg danych z USA w zależności od zjadliwości szczepu sięgają one od 76 mld do 167 mld dolarów. Obecnie rekomendowanymi szczepionkami przez Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP, WHO) są inaktywowane trójskładnikowe szczepionki, zawierające całe wiriony lub rozszczepione wiriony (szczepionki typu „split”) lub jedynie podjednostki glikoproteinowe wirusa (szczepionki typu „subunit”) oraz żywe szczepionki atenuowane, tzw. „cold adapted” (1,13). ACIP, WHO, Renomowane Towarzystwa Naukowe oraz EU apelują o wzrost szczepień przeciwko grypie, zwłaszcza, że świat spodziewa się przyjscia pandemii (4,8,9). Krajowy Ośrodek ds. Grypy w Polsce, jeden z 114 tego typu ośrodków w świecie, ściśle współpracuje z WHO, uczestniczy w Międzynarodowym Nadzorze nad Grypą, European Influenza Surveillance Scheme (EISS) oraz European Scientific Working Group on Influenza (ESWI) i ma pełną świadomość istniejącego zagrożenia, jakie może nastąpić. WHO od wielu lat apeluje, aby szczepieniami przeciwko grypie objąć większą populację ludzi w świecie. Jest to najtańsza i najskuteczniejsza metoda do walki z grypą (1,13). Należy zwrócić uwagę na fakt, że ACIP już co roku od paru lat poszerza rekomendacje o następne grupy podwyższonego ryzyka (1,10,11). Ze zdziwieniem natomiast obserwujemy fakt, że w Polsce pojawiają się głosy obalające zasadność szczepień przeciwko grypie, co gorsze z kręgu pracowników służby zdrowia oraz pracowników naukowych. Należy sobie odpowiedzieć na pytanie: co w zamian proponują dla społec-

czeństwa? Czy będą partycypowali w kosztach powikłań pogrypowych? Czy mają do tego prawo, aby wprowadzać w błąd społeczeństwo, które łożyło na ich wykształcenie? Wydaje oczywiste, że zarówno pracowników służby zdrowia, jak i pracowników naukowych, jak i każdego człowieka obowiązuje zasada „*primum non nocere*”. Nie zamierzam dyskutować z oponentami szczepień przeciwko grypie, zwłaszcza pracownikami naukowymi na łamach czasopisma, natomiast proponuję, aby przedyskutowali problem w odpowiednich gremiach naukowych, np. WHO, Unii Europejskiej czy towarzystwach naukowych oraz komitetach doradczych, które również rekomendują co sezonowe szczepienia przeciwko grypie, a nie na łamach prasy (1,5,13). W porównaniu z innymi krajami w Europie, zużycie szczepionki w Polsce jest na bardzo niskim poziomie. W sezonie epidemicznym grypy 2005/06 zaszczepiło się wg obecnych danych jedynie 8,3% populacji (Brydak L. B., 2006 – informacja własna).

Należy jednak powiedzieć, że szczepionka przeciwko sezonowej grypie nie zapobiega ptasiej grypie, ale zabezpiecza przed prawdopodobieństwem wystąpienia w organizmie człowieka podwójnego zakażenia ptasią wirusem grypy i ludzkim, w wyniku czego może dojść do powstania niebezpiecznego reasortanta, który będzie miał zdolność transmisji z człowieka na człowieka (2,3,4,9).

Od 1999 r. świat medycyny otrzymał dwa nowe leki antygrypowe nowej generacji, inhibitory neuramidazy – zanamivir i oseltamivir. Jednakże, aby ich działanie było skuteczne muszą być spełnione dwa warunki. Po pierwsze: lek powinien być podany najpóźniej do 36 godz. od momentu wystąpienia objawów chorobowych, a po drugie wymagane jest potwierdzenie laboratoryjne, że zakażenie spowodowane jest przez wirus grypy (1). Ma to zapobiec powstawaniu szczepów opornych na te inhibitory, tak jak to zostało zrobione w przypadku amantadyny. Działanie oseltamiviru sprawdziło się wielokrotnie w przypadku zakażenia spowodowanego przez wirus ptasiej grypy. Jedynie oseltamivir uzyskał rejestrację również do działań profilaktycznych dla dorosłych, a obecnie także dla dzieci. Jednakże w momencie wybuchu pandemii grypy użycie leków antygrypowych będzie przebiegało zgodnie z zaleceniami WHO, przy czym tego typu informacje zawarte są w planach pandemicznych (1,14). W sytuacji gdy świat spodziewa się wystąpienia pandemii grypy wszystkie kraje świata zostały zobligowane do opracowania planów pandemicznych na wypadek pojawienia się pandemii grypy (4,7,9). Wzorem ubiegłych sezonów epidemicznych Krajowy Ośrodek ds. Grypy przy współpracy z Polskim Towarzystwem Medycyny Rodzinnej – jedyne tego typu naukowym towarzystwem, wysłał listy adresowane do lekarzy łącznie z lekarzami rodzinnymi, zawierające aktualne informacje dotyczące grypy, rekomendacje do szczepień przeciwko grypie, informacje o powikłaniach pogrypowych oraz 14 tzw. „złoty reguł” dotyczących profilaktyki grypy (1,10). Wydrukowane one zostały również w następujących polskich czasopismach naukowych medycznych w 2005–2006 r.: *Terapia*, *Przewodnik Lekarza*, *Essentia Medica* oraz *Family Medicine & Primary Care Review*. Oprócz „Listu do Lekarzy”, Krajowy Ośrodek ds. Grypy opracował broszurę informacyjną dla lekarzy, która będzie pomocna w codziennej pracy nie tylko lekarzy rodzinnych, ale również i lekarzy wszystkich specjalności oraz ulotkę informacyjną dla pacjentów, zawierającą odpowiedzi na najczęściej zadawane pytania (11,12).

Wydaje się, że taka forma działań edukacyjnych będzie pomocna w działalności na rzecz zdrowia publicznego i uświadomi nie tylko pracownikom służby zdrowia, ale również menadżerom małych i dużych zakładów pracy, jakie są skutki, nie tylko zdrowotne, ale i ekonomiczne, jakie niesie za sobą zakażenie wirusem grypy, nie tylko w skali indywidualnego pracownika, ale również całego personelu, czy w skali ogólnokrajowej (1,13). Ubolewam nad faktem, że w Polsce nie wykonuje się analizy kosztów komplikacji pogrypowych.

W każdym swoim artykule, który w jakimś stopniu powiązany jest z zagadnieniami profilaktyki grypy, zgodnie z tacińską zasadą *repetitio is mater studiorum* przypominam na co należy zwrócić uwagę, mając na względzie jedynie zdrowie każdego z Nas:

- O wskazaniach do szczepień przeciw grypie decyduje lekarz, na podstawie najnowszych zaleceń ACIP-WHO.

- Oferowanie i organizowanie szczepień przeciwko grypie, zwłaszcza osobom z grup podwyższonego ryzyka, uważać należy za etyczną powinność.
- Nie ma żadnych terminów wskazujących do kiedy możemy się szczepić, jednak zwłaszcza osoby z grup podwyższonego ryzyka powinny się szczepić przed sezonem grypowym.
- Zalecenia wydane przez Komitet Doradczy ds. Szczepień WHO w 1999–2005 r., informują, iż szczepienia powinny być zaoferowane osobom nie zaszczepionym nawet wtedy, gdy stwierdzamy wzrost zachorowań na grypę oraz izolujemy wirus grypy w badaniach populacyjnych.
- Przeciwciała ochronne (antyhemaglutyninowe i antyneuraminidazowe) są wytwarzane w organizmie już 7 dnia po zaszczepieniu i utrzymują się przez blisko 12 miesięcy.
- Zarejestrowane szczepionki przeciwko grypie w Polsce są immunologicznie równocenne, a skład wszystkich z nich jest co sezon uaktualniany na całym świecie. Firmy produkujące szczepionkę przeciwko grypie otrzymują szczepy do jej produkcji od ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia.
- Od wielu lat Komitet Doradczy ds. Szczepień WHO rekomenduje szczepienie małych dzieci w wieku od 6 miesięcy do 35 miesięcy wyłącznie szczepionkami inaktywowanymi („zabitymi”) z rozszczepionym wirionem (typu „split”) oraz podjednostkowymi (typu „subunit”). Szczepić możemy nawet 100-letnie osoby.
- Istnieje ponad 200 różnych typów wirusów oddechowych – wywołujących objawy grypopodobne, ale nie wywołujących powikłań takich jak wirus grypy.
- Istnieją metody szybkiej diagnostyki laboratoryjnej, pozwalające potwierdzić diagnozę.
- Ze względu na dużą zmienność wirusa grypy skład wszystkich szczepionek na całym świecie co roku ulega zmianie, istnieje konieczność corocznego szczepienia, zwłaszcza w grupach podwyższonego ryzyka.
- Szczepy wirusa grypy, jakie zostają użyte do szczepionki przeciwko grypie, dzięki zastosowaniu najnowszej techniki biologii molekularnej, okazują się prawie w 100% zgodne z tymi, które pojawiają się w kolejnym sezonie epidemicznym.
- Medyczne i ekonomiczne skutki związane z coroczną aktywnością grypy są dobrze znane i naukowo udokumentowane.
- Stosowanie preparatów OTC jedynie zmniejsza nasilenie objawów, ale nie ma wpływu na wirusa grypy. W żadnym wypadku preparatów OTC nie stosuje się w profilaktyce grypy. Grypa nie jest chorobą, przed którą uchronią „przeciwgrypowe” preparaty OTC, służące do samoleczenia, szczególnie dlatego, że powikłania pogrypowe są zbyt częste i poważne, aby ograniczyć się jedynie do leczenia objawów. Jedynymi lekami antygrypowymi nowej generacji dostępnymi w świecie są zanamiwir stosowany w leczeniu grypy, natomiast oseltamivir zalecany zarówno do leczenia, jak i profilaktyki grypy.
- Istnieje możliwość stosowania nowych leków aktywnych wobec wirusów grypy A i B – inhibitorów neuraminidazy, tj zanamiwiru i oseltamiwuru. Obecnie oseltamivir dostępny jest również dla dzieci od 1 roku życia.

INFLUENZA – OLD MEDICAL PROBLEM

Summary

Influenza surveillance and increase of the percentage of population vaccinated against influenza have priority significance to combat influenza. In Poland 8.3% of the population have been vaccinated against influenza during the last epidemic season. Consequences of influenza infections are medical as well as economic. In the USA economic costs of influenza range, depending on the epidemic season, from 76 billions to 167 billions US dollars. WHO, prestigious Scientific Societies and European Union appeal to increase influenza vaccination coverage. These vaccinations are the most effective and the cheapest way to fight against influenza. During 6 years avian influenza virus, breaking species barrier, caused death of over 100 persons. Despite culling of millions of poultry, influenza virus A/H5N1/ caused infections in birds in many countries. There is unanimous conviction that the next influenza pandemic is an inevitable event. At present, it is not possible to answer two questions: when it will happen and what subtype will cause pandemic. All countries were obliged to prepare emergency plans for the next influenza pandemic.

Piśmiennictwo

1. Brydak LB. Grypa i jej profilaktyka. Wyd 2. Poznań: Wydawnictwo TerMedia; 2004:1-272.
2. Guan Y, Peiris JS, Lipatov AS, i in. Emergence of multiple genotypes of H5N1 avian influenza viruses in Hong Kong SAR. PNAS. 2002;99:8950-5.
3. Subbarao K, Michael I, Shaw W. Molecular aspects of avian influenza (H5N1) viruses isolated from humans. Reviews in Medical Virology 2000;10:337-48.
4. World Health Organization, Dept. of Communicable Disease Surveillance and Response. Influenza Pandemic Preparedness Plan 1999;1-69.
5. World Health Organization (<http://www.who.int/en/>)
6. Brydak LB. Grypa i jej profilaktyka. Wyd 1. Warszawa: Wydawnictwo Springer PWN; 1998: 1-216.
7. Council of The European Union. Draft Council Directive on Community measures for the control of Avian Influenza. Brussels 2005, 19 July.
8. Cox N. Panel Summary of International Pandemic Influenza Plans. J Infect 1997;176:87-8.
9. World Health Organization. Avian influenza: assessing the pandemic threat. January 2005;79:393-400.
10. Brydak LB, Steciwko AF. List do Lekarzy. Przewodnik lekarza 2005;9:1-4.
11. Brydak LB, Machała M. Zaszczep się przeciwko grypie, aby uniknąć tragedii, jaka spotkała naszych dziadków. Broszura dla Lekarzy. Warsaw Voice 2005;1-20.
12. Brydak LB, Machała M. Grypa ostatnią niekontrolowaną plagą ludzkości. Ulotka informacyjna dla pacjentów. Warsaw Voice 2005.
13. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Prevention and Control of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention 2005;54:1-38.
14. Główny Inspektorat Sanitarny (<http://www.gis.gov.pl/>)

INTERAKCJE W UKŁADZIE KLESZCZ-ŻYWICIEL

Katedra i Zakład Biologii i Parazytologii Wydziału Lekarskiego Akademii Medycznej
im. Prof. Feliksa Skubiszewskiego w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Alicja Buczek

W pracy zwrócono uwagę na różne rodzaje odpowiedzi immunologicznej występujące u żywiciela po wprowadzeniu biologicznie aktywnej substancji zawartych w wydzielinie gruczołów ślinowych kleszczy i zmiany skórne wywołane przez żerujące samice Ixodes ricinus i Dermacentor reticulatus.

Słowa kluczowe: kleszcze, interakcje, zmiany skórne, reakcje immunologiczne
Key words: ticks, tick-host interactions, skin changes, immunological reactions

Wstęp

Funkcjonowanie układu kleszcz-żywiciel stało się możliwe dzięki ewolucyjnie wykształconym adaptacjom obydwu grup organizmów umożliwiającym utrzymanie się kleszczy w skórze żywiciela przy jednoczesnym zminimalizowaniu reakcji komórek układu immunologicznego żywiciela. Jeszcze bardziej złożone zależności pojawiają się w układzie kleszcz-żywiciel-patogen w przypadku zakażenia wirusami, bakteriami lub pierwotniakami jednego z organizmów. Mimo intensywnych badań prowadzonych w ostatnich latach nad wzajemnymi interakcjami w układach: kleszcz-żywiciel, kleszcz-patogen i żywiciel-patogen wciąż są one niedostatecznie poznane. Wynika to z trudności w tego typu pracach i wpływu wielu czynników na procesy fizjologiczne o zasadniczym znaczeniu w przebiegu żerowania kleszczy i odpowiedzi immunologicznej żywiciela na inwazję kleszczy.

Kleszcze pasożytują na żywicielu w każdym aktywnym stadium cyklu życiowego (larwy, nimfy i postaci dorosłe) od kilku do kilkunastu dni. Długotrwałe żerowanie kleszczy wywołuje stałą stymulację układu immunologicznego przez antygeny zawarte w ślinie. Ze względu na to, że skład i ilość wydzieliny gruczołów ślinowych zmieniają się podczas pobierania pokarmu przez kleszcze, pobudzone są u żywiciela różne mechanizmy odpornościowe.

Wydzielane przez kleszcze substancje wykazują różne właściwości farmakologiczne. Składniki śliny mają m.in. działanie przeciwbólowe (eikozanoidy, apyrazy, inhibitory osocznego układu krzepnięcia), przeciwbólowe (kinazy), prozapalne (fosfolipaza A2, metabolity kwasu arachidonowego, czynnik uwalniający histaminę, czynnik zahamowania migracji makrofagów) i antyzapalne (kininaza, prostaglandyna PGE2, białko wiążące histaminę), toksyczne (neurotoksyny), immunogenne (antygeny) i immunomodulujące (apyrazy, eikozanoidy, białka biorące udział w wiązaniu przeciwciał) (1-22). Są one wtłaczane na zasadzie pompy tłocząco-ssącej działającej dzięki skurczom mięśni gardzieli kleszczy. Proces żerowania polega na narzuceniu wstrzyknięciu śliny do uszkodzonej skóry i pobieraniu pokarmu złożonego z krwi, płynu śródtkankowego, rozpuszczonych tkanek i wstrzykniętej śliny. Największa ilość pokarmu pobierana jest w drugiej fazie żerowania, w czasie której okres wstrzykiwania wydzieliny ślinowej jest wydłużony w porównaniu z okresem pobierania pokarmu (23).

Immunologiczne reakcje żywiciela na inwazję kleszczy

Antygeny kleszczy wprowadzone do żywiciela indukują rozwój odpowiedzi immunologicznej wrodzonej i nabytej (24,25,26). Przewaga jednego z rodzajów odporności zależy od wielu czynników, przede wszystkim od gatunku i stadium rozwojowego kleszcza, długości żerowania kleszcza, liczby pasożytujących kleszczy, liczby infestacji żywicieli przez kleszcze oraz od indywidualnej wrażliwości żywiciela.

Barriga i wsp. wykazali, że kleszcze stymulują układ immunologiczny żywiciela do wytworzenia komórek odpornościowych swoistych w stosunku do ponad 40 antygenów zawartych w wydzielinie gruczołów ślinowych (27). W całym okresie żerowania wytwarzane są w gruczołach ślinowych substancje działające supresyjnie niemal na każdym etapie wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej (1,28).

Według Barriga i wsp. silnie immunogenne antygeny pojawiające się w drugiej fazie żerowania prawdopodobnie „odwracają” uwagę układu immunologicznego od białek niezbędnych do pobierania krwi wprowadzanych do skóry żywiciela przez kleszcza, które są znacznie słabszymi alergenami od innych składników wydzieliny ślinowej. W ten sposób wpływają one immunosupresyjnie na układ odpornościowy żywiciela zapewniając kleszczowi wartościowy pod względem jakościowym i ilościowym pokarm podczas całego okresu żerowania (27).

Alergeny gruczołów ślinowych wykrywa się w skórze żywiciela do tygodnia po zakończeniu żerowania, przez co zwiększa się długość immunizacji żywiciela (29). Antygeny kleszczy stymulują w skórze komórki odpornościowe, tj. makrofagi, mastocyty i bazofile, do wydzielania cytokin prozapalnych (np. IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- α) i czynników odpornościowych. Jednakże niektóre związki wydzielane przez kleszcze hamują migrację tych komórek do miejsca żerowania stawonogów.

Hamowanie wydzielania interleukiny 1 (IL-1) i czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) przez makrofagi oraz interleukiny 2 (IL-2) i interferonu γ (IFN- γ) przez limfocyty pomocnicze T_h1 (30) powoduje zaburzenia odpowiedzi immunologicznej żywiciela wywołane immunosupresją, które obejmują zarówno odpowiedź typu humoralnego (IL-1, TNF- α , IFN- γ), jak i typu komórkowego (TNF- α , IL-2).

Spadek poziomu TNF- α w osoczu krwi królików obserwowano w optymalnych warunkach żerowania kleszczy *D. reticulatus*. Ze względu na to, że TNF- α wzmacnia proliferację i różnicowanie komórek układu immunologicznego, aktywuje skierowaną względem kleszczy cytotoksyczność eozynofili oraz jest istotnym mechanizmem odpowiedzi przeciwzakaznej, spadek jego poziomu zapewnia kleszczom efektywne żerowanie i ułatwia penetrację patogenów do organizmu żywiciela. Ponowny wzrost jego stężenia w końcowej fazie żerowania obserwowany w naszych doświadczeniach jest wynikiem aktywacji układu immunologicznego związanej z rozwijającą się wraz z upływem czasu odpornością żywiciela na inwazję tych stawonogów (31).

Zdolność kleszczy do modulacji układu odpornościowego żywiciela ma także wpływ na transmisję drobnoustrojów chorobotwórczych (28). Zahamowanie wydzielania cytokin IL-1, TNF- α i IFN- γ zwiększa podatność na infekcje patogenów przenoszonych przez kleszcze. Pozbawienie kleszczy zdolności do immunosupresji układu immunologicznego żywiciela przez wcześniejszą jego immunizację prowadzi do odporności na zakażenie patogenami. Immunizacja zwierząt podczas reinwazji *Dermacentor andersoni* powodowała mniejszą ich podatność na infekcję *Francisella tularensis*. Z kolei żywiele uczuleni w czasie kolejnych inwazji *Ixodes ricinus* i *I. scapularis* są odporni na zakażenie krętkami *Borrelia burgdorferi* wprowadzanymi przez te kleszcze wraz z wydzieliną gruczołów ślinowych (32,33).

Rozwijająca się odporność żywiciela ma duży wpływ na fizjologię pasożyta, szczególnie wyraźnie zaznaczony w kolejnych inwazjach kleszczy (34,35). Immunizowany żywiciel powoduje zmniejszenie liczby przyczepionych do skóry kleszczy, zmniejszenie ilości pobranego pokarmu spowodowanej zakłóceniami w przebiegu żerowania i zaburzenia w biologii tych stawonogów, tj. w czasie dojrzewania i składania jaj oraz rozwoju następnych stadiów rozwojowych.

Zmiany skórne po inwazji kleszczy

Obraz zmian skórnych zależy od wielu czynników, m.in. od fazy żerowania (36), gatunku żywiciela (37,38), stopnia uodpornienia żywiciela (39,30,41), stadium rozwojowego (42) i gatunku kleszcza (43,44). Stopień uszkodzenia skóry zależy od budowy morfologicznej ryjka kleszczy i związanej z nim penetracji skóry. Uszkodzenia mechaniczne, zmiany histopatologiczne i cytologiczne są większe podczas pasożytowania *I. ricinus* niż *D. reticulatus* (45,46,47). W miejscu żerowania stwierdzono liczne komórki napływowe z cechami uszkodzenia i zaburzeniami metabolizmu, fibroblast o wzmożonej aktywności metabolicznej, pozostałości uszkodzonych fibroblastów dające obraz początkowego stadium martwicy, nagromadzenie homogennej wydzieliny białkowej świadczące o obrzęku podścieliska oraz naczynia o martwiczo zmienionych komórkach śródbłonka. W miejscu żerowania *D. reticulatus* z kolei zmiany były mniej nasilone z komórkami napływowymi o różnym stopniu aktywacji, fibroblasty z cechami uszkodzenia komórkowego, obrzęk podścieliska i pofragmentowane włókna kolagenowe. Naczynia włosowate skóry miały prawidłową budowę z prześięciem pozanaczyniowym (47).

Znacznie większe zmiany pojawiają się po kolejnych inwazjach kleszczy. W miejscu żerowania w skórze żywiciela po reinwazji kleszczy dominują granulocyty zasadochłonne (48). Uwalniane przez nie i przez komórki tłuszczne mediatory reakcji anafilaktycznej i czynniki chemotaktyczne biorą udział w aktywacji układu immunologicznego. Proces ten skutecznie hamują znajdujące się w wydzielinie ślinowej substancje, jak np. składnik C3a układu dopełniacza (hamowanie układu dopełniacza) (28,49) i apyrazy (poprzez rozkład ATP do ADP blokują uwolnienie mediatorów prozapalnych z mastocytów).

W kolejnych inwazjach kleszczy *D. reticulatus* zwiększały się zasięg i nasilenie zmian w skórze żywiciela. Już w trakcie inwazji w skórze właściwej występowały ogniska martwiczo-ropne. Nacieki składały się głównie z komórek jednojądrowych i zawierały m.in. mastocyty, plazmocyty, limfocyty, fibroblasty z domieszką dużej liczby granulocytów obojętnochłonnych i kwasochłonnych wnikających pomiędzy wiązki włókien kolagenowych. W skórze właściwej występowały rozległe obszary martwiczo-ropne. W inwazjach wtórnych zmiany ropne poza skórą właściwą obejmowały także tkankę podskórną i mięśniówkę właściwą (35).

Pasożytowanie samic *I. ricinus* na nie uodpornionym żywicielu powodowało powstanie strefy zapalnej o wielkości około 1,54 mm², która rozciągała się aż do skóry właściwej. Nie przekraczała granicy skóro-mięśniowej. W trakcie reinwazji powierzchnia strefy zapalnej zwiększyła się do 5,91 mm², a rozległe zmiany ropowicze rozciągały się w warstwie mięśniowej (45).

Poznanie wzajemnych interakcji między żywicielami i kleszczami, w tym reakcji immunologicznych w odpowiedzi na składniki śliny tych stawonogów, daje podstawy do opracowania skutecznych metod leczenia zmian u żywiciela i metod immunoprofilaktyki. Szczególnego znaczenia nabierają badania nad modulacją odpowiedzi immunologicznej przez różne czynniki jak np. patogeny.

Podsumowanie

Kleszcze są groźnymi krwiopijnymi ektopasożytami o dużym znaczeniu medycznym i weterynaryjnym. Są one rezerwuarami i wektorami patogenów oraz powodują uszkodzenia skóry podczas żerowania. Ślina kleszczy zawiera farmakologicznie aktywne substancje skierowane przeciwko układowi immunologicznemu żywiciela. Żerujące kleszcze wywołują u żywiciela reakcje zapalne oraz wrodzoną i nabytą odpowiedź immunologiczną.

TICK-HOST INTERACTIONS

Summary

Ticks are dangerous blood-sucking ectoparasites of medical and veterinary importance. They serve as reservoirs and vectors pathogens and cause direct skin damage by feeding. Tick saliva contains pharmacologically active molecules directed against host's immune system and effector pathways. Ticks feeding induce hosts' inflammatory and immunological reactions of host comprise both innate and acquired immunity.

Piśmiennictwo

1. Ribeiro JM, Makoul GT, Levine J, i in. Antihemostatic, antiinflammatory, and immunosuppressive properties of the saliva of a tick, *Ixodes dammini*. J Exp Med 1985;161:332-44.
2. Inokuma H, Kemp DH, Willadsen P. Prostaglandin E2 production by the cattle tick (*Boophilus microplus*) into feeding sites and its effect on the response of bovine mononuclear cells to mitogen. Vet Parasitol 1994;53:293-9.
3. Wang H, Nuttall PA. Immunoglobulin G binding proteins in male *Rhipicephalus appendiculatus* ticks. Parasite Immunol 1995;17:517-24.
4. Bowman AS, Gengler CL, Surdick MR, i in. A novel phospholipase A2 activity in saliva of the lone star tick, *Amblyomma americanum* (L.). Exp Parasitol 1997;87:121-32.
5. Pedibhotla VK, Sauer JR, Stanley-Samuelson DW. Prostaglandin biosynthesis by salivary glands isolated from the lone star tick, *Amblyomma americanum*. Insect Biochem Mol Biol 1997;27:255-61.
6. Mans BJ, Gaspar AR, Louw AI, i in. Purification and characterization of apyrase from the tick, *Ornithodoros savignyi*. Comp Biochem Physiol 1998;120B:617-24.
7. Barriga OO. Evidence and mechanisms of immunosuppression in tick infestations. Genet Anal 1999;15:139-42.
8. Buczek A, Sadowska H, Barańska E, i in. Toksykozy kleszczowe (Acari: Ixodida). Wiad Parazytol 2000;46:305-13.
9. Paesen GC, Adams PL, Nuttall PA, i in. Tick histamine-binding proteins: lipocalins with a second binding cavity. Biochim Biophys Acta 2000;1482:92-101.
10. Hajnicka V, Kocakova P, Slavikova M, i in. Anti-interleukin-8 activity of tick salivary gland extracts. Parasite Immunol 2001;23:483-9.
11. Jaworski DC, Jasinskas A, Metz CN, i in. Identification and characterization of a homologue of the pro-inflammatory cytokine Macrophage Migration Inhibitory Factor in the tick, *Amblyomma americanum*. Insect Mol Biol 2001;10:323-31.
12. Aljamali M, Bowman AS, Dillwith JW, i in. Identity and synthesis of prostaglandins in the lone star tick, *Amblyomma americanum* (L.), as assessed by radio-immunoassay and gas chromatography/mass spectrometry. Insect Biochem Mol Biol 2002;32:331-41.
13. Buczek A. Toxic and allergic action of tick saliva components. Przegl Epidemiol 2002;56(1):51-7.
14. Kozicka M, Parada-Turska J, Turski W, i in. Wpływ wybranych składników śliny stawonogów na organizmy wyższe. Cz. I. Eikozanoidy, apyrazy, maksadilan. W: Buczek A, Błaszak S, red. Stawonogi w medycynie. Lublin: Wyd. Liber; 2002:181-96.
15. Lebouille G, Crippa M, Decrem Y, i in. 2002. Characterization of a novel salivary immunosuppressive protein from *Ixodes ricinus* ticks. J Biol Chem 2002;277:10083-89.
16. Narasimhan S, Koski RA, Beaulieu B, i in. A novel family of anticoagulants from the saliva of *Ixodes scapularis*. Insect Mol Biol 2002;11:641-50.
17. Sangamnatdej S, Paesen GC, Slovák M, i in. A high affinity serotonin- and histamine-binding lipocalin from tick saliva. Insect Mol Biol 2002;11:79-86.

18. Fezza F, Dillwith JW, Bisogno T, i in. Endocannabinoids and related fatty acid amides, and their regulation, in the salivary glands of the lone star tick. *Biochim Biophys Acta* 2003;1633:61-7.
19. Iwanaga S, Okada M, Isawa H, i in. Identification and characterization of novel salivary thrombin inhibitors from the ixodidae tick, *Haemaphysalis longicornis*. *Eur J Biochem* 2003;270:1926-34.
20. Motoyashiki T, Tu AT, Azimov DA, i in. Isolation of anticoagulant from the venom of tick, *Boophilus calcaratus*, from Uzbekistan. *Thromb Res* 2003;110:235-41.
21. Mulenga A, Macaluso KR, Simser JA, i in. The American dog tick, *Dermacentor variabilis*, encodes a functional histamine release factor homolog. *Insect Biochem Mol Biol* 2003;33:911-9.
22. Olszewski K, Lachowska-Kotowska P, Sitarz M, i in. Immunological interactions between tick-transmitted pathogens and hosts. W: Buczek A, Błaszak C, red. *Arthropods. Parasite-Host Relationships*. Lublin: Wyd. Liber; 2004:119-28.
23. Gregson JD. Observations on the movement of fluids in the vicinity of the mouthparts of naturally feeding *Dermacentor andersoni* Stiles. *Parasitology* 1967;57:1-8.
24. Papatheodorou V, Brossard M. C3 Levels in the Sera of Rabbits Infested and Reinfested with *Ixodes ricinus* L. and in Midguts of fed Ticks. *Exp Appl Acarol* 1987;3:53-9.
25. Brossard M, Wikel SK. Immunology of interactions between ticks and hosts. *Med Vet Entomol* 1997;11:270-6.
26. Willadsen P, Jongejan F. Immunology of the Tick-Host Interaction and the Control of Ticks and Tick-borne Diseases. *Parasitol Today* 1999;15:258-62.
27. Barriga OO, Andujar F, Sahibi H, i in. Antigens of *Amblyomma americanum* ticks recognized by repeatedly infested sheep. *J Parasitol* 1991;77:710-6.
28. Wikel SK. Tick modulation of host immunity: an important factor in pathogen transmission. *Int J Parasitol* 1999;29:851-9.
29. Allen JR, Khalil HM, Graham JE. The location of salivary antigens, complement and immunoglobulin in the skin of guinea-pigs infested with *Dermacentor andersoni* larvae. *Immunology* 1979;38:467-72.
30. Gillespie RD, Dolan MC, Piesman J, i in. Identification of an IL-2 Binding Protein in the Saliva of the Lyme Disease Vector Tick, *Ixodes scapularis*. *J Immunol* 2001;166:4319-27.
31. Widomska D. Zależności biologiczne i fizjologiczne w układzie kleszcz-żywciciel w trakcie inwazji *Dermacentor reticulatus* (Fabricius, 1794) (Acari: Ixodidae). Praca doktorska, AM w Lublinie 2003.
32. Kurtenbach K, Dizij A, Voet P, i in. Vaccination of natural reservoir host with recombinant lipidated osp A induces a transmission-blocking immunity against Lyme disease spirochetes associated with high levels of LA-2 equivalent antibodies. *Vaccine* 1997;15:1670-4.
33. Nazario S, Das S, de Silva AM, i in. Prevention of *Borrelia burgdorferi* transmission in guinea pigs by tick immunity. *Am J Trop Med Hyg* 1998;58:780-5.
34. Schorderet S, Brossard M. Changes in immunity to *Ixodes ricinus* by rabbits infested at different levels. *Med Vet Entomol* 1993;7:186-92.
35. Olszewski K. Zmiany w układzie pasożyt-żywciciel w czasie inwazji i reinwazji *Dermacentor reticulatus* (Fabricius, 1794)(Acari: Ixodida: Ixodidae). Praca doktorska, AM w Lublinie 2004.
36. Tatchell RJ, Moorhouse DE. The feeding processes of the cattle tick *Boophilus microplus* (Canestrini). Part II. The sequence of host tissue changes. *Parasitology* 1968;58:441-59.
37. Walker AR, Fletcher JD. *Rhipicephalus appendiculatus* feeding on rabbits and cattle: salivary gland responses to varying host resistance. *Exp Appl Acarol* 1990;8:285-90.
38. Szabo MP, Bechara GH. Sequential histopathology at the *Rhipicephalus sanguineus* tick feeding site on dogs and guinea pigs. *Exp Appl Acarol* 1999;23:915-28.
39. Brossard M, Fivaz V. *Ixodes ricinus* L.: mast cells, basophils and eosinophils in the sequence of cellular events in the skin of infested or reinfested rabbits. *Parasitology* 1982;85:583-92.
40. Latif AA, Punyua DK, Capstick PB, i in. Histopathology of attachment sites of *Amblyomma variegatum* and *Rhipicephalus appendiculatus* on zebu cattle of varying resistance to tick. *Vet Parasitol* 1991;38:205-13.
41. Grigor'eva LA. Histopathological changes in the skin of small mammals in the area of feeding of *Ixodes trianguliceps*, *I. persulcatus* i *I. ricinus* ticks. *Parazitologija* 2001;35:177-83.

42. Amosova LI. The ultrastructural characteristics of histopathological changes at the site of attachment to the host body of larvae of the ixodid tick *Ixodes ricinus*. *Parazitologija* 1994;28:356–63.
43. Fivaz BH, Norval A. Observations on successive infestations of the rabbit host by the ticks *Rhipicephalus appendiculatus* and *R. zambeziensis* (Acari: Ixodidae). *Exp Appl Acarol* 1989;7:267–79.
44. Latif AA, Maina JN, Dhadialla TS, i in. Histological reactions to bites of *Amblyomma variegatum* and *Rhipicephalus appendiculatus* (Acari: Ixodidae) fed simultaneously on naive or sensitized rabbits. *J Med Entomol* 1990;27:316–23.
45. Buczek A, Buczek L, Kuśnierz A, i in. Zmiany w skórze żywicieli spowodowane przez kleszcze (Acari: Ixodida). W: Buczek A, Błaszak S, red. *Stawonogi pasożytnicze i alergogenne*. Lublin: KGM;2000:171–82.
46. Buczek A, Kuśnierz A, Olszewski K, i in. Comparison of rabbit skin changes after feeding of *Ixodes ricinus* (L.) and *Dermacentor reticulatus* (Fabr.). W: Bernini F, Nannelli R, Nuzzaci G, i in. red. *Acarid Phylogeny and Evolution: Adaptation in Mites and Ticks*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2002:227–31.
47. Olszewski K, Kuśnierz A, Buczek A. Zmiany skórne wywołane żerowaniem kleszczy *Ixodes ricinus* (Linnaeus, 1758) i *Dermacentor reticulatus* (Fabricius, 1794) w obrazie mikroskopu elektronowego w badaniach własnych. W: Buczek A, Błaszak S, red. *Stawonogi w medycynie*. Lublin: KGM; 2003:197–203.
48. Schoeler GB, Wikel SK. Modulation of host immunity by haematophagous arthropods. *Ann Trop Med Parasitol* 2001;95:755–71.
49. Ribeiro JM, Spielman A. *Ixodes dammini*: salivary anaphylatoxin inactivating activity. *Exp Parasitol* 1986;2:45–51.

Anna Czczuga, Arkadiusz Targoński, Joanna Zajkowska,
Teresa Hermanowska-Szpakowicz, Renata Świerbińska

OCENA PRZYDATNOŚCI ULTRASONOGRAFII W DIAGNOZOWANIU ZMIAN W OBRĘBIE STAWÓW KOLANOWYCH U PACJENTÓW Z *LYME ARTHRITIS* W KORELACJI Z OBECNOŚCIĄ PRZECIWCIAŁ ANTY CCP W SUROWICY (BADANIA WSTĘPNE)

Zakład Diagnostyki Obrazowej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego
im. K. Dłuskiego w Białymstoku
Kierownik: lek. med. Anna Czczuga

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. Teresa Hermanowska-Szpakowicz

Przedmiotem pracy jest ocena przydatności badania USG w ocenie stawów kolanowych w przebiegu *Lyme arthritis*

Słowa kluczowe: borelioza z *Lyme*, boreliozowe zapalenie stawów, stawy kolanowe, badanie usg
Key words: *Lyme borreliosis*, *Lyme arthritis*, knee joint, ultrasonography

Wstęp

Borelioza jest zakażeniem bakteryjnym przenoszonym przez kleszcze, o fazowym przebiegu, obejmującym zmianami chorobowymi wiele układów i narządów.

Boreliozę rozpoznano w *Lyme* (Connecticut, USA), stąd znana jest także jako choroba z *Lyme*. Czynnikiem etiologicznym jest drobnoustroj przenoszony przez kleszcze *Ixodes ricinus*, należący do rzędu *Spirochaetales* krętek noszący nazwę swego odkrywcy Willy Burgdorfera – *Borrelia burgdorferi*. Są to bakterie beztleńowe, Gram ujemne, spiralne, nie produkujące toksyn, ze szczególną skłonnością do zmiany morfologii i budowy chemicznej. Obecnie zidentyfikowano ponad 10 genogatunków *Borrelia burgdorferi* o różnej budowie i występowaniu geograficznym. W Europie znaczenie etiologiczne mają głównie *Borrelia afzelii*, *Borrelia garinii*, w mniejszym stopniu *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, która jest jedynym czynnikiem wywołującym boreliozę w Ameryce Północnej. Zasięg geograficzny boreliozy jest bardzo duży (Europa, Stany Zjednoczone, Ameryka Płd., Japonia, Chiny, Australia, Afryka Zachodnia). Stwierdzono wysokie występowanie przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi* w grupach o dużym ryzyku narażenia zawodowego na pokłucia kleszczy, a więc głównie rolników i leśników (1,2,3,4).

Badania własne zespołu Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku w latach 1993-1997 wykazały obecność przeciwciał u 23,8% pracowników leśnictwa z terenu województwa podlaskiego (4).

Klinicznie wyróżnia się wczesną i późną postać boreliozy. Postać wczesna obejmuje stadium zapalenia zlokalizowanego a następnie rozlanego. Postać przewlekła to późna przetrwała manifestacja narządowa (np. neuroborelioza, przewlekłe zanikowe zapalenie skóry, objawy stawowe).

Boreliozowe zapalenie stawów (*Lyme arthritis*) może pojawiać się we wczesnym i późnym stadium boreliozy i jest dość częstym skutkiem zakażenia *Borrelia burgdorferi*. Częstość występowania objawów stawowych u pacjentów Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku z obecnością przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferii* wynosi 20,8%. W większości ośrodków u ok. 60% osób z nieleczonym wczesnym stadium boreliozy występuje zapalenie stawów, które u 10% przechodzi w postać przewlekłą. Proces chorobowy obejmuje zazwyczaj duże stawy: stawy kolanowe ok. 90%, następnie stawy barkowe, łokciowe skokowe, biodrowe, rzadziej stawy rąk i w ok. 60% dotyczy pojedynczego stawu. W materiale Kliniki dolegliwości bólowe u chorych z *Lyme arthritis* dotyczyły stawów kolanowych w 69% stawów barkowych 24% stawów skokowych w 21%, a stawów łokciowych w 15% (3,4,5,6).

Patogeneza zapalenia stawów (błony maziowej, torebki stawowej, chrząstki stawowej, ścięgien, kości) jest złożona i nie do końca jasna. Za istotne uważa się m.in. bezpośrednią zdolność *B. burgdorferi* do indukcji aktywności niektórych metaloproteinaz (MMPs), takich jak żelatynaza B (MMP-9) i stomelizyna (MMP-3) odpowiedzialnych za degradację kolagenu i destrukcję chrząstki. Ważny jest również wpływ krętka na makrofagi i limfocyty prowadzący do produkcji cytokin prozapalnych (przede wszystkim interleukiny-1) oraz interakcje między bakterią a cząstkami adhezyjnymi (7,8,9,10).

Objawy kliniczne *Lyme arthritis* oprócz bolesności najczęściej 1-go dużego stawu to obrzęk, wzmożone ucieplenie, ograniczenie ruchomości. Proces chorobowy może objąć wszystkie struktury układu ruchu – mięśnie, błonę maziową i torebkę stawową, łątki a nawet tłuszcz stawowy. Wysiłek może być różnego stopnia, często tworzą się cysty Bakera. Choroba ma charakter przewlekłe postępujący z okresami remisji i zaostrzeń (5,6,11,12).

Szybki rozwój nowych i udoskonalanie starych metod diagnostyki obrazowej przyczynia się do rozszerzenia diagnostyki narządu ruchu. Badania diagnostyki obrazowej obejmują zdjęcia rtg, badania ultrasonograficzne, RMI oraz rzadziej CT.

Ultrasonografia jest bardzo dynamicznie rozwijającą się dziedziną diagnostyki obrazowej. Udoskonalenie aparatury a zwłaszcza wprowadzenie głowic o wysokiej częstotliwości umożliwiło obrazową ocenę mięśni, ścięgien i stawów. W chwili obecnej ze względu na znacznie niższe koszty badań ultrasonograficznych w zestawieniu z obrazowaniem techniką rezonansu magnetycznego, łatwość zastosowania i dobrą jakość żądanych informacji. USG wydaje się najbardziej odpowiednie do wielokrotnej i długoterminowej oceny narządu ruchu (11,12,13,14).

Najczęściej objęty procesem chorobowym w *Lyme arthritis* staw kolanowy jest zbudowany z 3 mniejszych stawów utworzonych przez 4 kości: staw zawiasowy między kością udową i piszczelową, staw płaski między kością udową i ręką i staw pomiędzy głową strzałki i bliższą nasadą piszczeli. Staw stabilizują więzadła poboczne piszczelowe i strzałkowe oraz leżące wewnątrzstawowo więzadła krzyżowe przednie i tylne. łątki przysródkowa i boczna wspomagają nawilżanie i zwartość stawu. Staw kolanowy posiada najbardziej rozwiniętą błonę maziową ze wszystkich stawów ciała – liczne kaletki maziowe ułatwiają gładki ruch kolana (15).

Celem pracy była ocena użyteczności badania USG u pacjentów z klinicznymi objawami *Lyme arthritis* w obrębie stawu kolanowego.

Materiał i metoda

Badaniem objęto 90 pacjentów Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku z *Lyme arthritis* i dolegliwościami bólowymi (obecnie lub w przeszłości) w obrębie 1 lub obu stawów kolanowych, którym wykonano USG stawów kolanowych.

Badania wykonywano w Zakładzie Diagnostyki Obrazowej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. K. Dłuskiego w Białymstoku w ciągu 6 miesięcy (X 2005 – III 2006).

Wszyscy pacjenci wykazywali obecność przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi*.

Badania USG wykonywano aparatem USG Nemio (firmy Toshiba, Japonia) używając głowic liniowych: PLM-805AT (o częstotliwości 6–12 MHz) i PLM-703AT (o częstotliwości 6–11 MHz).

Ultrasonograficznie oceniano staw kolanowy w standartowych projekcjach podłużnych i poprzecznych przy stawie wyprostowanym i zgiętym (13,14,15), obecność wysięku w stawie opisywano, gdy grubość warstwy płynu była ≥ 4 mm (16).

Wszyscy pacjenci wykonywane mieli zdjęcia rtg stawów kolanowych w projekcjach a-p i bocznej.

Grupę 90 badanych pacjentów stanowiły osoby w wieku 30–65 lat, 52 mężczyzn (57%), 38 kobiet (43%).

Z grupy wykluczono pacjentów z prawidłowym obrazem USG stawów kolanowych oraz pacjentów ze współistniejącymi innymi patologiami (np. urazy stawów kolanowych, operacje ortopedyczne, współistnienie innego, oprócz *Borrelia burgdorferi* czynnika etiologicznego np. *Chlamydia trachomatis*). Wyodrębniono grupę 34 (17 kobiet, 17 mężczyzn) pacjentów z obecnością zmian patologicznych w obrazie USG (37,5%).

U 34 pacjentów z nieprawidłowym obrazem USG stawów kolanowych wykonano test na obecność przeciwciał anti-CCP (antibodies against cyclic citrullinated peptide [CCP], test firmy EUROIMMUN, Niemcy).

Omówienie wyników

Obraz USG zmian zapalnych nie jest swoisty dla poszczególnych etiologii, dominującą cechą wszystkich zapaleń jest występowanie obrzęku, nacieku i zbiorników płynowych.

W obrazie ultrasonograficznym stawów kolanowych w 34 osobowej grupie chorych stwierdzono:

- obecność wysięku w stawie (33 pacjentów), często ze współistniejącym pogrubieniem lub przerostem błony maziowej (8 pacjentów),
- entezofity (głównie w miejscu przyczepu ścięgna mm czworogłowego uda do rzepki) (6 pacjentów),
- obecność torbieli Bakera (9 pacjentów),
- cechy chondromalacji (w większości przypadków II stopnia) na kłykciach kości udowych (10 pacjentów),
- odcinkowe pogrubienie z zatarciem echostruktury pojedynczych więzadeł stawowych (1 pacjent),
- osteofity krawędzi bocznych części kostnych stawu (4 pacjentów),
- cechy uszkodzenia zwyrodnieniowego łąkotek (2 pacjentów).

W obrazie rtg stawów kolanowych stwierdzono: entezofity (odzwierciedlenie zapalenia przyczepów ścięgniastych), osteoporozę okołostawową, zwężenie szpary stawowej oraz rzadziej nadżerki kostne. Najczęstszymi objawami w przypadku przewlekłej postaci *Lyme arthritis* były cechy charakterystyczne dla choroby zwyrodnieniowej stawów: sklerotyzacja podchrzęstna, zwężenie szpary stawowej, osteofityza krawędziowa (czynnikami pomocnymi w rozpoznaniu etiologii zmian mogą być BMI i wiek pacjenta).

W grupie badanych u 1 chorego poza obecnością przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* stwierdzono obecność czynnika reumatoidalnego w surowicy.

Dodatkowo u 34 pacjentów z nieprawidłowym obrazem USG stawów kolanowych wykonano test na obecność przeciwciał przeciwko CCP (cyclic citrullinated peptyd).

U 40–60% pacjentów z RZS wykrywane są przeciwciała skierowane przeciwko fillagrynie (RA-keratynie, antiperinuclear factor). Fillagryna jest białkiem występującym w naskórku, które łączy między

sobą filamenty keratynowe. W ostatnich latach udowodniono, że obecny w fillagrynie rzadki aminokwas cytrulina jest istotnym składnikiem epitopu antygeny. Test immunoenzymatyczny ELISA, w którym antygenem jest syntetyczny peptyd zawierający cytrulinę odznacza się dużą specyficnością – 97% (RF 63%), czułość (80%) porównywana jest do czułości RF (79%). Przeciwciała przeciwko CCP należą przeważnie do klasy IgG, obserwowane są we wczesnym okresie choroby (u 79% pacjentów z RZS) i mają dużą wartość prognostyczną: pacjenci anty-CCP dodatni prezentują znacznie częściej zmiany radiologiczne charakterystyczne dla RZS niż pacjenci anty-CCP negatywni. Wynik dodatni obserwuje się (dane producenta testu) u 2% pacjentów z boreliozą (17).

Wśród 34 osobowej grupy naszych pacjentów wynik dodatni w teście anty-CCP uzyskano u 1 pacjenta (3,3%), co można tłumaczyć przewagą w badanej grupie osób z przewlekłą postacią *Lyme arthritis*.

Wnioski

1. Badania ultrasonograficzne stawów kolanowych u pacjentów z obecnością przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* i objawami klinicznymi *Lyme arthritis* w obrębie stawów kolanowych wykazują obecność zmian patologicznych. Badanie USG jest użytecznym narzędziem w ewentualnej obiektywizacji objawów klinicznych.
2. Badanie ultrasonograficzne ze względu na dużą dostępność, niski koszt i brak przeciwwskazań jest istotnym badaniem diagnostyki obrazowej i uzupełnieniem zdjęć rtg w boreliozie z *Lyme*.
3. W badaniach własnych najczęściej występującą patologią w obrazie USG była obecność wysięku (często z pogrubieniem błony maziowej).

A. Czeczuga, A. Targoński, J. Zajkowska, T. Hermanowska-Szapkowicz, R. Świerzińska

ULTRASONOGRAPHY IN DIAGNOSING *LYME ARTHRITIS* OF THE KNEE JOINTS IN CORRELATION WITH ANTI-CCP ANTIBODIES

Summary

Lyme disease, a multi-system disorder may be associated with arthritis. *Lyme arthritis* most commonly affects the knee joints. Ultrasonography can show the inflammation changes of the knee joint and can be a useful method in diagnosis of *Lyme arthritis*. The most frequent ultrasonographic finding was knee joint effusion. Because of *Lyme arthritis* similarities to rheumatoid arthritis, a serologic test antibodies against cyclic cytrulinated peptid (anty CCP) can be helpful in distinguishing of these two diseases.

Piśmiennictwo

1. Kantor F. Walka z boreliozą. Świat nauki, 1994, listopad, 16–21.
2. Steere A., Coburn L., Glickstein L. The emergence of *Lyme disease* J Clin Invest 2004;113:1093–101.
3. Hermanowska-Szapkowicz T. Borelioza z *Lyme* – choroba wieloukładowa. Postępy Psychiatrii i Neurologii 1999; 8:15–25.
4. Pancewicz SA. Epidemiologia choroby z *Lyme*. W: Hermanowska-Szapkowicz T, red. Borelioza z *Lyme*. Biały-stok;1999.
5. Gerber MA, Zemel LS, Shapiro ED. *Lyme Arthritis* in Children: Clinical Epidemiology and Long-term Outcomes. Pediatrics 1998;102:905–8.
6. Hermanowska-Szapkowicz T. Boreliozowe zapalenie stawów – *Lyme arthritis*. W: Hermanowska-Szapkowicz T., red. Borelioza z *Lyme*. Biały-stok;1999.

7. Kuryliszyn-Moskal A. Immunopatogeneza zapalenia stawów: lekcja płynąca z choroby z Lyme i reumatoidalnego zapalenia stawów. *Przegl Epidemiol* 2002;56:67-82.
8. Zajkowska J. Wybrane zagadnienia immunopatogenezy choroby z Lyme. W: Hermanowska-Szpakowicz T., red. *Borelioza z Lyme*. Białystok;1999.
9. Gebbia JA, Coleman JL, Benach J. *Borrelia* spirochetes upregulate release and activation of matrix metalloproteinase gelatinase B (MMP-9) and collagenase 1 (MMP-1) in human cells. *Infect Immun* 2001;166:456-462.
10. Cawston T. Matrix metalloproteinase and TIMPs: properties and implications for the rheumatic diseases. *Molecular Medicine Today* 1999:130-7.
11. Lawson JP, Steere AC. Lyme arthritis: radiologic findings. *Radiology*1985;154:37-43.
12. McLaughlin TP, Zemel L, Fisher RL, i in. Chronic arthritis of the knee in Lyme disease. Review of the literature and report of two cases treated by synovectomy. *J Bone and Joint Surg*. 1986;68:1057-61.
13. Kellner H, Reimers CD. *Ultrasonografia układu ruchu.*, Wyd.1 polskie. Wrocław: Wydawnictwo Urban&Partner 1998.
14. Serafin-Król M: *Ultrasonografia narządu ruchu*, Wyd. 1. Gdańsk: Wydawnictwo Medyczne MAKmed 1997.
15. Schwartz D.T.,Reisdorff: *Radiologia wypadkowa*, Wyd. 1. polskie. Lublin: Wydawnictwo Czelej 2002.
16. D'Agostino MA, Conaghan P, Le Bars M. EULAR report on the use of ultrasonography in painful knee osteoarthritis. Part 1: prevalence of inflammation in osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1703-9.
17. Euroimmun, Medizinische Labordiagnostika AG: *Antibodies against cyclic cytrulinated peptide (CCP) (IgG)*, Test instruction.

WIELOOGNISKOWE USZKODZENIE OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO – STWARDNIENIE ROZSIANE CZY NEUROBORELIOZA?

Klinika Neurologii AM w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. Wiesław Drozdowski

Najczęstszym schorzeniem wieloogniskowym ośrodkowego układu nerwowego jest stwardnienie rozlane, jednakże w diagnostyce przypadków nietypowych należy uwzględnić m.in. neuroboreliozę. Trudności wynikają z podobieństwa objawów klinicznych oraz braku swoistych testów diagnostycznych. Aktualna wiedza o tych schorzeniach nakazuje ostrożność w diagnozowaniu przypadków nietypowych.

Słowa kluczowe: stwardnienie rozlane, neuroborelioza, trudności diagnostyczne.
Key words: multiple sclerosis, neuroborreliosis, diagnostic's problems.

Stwardnienie rozlane (*sclerosis multiplex* – SM) jest najczęstszą, przewlekłą, zapalno-demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego, występującą u ludzi w wieku 20–40 lat.

Dominującą patologią jest demielinizacja, z towarzyszącym procesem zapalnym i uszkodzeniem aksonalnym, które mogą przebiegać niezależnie od procesu demielinizacyjnego.

Przebieg kliniczny choroby bywa różny, dlatego wyróżniamy następujące postacie SM:

1. zwalnająca, z rzutami i remisjami, (rzutowo-remisyjna),
2. wtórnie postępująca,
3. pierwotnie postępująca oraz rzadsze:
4. piorunująca i
5. łagodna.

Bogactwo objawów klinicznych oraz niejasności etiologiczno-patogenetyczne sprawiają, że nie ma pewnego testu diagnostycznego i definicji rozpoznania SM, a w różnicowaniu należy uwzględnić ok. 100 chorób o podobnym przebiegu klinicznym lub ze zbliżonymi objawami chorobowymi (1). Są wśród nich (2):

1. warianty SM – inne choroby demielinizacyjne istoty białej: choroba Schildera, choroba Marburga, choroba Devica, ostre rozlane zapalenie mózgu i rdzenia (*ADEM – acute disseminated encephalomyelitis*), stwardnienie koncentryczne Balo,
2. choroby infekcyjne,
3. choroby naczyniowe,
4. choroby zapalno-reumatoidalne,
5. choroby zwyrodnieniowo-metaboliczne,
6. choroby genetyczne,
7. choroby onkologiczne,
8. zaburzenia psychiczne,
9. zmiany w zakresie struktur kostnych,
10. zaburzenia toksyczne i inne.

Szczególnie jest to trudne w schorzeniach, w których obraz MRI jest podobny, jak w SM i wymienić tu należy: neuroboreliozę, toczeń rumieniowaty, sarkoidozę, zespół Sjögrena, chłoniaka okołonaczyniowego, chłoniaka wewnątrznaczyniowego, opryszczkowe zapalenie mózgu, wrodzoną neuropatię wzrokową Lebera, niedobór witaminy E, zapalenie małych naczyń ośrodkowego układu nerwowego, dziedziczną autosomalnie dominującą arteriopatję powodującą zawały podkorowe i leukoencefalopatję (CADASIL – *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*), zespół antyfosfolipidowy i zespół Ushera.

Poza tym, ze względu na obraz kliniczny, może zachodzić konieczność różnicowania z takimi chorobami jak: zanik oliwkowo-mostowo-mózdkowy, ataksja rdzeniowo-mózdkowa, ataksja Friedreicha, niedobór witaminy B₁₂, niedobór kwasu foliowego, niedobór witaminy E, stwardnienie boczne zanikowe, pierwotne stwardnienie boczne, zwyrodnienie wątrobowo-soczkowe, zespół Arnolda-Chiari, abetalipoproteinemia, zaburzenia mitochondrialne (MELAS – *mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke*, MERFF – *myoclonic epilepsy with ragged-red fibres*), choroba Fabry'ego, zespół paraneoplazmatyczny, kiła, encefalopatia Hashimoto, zespół Leigh, udary mózgu u młodszych ludzi, miastenia rzekomoporażna, wrodzona spastyczna parapareza, mielopatia szyjna, malformacje naczyniowe rdzenia, jamistość rdzenia, migrena, infekcja mykoplazmą, zespoły konwersyjne, przewlekła zapalna demielinizacyjna polineuropatia, zespół Susac, rodzinne naczyniaki jamiste, postępująca leukoencefalopatia, choroba Whipple'a, podostre stwardniające zapalenie mózgu (SSPE – *subacute sclerosing panencephalitis*), zaburzenia psychosomatyczne, hipochondria i inne zaburzenia psychiczne, adrenoleukodystrofia, leukodystrofia metachromatyczna czy leukodystrofia Krabbe'go (3).

W związku z tym, co kilka lat pojawiają się kolejne, coraz bardziej rozbudowane kryteria diagnostyczne stwardnienia rozsianego (4,5,6,7,8). Kryteria Schumachera (4), wprowadzone w 1965 r., opierały się tylko o dane kliniczne i dla postawienia rozpoznania stwardnienia rozsianego konieczne było spełnienie 4 warunków:

- stwierdzenie w badaniu neurologicznym dwóch oddzielnych miejsc uszkodzenia (przede wszystkim w obrębie istoty białej),
- przebycie dwóch rzutów choroby bądź progresja objawów przez co najmniej 6 miesięcy,
- początek choroby między 10–50 rokiem życia oraz
- brak innych przyczyn tłumaczących wystąpienie objawów neurologicznych.

Przez wiele lat, od 1983 r., podstawą diagnozy były kryteria Posera (6), oparte o stan kliniczny, badania pracowniane (głównie potencjały wywołane) oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (pmr) – IgG, oligoklonalne immunoglobuliny – tab. I – co pozwalało traktować rozpoznanie stwardnienia rozsianego w 4 kategoriach:

- klinicznie pewnego,
- pewnego, popartego laboratoryjnie,
- klinicznie prawdopodobnego, oraz
- prawdopodobnego, popartego laboratoryjnie.

Trafność diagnozy uległa poprawie po dodatkowym wprowadzeniu w 1988 r. przez Paty i in. (7) radiologicznych kryteriów SM w obrazie rezonansu magnetycznego (tab. II). Zakładały one obecność przynajmniej 4 (lub 3 jeżeli co najmniej jedno jest położone przykomorowo) ognisk o średnicy powyżej 3 mm, o sygnale hiperintensywnym. Obecność mniejszej ilości zmian zmniejsza znaczenie diagnostyczne.

Tabela I. Kryteria rozpoznania stwardnienia rozsianego – wg Posera (6)

Table I. Diagnostic criteria of sclerosis multiplex according to Poser (6)

SM klinicznie pewne (A)	
A1: 2 rzuty	+ 2 ogniska uszkodzenia w badaniu fizykalnym
A2: 2 rzuty	+ 1 ognisko uszkodzenia w badaniu fizykalnym + 1 ognisko uszkodzenia w badaniach dodatkowych
SM pewne, poparte wynikami badań laboratoryjnych (B)	
B1: 2 rzuty	+ 1 ognisko uszkodzenia w badaniu fizykalnym lub + 1 ognisko uszkodzenia w badaniach dodatkowych + nieprawidłowe wyniki analizy pmr
B2: 1 rzut	+ 2 ogniska uszkodzenia w badaniu fizykalnym + nieprawidłowe wyniki analizy pmr
B3: 1 rzut	+ ognisko uszkodzenia w badaniu fizykalnym + 1 ognisko uszkodzenia w badaniach dodatkowych + nieprawidłowe wyniki analizy pmr
SM klinicznie prawdopodobne (C)	
C1: 2 rzuty	+ 1 ognisko uszkodzenia w badaniu fizykalnym
C2: 1 rzut	+ 2 ogniska uszkodzenia w badaniu fizykalnym
C3: 1 rzut	+ 1 ognisko uszkodzenia w badaniu fizykalnym + 1 ognisko uszkodzenia w badaniach laboratoryjnych
SM prawdopodobne, na podstawie wyników badań laboratoryjnych (D)	
D1: 2 rzuty	+ nieprawidłowe wyniki analizy pmr.

Tabela II. Klasyfikacja zmian demielinizacyjnych w badaniu MRI wg Paty i in. (7)

Table II. Classification of demyelinative changes in MRI, according to Paty et al. (7)

1	Zmiany „mocno” sugerujące SM: Obecność 4 ognisk Obecność 3 ognisk, z czego 1 położone przykomorowo
2	Zmiany sugerujące SM: Obecność 3 ognisk Obecność 2 ognisk, z czego 1 położone przykomorowo
3	SM możliwe w obrazie MRI: Obecność 2 ognisk Obecność 1 ogniska położonego przykomorowo
4	Tylko 1 ognisko, położone nie przykomorowo
5	Nie SM – MRI prawidłowy lub inna diagnoza

Wymienione kryteria, aczkolwiek powszechnie stosowane, miały szereg niedoskonałości i nie obejmowały wszystkich postaci choroby, co spowodowało opracowanie przez McDonalda i in. pod auspicjami Amerykańskiego Towarzystwa Stwardnienia Rozsianego oraz Międzynarodowej Federacji Towarzystw SM, nowych zasad diagnostycznych, obowiązujących obecnie (8,9).

Podstawą rozpoznania pozostało nadal wykazanie uszkodzeń układu nerwowego rozsianych w czasie oraz miejscu. Często jest ono możliwe wyłącznie na podstawie objawów klinicznych – wystarczy stwierdzenie przynajmniej 2 rzutów choroby i co najmniej 2 oddzielnych miejsc uszkodzenia i nie wymaga dodatkowych badań. Jeżeli kryteria kliniczne nie są w pełni spełnione (np. dwa rzuty choroby i jedno ognisko

uszkodzenia albo jeden rzut choroby z obecnością kilku ognisk uszkodzenia), obecne kryteria diagnostyczne wymagają spełnienia dodatkowych warunków (tab. IIIa).

Tabela IIIa. Kryteria diagnostyczne SM – postać rzutowo-remisyjna, wg McDonalda (8)

Table IIIa. Diagnostic criteria of SM according to McDonald (8)

Rzuty choroby	Liczba ognisk	Dodatkowe wymagania
2 lub więcej	2 lub więcej	–
2 lub więcej	1	zmiany w MRI rozsiane w miejscu lub 2 ogniska w MRI i typowe zmiany w pmr lub kolejny rzut o innym umiejscowieniu
1	2 lub więcej	zmiany w MRI rozsiane w czasie lub drugi rzut choroby
1	1	zmiany w MRI rozsiane w miejscu lub 2 ogniska w MRI i typowe zmiany w pmr oraz zmiany w MRI rozsiane w czasie lub drugi rzut choroby

Jak wynika z tabeli III bardzo dużą rolę, w przypadkach niejednoznacznych, przypisuje się, przede wszystkim, właściwym technikom i interpretacji badania MRI, które winno uwzględniać zmiany rozsiane w miejscu i czasie.

O zmianach rozsianych w miejscu, w badaniu MRI, mówimy, gdy spełnione są co najmniej trzy, spośród czterech poniższych, warunków:

1. ognisko ulegające wzmocnieniu gadolinowemu lub 9 ognisk hiperintensywnych w czasie T2,
2. przynajmniej 1 ognisko położone podnamiotowo,
3. przynajmniej 1 ognisko położone podkorowo,
4. przynajmniej 3 ogniska położone okołokomorowo; 1 ognisko w rdzeniu kręgowym odpowiada 1 ognisku w mózgu.

Natomiast zmiany rozsiane w czasie w badaniu MRI to:

- A. obecność ogniska ulegającego wzmocnieniu gadolinowemu w badaniu wykonanym przynajmniej 3 miesiące po rzucie choroby w miejscu innym niż odpowiedzialne za rzut lub
- B. w przypadku nieobecności w/w ogniska, obecność takiej zmiany po kolejnych 3 miesiącach lub nowe ognisko widoczne w czasie T2.

Drugim ważnym badaniem dodatkowym, pomocnym w diagnostyce przypadków nietypowych, jest wciąż badanie płynu mózgowo-rdzeniowego (10), wskazujące na zapalno-immunologiczne podłoże choroby, poprzez obecność w płynie mózgowo-rdzeniowym oligoklonalnych prążków lub wzrostu syntezy intratekalnej IgG, objawiającej się wzrostem stężenia IgG lub indeksu stężenia IgG/albumin w płynie mózgowo-rdzeniowym do stężenia IgG/albumin w surowicy krwi (11).

Inne badania dodatkowe mają znacznie mniejsze znaczenie diagnostyczne, chociaż ocena potencjałów wywołanych (zwłaszcza wzrokowych – WPW) bywa pomocna w wykrywaniu dodatkowych (niemych klinicznie) ognisk uszkodzenia w układzie nerwowym (12).

Na podkreślenie zasługuje, że w aktualnych kryteriach diagnostycznych, uwzględniono po raz pierwszy postać pierwotnie postępującą SM, szczególnie trudną do rozpoznania i różnicowania, chociażby z neuroboreliozą (tab. IIIb).

Tabela IIIb. Kryteria diagnostyczne SM – postać pierwotnie postępująca, wg McDonalda (8)

Table IIIb. Diagnostic criteria of SM according to McDonald (8)

Rzuty choroby	Liczba ognisk	Dodatkowe wymagania
0	1	– typowe zmiany w pmr oraz – zmiany w MRI rozsiane w miejscu 9 lub więcej ognisk T2 w mózgu lub 2 lub więcej ognisk rdzeniowych lub 4–8 ognisk mózgowych i 1 rdzeniowe lub nieprawidłowości w WPW oraz 4–8 ognisk mózgowych lub nieprawidłowości w WPW oraz 1 ognisko rdzeniowe i mniej niż 4 ogniska mózgowie oraz – zmiany w MRI rozsiane w czasie lub – progresja choroby trwająca przez rok
progresja od początku choroby		

Zastosowanie wymienionych kryteriów, niezależnie od ostrożności w całości procesu diagnostycznego, pozwala rozpoznać:

1. stwardnienie rozsiane (jeżeli wszystkie kryteria zostały spełnione),
2. możliwe stwardnienie rozsiane (nie wszystkie kryteria zostały spełnione),
3. nie-stwardnienie rozsiane (co nie oznacza, że nie jest to proces demielinizacyjny).

Jednakże zawsze musimy pamiętać, że rozpoznanie SM jest rozpoznaniem, przede wszystkim, klinicznym (13) i choć w większości przypadków jest prawidłowe, ale niejednokrotnie może być trudne lub niepewne. O rozpoznaniu całkowicie pewnym możemy mówić po potwierdzeniu za pomocą biopsji lub przez badanie sekcyjne.

Neuroborelioza, szczególnie w regionach endemicznych, stanowi również częstą przyczynę uszkodzenia układu nerwowego, do którego może dojść zarówno w okresie wczesnym – rozsiałym (choć pierwsze objawy neurologiczne mogą pojawić się już w rumieniu wędrującym), jak i późnym.

Zajęcie układu nerwowego, znacznie częstsze w Europie niż w Ameryce – z powodu odmienności genogatunkowej *Borrelia*, przejawiać się może różnymi postaciami (14,15):

1. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych,

2. zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych,
3. zapalenie naczyń mózgu,
4. radikulopatie i neuropatie,
5. zaburzenia psychiczne.

Zmiany mogą dotyczyć zarówno obwodowego, jak i ośrodkowego układu nerwowego, w którym uszkodzenia, zwłaszcza w fazie przewlekłej (głównie jako zapalenie mózgu i opon lub zapalenie naczyń mózgowych) mogą dotyczyć wielu pnięć i powodować roziane objawy: spastyczne niedowładności lub porażenia kończyn, ataksję lub zaburzenia zwieraczy i często nastęrczać szczególnych trudności. Zwłaszcza, że neuroborrelioza nie leczona może trwać latami i przebiegać wówczas z okresami zaostrzeń i remisji (16).

Diagnostyka boreliozy (neuroborreliozy), chociaż wydaje się z pozoru prosta, do tej pory nastęrcza sporo kłopotów i jest powodem wielu kontrowersyjnych ocen. Opiera się głównie na badaniach laboratoryjnych i testach serologicznych surowicy i pmr w powiązaniu ze stanem klinicznym i wywiadem epidemiologicznym.

Wykrycie krętków bezpośrednio i hodowla mają ograniczone zastosowanie praktyczne. Podstawowe znaczenie, poza zmianami zapalnymi w pmr, ma ocena przeciwciał w klasach IgM (występujących wcześniej) i IgG – metodą immunoenzymatyczną (ELISA) i bardziej swoistą techniką Western-blot. Uzupełnieniem bywa technika polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR), niepozwalająca ocenić aktywność procesu chorobowego (17).

Badania neuroobrazowe (tomografia komputerowa, MRI, SPECT, PET), w przeciwieństwie do diagnostyki stwardnienia rozianego, mają znacznie mniejsze znaczenie diagnostyczne – wykazują zmiany niespecyficzne i tylko w ok. 50% przypadków (18).

W świetle powyższego, w skomplikowanych przypadkach diagnostyka bywa bardzo trudna i musi opierać się na wykluczeniu innych przyczyn. Z drugiej strony podobne zasady dotyczą diagnozy niejednoznacznych podejrzeń SM, chociaż przedstawione wyżej i obowiązujące aktualnie neurologów kryteria znacznie postępowanie upraszczają.

Jednakże aktualna wiedza o tych schorzeniach ciągle nakazuje dużą ostrożność w diagnozowaniu przypadków nietypowych.

W. Drozdowski

MULTIFOCAL CENTRAL NERVOUS SYSTEM LESIONS – MULTIPLE SCLEROSIS OR NEUROBORRELIOSIS?

Summary

Multiple sclerosis is the most frequent multifocal disease of the central nervous system, but in a diagnosis of atypical cases about 100 other diseases should be considered. Neuroborreliosis plays a particular role among them, especially in endemic regions. Difficulties result from similarities of clinical symptoms and lack of specific diagnostic investigations.

Diagnostic procedures in neuroborreliosis are mostly based on laboratory analyses and serologic examinations of serum and cerebrospinal fluid, in connection with a clinical picture and an epidemiological state.

Since the year 2001, multiple sclerosis neurological diagnostic is based on the diagnostic criteria established under the auspices of The US National Multiple Sclerosis Society and International Federation of Multiple Sclerosis Societies. Those recommendations regarding relapsing-remitting MS and primary progressing MS are discussed in this paper.

Current knowledge of those diseases warrants cautiousness in the diagnostic of atypical cases.

Piśmiennictwo

1. Rolak LA. Differential diagnosis of MS. AAN-2005, Syllabus, 1KP-006, 31-1.
2. Stelmasiak Z. Problemy diagnostyczne stwardnienia rozsianego. *Neurol Neurochir Pol* 2005;supl.3:700-2.
3. Stelmasiak Z. Diagnostyka różnicowa stwardnienia rozsianego. *Neurol Psych* 2004;4:58-65.
4. Schumacher GA, Beebe GW, Kibler RF, i in. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 1965; 1122:552-68.
5. Rose AS, Ellison GW, Meyers LW, i in. Criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis. *Neurology* 1976;26:20-2.
6. Poser CM, Paty DW, Scheinberg LC, i in. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983;13:227-31.
7. Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, i in. MRI in diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding and CT. *Neurology* 1988;38:180-5.
8. McDonald WI, Compston A, Edan G, i in. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guideline from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
9. Polman CH, Wolinsky JS, Reingold SC. Multiple sclerosis diagnostic criteria: three years later. *Mult Scler* 2005; 11:5-12.
10. Freedman MS, Thompson EJ, Deisenhammer F. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement. *Arch Neurol* 2005;62:865-70.
11. Zettl UK, Tumani H. Multiple sclerosis and cerebrospinal fluid. Blackwell Publishing Ltd.;2005:57-70.
12. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in indentifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;54:1720-5.
13. Lublin FD. The diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol* 2002;5:253-6.
14. Tylewska-Wierzbanowska T, Chmielewski T. Diagnostyka laboratoryjna boreliozy z Lyme. *Post Psych Neurol* 1999;8:27-35.
15. Kaiser R. Neuroborreliosis. *J Neurol* 1998;245:247-55.
16. Hermanowska-Szapkowicz T, Zajkowska JM, Pancewicz SA, i in. Problemy patogentyczno-kliniczne boreliozy z Lyme. *Neu Neurochir Pol* 2003;supl.2:29-38.
17. Flisiak R. Boreliozy. W: Prokopowicz D, red. Choroby przenoszone przez kleszcze. Warszawa: Wyd. Fund. Büchnera; 1995:119-43.
18. Ustymowicz A. Diagnostyka obrazowa neuroboreliozy. *Neu Neurochir Pol* 2003;supl.2:39-44.

CIĘŻSZY PRZEBIEG POSOCZNICY U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ

I Oddział Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii
SPZOZ Wojewódzki Szpital Zespolony im. J. Śniadeckiego w Białymstoku
Ordynator: dr n. med. Iwona Jakubowska

W pracy przedstawiono retrospektywną analizę dotyczącą przypadków posocznicy wśród chorych hospitalizowanych w Oddziale w latach 2001–2005. Głównym punktem zainteresowania była ocena odmienności w przebiegu posocznicy w grupie chorych z cukrzycą.

Słowa kluczowe: ciężka posocznica, cukrzyca
Key words: severe sepsis, diabetes

Wstęp

Posocznica to zespół uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS) w przebiegu zakażenia. Ciężka posocznica to taka, w której dochodzi do dysfunkcji podstawowych narządów ustroju. Jedną z postaci ciężkiej posocznicy jest wstrząs septyczny, w którym dysfunkcja układu sercowo-naczyniowego doprowadza do hipotensji i konieczności zastosowania leków wazopresyjnych. Ciężka posocznica jest stanem zagrożenia życia i wymaga odpowiedniej diagnostyki oraz intensywnego postępowania terapeutycznego. U chorych z cukrzycą, zwłaszcza niewyrównaną metabolicznie, zakażenia o różnej etiologii występują częściej niż w ogólnej populacji i na ogół charakteryzują się cięższym przebiegiem, co związane jest z występującymi w cukrzycy zaburzeniami układu odpornościowego. Również rozwój przewlekłych powikłań cukrzycy, głównie o typie angiopatii, doprowadzających do niedokrwienia i hipoksji tkanek sprzyja zakażeniom, martwicy tkanek i rozwojowi posocznicy (1,2).

Cel pracy

Celem pracy było wykazanie odmienności przebiegu ciężkiej posocznicy u chorych z cukrzycą w oparciu o retrospektywną analizę wszystkich jej przypadków wśród chorych hospitalizowanych w oddziale w latach 2001–2005.

Materiał i metody

Retrospektywną oceną objęto 7418 chorych hospitalizowanych w latach 2001–2005. Ciężką posocznice rozpoznano u 15 (0,2%) pacjentów: 8 kobiet i 7 mężczyzn. Przeprowadzono analizę porównawczą 2 grup pacjentów: z cukrzycą (6 osób) – grupa A i bez cukrzycy (9 osób) – grupa B. Średnia wieku w obu badanych grupach wynosiła 62 lata (wiek od 20 do 90 lat). Większość pacjentów z cukrzycą była leczona insuliną przed wystąpieniem posocznicy (83,3%), zaś w trakcie hospitalizacji u wszystkich tych pacjentów stosowano intensywną insulinoterapię.

Wyniki

Większość zakażeń przebiegających w postaci ciężkiej posocznicy stanowiły zakażenia pozaszpitalne (93,3%). Zakażenie szpitalne obserwowano jedynie u 1 pacjenta po zabiegu amputacji stopy cukrzycowej, który zmarł w przebiegu wstrząsu septycznego z zespołem wewnątrznaczyniowego wykrzepiania. Patogennym chorobotwórczym był w tym przypadku *Staphylococcus epidermidis* wyizolowany z ropnej treści z rany.

Niekorzystny przebieg ciężkiej posocznicy obserwowano u 53,3% pacjentów. Śmiertelność była wyższa w grupie pacjentów z cukrzycą (83,3%), w porównaniu z grupą pacjentów bez cukrzycy (33,3%). Przyczyną posocznicy w grupie A były u 2 chorych zakażenia związane ze stopą cukrzycową, u 2 odoskrzelowe zapalenie płuc, u 1 zakażenie układu moczowego. Różnice w przeżywalności w obu badanych grupach nie były istotne statystycznie.

Wśród ogółu leczonych najczęstszym ogniskiem uogólnionego zakażenia był układ moczowy (46,6%), a następnie układ oddechowy (33,3%), u 6,6% nie udało się ustalić źródła zakażenia. Wśród pacjentów z cukrzycą źródło zakażenia stanowiły z jednakową częstością (33,3%) zakażenia dróg moczowych, układu oddechowego i stopa cukrzycowa. Układ moczowy i drogi oddechowe były głównymi ogniskami szerzącej się infekcji u pacjentów bez cukrzycy. W tej grupie chorych zakażenia układu moczowego występowały u 55,5%, zaś zapalenie dolnych i górnych dróg oddechowych u 33,3% (tabela I).

Tabela I. Ognisko zakażenia w badanych grupach

Table I. The focus of infection in tested groups

Ognisko zakażenia	Grupa A (%)	Grupa B (%)
Układ moczowy	33,3	55,5
Układ oddechowy	33,3	33,3
Stopa cukrzycowa	33,3	-
Nieustalone ognisko zakażenia	-	11,1

Celem potwierdzenia obecności zakażenia wykonywano posiewy płynów ustrojowych: krwi, moczu, płwociny lub ropy. Jedynie u 66,7% pacjentów w obu badanych grupach udało się wyizolować patogeny w płynie ustrojowym. Posiewy krwi pobrano u 7 (46,6%) pacjentów, uzyskując wśród nich 42,85% wyników dodatnich. Pałeczkę okrężnicy (*E. coli*) izolowano u 50% pacjentów z cukrzycą, z treści ropnej owrzodzenia na stopie, z płwociny, z moczu. *Proteus mirabilis* i *Staphylococcus epidermidis* występowały w tej grupie z częstością 16,6%. Tylko u 11,1% chorych bez cukrzycy identyfikowano *E. coli* jako patogen chorobotwórczy. W tej populacji najczęściej uzyskiwano wzrost *Staphylococcus aureus* u 33,3%, *Pseudomonas aeruginosa* i *Proteus mirabilis* u 22,2%, pozostałe patogeny: *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* izolowano u 11,1% (tabela II). U 1/3 pacjentów izolowano więcej niż jeden patogen chorobotwórczy. Zakażenia wieloma patogenami częściej obserwowano w grupie pacjentów bez cukrzycy, u 4 spośród 9 chorych (44,4%), szczególnie w zakażeniach układu moczowego. Infekcje grzybicze występowały częściej w grupie chorych z cukrzycą (16,6%) niż w grupie pozostałych pacjentów (11,1%).

U wszystkich pacjentów, przed uzyskaniem posiewów stosowano empiryczną antybiotykoterapię, u 70% zastosowano od początku terapię skojarzoną. Najczęściej wybierano antybiotyk z grupy cefalosporyn II lub III generacji w skojarzeniu z metronidazolem lub antybiotykiem z grupy aminoglikozydów. Większość pacjentów (60%) wymagała zmiany terapii w oparciu o wynik antybiogramu. Nieskuteczność terapii empirycznej dotyczyła 75% pacjentów z cukrzycą i 50% pacjentów bez cukrzycy.

Tabela II. Rodzaj i częstość występowania poszczególnych patogenów chorobotwórczych

Table II. Type of the pathogens and frequency of their occurrence

Rodzaj patogenu	Grupa A (%)	Grupa B (%)
<i>Escherichia coli</i>	50	11,1
<i>Proteus mirabilis</i>	16,6	22,2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	16,6	11,1
<i>Staphylococcus aureus</i>	–	33,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	22,2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	–	11,1
<i>Enterococcus faecalis</i>	–	11,1
<i>Candida spp.</i>	16,6	11,1

Większość chorych (86,6%) była wcześniej leczona z powodu przewlekłych schorzeń, głównie układu sercowo-naczyniowego. Najczęstszą chorobą współistniejącą była choroba niedokrwienna serca występująca u 9 pacjentów (60%), w 4 przypadkach (26%) stwierdzono przebyty zawał mięśnia sercowego. Cukrzyca i nadciśnienie tętnicze występowały u 6 chorych (40%), zaś niewydolność krążenia u 5 (33%). Udar niedokrwienny mózgu przebyło 3 pacjentów (20%). W grupie chorych z cukrzycą stwierdzano częstsze występowanie przewlekłych schorzeń: choroby niedokrwiennej serca u 5 pacjentów (83,3%), nadciśnienia tętniczego krwi u 4 (66,6%), niewydolności krążenia oraz przebytego udaru mózgu u 3 pacjentów (50%). Pacjenci bez cukrzycy najczęściej chorowali na chorobę niedokrwienną serca – 4 chorych (44,4%), nadciśnienie tętnicze i niewydolność krążenia – 2 chorych (22,2%) (tabela III).

Tabela III. Choroby współistniejące przed wystąpieniem ciężkiej posocznicy w badanych grupach chorych

Table III. Coexistence of other diseases before sepsis in both groups

	Grupa badana n = 15 % (n)	Grupa A n = 6 % (n)	Grupa B n = 9 % (n)
Ch. niedokrwienna serca	60 (9)	83,3 (5)	44,4 (4)
Nadciśnienie tętnicze	40 (6)	66,6 (4)	22,2 (2)
Niewydolność serca	33 (5)	50 (3)	22,2 (2)
Przebyty zawał serca	26 (4)	33 (2)	22,2 (2)
Przebyty udar mózgu	20 (3)	50 (3)	–

Dyskusja

Zakażenia i cukrzyca wpływają wzajemnie na siebie niekorzystnie. W przebiegu ciężkich, zwłaszcza ropnych infekcji u chorych z cukrzycą często dochodzi do rozwoju ketonowej śpiączki cukrzycowej i/lub pogorszenia przebiegu przewlekłych powikłań cukrzycy. Cukrzyca zwiększa podatność na zakażenia, które na ogół mają cięższy przebieg niż u chorych bez cukrzycy. Wśród przyczyn powodujących cięższy przebieg zakażeń u chorych z cukrzycą wymienia się odwodnienie i/lub niedożywienie, występujące zwłaszcza u chorych z cukrzycą typu 1. Niedokrwienie i hipoksja tkanek rozwijająca się w wyniku angiopatii cukrzycowej i neuropatii wegetatywnej sprzyja zakażeniom bakteryjnym, szczególnie szczepami beztlenowymi (1,2,3). W przypadku niewyrównanej cukrzycy dochodzi do zaburzeń w czynności błon komórkowych i enzymów wewnątrzkomórkowych, co skutkuje zaburzeniami funkcji komórek układu odpornościowego i syntezy prze-

ciwiał. W niewyrównanej cukrzycy typu 2 na pierwszy plan wysuwają się zaburzenia funkcji fagocytarnej leukocytów, przy czym zaburzenia te dotyczą wszystkich 4 faz fagocytozy (1,4).

W literaturze podkreśla się cięższy przebieg posocznicy u chorych z cukrzycą i większą śmiertelność w jej następstwie (2,3,4). Znalazło to również odzwierciedlenie w przeprowadzonej analizie, która wykazała znacznie wyższą śmiertelność w grupie chorych z cukrzycą (83,3% vs 33,3%). Fakt ten można tłumaczyć wymienionymi powyżej zaburzeniami rozwijającymi się w przebiegu cukrzycy. Należy jednak zwrócić uwagę na stwierdzaną w grupie chorych z cukrzycą wielochorobowość poprzedzającą rozwój posocznicy. Powoduje ona gorszy ogólny stan chorych w momencie wystąpienia posocznicy, łatwiej, więc dochodzi do rozwoju wielonarządowej niewydolności, która wobec wcześniejszego zaburzenia homeostazy ustroju i upośledzenia mechanizmów kompensacyjnych jest trudniejsza do wyrównania i częściej prowadzi do zgonu.

W naszej analizie najczęstszymi ogniskami zakażenia powodującymi posocznicę były zakażenia układu oddechowego, dróg moczowych, skóry (stopa cukrzycowa). Najczęstszą przyczyną posocznicy u chorych z cukrzycą były zakażenia pałeczką okrężnicy (50% vs 11,1%). W tej grupie chorych częściej stwierdzano współistniejące zakażenia grzybicze (16,6% vs 11,1%). Powyższe wyniki są zgodne z danymi literaturowymi (1,2,3,4,5).

W grupie chorych z cukrzycą nie stwierdzano obecności gronkowca złośliwego, który uważany jest za najbardziej typowy, obok pałeczki okrężnicy patogen występujący u cukrzyków, powodujący przede wszystkim zakażenia skóry i układu oddechowego. Był on natomiast przyczyną posocznicy u 33,3% chorych bez cukrzycy. Uważa się, że kolonizacja gronkowcem złocistym stale dotyczy około 20% ogólnej populacji, a w grupie chorych z upośledzoną odpornością, jak w przebiegu cukrzycy, ryzyko objawowego zakażenia tym patogenem drastycznie wzrasta. Rozwój chorób infekcyjnych w przebiegu nosicielstwa pałeczki okrężnicy, gronkowca złocistego, drożdży spowodowany jest przede wszystkim niewyrównaniem metabolicznym cukrzycy (2,4,6). Odmienna od danych w literaturze jest obserwacja częstszego występowania zakażeń wieloma patogenami w grupie chorych bez cukrzycy.

Przedstawione obserwacje wskazują na dość wyraźne różnice w przebiegu posocznicy oraz w jej etiopatogenezie, pomiędzy pacjentami ze współistniejącą cukrzycą, najczęściej powikłaną, oraz pacjentami bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Wnioski

1. Śmiertelność w przebiegu ciężkiej posocznicy jest wysoka, a w grupie pacjentów z cukrzycą wynosi około 80%.
2. U ponad 30% pacjentów nie udaje się potwierdzić badaniem bakteriologicznym rodzaju patogenu chorobotwórczego.
3. W grupie pacjentów z cukrzycą częściej stwierdzano współistniejące zakażenia grzybicze.
4. Cięższy przebieg posocznicy u chorych z cukrzycą może wynikać z wielonarządowych schorzeń poprzedzających wystąpienie posocznicy.

SERIOUS COURSE OF SEPSIS IN DIABETIC PATIENTS

Summary

The aim of the study was to evaluate the frequency and the course of sepsis in the patients treated in our ward. Retrospective evaluation was conducted on a group of 7418 patients hospitalized in 2001-2005. Serious sepsis was found in 15 patients (0,2%). Analysis was conducted on two groups of patients: diabetic (group A) and non-diabetic (group B). The majority of patients had community-acquired infection (93,3%). Critical course of sepsis was observed in 53,3% of patients. Mortality was higher in group A (83,3%) compared to B (33,3%). In group A other, pre-existing diseases were more frequent. The most frequent focus of infection was urinary tract, followed by respiratory system. In group A the focus of infection was in 33,3% each urinary tract, respiratory tract and diabetic foot. Only in 66,7% of patients pathogens were cultured from body fluid. Multiple pathogens were more frequent in group B. Co-existing fungal infections were more frequent in group A (16,6%) than in B (11,1%). The empirical therapy was ineffective in 75% of diabetic and 50% of non-diabetic patients. Conclusions: 1) In severe sepsis mortality is high, and in diabetic patients it amounts to 80%. 2) In >30% patients bacteriological tests did not confirm the type of pathogen. 3) In diabetic patients fungal infections were more frequent. 4) Critical course of sepsis may result from co-existing morbidity.

Piśmiennictwo

1. Pickup JC, Williams G. Textbook of Diabetes t. 1,2: Blackwell Science Publ; 2003.
2. Tatoń J, Czech A. Diabetologia, t.1,2. Warszawa: PZWL; 2001: strona od 437 do 451.
3. Tatoń J, Czech A, Bernas M. Intensywne leczenie cukrzycy typu 2. Warszawa: PZWL; 2005: strona od 290 do 294.
4. Czyżyk A. Patofizjologia i klinika cukrzycy. Warszawa: PZWL; 1987: strona od 435 do 442.
5. Stapleton A. Urinary tract infections in patients with diabetes. Am J Med 2002;113:80-4S.
6. Bamberger DM, Boyd SE. Management of *Staphylococcus aureus* infections. Am Fam Phys 2005;72:2474.

Adam Jakubowski, Maria Soszka-Jakubowska, Agnieszka Beata Serwin, Bożena Chodynicka

PROFILAKTYCZNE BADANIA SEROLOGICZNE W KIERUNKU KIŁY NA BIAŁOSTOCZYZNIE W LATACH 1994–2004

Klinika Dermatologii i Wenerologii AM w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Bożena Chodynicka

Profilaktyczne badania serologiczne w kierunku kiły (pbsk), obok wykrywania źródeł zakażenia i kontaktów, promocji zachowań prozdrowotnych i leczenia są podstawowym elementem zwalczania tego schorzenia. Mają one wieloletnią tradycję i sięgają lat dwudziestych ubiegłego stulecia.

Słowa kluczowe: profilaktyczne badania serologiczne w kierunku kiły (pbsk), współczynnik zachorowalności, współczynnik efektywności pbsk.

Key words: prophylactic serological tests for syphilis (psts), incidence rate, psts efficacy index.

Wstęp

Profilaktyczne badania serologiczne w kierunku kiły rozpoczęto w Polsce po II Wojnie Światowej w związku z wysoką zachorowalnością na to schorzenie i objęto nimi na przestrzeni szeregu lat kilkanaście milionów Polaków (1). Z badań nad wartością pbsk na terenie Białostoczczyzny, systematycznie prowadzonych od 1969 roku wynika, że są one wysoce skuteczne w wykrywaniu i zwalczaniu kiły wczesnej (od około 40–70% notowanych przypadków) ale również kiły późnej, zwłaszcza wśród osób hospitalizowanych (2,3,4,5). Wskazywano, że ich skuteczność podnieść można poprzez bardziej celowy dobór badanych grup obejmujący środowiska o dużej zachorowalności (3,5,6).

W styczniu 1999 roku wprowadzono w życie realizację reformy systemu opieki zdrowotnej w Polsce. Zarządzenie Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 16 lutego tego roku (w sprawie zajęć, których wykonanie jest zabronione osobom dotkniętym chorobami wenerycznymi) ograniczyło w sposób bardzo wyraźny liczbę wykonywanych pbsk, na co zwrócono uwagę we wstępnych własnych badaniach obejmujących pierwsze dwa lata realizacji reformy (7).

Celem pracy była ocena porównawcza skuteczności epidemiologicznej pbsk wykonywanych na terenie Białostoczczyzny przed i po wprowadzeniu w życie w/w Zarządzenie MZiOS w ramach reformy systemu opieki zdrowotnej w Polsce.

Materiał i metodyka

Analizie poddano 752.787 wyników pbsk wykonanych w latach 1994–1998 i 407.366 w latach 1999–2004. W pierwszym z wymienionych okresów badania wykonywano metodą szybkiego odczynu reaginowego (USR) w trzech pracowniach serologicznej diagnostyki kiły (Specjalistycznego Dermatologicznego ZOZ, Wojewódzkiej Stacji Krwiodawstwa i Ośrodka Diagnostyczno-Badawczego Chorób Przenoszonych Drogą Płciową w Białymstoku). W drugim okresie surowice badano w trzech w/w placówkach oraz w powstałych w tym czasie

kolejnych dziewięciu pracowniach przy terenowych placówkach służby zdrowia i jednej prywatnej w Białymstoku. W tych ostatnich badania wykonywano różnorodnymi technikami odczynów reaginowych (USR, RPR lub VDRL) i odczynnikami produkowanymi przez różne firmy. W większości ww. placówek wyniki dodatnie wykonanego badania przesiewowego weryfikowano w pracowni Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. K. Dłuskiego i Ośrodka Diagnostyczno-Badawczego Chorób Przenoszonych Drogą Płciową w Białymstoku.

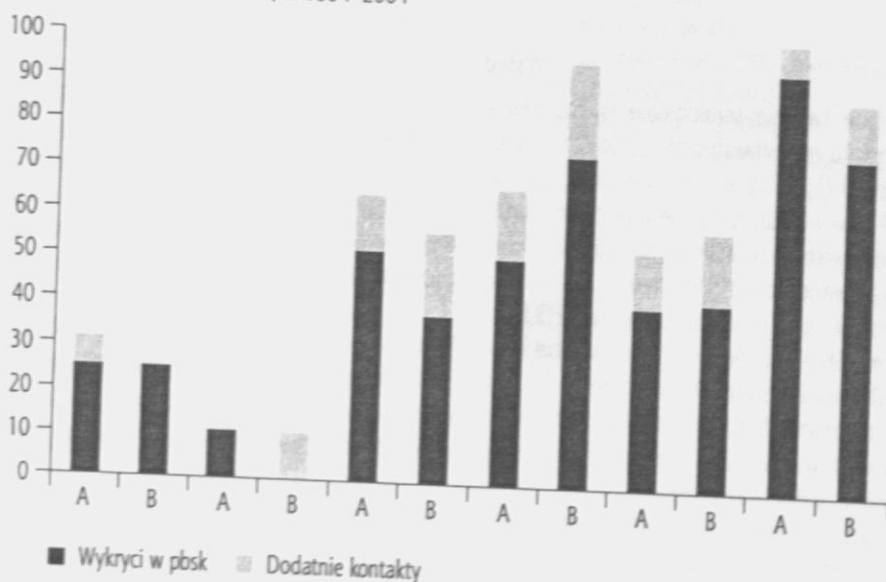
Skuteczność pbsk oceniano w oparciu o odsetek przebadanej ludności (w odniesieniu do całej populacji mieszkańców Białostocczyzny, liczącej w analizowanych latach około 700 tysięcy osób), wykryte przypadki kiły wczesnej i późnej, współczynniki zachorowalności obliczone na 100.000 populacji i tzw. współczynnik efektywności badań, który określa możliwą liczbę wykrytych tą metodą przypadków kiły obliczoną w stosunku do 100.000 badań. Szczegółową analizą objęto grupy badanych osób hospitalizowanych, ciężarnych, krwiodawców, aresztowanych i tych, u których wykonywano badania przed podjęciem pracy oraz okresowe do tzw. książeczek zdrowia itp.

Wyniki

Wyniki badań przedstawiono w tabelach I–III i na rycinie 1.

Rycina 1. Liczba i odsetek przypadków postaci klinicznych kiły wśród chorych wykrytych w pbsk i u zgłoszonych przez nich dodatnich kontaktów w latach 1994–2004

Fig. 1. Number and percentage of syphilis cases detected in persons undergoing pbsk and in their contacts, in 1994–2004



W analizowanych okresach wystąpił wyraźny spadek liczby wykonywanych badań z 150.557 średnio rocznie w latach 1994–1998 do 68.687 w latach 1999–2004 (odsetek przebadanej ludności Białostocczyzny wynosił odpowiednio 21,3% i 9,5%), a w roku 2004 nawet do 51.674. Badania te pozwoliły na wykrycie 61 (w tym u 48 w badaniach bezpośrednich pacjentów i u 13 zgłoszonych przez nich kontaktów) spośród 117 (52,1%) przypadków kiły wczesnej notowanych w latach 1994–1998 oraz 30 (22 w badaniach bezpośrednich i u 8 kontaktów) z 52 (57,6%) w latach 1999–2004. W pierwszym okresie pbsk pozwoliły na wykrycie 100%, a w drugim 87,5% przypadków kiły późnej (tabela I).

Tabela 1. Zachorowalność na kiłę na Białostocczyźnie i efektywność profilaktycznych badań serologicznych w kierunku kiły w latach 1994–2004

Table 1. Syphilis morbidity and effectiveness psts in Białystok region in 1994–2004

Rok	Liczba badań serologicznych	Odssetek zbadanej ludności	Kiła wczesna								Kiła późna							
			Liczba chorych	Wskaźnik zachorowalności	Wykryci serologicznie		Dodatknie kontakty		Razem		Liczba chorych	Wskaźnik zachorowalności	Wykryci serologicznie		Dodatknie kontakty		Razem	
					n	%	n	%	n	%			n	%				
															n	%	n	%
1994	149.535	21,3	7	1,0	5	71,4	–	–	5	71,4	3	0,4	3	100,0	–	–	3	100,0
1995	148.556	21,2	40	5,7	12	30,0	6	15,0	18	45,0	4	0,6	4	100,0	–	–	4	100,0
1996	148.512	21,1	21	3,0	7	33,3	3	14,3	10	47,6	2	0,3	2	100,0	–	–	2	100,0
1997	150.637	21,2	33	4,7	17	51,5	2	6,1	19	57,6	4	0,6	3	75,0	1	25,0	4	100,0
1998	155.547	21,6	16	2,3	7	43,7	2	12,5	9	56,2	2	0,3	2	100,0	–	–	2	100,0
1994–1998	752.787 śr. 150.557	śr. 21,3	117	1,0–5,7	48	41,0	13	11,1	61	52,1	15	0,3–0,6	14	93,3	1	6,7	15	100,0
1999	95.580	13,3	10	1,4	4	40,0	2	20,0	6	60,0	1	0,15	1	100,0	–	–	1	100,0
2000	62.804	8,8	8	1,1	3	37,5	–	–	3	37,5	–	–	–	–	–	–	–	–
2001	67.272	9,4	7	0,97	2	28,6	1	14,3	3	42,9	1	0,15	1	100,0	–	–	1	100,0
2002	65.977	9,2	15	2,1	7	46,6	3	20,0	10	66,6	2	0,3	2	100,0	–	–	2	100,0
2003	64.079	9,0	7	0,98	4	57,2	2	28,6	6	85,8	4	0,6	2	50,0	1	25,0	3	75,0
2004	51.654	7,3	5	0,7	2	40,0	–	–	2	40,0	–	–	–	–	–	–	–	–
1999–2004	407.366 śr. 68.687	śr. 9,5	52	0,7–2,1	22	42,3	8	15,4	30	57,6	8	0,15–0,6	6	75,0	1	12,5	7	87,5

Z danych ryciny 1 wynika, że w pierwszym z analizowanych okresów w pbsk częściej wykrywano wcześniejsze postaci zakażenia (kiłę pierwszego okresu i drugiego okresu wczesną; 12 z 31 notowanych przypadków czyli u około 39%) oraz o około 6% więcej przypadków kiły drugiego okresu nawrotowej, podczas gdy w latach 1999–2004 badaniami tymi wykryto 94,7% przypadków kiły utajonej wczesnej (o prawie 30% więcej w porównaniu do lat 1994–1998).

Najwyższe współczynniki efektywności pbsk stwierdzono wśród osób zatrzymanych i aresztowanych (odpowiednio w analizowanych okresach 172,1 i 134,6) i kobiet ciężarnych (odpowiednio 67,9 i 50,7), mimo zmniejszenia się o około 3000 liczby badań w każdej z tych grup w latach 1999–2004. Natomiast zdecydowany, bo prawie czterokrotny spadek tych badań nastąpił w grupie osób badanych okresowo, wstępnie przed podjęciem pracy, studiów itp. W tej grupie w latach 1999–2004 wykryto zaledwie jeden przypadek kiły wczesnej w porównaniu z 19 przypadkami w latach 1994–1998. Podobnie nieomal trzykrotnie spadła liczba pbsk wśród osób hospitalizowanych. Wzrosła natomiast prawie dwukrotnie liczba badanych krwiodawców, co wynika z niemożliwości rozdzielenia badanych pochodzących z dawnych województw białostockiego, łomżyńskiego i suwalskiego, ujętych na wspólnej liście przekształconej w Regionalne Centrum Krwiodawstwa dawnej Wojewódzkiej Stacji Krwiodawstwa w Białymstoku.

Tabela II. Skuteczność profilaktycznych badań serologicznych w badanych grupach ludności Białostockizny w latach 1994–2004

Table II. Efficiency of psts in studied groups of the Białystok region population in 1994–2004

Charakterystyka badanej grupy	Lata 1994–1998					Lata 1999–2004				
	Liczba badanych	Kiła wczesna		Kiła późna		Liczba badanych	Kiła wczesna		Kiła późna	
		Liczba wykrytych	Współczynnik efektywności	Liczba wykrytych	Współczynnik efektywności		Liczba wykrytych	Współczynnik efektywności	Liczba wykrytych	Współczynnik efektywności
Hospitalizowani	234.486	8	3,4	14	1,7	92.628	7	7,5	5	5,4
Ciężarne	14.708	10	67,9	2	13,6	11.830	6	50,7	2	16,9
Aresztowani	11.039	19	172,1	3	27,2	8.180	11	134,5	3	36,7
Krwiodawcy	103.633	5	4,8	–	–	204.213	6	2,9	1	0,5
Pozostali	388.918	19	4,9	2	0,5	90.515	1	1,1	1	1,1
Razem	752.787	61*	8,1	21*	2,7	407.366	31**	7,6	12**	2,9

* Przekazano do innych WPSW 12 przypadków kiły wczesnej i 6 kiły późnej wykrytych badaniami serologicznymi

** Przekazano do innych WPSW 9 przypadków kiły wczesnej i 6 kiły późnej wykrytych serologicznie

Analiza zależności skuteczności pbsk od wieku i płci badanych (tabela III) potwierdza wcześniejsze obserwacje (5), że najwięcej chorych z kiłą wczesną, w obu porównywanych okresach, przypada na grupę wiekową 21–45 lat (odpowiednio 85,2% i 83,9%), zmniejszył się natomiast w latach 1999–2004 odsetek osób w wieku 46 rż. i starszych z kiłą wczesną. W tym samym okresie stwierdzono mniejszy odsetek chorych z kiłą późną w wieku 21–45 lat i wzrost przypadków tej postaci kiły.

Tabela III. Wiek i płeć badanych a wykrywalność wczesnych i późnych postaci kiły w profilaktycznych badaniach serologicznych w latach 1994–2004

Table III. Age and sex of the studied patients and number of early and late syphilis cases detected by psts in 1994–2004

Płeć	Kiła wczesna – wiek i płeć chorych										Kiła późna – wiek i płeć chorych									
	< 20		21–30		31–45		> 46		Razem	< 20		21–30		31–45		> 46		Razem		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	n	%	n	%	n	%	n	%	n		
Lata 1994–1998																				
mężczyźni	2	5,9	23	67,6	7	20,6	2	5,9	34	–	–	1	12,5	3	37,5	4	50,0	8		
kobiety	2	7,4	16	59,3	6	22,2	3	11,1	27	1	7,7	5	38,5	3	23,1	4	30,7	13		
Razem	4	6,6	39	63,9	13	21,3	5	8,2	61	1	4,7	6	28,6	6	28,6	8	38,1	21		
Lata 1999–2004																				
mężczyźni	2	11,8	12	70,5	2	11,8	1	5,9	17	–	–	1	11,3	1	11,3	5	71,4	7		
kobiety	2	14,3	8	57,1	4	28,6	–	–	14	–	–	2	40,0	1	10,0	2	40,0	5		
Razem	4	12,9	20	64,5	6	19,4	1	3,2	31	–	–	3	25,0	2	16,7	7	58,3	12		

Dyskusja

Po wprowadzeniu reformy systemu opieki zdrowotnej w Polsce doszło do znaczącego spadku liczby wykonywanych profilaktycznych badań serologicznych w kierunku kiły. W roku 2004 stanowiły one zaledwie 33,2% liczby wykonywanych na Białostocczyźnie w ostatnim roku przed wprowadzeniem reformy. Wartości te zbliżone są do danych krajowych, z których wynika, że w końcu roku 2003 wykonano w Polsce 941.932 pbsk, co stanowiło 35% badań wykonanych w 1998 roku (8). Obserwowany w ostatnich trzech latach systematyczny spadek współczynników zachorowalności, zarówno w skali krajowej jak i na terenie Białostocczyzny, może nie odpowiadać rzeczywistej sytuacji epidemiologicznej. Systematyczne zmniejszanie liczby pbsk, zwłaszcza w grupach osób hospitalizowanych i badanych okresowo, prawdopodobnie wyraźnie obniża liczbę wykrywanych przypadków zarówno kiły wczesnej jak i późnej.

Grupą badanych, wśród których stwierdzano najwyższy współczynnik efektywności pbsk i odsetek zakażeń kiłą wczesną (0,17% badanych w latach 1994–1998 i 0,13% w latach 1999–2004) była grupa osób zatrzymanych i aresztowanych. Mimo tego, wartości uzyskane w przedstawionym materiale są niższe od stwierdzanych wśród więźniów w dostępnym piśmiennictwie światowym. Autorzy doniesień oceniają zachorowalność na kiłę w tej grupie od 0,25% do 2% badanych (14,15,16,17) i 0,3% wśród więźniów – homoseksualistów. Podkreśla się częstsze zakażenia wśród więźniów niż więźniarek. Wolfe i wsp. (19) zwracają uwagę na główne przyczyny tego zjawiska: mieszanie się nowoprzybyłych więźniów z populacją już odbywających karę, przenoszenie więźniów już zakażonych do innych zakładów karnych i związki homoseksualne między uwięzionymi. W tej sytuacji duże zastrzeżenia budzi Rozporządzenie Ministra Sprawiedliwości z 31 października 2003 roku (Dz.U. nr 204, poz. 1985) o zaprzestaniu w Polsce wykonywania profilaktycznych badań serologicznych w kierunku kiły u osób zatrzymanych i aresztowanych. W oparciu o to Rozporządzenie na Białostocczyźnie zaprzestano wykonywania pbsk z dniem 1 stycznia 2004 roku, a decyzję o ewentualnym doraźnym badaniu serologicznym w kierunku kiły podejmuje lekarz więzienny.

W piśmiennictwie podkreśla się szczególne znaczenie tych badań w ujawnianiu kiły wśród ciężarnych. Opracowywane programy zwalczania kiły wrodzonej opierają się głównie na badaniach serologicznych kobiet ciężarnych oraz ich natychmiastowym leczeniu po ustaleniu rozpoznania (9). Realizacja takiego programu w Kenii, obejmującego dodatkowo modyfikację zachowań seksualnych i reorganizację opieki zdrowotnej spowodowała spadek liczby ciężarnych z dodatkimi odczynami kiłowymi z 7,2% w roku 1994 do 3,8% w roku 1997 (10). Odsetek ciężarnych z kiłą w odniesieniu do liczby przebadanych w przedstawianym materiale jest nieco wyższy (0,05–0,06% w latach 1994–2004) w porównaniu do wyników badań innych autorów, gdzie wahał się od 0,017% do 0,04% (11,12,13).

Wnioski

1. Mimo wyraźnego zmniejszenia się liczby pbsk w poszczególnych badanych grupach, a nawet odstąpienia od nich w grupie osób zatrzymanych i aresztowanych, pozostają one nadal jedną z najskuteczniejszych metod wykrywania i profilaktyki tego schorzenia.
2. W świetle obecnej sytuacji epidemiologicznej w Polsce, charakteryzującej się niskimi współczynnikami zachorowalności, być może spowodowanej mniejszą liczbą wykonywanych pbsk, konieczne jest prowadzenie analogicznych badań we wszystkich województwach kraju. Ma to szczególne znaczenie w zapobieganiu skutkom społeczno-ekonomicznym możliwości wzrostu liczby przypadków kiły późnej.
3. Mimo małej skuteczności pbsk wśród krwiodawców obserwowanej w latach 1999–2004, winni oni być nadal badani na dotychczasowych zasadach ze względów zdrowotnych i społecznych.

THE VALUE OF PROPHYLACTIC SEROLOGICAL TESTS FOR SYPHILIS IN THE REGION OF BIAŁYSTOK IN YEARS 1994–2004 (BEFORE AND AFTER THE INTRODUCING THE HEALTH CARE SYSTEM REFORM IN POLAND)

Summary

The prophylactic serological tests for syphilis (psts), belong to the principal methods of controlling the spread of the disease. The aim of the study was to analyze the epidemiological efficacy of psts performed in Białystok region before and after the health care system reform. The results of psts performed in 1994–1998 (N=752.787) and in 1999–2004 (N=407.366) were analyzed. The average annual number of psts declined from 150.557 to 68.687 in two periods analyzed, respectively. The lowest number of tests performed (51.654) was noticed in 2004. Sixty-one of 117 (52,14%) and 30 of 52 (57,97%) syphilis cases have been detected owing to psts in two periods analyzed, respectively. The efficacy index of psts was highest in convicts or prisoners and in pregnant women in both periods (172,1 and 134,6 and 67,9 and 50,7, respectively). The significant decline in efficacy index was noticed for tests performed as periodic prophylactic examinations of employees and prior to employment. The results indicate that psts remain one of the most efficient methods of diagnosis and prevention of syphilis despite the decline in the number of the tests and the formal renouncement of the screening among convicts and prisoners since 2003. Low syphilis incidence rate in Poland can be, in part, own to diminished number of performed tests. There is a need for the parallel studies in other regions of Poland.

Piśmiennictwo

- 1 Manikowska-Lesińska W. Aktualne problemy serologicznych badań masowych. *Przeegl Dermatol* 1971;58:53-62.
- 2 Lesiński J, Jakubowski A, Szymczak M, i in. Znaczenie zapobiegawczych badań serologicznych w akcji zwalczania zachorowalności na kiłę na terenie województwa białostockiego w latach 1969–1974. *Przeegl Dermatol* 1976; 63:151–8.
- 3 Jakubowski A. Ocena skuteczności zapobiegawczych badań serologicznych w zwalczaniu kiły na terenie województwa białostockiego w latach 1975–1981. *Przeegl Dermatol* 1983;70:177–83.
- 4 Jakubowski A. Wartość zapobiegawczych badań serologicznych w zwalczaniu kiły na terenie województwa białostockiego w okresie niskiej zachorowalności w latach 1982–1987. *Postępy Dermatologii* 1989;6:283–90.
- 5 Jakubowski A, Stefańska-Sulik E, Soszka-Jakubowska M, i in. Ocena wartości zapobiegawczych badań serologicznych w zwalczaniu kiły w województwie białostockim w latach 1988–1993. *Przeegl Dermatol* 1999;86:47–50.
- 6 Lesiński J, Jakubowski A, Szymczak M. Ocena potrzeby zmiany zakresu zapobiegawczych badań serologicznych w okresie spadku zachorowalności na kiłę. *Pamiętnik XII Konferencji Naukowej Sekcji Wenerologicznej PTD, Bytom-Chorzów 5–6.10.1978*, Warszawa: PZWL; 1978: 126–129.
- 7 Jakubowski A, Soszka-Jakubowska M, Bokinić E, i in. Ocena profilaktycznych badań serologicznych w kierunku kiły po wprowadzeniu reformy ochrony zdrowia w Polsce. XXVII Zjazd Polskiego Towarzystwa Dermatologicznego. Wrocław 21–24.06.2001, *Dermatologia Kliniczna i Zabiegowa* 2001;Supl.1:159,44.
- 8 Majewski S, Rudnicka I. Choroby przenoszone drogą płciową w Polsce w 2003 roku. *Przeegl Epidemiol* 2005; 59:263–70.
- 9 Kahn RH, Scholl DT, Shane SM, i in. Screening for community-wide syphilis surveillance and control. *Sex Transm Dis* 2002;29:150–6.
- 10 Solomon L, Flynn C, Muck K, i in. Prevalence of HIV, syphilis, hepatitis B, and hepatitis C among entrants to Maryland correctional facilities. *J Urban Health* 2004;81:25–37 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd>.

- 11 Silberstein GS, Coles FB, Greenberg A, i in. Effectiveness and cost benefit of enhancements to a syphilis screening and treatment program at a county jail. *Sex Transm Dis* 2000;27:508-17.
- 12 Butler T, Robertson P, Kaldor J, i in. Syphilis in New Wales (Australia) prisons. *Int J STD AIDS* 2001;12:376-9.
- 13 Wolfe MI, Xu F, Patel P, i in. An outbreak of syphilis in Alabama prisons: correctional health policy and communicable disease control. *Am J Public Health* 2001;91:1220-5.
- 14 Saloojee H, Velaphi S, Goga Y, i in. The prevention and management of congenital syphilis: an overview and recommendations. *Bull World Health Organ* 2004;82:424-30.
- 15 Temmerman M, Fonc K, Bashir F, i in. Declining syphilis prevalence in pregnant women in Nairobi since 1995: another success story in STD field. *Int J STD AIDS* 1999;10:405-8.
- 16 Shakoor Z. Antenatal screening for syphilis at a tertiary care hospital in Riyadh. *Ann Saudi Med* 2004;24:262-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez.fcgi?cmd>.
- 17 Bowell P, Mayne K, Puckett A, i in. Serological screening tests for syphilis in pregnancy: results of a five year study 1983-87 in the Oxford region. *J Clin Pathol* 1989;42:1281-84.
- 18 Bont J, Cairo I, van Doornum GJ, i in. Positive results from serologic screening for syphilis in pregnancy in the Amsterdam region, 1991-1995. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:2312-5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd>.

Wskazywanie

Wskazywanie jest to proces, w którym osoba, która ma objawy choroby, zgłasza je lekarzowi. Wskazywanie może być również procesem, w którym osoba, która ma objawy choroby, zgłasza je lekarzowi. Wskazywanie może być również procesem, w którym osoba, która ma objawy choroby, zgłasza je lekarzowi.

Cele pracy

Celem pracy jest zbadanie skuteczności i kosztów badania przesiewowego na syphilisa w grupie kobiet w ciąży. Wskazywanie jest to proces, w którym osoba, która ma objawy choroby, zgłasza je lekarzowi. Wskazywanie może być również procesem, w którym osoba, która ma objawy choroby, zgłasza je lekarzowi.

Metody i metody

Przedmiotem pracy jest zbadanie skuteczności i kosztów badania przesiewowego na syphilisa w grupie kobiet w ciąży. Wskazywanie jest to proces, w którym osoba, która ma objawy choroby, zgłasza je lekarzowi. Wskazywanie może być również procesem, w którym osoba, która ma objawy choroby, zgłasza je lekarzowi.

Wnioski

Wnioski z badania wskazują na wysoką skuteczność badania przesiewowego na syphilisa w grupie kobiet w ciąży. Wskazywanie jest to proces, w którym osoba, która ma objawy choroby, zgłasza je lekarzowi. Wskazywanie może być również procesem, w którym osoba, która ma objawy choroby, zgłasza je lekarzowi.

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA LYME-ARTHRITIS Z REUMATOIDALNYM ZAPALENIEM STAWÓW

Klinika Chorób Zakaźnych, Wrocław
Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Gładysz

¹Institut Reumatologiczny, Warszawa
Dyrektor: prof. dr hab. Sławomir Maśliński

Wstęp

Bogata symptomatologia i wieloletni przebieg przewlekłej boreliozy może przypominać chorobę układową tkanki łącznej bądź RZS (szczególnie postaci seronegatywne i nietypowe). Do tej pory problem korelacji schorzeń autoagresyjnych z zakażeniem *Borrelia burgdorferi* i wzbudzania produkcji autoprzeciwciał na skutek infekcji nie został jednoznacznie rozwiązany. Poza tym dynamika odpowiedzi humoralnej w czasie infekcji *B. burgdorferi* może prowadzić do zmiennych wyników serologicznych i trudności diagnostycznych. Zastosowane leczenie modyfikuje odpowiedź immunologiczną, oraz wpływa na odległe skutki zakażenia i profil serologiczny, co dodatkowo utrudnia interpretację wyników.

Cele pracy

1. Ocena obecnego stanu klinicznego pacjentów z pierwotnie rozpoznaną boreliozą pod względem częstości występowania objawów *Lyme arthritis* i różnicowania z innymi chorobami stawów.
2. Zbadanie częstości występowania autoprzeciwciał (ANA, RF, anty-RA-keratyna/fillagryna i anty-CCP) u pacjentów z rozpoznaną boreliozą w przeszłości.
3. Ocena statusu immunologicznego pacjentów z pierwotnie rozpoznaną boreliozą pod względem utrzymywania się odpowiedzi humoralnej skierowanej przeciwko antygenom *Borrelia burgdorferi* w klasie IgG i IgM.

Materiał i metody

Przebadano grupę 97 osób, u których rozpoznano boreliozę w przeszłości. Podczas wizyty kontrolnej zebrano wywiad dotyczący objawów ze strony układu ruchu, chorób towarzyszących i dotychczasowego leczenia, przebadano pacjentów fizycznie i pobrano krew do badań kontrolnych (Anty-*Borrelia burgdorferi* s.l. IgG i IgM, czynniki reumatoidalne IgG, IgA i IgM, p.c. przeciw-RA keratynie, anty-CCP, ANA, CRP).

Wnioski

1. U pacjentów z bólami stawów, pokluty przez kleszcze w przeszłości, w przypadku braku typowego rumienia wędrującego i ze stale nieobecnych przeciwciałami przeciwko *B. burgdorferi* nie ma podstaw do rozpoznania *Lyme arthritis*, zaś u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem *B. burgdorferi*, po przeprowadzeniu odpowiedniego leczenia, z nadal utrzymującymi się dolegliwościami ze strony układu ruchu należy prowadzić rozszerzoną diagnostykę różnicową aby uniknąć pomyłek terapeutycznych. Anali-

za własnego materiału klinicznego wykazała nieuzasadnione, wielokrotne stosowanie antybiotyków u 11% pacjentów z dolegliwościami stawowymi przypisywanymi boreliozie.

2. Seropozytywność powstała w wyniku zakażenia *Borrelia burgdorferi* może utrzymywać się w obu klasach bardzo długo. Wykrycie przeciwciał klasy IgM nie jest dowodem reinfekcji. Poziom przeciwciał nie może służyć do monitorowania aktywności choroby i podejmowania decyzji terapeutycznych. Przeciwciała anti-VlsE są najbardziej miarodajnym wskaźnikiem serologicznym przebiegu zakażenia *Borrelia burgdorferi*.
3. Obecność czynnika reumatoidalnego w klasie IgM koreluje z przeciwciałami anti-*Borrelia burgdorferi* klasy IgG ($p < 0.05$), oraz anti-*Borrelia burgdorferi* IgM koreluje z przeciwciałami anti-CCP występującymi w reumatoidalnym zapaleniu stawów. Można zatem sądzić, że RZS sprzyja przetrwaniu przez lata przeciwciał klasy IgM przeciwko *Borrelia burgdorferi*. Przetrwałe przeciwciała klasy IgM mogą świadczyć o nieprawidłowo przebiegającej odpowiedzi humoralnej u tych pacjentów – zagadnienie to wymaga dalszych badań.

Małgorzata Klimczak¹, Teresa Hermanowska-Szpakowicz², Jakub Ząbek³, Joanna Zajkowska²,
Sławomir Pancewicz², Maciej Kondrusik², Sambor Grygorczuk²

WSTĘPNE BADANIA DOTYCZĄCE OBECNOŚCI PRZECIWCIAŁ ANTY-NEURONALNYCH W SUROWICACH OD CHORYCH Z BORELIOZĄ Z LYME

¹Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Gładysz

²Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. Teresa Hermanowska-Szpakowicz

³Zakład Mikrobiologii i Serologii Instytutu Reumatologii w Warszawie
Dyrektor: prof. dr hab. Sławomir Maśliński

W surowicy pacjentów z boreliozą z Lyme wykazano występowanie szerokiego spektrum autoprzeciwciał, reagujących z antygenami neuronalnymi, co może mieć potencjalne znaczenie w patogenezie neuroboreliozy.

Słowa kluczowe: borelioza z Lyme, autoimmunizacja, antygeny neuronalne
Key words: Lyme borreliosis, autoimmunity, neuronal antigens

Wstęp

Borelioza z Lyme jest ciężkim schorzeniem o charakterze układowym, którego czynnikami etiologicznymi są krętki *Borrelia burgdorferi sensu lato* przenoszone przez kleszcze z rodzaju *Ixodes*. Jedną z cech charakterystycznych dla boreliozy jest odpowiedź autoprzeciwciałowa – czynniki reumatoidalne, przeciwciała antykardiolipidowe, przeciwciała dla tzw. kofaktora (anty- β_2 GP-I) i dla wielu innych autoantygenów. Patomechanizmy (udział auto-przeciwciał) prowadzące do wygenerowania określonych objawów klinicznych w chorobie z Lyme są nadal niejasne. Ponieważ neuroborelioza jest jedną z częstszych postaci boreliozy, podjęto próbę wykazania w surowicach obecności przeciwciał anty-neuronalnych jako potencjalnych czynników zaangażowanych w patomechanizm schorzenia.

Cel pracy

Wstępna ocena, czy w przebiegu boreliozy z Lyme występuje odpowiedź auto-przeciwciałowa skierowana przeciwko antygenom neuronalnym.

Materiał i metody

Badania wykonano na 50 surowicach od chorych z potwierdzoną klinicznie i serologicznie (metodą ELISA i Western blot) boreliozą z Lyme. Chorzy rekrutowali się spośród pracowników leśnych. Wstępnej oceny obecności przeciwciał dla antygenów tkanki nerwowej dokonano na teście Mozaika-Biochip (firmy Euro-immun) metodą pośredniej immunofluorescencji (IIF). Do weryfikacji użyto testu Anti-neuronal Antigens

Euroline – WB (IgG) (Euroimmun) zawierającego rozłożony elektroforetycznie ekstrakt z mózdzku mały wzbogacony w rekombinantowe antygeny Hu i Yo.

Wyniki

Przeciwciała dla antygenów neuronalnych wykryto (testem IIF) w 32/50 analizowanych surowic, co stanowi 64% całej grupy, w tym przeciwciała dla neurofilamentów i mieliny występowały w 29/32, tj. 75% surowic, zaś przeciwciała dla neuroendotelium w 44%. Wykryto także w 13/32, tj. w 40%, przeciwciała dla komórek kubkowych (charakterystyczne dla *colitis ulcerosa*). Wyniki testu IIF potwierdzono w 19 z 32, tj. 59%, metodą Western blot, ale w żadnej z 48 surowic nie wykryto obecności przeciwciał dla antygenów Ri, Yo i Hu (markerów tzw. mózdkowego zespołu paranowotworowego). Stwierdzono natomiast występowanie przeciwciał dla wielu (od 1 do nawet 12) antygenów neuronalnych ekstraktu mózdkowego o ciężarze cząsteczkowym od poniżej 34 kD do powyżej 80 kD (ale różnych od ww. antygenów Ri, Yo i Hu). Celem dalszych prac będzie identyfikacja swoistości wykrytych autoprzeciwciał i wykazanie ewentualnych krzyżowych reakcji przeciwciał anty-Borrelia z antygenem ekstraktu mózdkowego.

Wnioski

W analizowanych surowicach pochodzących od chorych z boreliozą z Lyme wykryto (w znacznym odsetku – 64%) dość szerokie spektrum autoprzeciwciał reagujących z ekstraktem z mózdzku mały, co wskazuje, że obok odpowiedzi autoprzeciwiacowej dla antygenów fosfolipidowych i antykofaktorowych, odpowiedź na antygeny neuronalne może być istotnym elementem patomechanizmów występujących w boreliozie z Lyme.

M. Klimczak, T. Hermanowska-Szpakowicz, J. Ząbek,
J. Zajkowska, S. Pancewicz, M. Kondrusik, S. Grygorczuk

PRELIMINARY STUDIES ON PRESENCE OF ANTINEURONAL ANTIBODIES IN SERUM OF PATIENTS WITH LYME BORRELIOSIS

Summary

Wide spectrum of autoantibodies reactive against neuronal antigens was detected in sera of 32 of 50 studied patients with Lyme borreliosis. This may be potentially of importance in the pathogenesis of neuroborreliosis.

BIOCHEMIA ENCEFALOPATII WĄTROBOWEJ

Zakład Biochemii Farmaceutycznej, Akademia Medyczna, Białystok
Kierownik: prof. dr hab. Krzysztof Zwierz

Autorzy omawiają patogenezę i biochemię encefalopatii wątrobowej w przebiegu ostrej niewydolności oraz marskości wątroby.

Słowa kluczowe: marskość wątroby, encefalopatia wątrobowa
Key words: hepatic cirrhosis, hepatic encephalopathy

Encefalopatia wątrobowa polega na uszkodzeniu funkcji mózgu spowodowanym ostrą niewydolnością wątroby lub marskością wątroby. Niewydolność wątroby prowadzi do wzrostu we krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym stężenia aminokwasów i neurotoksyn (głównie amoniaku). W zdrowym organizmie utrzymuje się równowaga pomiędzy tworzeniem i wiązaniem amoniaku. Amoniak produkuje jelito grube (rozkład białek przez bakterie jelitowe), mięśnie (odpowiednio do wysiłku fizycznego), nerki, jelito cienkie (rozpad glutaminy, podstawowego źródła energii komórek błony śluzowej jelit) oraz wątroba (rozkład białek). Istnieją dwa mechanizmy wiążące amoniak: synteza mocznika w wątrobie i tworzenie glutaminianu (w wątrobie, mięśniach oraz mózgu). W wątrobowy metabolizm amoniaku zaangażowane są 3 układy enzymatyczne: syntetaza karbamylfosforowa, syntetaza glutaminowa i dehydrogenaza glutaminowa. Zniszczone hepatocyty mają tendencje do regeneracji, która przebiega nieprawidłowo i nie przywraca pierwotnej struktury narządu. Powstają guzki regeneracyjne otoczone przez tkankę łączną, które uciskają żyły przebiegające przez wątrobę co powoduje utrudnienie przepływu krwi przez narząd. Dochodzi do wzrostu ciśnienia w żyłę wrotnej i połączenia między krążeniem wrotnym a systemowym. W marskości, związki które normalnie docierają do wątroby, omijają hepatocyty (przeplwają przez wątrobę ale nie kontaktują się z komórkami wątrobowymi). Toksyczne metabolity (amoniak, merkaptany, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, beta-hydroksylowane aminy biogenne, indol, kwas gamma aminomasłowy (GABA) i aminokwasy aromatyczne), dostają się do mózgu, wywołują obrzęk i zaburzenia czynności astrogleju w OUN, zwiększają przepuszczalność bariery krew-mózg, zmieniają procesy przekazywania impulsów nerwowych i zaopatrywania komórek nerwowych w energię, co przejawia się: zaburzeniami świadomości, koordynacji psychomotorycznej, niedowładami, porażeniami.

M. Knaś, K. Zwierz

BIOCHEMISTRY OF HEPATIC ENCEPHALOPATHY

Summary

Authors discuss pathogenesis and biochemistry of hepatic encephalopathy in the course of acute hepatic failure and hepatic cirrhosis.

CHOROBA CREUTZFELDTA-JAKOBA – PRZESZŁOŚĆ CZY PRZYSZŁOŚĆ?

I Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. Danuta Ryglewicz

Omówiono cztery główne postaci CJD (sCJD, fCJD, iCJD i wariant CJD) w aspekcie ich właściwości epidemiologicznych oraz zagrożeń, które mogą stwarzać w przyszłości dla człowieka.

Słowa kluczowe: Choroba Creutzfeldta-Jakoba, sCJD, fCJD, iCJD, vCJD entioopatogeneza, epidemiologia, zagrożenia

Key words: Creutzfeldt-Jakob Disease, sCJD, fCJD, iCJD, vCJD, etiopathogenesis, epidemiology, emergency

Pierwsze kazuistyczne obserwacje miały miejsce w początkach lat dwudziestych ubiegłego stulecia. Struktura procesu neuropatologicznego była w opisywanych przypadkach dość jednorodna (spongioza, astrocytoza i ubytek neuronów) i pozwalała na wyodrębnienie nowej jednostki chorobowej, jednak topografia zmian w ośrodkowym układzie nerwowym wykazuje w poszczególnych przypadkach znaczną zmienność, co powoduje różnorodność obrazów klinicznych. Stało się to przyczyną nadawania tej chorobie różnych nazw „syndromologicznych” (znamy ich kilkadziesiąt). Od początku jednak przyjęto, że sprawa nie ma charakteru infekcyjnego ani nowotworowego i mieści się w kryteriach chorób zwyrodnieniowych. Stała, choć różnie nasilona, spongioza istoty szarej stała się podstawą wprowadzenia określenia tej choroby, a raczej grupy chorób, mianem „encefalopatii gąbczastych”. Występują one zarówno u ludzi jak i u zwierząt.

Dalsze, kilkudziesięcioletnie już obserwacje wykazały, że najczęstsza u człowieka u człowieka encefalopatia gąbczasta – nazywana chorobą Creutzfeldta-Jakoba (CJD) – występuje zwykle sporadycznie (ok. 85% zachorowań), a jedynie w kilkunastu procentach przypadków ma charakter dziedziczno-rodzinny.

W formie sporadycznej CJD nie wykazuje tendencji do zróżnicowanej zapadalności w określonych regionach geograficznych i nie szerzy się żadną znaną nam drogą zakażenia w warunkach naturalnych.

W krajach o dobrze funkcjonującym systemie nadzoru epidemiologicznego częstość występowania postaci sporadycznej jest stała i zawiera się zwykle w granicach 0,5–1,3 przypadków/1 mln populacji generalnej rocznie. W latach dziewięćdziesiątych ub. wieku w niektórych krajach (Wielka Brytania, Japonia i in.) zanotowano wyraźny wzrost zapadalności. Był to jednak jedynie wzrost zgłaszalności podejrzanych przypadków, wywołany zwiększeniem zainteresowania, a i obaw, związanych z pojawieniem się epidemii encefalopatii gąbczastej krów (Bovine Spongiform Encephalopathy – BSE). Szeroko zakrojone badanie śmiertelności z powodu CJD, w latach 1993–2002, przeprowadzone w dziewięciu krajach Europy, w Australii i Kanadzie (w sumie 3720 przypadków sCJD) nie wykazało w odniesieniu do zapadalności żadnych tendencji wzrostowych (1).

Sygnal ten, choć w pewnym sensie optymistyczny, nie wyjaśnia w najmniejszym stopniu przyczyn pojawiania się przypadków sCJD. Niektórzy genetycy sugerują tu jakąś rolę mutacji somatycznych, jednak wiedza nasza w tym zakresie nie uczyniła dotychczas żadnego postępu i na pytanie o przyszłość pojawiania się sCJD nie ma obecnie odpowiedzi. Wyraźniej rysuje się patogeneza rodzinnie występujących przypadków

CJD (fCJD). Od czasu pierwszych prac Prusiner, tj. od roku 1982, coraz szerzej przyjmuje się pogląd, że czynnikiem wywołującym encefalopatie gąbczaste są wadliwie skonformowane cząsteczki białka PrP – tak zwane priony (proteinaceous infectious particles) (2). Znany jest też gen znajdujący się na krótkim ramieniu 20. chromosomu (PRNP), kodujący to białko. Obecnie znamy już ponad 40 mutacji w kodonach tego genu, które są przyczyną różnych postaci choroby Creutzfeldta-Jakoba. Tryb dziedziczenia jest autosomalny, dominujący. Fenotyp neuropatologiczny i kliniczny zależy od rodzaju mutacji, jest więc zwykle charakterystyczny dla członków tej samej rodziny.

Ocena liczby przypadków (rodzin) obarczonych fCJD nie jest łatwa, ponieważ rozpoznanie zależy od możliwości badań genetycznych, prowadzonych w różnych ośrodkach. Wraz z postępem genetyki i neuropatologii liczba odkrytych rodzin z fCJD stopniowo wzrasta, nie znaczy to jednak zwiększenia częstości tych zachorowań. We wspomnianej już pracy epidemiologicznej Ladogana i wsp. zarejestrowano 455 przypadków (nie rodzin) z fCJD, co stanowi poniżej 15% całego materiału. W naszym materiale obejmującym ponad 80 przypadków CJD u czterech osób choroba miała charakter rodzinny, przy czym w jednej z dotkniętych rodzin rozpoznaliśmy zespół Gerstmanna-Streusslera-Scheinkera (po raz pierwszy w Polsce), opisywany już w niektórych krajach. Prowadzone przez szereg lat obserwacje w wielu krajach nie wskazują na zwiększanie się liczby rodzin obciążonych mutacjami genu PRNP, istnieją jednak regiony, w których utrzymują się niektóre formy fCJD w określonych i izolujących się grupach etnicznych. Takie ogniska istnieją w Izraelu (grupa Żydów sefardyjskich) i w Słowacji. W pierwszej z tych grup zapadalność na CJD wynosi aż 40 w przeliczeniu na milion ludności.

Odmierna jest sytuacja jatrogennych form CJD (iCJD). Możliwość przenoszenia prionów drogą przeszczepiania tkanek mózgu chorych osobników została wykazana już w latach sześćdziesiątych ub. wieku. Gajdusek i wsp. uzyskali obraz encefalopatii gąbczastej po domózgowym przeszczepieniu szympansom materiału mózgowego chorych na kuru (1966), a Gibbs dokonał tego samego z materiałem CJD (1968) (3,4).

Podobnego odkrycia dokonano przypadkowo w odniesieniu do scrapie, dwadzieścia lat wcześniej: po zaszczepieniu 18 tysięcy owiec przeciw chorobie wirusowej (Gordon, 1946). Zawiesina użyta w tym szczepieniu pochodziła z tkanki nerwowej owiec i, jak się okazało była zanieczyszczona czynnikiem scrapie. Po trzech latach 1500 szczepionych owiec zachorowało na tę chorobę. Incydent ten okazał się tym bardziej interesujący, że ujawnił dużą odporność czynnika scrapie na różne metody wyjaławiania. Potwierdziło się to później w odniesieniu do prionów wywołujących różne typy encefalopatii gąbczastej.

Zanim podjęto odpowiednie środki zapobiegawcze pojawiły się również u ludzi jatrogenne przypadki CJD, związane z różnymi procedurami medycznymi (5). Do chwili obecnej zarejestrowano ponad 300 przypadków iCJD. Największą ich liczbę (162) wykryto u ludzi z karłowatością leczonych hormonem wzrostu ekstrahowanym z przysadek osób zmarłych. Dużą liczbę (136) stanowią „zakażenia” związane z przeszczepianiem liofilizowanej opony twardej w przypadkach po urazach głowy lub po operacjach neurochirurgicznych (6). Pojedyncze przypadki iCJD były związane transplantacją rogówki, użyciem nieodpowiednio wyjałowionych narzędzi lub igieł do stereotaktycznej EEG (5).

Podjęte już od lat środki zaradcze polegały na: zupełnym wyeliminowaniu z leczenia substytucyjnego ekstrahowanych hormonów wzrostu i gonadotropowych (są one obecnie używane w formie syntetycznej), stosowaniu do uzupełnienia ubytków w oponie twardej innej tkanki pacjenta (np. fascia lata) lub płatów z tworzyw sztucznych, unikania przeszczepiania rogówek. Stosunkowo długo i z fatalnymi skutkami utrzymywano w Japonii metodę leczenia liofilizowanymi oponami, które były ponadto nieodpowiednio wyjaławiane. Narzędzia chirurgiczne wyjaławia się, na podstawie odpowiednich przepisów, w autoklawie (zwykle kilkakrotnie) w temp. > 134°C. Jeśli podane tu metody zapobiegania przenoszeniu prionów będą wszędzie przestrzegane, problem iCJD przestanie istnieć.

Najwięcej obaw budzi obecnie zagrożenie ludzi tzw. wariantem CJD (vCJD). Czynnikiem patogenetycznym jest tu prion choroby szalonych krów (BSE), która pojawiła się w Wielkiej Brytanii w drugiej połowie lat osiemdziesiątych ub. wieku (7). Czynnikiem chorobotwórczym pochodził prawdopodobnie z mączki mięsno-kostnej pochodzącej z odpadów zwierzęcych, stosowanej do karmienia cieląt. Rozmiary epidemii były w ciągu kilku lat tak duże, że zmusiły władze sanitarne Wielkiej Brytanii do zniszczenia i spalenia ok. 2 milionów zwierząt.

Od początku istniała obawa, że prion BSE może przekroczyć bariery międzygatunkowe i zagrozić innym zwierzętom oraz ludziom (8). Z początkiem lat dziewięćdziesiątych obawy te zostały potwierdzone pojawieniem się w Wielkiej Brytanii encefalopatii gąbczastej kotów domowych, a potem i kotów oraz przeżuwaczy w ogrodach zoologicznych. Przypadki te okazały się mieć związek z prionami BSE. Pierwsze zachorowania u ludzi zanotowano, również w Wielkiej Brytanii, w roku 1995. W miarę narastania liczby chorych ustalono, że: 1) symptomatologia i przebieg kliniczny różnią je znacznie od sCJD i fCJD, 2) neuropatologicznie i w doświadczeniach na zwierzętach ich czynnik wywołujący ma charakter zbliżony do prionów BSE. Wykrytą chorobę nazwano nowym wariantem CJD (obecnie przyjęto nazwę wariant CJD – vCJD).

Podjęte na wielką skalę w Wielkiej Brytanii działania eliminujące chore i prawdopodobnie chore na BSE krowy zapobiegły, jak się wydaje, większej epidemii u ludzi, jednak dokładna ocena epidemiologiczna jest bardzo trudna wobec niepewności co do okresu wylegania vCJD oraz wyliczenia, że w okresie przed wprowadzeniem nowych zarządzeń sanitarnych mieszkańcy Wielkiej Brytanii zabili i skusowali mięso co najmniej 300 tysięcy zakażonych BSE krów.

Wprowadzony w drugiej połowie lat dziewięćdziesiątych, głównie w krajach europejskich, nadzór epidemiologiczny nad wszystkimi formami CJD oraz nadzór weterynaryjny nad BSE u krów dostarczają – od dziesięciu już lat – informacji, które pomagają w ocenie zagrożenia wariantem CJD. Z prowadzonego w Edynburgu rejestru obejmującego wiele krajów świata, wynika, że najczęściej przypadków vCJD zanotowano w UK (9). W latach 1999, 2000 i 2001 było tam odpowiednio: 30, 24, 17 zachorowań. W ostatnich czterech latach liczby nowych przypadków bardzo zmalały (do kilku rocznie). W sumie rejestr brytyjski obejmuje do chwili obecnej (styczeń 2006) 159 przypadków vCJD, w tym 110 potwierdzonych post mortem i 43 nie potwierdzonych, oraz 6 chorych obecnie żyjących.

W roku 2005 rozpoznano początek tej choroby klinicznie u jednego pacjenta. Poza granicami UK rozpoznanie vCJD ustalono u 16 chorych we Francji, u czterech w Irlandii oraz w pojedynczych przypadkach we Włoszech, w Japonii, w Kanadzie i USA, przy czym dwa ostatnie dotyczą osób, które mieszkały uprzednio w Wielkiej Brytanii.

Przytoczone dane mogą nasuwać przypuszczenie, że okres inkubacji vCJD, to jest czas od spożycia zakażonego prionami BSE mięsa do pojawienia się pierwszych objawów choroby, wynosi najczęściej ok. 10 lat. Nie jest jednak pewne, że nie może on trwać u niektórych osób znacznie dłużej (np. 15–20) lat. Jeśli rzeczywiście istnieje ta druga możliwość, można się liczyć z pojawianiem się w przyszłości dalszych zachorowań u co najmniej tysiąca ludzi (10,11).

Duży niepokój budzi, znane od kilku lat utrzymywanie się prionów BSE w układzie chłonnym u zakażonych osób. Właściwość ta jest obecnie wykorzystywana w przyżyciowym rozpoznawaniu vCJD, ponieważ badanie bioptyczne migdałka podniebiennego na obecność PrP dało dotychczas we wszystkich przypadkach wynik dodatni, w odróżnieniu od zawsze negatywnego u chorych z innymi postaciami encefalopatii gąbczastej (12). Ta cecha prionów w vCJD stwarza bardzo realną groźbę ich przenoszenia z limfocytami krwi obwodowej, na przykład w przypadkach przetaczania krwi. Trzeba przy tym pamiętać, że długi okres inkubacji vCJD utrudnia, a nawet uniemożliwia wykrywanie osób zakażonych prionami wśród potencjalnych lub aktualnie czynnych dawców krwi. Niebezpieczeństwo przenoszenia patogenu vCJD jest najbardziej realne w Wielkiej Brytanii, toteż w tym kraju problem ten jest badany różnymi metodami. Przede wszystkim usta-

lono, na podstawie danych ze wszystkich stacji krwiodawstwa, którzy pacjenci z vCJD byli wcześniej dawcami krwi i komu ich krew przetoczono. Okazało się, że 48 biorców otrzymało krew od 15 dawców, u których później rozwinął się wariant CJD. W tej grupie biorców u jednej osoby pojawiły się po 6,5 latach po otrzymaniu krwi pierwsze objawy vCJD (13). Nie jest, oczywiście, pewne, że transfuzja krwi była tu przyczyną choroby, ale możliwość taka istnieje, natomiast brak zachorowania u wszystkich innych biorców wydaje się wskazywać na wpływ jakichś nieznanych czynników uodporniających przeciw BSE-pochodnym prionom. Drugie, również bardzo szeroko zakrojone brytyjskie badanie dotyczyło narządów zawierających tkankę limfatyczno-retikularną, usuwanych operacyjnie z różnych przyczyn. Przebadano w sumie 12674 próbki pobrane z migdałków i wyrostków robaczkowych. Bardzo precyzyjne, immunohistochemiczne poszukiwania akumulacji białek prionowych doprowadziły do wykrycia ich w trzech przypadkach. Po przeliczeniu okazuje się, że w 237 przypadkach na 1 milion ludności można liczyć się z obecnością złogów PrP w narządach chłonnych (14).

Pesymistyczne wnioski wypływające z tego ostatniego badania nie muszą stać się podstawą złych prognoz dla ludzkości, ponieważ znane są już przypadki „nosicielstwa” prionów vCJD w narządach chłonnych, bez rozwinięcia się encefalopatii gąbczastej. Z pewnych obserwacji wynika, że istotną rolę w dopuszczaniu lub niedopuszczaniu do procesu chorobowego w ośrodkowym układzie nerwowym odgrywają tu czynniki genetyczne, między innymi układ w kodonie 129 genu PRNP. Problem przyszłości tej ostatniej formy CJD nie jest jednak dotychczas wyjaśniony.

J. Kulczycki

CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE – THE PAST OR THE FUTURE

Summary

Some recent views on ethiopathogenesis and epidemiology of four main forms of CJD, based on up-to-day experiences and expectations for the future, are presented. The sporadic form of the disease (sCJD) displays a stable morbidity – ca. 1 case/1 million population yearly. The reasons of its so constant appearance remain still unknown. The familial forms of CJD (fCJD) depending upon more than 40 mutations in PRNP gene known today are inherited as autosomal dominant trait. The clinical and neuropathological phenotype of patients belonging to various families are usually very different. The best epidemiological prognosis is attributed to iatrogenic form of CJD (iCJD), since both the medical errors causative of the disease and methods of avoiding of them are now very good recognized. The serious fears in many countries raises variant CJD (vCJD), connected etiologically with BSE, because of unknown duration of its incubation period and regular chronic involvement by prions reticulo-lymphatic tissue in infected persons.

Piśmiennictwo

1. Ladogana A, Puopolo M, Croes E, i in. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia and Canada. *Neurology* 2005;64:1568–91.
2. Prusiner S. *Prion Biology and Diseases*. Cold Spring Harbor Laboratory Press New York, 1999.
3. Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M. Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966;209:794–6.
4. Gibbs CJ, Gajdusek DC, Asher DM, i in. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 1968;161:388–9.

5. Body D, Glasson J. Creutzfeldt-Jakob Disease an international problem for clinicians and lawyers. *Clinical Risk* 2005;11:2-3.
6. Sato T. Infectious prion disease: CJD with dura mater transplantation. *Rinsho Shinkeigaku* 2003;43:870-2.
7. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, i in. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;347:921-5.
8. Body D, Glasson J. BSE and the particular British problem of variant CJD. *Clinical Risk* 2005;11:14-24.
9. Smith PG, Cousens SN, d'Huillard A, i in. The epidemiology of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2004;284:161-91.
10. Sneath PH. Estimation of the size of the vCJD epidemic. *Antonie van Loewenhoek* 2004;86:93-103.
11. Cooper JD, Bird SM. Predicting incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease from UK dietary exposure to bovine spongiform encephalopathy for the 1940 to 1969 and post-1969 birth cohorts. *International J Epid* 2003; 32:784-91.
12. Zeidler M, Knight R, Steward G, i in. Routine tonsillar biopsy for diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease is not justified. *BMJ* 1999;318-338.
13. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, i in. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004;363:417-21.
14. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, i in. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol* 2004;203:733-9.

ZAKAŻENIE *HELICOBACTER PYLORI* U DZIECI A UWARUNKOWANIA SPOŁECZNO-EKONOMICZNE

Zakład Pielęgniarstwa Pediatricznego AM w Białymstoku
Kierownik: dr hab. n. med. Elżbieta Maciorkowska

III Klinika Chorób Dzieci AM w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maciej Kaczmarski

Powszechnie uważa się, że do zakażenia Helicobacter pylori dochodzi w okresie dzieciństwa. Do czynników zwiększonego ryzyka zakażenia oprócz uwarunkowań genetycznych i rasowych zalicza się uwarunkowania społeczno-ekonomiczne, wśród których należy wymienić przeludnienie, miejsce zamieszkania i związane z tym nawyki higieniczne.

Słowa kluczowe: *Helicobacter pylori*, warunki socjalno-ekonomiczne, epidemiologia
Key words: *Helicobacter pylori*, socio-economic factors, epidemiology

Wstęp

Głównym rezerwuarem bakterii *Helicobacter pylori* jest przewód pokarmowy człowieka. Prowadzone badania epidemiologiczne wykazały, że są dwa główne czynniki ryzyka zakażenia *H. pylori*, do których zaliczamy okres wieku rozwojowego i niski status społeczno-ekonomiczny społeczeństwa (1,2,3). Nie ustalono do tej pory żadnej głównej drogi przenoszenia bakterii. Wydaje się jednak, że w krajach o wysokim standardzie życia oraz odpowiednich nawykach higienicznych droga ustno-ustna jest najpowszechniejszą i najczęstszą drogą transmisji zakażenia *H. pylori* u dzieci i ludzi młodych (4). Natomiast w krajach o niskim statusie społeczno-ekonomicznym, w krajach rozwijających się oraz w krajach o niskim stopniu higieny, dominuje droga fekalno-oralna (4). Dane epidemiologiczne wskazują, że około 50% ludzkiej populacji jest zakażona tym patogenem, ale odsetek w krajach rozwijających się jest znacznie wyższy (70-90%), niż w krajach rozwiniętych (25-50%); w Polsce zakażonych jest 40-60% ludzi (5,6).

Celem pracy było ustalenie związku przyczynowego pomiędzy występowaniem zakażenia *H. pylori* a warunkami mieszkaniowymi i społeczno-ekonomicznymi badanych rodzin.

Materiał i metody

Badaniami objęto 604 dzieci; 305 z nich stanowiły dziewczynki (50,5%) i 299 (49,5%) chłopcy w wieku od 2 do 14 roku życia, a średnia wieku wynosiła $10,8 \pm 3,6$ lat. Dzieci objęte badaniami pochodziły z ośrodka gminnego, miasta powiatowego i miasta wojewódzkiego, które zgłosiły się na badania prowadzone w ramach ogólnopolskiego projektu Ministerstwa Zdrowia oraz Komitetu Badań Naukowych pt. „Zakażenie *Helicobacter pylori* w Polsce – badania epidemiologiczne u dzieci i dorosłych z uwzględnieniem ryzyka choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy oraz raka żołądka”.

Badania miały na celu ocenę rozpowszechnienia zakażenia *H. pylori* w Polsce na szczeblu gminy, powiatu i miasta wojewódzkiego u dzieci i dorosłych. Dzieci do badań wzięto w wszystkich trzech ośrodkach wraz

z ich adresami zamieszkania zostały wylosowane przez Wojewódzki Ośrodek Informatyki i Terenowy Bank Danych województwa podlaskiego.

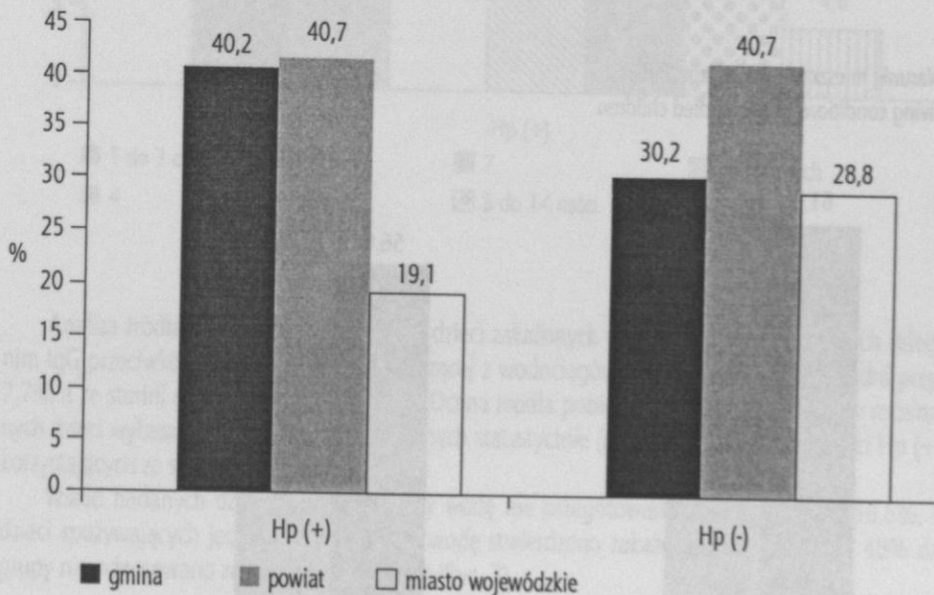
U wszystkich badanych przeprowadzono wywiad według ujednoliconego kwestionariusza i pobrano krew celem oceny poziomu przeciwciał przeciwko *H. pylori* w klasie IgG. Spośród badanych wyłoniono grupę dzieci z dodatnim mianem przeciwciał IgG przeciwko *H. pylori* testem przesiewowym metodą ELISA z użyciem zestawu „recom Well Helicobacter IgG firmy Mikrogen GmBH”. Przed przystąpieniem do badań kwestionariuszowych rodzice lub opiekunowie każdego dziecka wyrazili pisemną zgodę na specjalnie przygotowanym formularzu zgody. Za wynik dodatni przyjęto miano IgG ≥ 24 U/ml.

Uzyskane dane w badaniach kwestionariuszowych zostały poddane opracowaniu statystycznemu z wykorzystaniem programu Statistica 6. Poziom badanych parametrów porównano testem t-Studenta dla prób niezależnych lub sparowanych. Różnice uznano za istotne przy $p < 0,05$. Wyniki przedstawiono graficznie.

Wyniki

W przeprowadzonych badaniach odsetek dzieci z dodatnim IgG przeciwko *H. pylori* w surowicy krwi wynosił 32,2% dzieci objętych badaniami kwestionariuszowymi. Zakażenie u dziewcząt i chłopców stwierdzono w takim samym odsetku (po 50,0%). Odsetek dzieci zakażonych wśród badanych zamieszkujących obszar gminy wynosił 40,2%, miasta powiatowego 40,7%, miasta wojewódzkiego 19,1% (Ryc. 1).

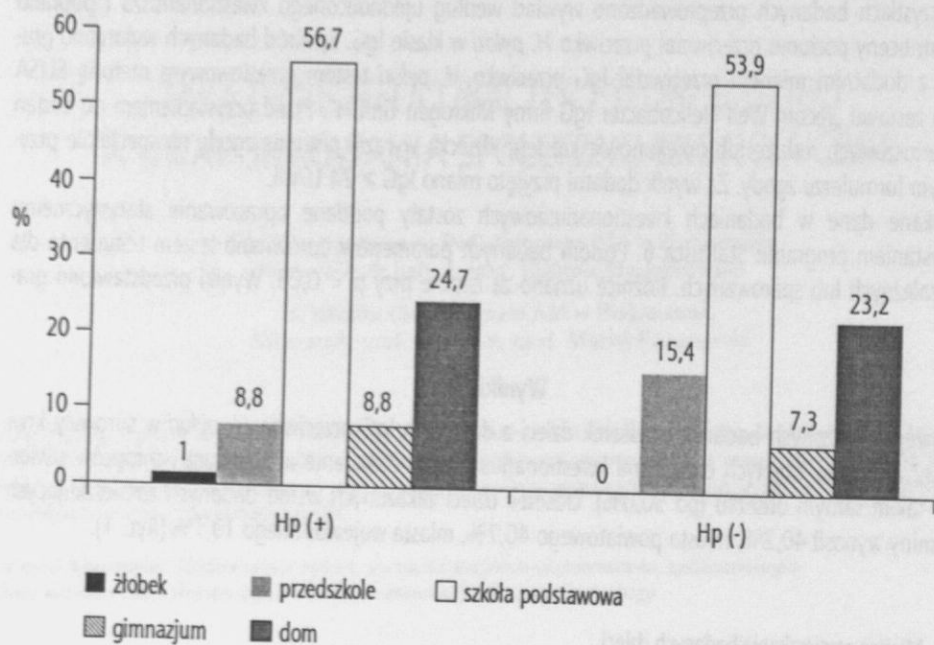
Ryc. 1. Miejsce zamieszkania badanych dzieci
Fig. 1 Place of accomodation of the studied children



Wśród badanych największy odsetek zakażonych stanowiły dzieci w wieku szkolnym (56,7%); dzieci przebywające w domu zakażone były w 24,7% zaś przedszkolne i gimnazjalne po 8,8% (Ryc. 2).

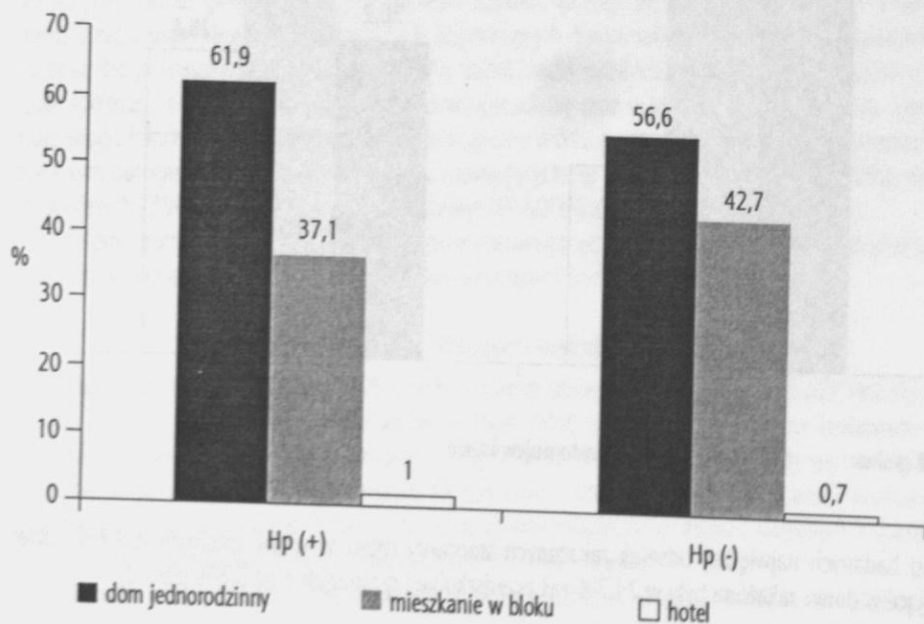
Ryc. 2. Miejsce opieki i zbiorowego pobytu badanych dzieci

Fig. 2. Place of daytime stay of the studied children



Ryc. 3. Warunki mieszkaniowe badanych dzieci

Fog. 3. Living conditions of the studied children



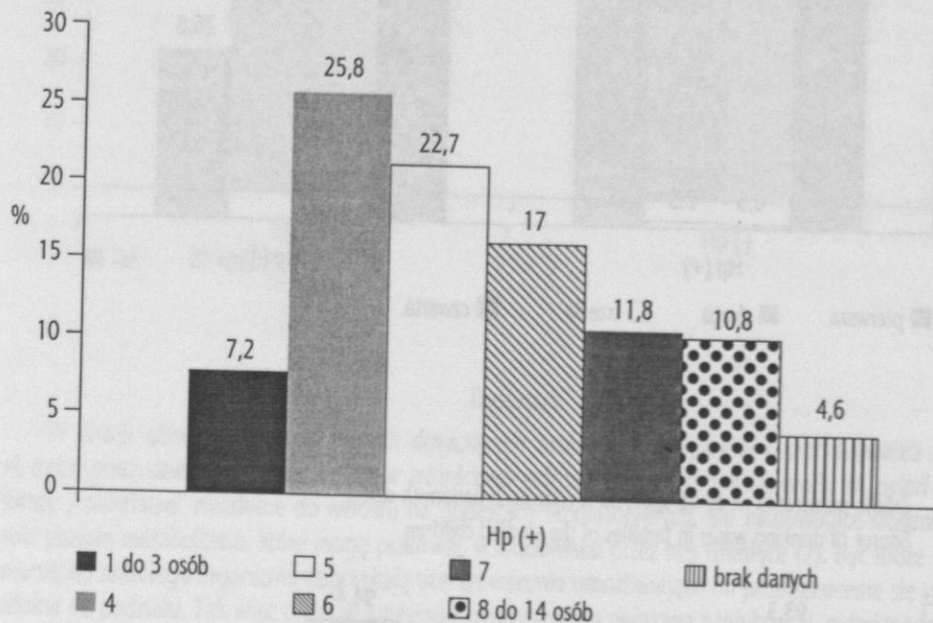
Odsetek dzieci zakażonych wśród badanych zamieszkujących w domu jednorodzinnym wyniósł 61,9%, w bloku 37,1% (Ryc. 3).

Najwyższy odsetek zakażeń stwierdzono w rodzinach, gdzie liczba osób zamieszkujących w gospodarstwie domowym wynosiła od 4 do 14. Szczegółowe dane odsetkowe przedstawia Ryc. 4.

Dzieci zakażone *H. pylori* z rodzin, których dochód przy rozliczeniu podatkowym mieścił się w pierwszej grupie podatkowej stanowiły 59,7% zaś w drugiej i trzeciej grupie po 0,5% (Ryc. 5).

Ryc. 4. Liczba osób mieszkająca we wspólnym gospodarstwie domowym

Fig. 4. Number of persons living in one residence

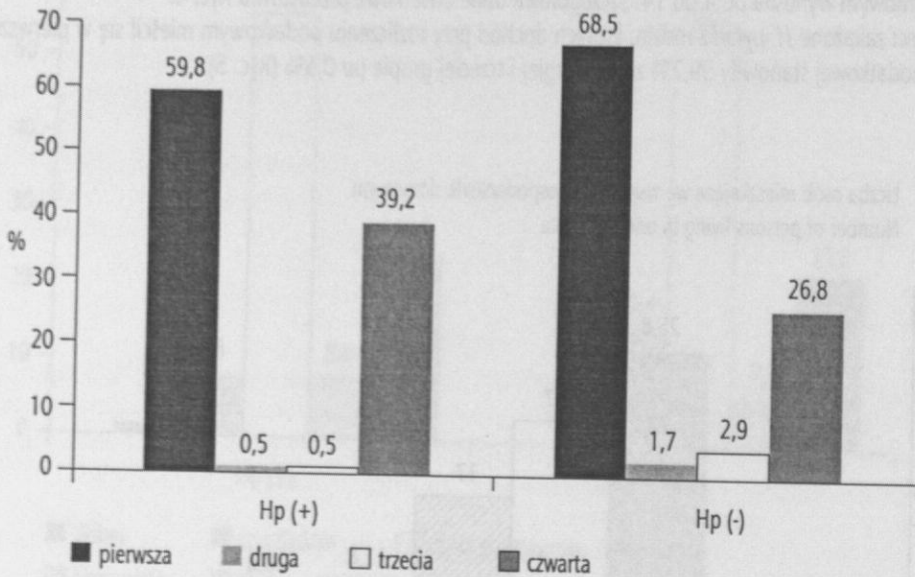


Analiza źródła ujęcia wody w rodzinach dzieci zakażonych wykazała, iż wśród badanych dzieci z dodatnim IgG przeciwko *H. pylori*, z wody pochodzącej z wodociągów korzystało 93,3%, ze studni przydomowej 7,7% a ze studni głębinowej 5,2% (Ryc. 6). Ocena źródła pobierania wody do spożycia w rodzinach badanych dzieci wykazała istnienie różnic znamiennej statystycznie ($p < 0,002$) w grupach dzieci Hp (+) i Hp (-) korzystających ze studni przydomowej.

Wśród badanych dzieci, które spożywały wodę nie przegotowaną zakażonych było 68,6%. W grupie dzieci spożywających jedynie przegotowaną wodę stwierdzono zakażenie u 31,4% zaś u 48% dzieci z tej grupy nie odnotowano zakażenia ($p < 0,005$) (Ryc. 7).

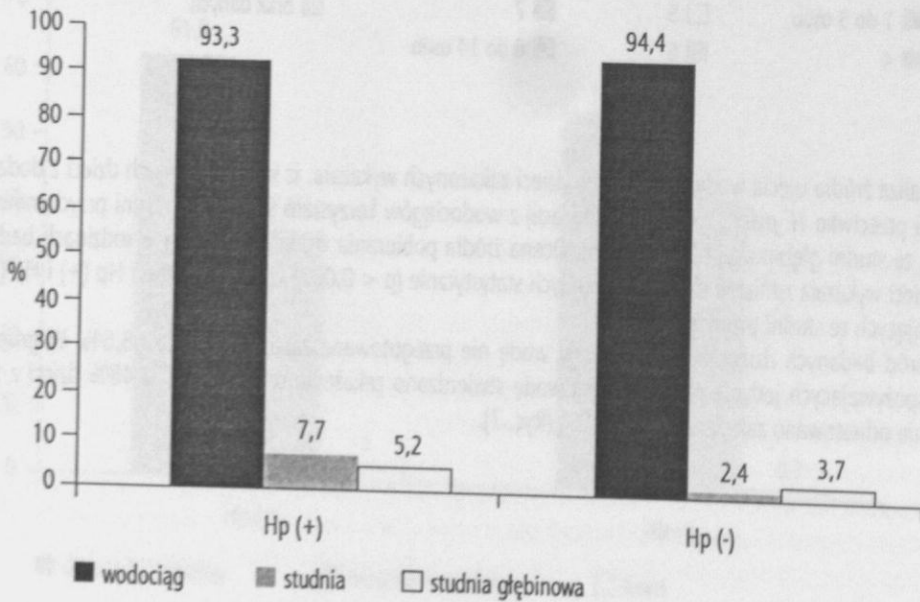
Ryc. 5. Próg podatkowy (grupa podatkowa) rodziny przy ostatnim rozliczeniu a zakażenie *Helicobacter pylori* u badanych dzieci

Fig. 5. Family taxing group (income level) in previous year and frequency of *Helicobacter pylori* infection in children



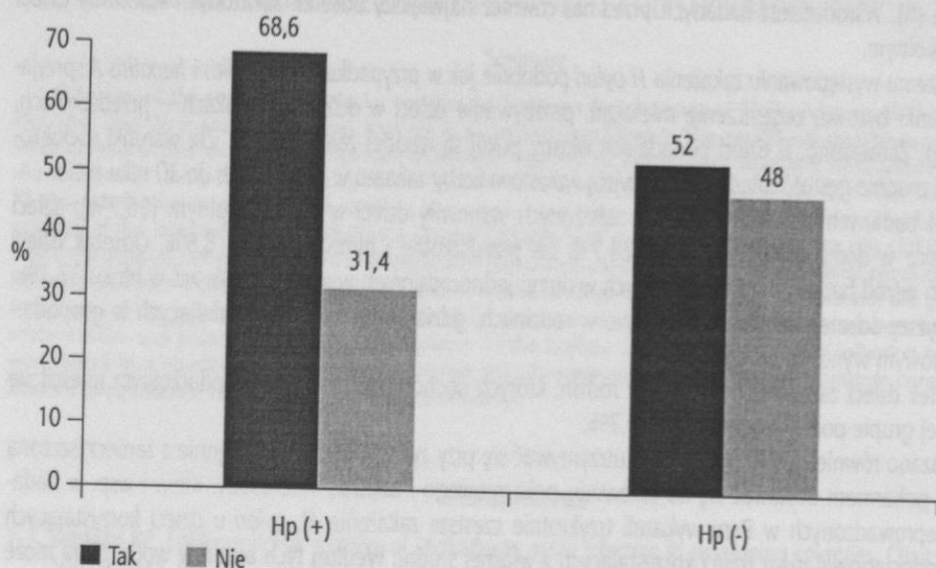
Ryc. 6. Źródło pobierania wody do spożycia w rodzinach badanych dzieci

Fig. 6. Source of drinking water in families of the studied children



Ryc. 7. Spożywanie nieprzegotowanej wody przez badane dzieci

Fig. 7. Drinking not-boiled water by studied children



Dyskusja

W chwili obecnej brak jest danych dotyczących możliwości nabywania i przekazywania zakażenia *H. pylori* przez dzieci i młodzież żyjącą w zróżnicowanych warunkach środowiskowych. *H. pylori* wytwarza formy „kokoidalne” niezdolne do wzrostu na podłożach laboratoryjnych, ale zachowujące stosunkowo wysoki poziom metabolizmu, które mogą przetrwać w środowisku przez trzy miesiące (7). Być może po dostaniu się do ludzkiego organizmu napotyka ją one na warunki umożliwiające im przekształcenie się w komórki zdolne do podziału. Tak więc choroby przewodu pokarmowego związane z infekcją *H. pylori* mogą być zaliczane do chorób „brudnych rąk”. Można więc z pewnym przybliżeniem przyjąć, że częstość zakażenia zależy od ogólnej higieny w danym środowisku. Im lepsze warunki higieniczne, tym mniejsza częstość zakażenia.

Szeroko są stosowane, szczególnie w badaniach epidemiologicznych, metody serologiczne pozwalające na wykrycie swoistych przeciwciał, głównie typu IgG, przeciw *H. pylori* we krwi, ślinie lub moczu a swoistość tych technik jest stosunkowo wysoko oceniana.

Odsetek dzieci zakażonych oceniany na podstawie miana IgG w surowicy krwi w naszych badaniach (32,2%) był porównywalny z wynikami uzyskanymi przez Bielańskiego i wsp. (36%) (7).

Jak wykazały nasze badania istnieje zróżnicowane występowanie zakażenia *H. pylori* u dzieci w zależności od środowiska. Odsetek dzieci zakażonych tą bakterią wśród badanych zamieszkujących obszar gminy wynosił 40,2%, miasta powiatowego 40,7%, miasta wojewódzkiego 19,0%. W badaniach Czerwionki-Szaflarskiej wśród analizowanych dzieci z rozpoznaniem zakażeniem *H. pylori* przeważały zdecydowanie dzieci pochodzące ze środowiska miejskiego (79%) (8).

W badaniach Przybyszewskiej i wsp. (9) zakażenie występowało częściej wśród chłopców (43%) niż u dziewczynek (30%), w naszych badaniach nie stwierdzono różnicy w zależności od płci badanych dzieci (po 50%).

Łukasik i wsp. podają, że najliczniejszą grupę zakażonych stanowiły dzieci w wieku od 5 do 14 lat (10) zaś w badaniach Czerwonki-Szaflarskiej wśród dzieci z zakażeniem *H. pylori* przeważały te, które ukończyły 7 rok życia (8). Wśród dzieci badanych przez nas również największy odsetek zakażonych stanowiły dzieci w wieku szkolnym.

Częstszemu występowaniu zakażenia *H. pylori* podobnie jak w przypadku *poliomyelitis* i *hepatitis A* sprzyjają złe warunki bytowe, zagęszczenie mieszkań, przebywanie dzieci w dużych skupiskach – przedszkolach, szkołach itp. Zauważono, iż dzieci posiadające własny pokój są rzadziej zainfekowane. Złe warunki socjoekonomiczne i znaczna gęstość zaludnienia sprzyjają wzrostowi liczby zakażeń w grupie osób do 30 roku życia.

Wśród badanych największy odsetek zakażonych stanowiły dzieci w wieku szkolnym (56,7%); dzieci przebywające w domu zakażone były w 24,7% zaś przedszkolne i gimnazjalne po 8,8%. Odsetek dzieci zakażonych wśród badanych zamieszkujących w domu jednorodzinnym wynosił 61,9%, zaś w bloku 37,1%.

Najwyższy odsetek zakażeń stwierdzono w rodzinach, gdzie liczba osób zamieszkujących w gospodarstwie domowym wynosiła od 4 do 14.

Odsetek dzieci zakażonych *H. pylori* z rodzin, których dochód przy rozliczeniu podatkowym mieścił się w pierwszej grupie podatkowej wynosił 59,7%.

Wykazano również, że *H. pylori* może utrzymywać się przy życiu w wodzie i następnie z zanieczyszczoną wodą lub pokarmem dostawać się do przewodu pokarmowego i zakażać inne osoby. Klein i wsp. w badaniach przeprowadzonych w Peru wykazali trzykrotnie częstsze zakażenie *H. pylori* u dzieci korzystających z wody wodociągowej niż u dzieci korzystających z własnej studni. Według tych autorów woda pitna może być źródłem zakażenia.

Analiza źródła ujęcia wody w rodzinach dzieci zakażonych wykazała, iż wśród badanych dzieci zakażonych z wody pochodzącej z wodociągów korzystało 93,3% ze studni przydomowej 7,7%, a ze studni głębinowej 5,2%. Ocena źródła pobierania wody do spożycia w rodzinach badanych dzieci wykazała istnienie różnic znamiennych statystycznie ($p < 0,002$) w grupach dzieci Hp (+) i Hp (-) korzystających ze studni przydomowej.

Zakażenie *H. pylori* szerzy się również szczególnie łatwo wśród członków rodzin, na co dowodem są przypadki ostrych objawów zakażenia *H. pylori* u kolejnych członków rodzin, występowanie choroby wrzodowej dwunastnicy u członków rodzin, oraz częste nawroty choroby wrzodowej u członków tej samej rodziny co wskazuje na potrzebę zapobiegania zakażeniu i eradykacji w obrębie rodziny (11).

Najwyższy odsetek zakażeń w naszych badaniach stwierdzono w rodzinach, gdzie liczba osób zamieszkujących w gospodarstwie domowym wynosiła od 4 do 14.

Zakażenie *Helicobacter pylori* jest ważnym i aktualnym problemem w gastroenterologii dziecięcej. Ważnym aspektem jest czas trwania zakażenia. Ze względu na możliwe następstwa trwającego w ciągu wielu lat przewlekłego procesu zapalnego ważne jest wczesne wykrywanie zakażenia. Z tym wiąże się znajomość istnienia ognisk zakażenia i dróg szerzenia się infekcji. Odsetek dzieci zakażonych w środowisku wiejskim, jak pokazują badania wielu autorów i nasze również, jest większy. Mają na to wpływ z pewnością warunki sanitarno-bytowe oraz higieniczne. Stanowi to dowód, iż wiek dziecięcy i status społeczno-ekonomiczny pozostają nadal głównymi czynnikami ryzyka zakażenia bakterią *Helicobacter pylori*.

HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN CHILDREN AND SOCIO-ECONOMIC FACTORS

Summary

The aim of the study was to find a correlation between the presence of *Helicobacter pylori* infection in children and their accommodation and socio-economic conditions. The results of questionnaire studies were analyzed and levels of IgG specific antibodies against *H. pylori* were assessed in children randomly chosen in the north-east of Poland at the level of a district, county and province city. The incidence of *H. pylori* infection in the studied children was varied and depended on the living place. The highest percentage of the infected was revealed in a district (40,4%) and the lowest in a province city (19,0%). There was a correlation between *H. pylori* infection and socio-economic conditions. The highest percentage of the infected children (59,7%) was found in families whose income was within the first income tax group. The incidence of the infection was also determined by the type of a flat, the number of members in a family, water intake and personal hygiene. Conclusions: 1) the highest incidence of *H. pylori* infection in children was found in a county, the lowest in a province city. 2) environmental and socio-economic conditions influence the presence of *H. pylori* infection in children.

Piśmiennictwo

1. Bardhan KP. Epidemiological features of *Helicobacter pylori* infection in developing countries. *Clinic Infect Dis* 1997;25:973-8.
2. Lindkvist P, Asrat D, Nilsson I, i in. Age of acquisition of *Helicobacter pylori* infection: comparison of a high and a low prevalence country. *Scand J Infect Dis* 1996;28:181-4.
3. Malaty H, Graham D, Wattigney W, i in. Natural history of *Helicobacter pylori* infection in childhood: 12 year follow-up cohort study in biracial community. *Clin Infect Dis* 1999;28:279-82.
4. Cave DR. How is *Helicobacter pylori* transmitted? *Gastroenterology*, 1997;113:9-14.
5. Jagusztyn-Krynicka EK, Godlewska R, Łaniewski P. „*Helicobacter pylori* – patogen roku 2005” *Kosmos* 2005;54:307-19.
6. Dzieniszewski J, Jarosz M. Grupa Robocza PTG 2004: Postępowanie w zakażeniu *Helicobacter pylori*. Wytyczne opracowane przez Grupę Roboczą PTG. *Gastroenterologia Polska* 2004;11:41-8.
7. Bielański W, Kącka K, Karczewska E, i in. Capsulated minidose 13 C-urea breath test for study on the prevalence of *H. pylori* infection in children. *J Physiol Pharmacol* 1997;48:16-7.
8. Czerwionka-Szaflarska M, Mierzwa G, Bala G. *Helicobacter pylori* – czynnik etiopatogenetyczny schorzeń żołądka i dwunastnicy u dzieci. *Pediatrics Polska* 1995;70:563-8.
9. Przybyszewska K, Fyderek K, Bielański W. Częstość występowania zakażenia *Helicobacter pylori* u dzieci zdrowych poniżej czwartego roku życia – doniesienia wstępne. *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia* 2000;2:39-42.
10. Łukasik M. Obraz endoskopowy błony śluzowej górnego odcinka przewodu pokarmowego stwierdzony u dzieci z przewlekłymi bólami brzucha ze współistniejącym zakażeniem *Helicobacter pylori*. *Przegląd Pediatryczny* 2002;32:39-42.
11. Wąsowska-Królowska K, Toporowska-Kowalska E, Kowalska E, i in. Familial *Helicobacter pylori* infections – self-made observations. *Med Sci Monit* 1997;3:862-5.

TRANSMISJA *HELICOBACTER PYLORI* W RODZINACH WOJEWÓDZTWA PODLASKIEGO

Zakład Pielęgniarstwa Pediatrycznego AM w Białymstoku
Kierownik: dr hab. n. med. Elżbieta Maciorkowska

III Klinika Chorób Dzieci AM w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maciej Kaczmarski

Najważniejszą i najbardziej prawdopodobną drogą szerzenia się *Helicobacter pylori* są kontakty międzyludzkie. Zakażenie *H. pylori* szerzy się szczególnie łatwo wśród członków rodziny. Celem pracy było prześledzenie częstości występowania zakażenia *H. pylori* w rodzinach województwa podlaskiego. Odsetek zakażenia *H. pylori* stwierdzany u rodziców badanych dzieci był wyższy od odsetka zakażonych dzieci i wynosił u matek 77,1% oraz u ojców 81,8%.

Słowa kluczowe: *Helicobacter pylori*, drogi zakażenia, występowanie rodzinne
Key words: *Helicobacter pylori*, ways of transmission, familial clustering

Wstęp

Niemal 20 lat upłynęło od ukazania się pierwszego doniesienia opisującego odkrycie *Helicobacter pylori* (wówczas *Campylobacter pylori*) i jego roli przyczynowej w rozwoju zapalenia błony śluzowej żołądka i dwunastnicy u dorosłych (1). Odkrycie *H. pylori* jako infekcyjnej przyczyny choroby wrzodowej doprowadziło do zmiany poglądów i w ciągu dekady od ukazania się wstępnych doniesień łączących schorzenia żołądkowo-jelitowe z tą bakterią. Powszechną akceptację zyskał pogląd, że większość wrzodów dwunastnicy i żołądka wywołana jest tą infekcją bakteryjną (2). Przyjmuje się, że zakażenie *Helicobacter pylori* jest najbardziej rozpowszechnionym zakażeniem bakteryjnym i dotyczy ponad połowy ogółu ludzkiej populacji.

Dotychczasowe badania epidemiologiczne jednoznacznie wskazują na dwa główne czynniki ryzyka zakażenia *Helicobacter pylori*. Są to niski status społeczno-ekonomiczny i wiek dziecięcy (3).

Wykrycie *Helicobacter pylori* w ślinie, płytce nazębnej i śluzówce jamy ustnej wskazuje na możliwość przenoszenia się bakterii przez bliski kontakt fizyczny (pocałunek, przedmioty zanieczyszczone śliną) zwłaszcza pomiędzy członkami rodzin (4).

Celem pracy jest ocena częstości występowania zakażenia *Helicobacter pylori* wśród członków rodzin województwa podlaskiego.

Materiał i metody

Przedmiot badań stanowiły dzieci i osoby dorosłe zamieszkujące wspólne gospodarstwo (rodzina), które zgłosiły się na badania prowadzone w ramach ogólnopolskiego projektu pt.: „Zakażenie *Helicobacter pylori* w Polsce – badania epidemiologiczne u dzieci i dorosłych z uwzględnieniem ryzyka choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy oraz raka żołądka” oceniającego rozpowszechnienie zakażenia *Helicobacter pylori* w Polsce na szczeblu gminy, powiatu i miasta wojewódzkiego u dzieci i dorosłych.

Badaniami objęto 205 rodzin – łącznie przebadano 563 osoby. Średnia liczba osób badanych w rodzinie wynosiła 3,07; średni wiek badanych wynosił – 16,6 lat. U wszystkich badanych oznaczono w surowicy miano przeciwciał przeciw *H. pylori* w klasie IgG metodą immunoenzymatyczną ELISA. Za dodatni wynik przyjęto stężenie IgG przeciwko *H. pylori* >24 U/ml.

Wyniki badań opracowano statystycznie z wykorzystaniem programu Statistica 6. Współzależności uznano za istotne przy $p < 0,05$. Wyniki przedstawiono graficznie. Zarówno badania kwestionariuszowe, jak i badania laboratoryjne wykonano dzieciom po wcześniejszym uzyskaniu dobrowolnej zgody rodziców lub ich opiekunów prawnych oraz zgody Komisji Bioetycznej Akademii Medycznej w Białymstoku.

Wyniki

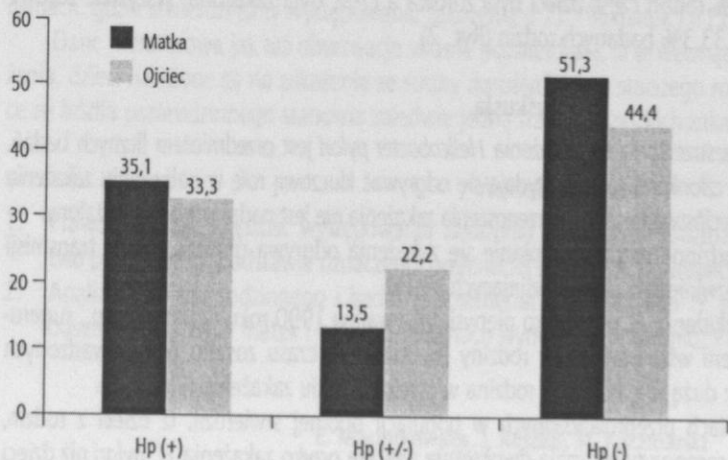
Spśród badanych rodzin u 143 (69,8%) stwierdzono istnienie zakażenia *H. pylori* w rodzinie; w 47 (22,9%) rodzinach, u wszystkich badanych członków (dzieci, rodzice) stwierdzono dodatni wynik przeciwciał IgG przeciwko *H. pylori*.

W 62 rodzinach (30,2%) wszyscy badani członkowie mieli ujemny wynik przeciwciał swoistych, zaś w 96 rodzinach (46,8%) stwierdzono zarówno ujemne jak i dodatnie miana przeciwciał IgG u ich członków. Wśród zbadanych dzieci z 205 rodzin odsetek rodzin których wszystkie dzieci były seronegatywne wynosił 50,2%, zaś rodzin w których wszystkie dzieci były seropoztywne wynosił 25,4% oraz rodzin z seropozywnymi i seronegatywnymi dziećmi wynosił 24,4%.

Badaniami objęto 97 matek, z których seropozywnych było 75 (77,1%) a seronegatywnych było 22,9%. Wśród objętych badaniami 34 ojców dodatni wynik IgG stwierdzono u 28 (81,8%) z nich, zaś ujemny u 18,2% badanych.

Ryc. 1. Częstość występowania zakażenia *Helicobacter pylori* u dzieci w rodzinach w których matka lub ojciec są seropozywni

Fig. 1. Frequency of *Helicobacter pylori* infection in children, whose mother or father are seropositive

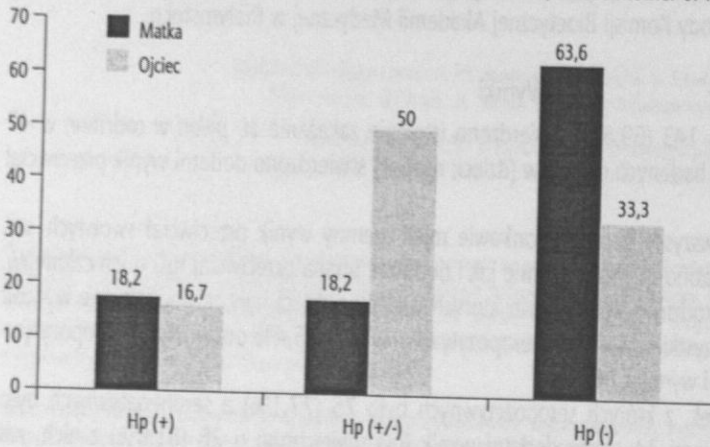


W rodzinach w których matka była seropozywna odsetek rodzin gdzie wszystkie dzieci były zakażone wynosił 35,1%; odsetek rodzin, w których część dzieci było seropozywna, część seronegatywna wynosił 13,5%; w 51,3% badanych rodzin wszystkie dzieci były seronegatywne (Ryc. 1).

W rodzinach, w których matka była seronegatywna, odsetek rodzin gdzie wszystkie dzieci były zakażone wynosił 18,2%. Taki sam odsetek stanowiły rodziny w których były dzieci zarówno seropoztywne jak i seronegatywne (18,2%). U 63,6% rodzin nie stwierdzono zakażenia *H. pylori* u dzieci (Ryc. 2).

Ryc. 2. Częstość występowania zakażenia *Helicobacter pylori* u dzieci w rodzinach, w których matka lub ojciec są seronegatywni

Fig. 2. Frequency of *Helicobacter pylori* infection in children, whose mother or father are seronegative



W rodzinach, w których ojciec był seropozytywny odsetek rodzin gdzie wszystkie dzieci były zakażone wynosił 33,3%; odsetek rodzin w których zakażeniu uległa część dzieci, a część była zdrowa wynosił 22,2%, zaś wszystkie dzieci były zdrowe w 44,4% badanych rodzin (Ryc. 1).

W przypadku rodzin, w których ojciec był seronegatywny odsetek rodzin w których wszystkie dzieci były zakażone wynosił 16,7%; u 50% rodzin część dzieci była zdrowa a część była zakażona. Wszystkie zdrowe dzieci w rodzinie stwierdzono w 33,3% badanych rodzin (Ryc. 2).

Dyskusja

Dokładny mechanizm rozprzestrzeniania się zakażenia *Helicobacter pylori* jest przedmiotem licznych badań, pomimo iż bliski kontakt między członkami rodziny wydaje się odgrywać kluczową rolę w nabywaniu zakażenia zwłaszcza w wieku wczesnego dzieciństwa to sposób przenoszenia zakażenia nie jest nadal dokładnie ustalony.

Wydaje się, że wewnątrzrodzinne rozprzestrzenianie się zakażenia odgrywa główną rolę w transmisji zakażenia zarówno w krajach rozwiniętych jak i rozwijających się (5).

Rodzinne występowanie zakażenia *H. pylori* jako pierwszy opisywali w 1990 roku Drumm i wsp., sugerując rozprzestrzenianie się bakterii wśród członków rodziny (6). Od tego czasu zostało przeprowadzonych wiele badań, które wykazały jak dużą rolę odgrywa rodzina w przekazywaniu zakażenia (7,8,9,10).

Dominici i wsp. w badaniach przeprowadzonych w populacji ogólnej stwierdził, iż dzieci z rodzin, w których obydwój rodzice są seropozytywni mają dwukrotnie większe ryzyko zakażenia *H. pylori* niż dzieci z rodzin gdzie obydwój rodziców jest seronegatywni (11).

Jak wykazały badania przeprowadzone przez Malaty i wsp. częstość występowania zakażenia *H. pylori* w Japonii była znacząco wyższa wśród dzieci, których matki były zakażone w porównaniu do dzieci, których matki były zdrowe (12). W naszych badaniach częstość występowania zakażenia *H. pylori* w rodzinie u co najmniej jednego badanego dziecka, którego badana matka była seropozytywna wynosiła 48,6%, zaś odsetek rodzin w których wszystkie dzieci w rodzinie były zakażone wynosił 35,1%.

W rodzinach w których ojciec był seronegatywny zakażenie co najmniej u jednego dziecka stwierdziliśmy w 66,7% rodzin, natomiast wśród dzieci ojców seropozytywnych zakażenie u co najmniej jednego z nich stwierdzono w 55,5% rodzin.

W badaniach, które dotyczyły zakażenia w krajach rozwijających się, Ma i wsp. wykazali, że istnienie zakażenia wśród potomstwa było związane z występowaniem zakażenia wśród ich rodziców (13). Stwierdzili oni, iż w rodzinach, w których przynajmniej jeden z rodziców był zakażony *H. pylori* 85% dzieci było seropozytywnych, natomiast w rodzinach, w których u obojga rodziców nie stwierdzono zakażenia *H. pylori*, tylko u 22% dzieci potwierdzono zakażenie. W naszych badaniach w rodzinach, w których badana matka była seronegatywna w 63,6% rodzinach wszystkie badane dzieci również były seronegatywne. W rodzinach, w których ojciec był seronegatywny brak zakażenia u wszystkich badanych dzieci stwierdzono u 33,3% badanych rodzin.

Opublikowane w 2005 roku wyniki badań Farrella i wsp. potwierdziły obecność horyzontalnej transmisji zakażenia między rodzeństwem (14). Stwierdzili, iż dzielenie łóżka lub sypialni z zakażonym rodzeństwem znacząco statystycznie zwiększa ryzyko zakażenia we wczesnym dzieciństwie. Potwierdzili także zwiększone ryzyko zakażenia *H. pylori* w przypadku gdy matka i/lub ojciec dziecka jest zakażony tą bakterią. Bliski kontakt z zakażoną osobą w rodzinie wydaje się odgrywać kluczową rolę w nabywaniu zakażenia we wczesnym dzieciństwie.

W naszych badaniach wśród rodzeństwa z badanych 205 rodzin stwierdzono, iż wszystkie badane dzieci były seropoztywne w 52 rodzinach (25,4%), zaś wszystkie badane dzieci były seronegatywne w 103 rodzinach (50,2%); w 50 rodzinach (24,4%) badane dzieci były zarówno seropoztywne jak i seronegatywne.

W badaniach prowadzonych w Polsce, dotyczących zakażenia u członków rodzin potwierdzono wysoką częstość zakażenia *H. pylori*. Między innymi Wąsowska-Królikowska i wsp. w badanych rodzinach stwierdzili zakażenie u 74% badanych (15). Podobne badania z ośrodka łódzkiego wykonane przez Bąk-Romaniszyn i wsp. wykazały zakażenie u 70–75% członków rodzin (16). Częstość występowania zakażenia u rodziców i rodzeństwa z chorobami żołądka i dwunastnicy oceniali również Potyrała i wsp. (17). Stwierdzili oni dodatnie przeciwciała w klasie IgG przeciw *H. pylori* u wszystkich matek badanych dzieci, 80% ojców i 68% rodzeństwa. Badania te potwierdzają również nasze obserwacje dotyczące badania zakażenia *H. pylori* w rodzinach, gdzie stwierdziliśmy występowanie zakażenia u 77,1% matek i 81,8% ojców.

Dane literaturowe jak też obserwacje własne potwierdzają, iż w wewnątrzrodzinnych transmisjach zakażenia, dzieci narażone są na zakażenie ze strony dorosłych, oraz starszego rodzeństwa. Zakażenia pochodzące ze źródła pozarodzinnego stanowią zaledwie jedną trzecią wszystkich zakażeń *Helicobacter pylori*.

Wnioski

1. Prawdopodobna częstość występowania zakażenia *H. pylori* w rodzinach zamieszkujących województwo podlaskie na podstawie oznaczenia przeciwciał swoistych w surowicy krwi wynosi 69,8%.
2. Analiza wywiadu rodzinnego i badanie przeciwciał IgG przeciwko *H. pylori* pozwoliła na ustalenie, iż odsetek zakażonych matek i ojców w rodzinach wynosił odpowiednio: 77,1% i 81,8%.

E. Maciorkowska, I. Roszko, M. Kaczmarski

FAMILIAL TRANSMISSION OF *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION IN PODLASIE REGION

Summary

The purpose of the study was to assess the incidence of *Helicobacter pylori* infection in members of families in the Podlasie Region. The study included members of 205 families in whom IgG antibodies against *H. pylori* were determined. The mean number of members examined in a family was 3.07. The

mean age was 16,6 years; the mean level of specific IgG antibodies was 67,35 U/ml. Of the families examined 47 (22,0%) had all members with a positive titer of antibodies against *H. pylori* (> 24 U/ml); in 62 (30,2%) families, all members presented a negative result of IgG antibodies against *H. pylori* (< 24 U/ml). Of 97 mothers examined, a positive titer of IgG was found in 77,1%. Of 33 fathers (81,8%) were seropositive. In the families with a mother seropositive, the infection in at least one child examined was revealed in 48,6% of the families, whereas in the families with a mother seronegative, all her children were healthy in 63,6% of the families. In case of a father, a positive IgG in at least one child was found in 55,5% of the families, whereas no infection in children was established in 44,4%.

Piśmiennictwo

1. Waren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1:1273-5.
2. Łaszewicz W. Zakażenie *Helicobacter pylori* i zmiany zapalne błony śluzowej żołądka w przebiegu wrzodu. Rozprawa habilitacyjna. Białystok Akademia Medyczna 1992.
3. Malaty H, Graham D, Wattigney W, i in. Natural history of *Helicobacter pylori* infection in childhood: 12 year follow-up cohort study in a biracial community. *Clin Infect Dis* 1999;28:279-82.
4. Gottrand F. *Helicobacter pylori* infection: What are the specific questions in childhood? *Gastroenterol Clin Biol*. 2003;27(3):484-7.
5. Perez-Perez GI, Rothenbacher D, Brenner H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2004;9(Suppl 1):1-6.
6. Drumm B, Perez-Perez GI, Blaser MJ, i in. Intrafamilial clustering of *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 1990;(6):359-63.
7. Mosane TW, Malope BI, Ratshikhopha ME, i in. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* immunoglobulin G antibodies in South African mothers and their children. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;(1):113-4.
8. Miyaji H, Azuma T, Ito S, i in. *Helicobacter pylori* infection occurs via close contact with infected individuals in early childhood. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15(3):257-62.
9. Farrell S, Doherty GM, Milliken I, i in. Risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children: an examination of the role played by intrafamilial bed sharing. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(2):149-52.
10. Rocha GA, Rocha AM, Silva LD, i in. Transmission of *Helicobacter pylori* infection in families of preschool-aged children from Minas Gerais, Brazil. *Trop Med Int Health* 2003;8(11):987-91.
11. Dominici P, Bellentanni S, Di Biase AR, i in. Familial clustering of *Helicobacter pylori* infection: population based study. *Br Med J* 1999;19:537-41.
12. Malaty HM, Kumagai T, Tanaka E, i in. Evidence from a nine-year birth cohort study in Japan of transmission pathways of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Microbiol* 2000;38(5):1971-3.
13. Ma JL, You WC, Gail MH, i in. *Helicobacter pylori* infection and mode of transmission in a population at high risk of stomach cancer. *Int J Epidemiol* 1998;27(4):570-3.
14. Farrell S, Doherty GM, Milliken I, i in. Risk factors for *Helicobacter pylori* infection in children: an examination of the role played by intrafamilial bed sharing. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24 (2): 149-152.
15. Wąsowska-Królikowska K, Toporowska-Kowalska E, Kowalska E, i in. Familial *Helicobacter pylori* infections-self-made observations. *Med Sci Monit* 1997;3(6):852-5.
16. Bąk-Romaniszyn L, Zochniak-Świdarska A, Bielański W, i in. Badania nad przenoszeniem zakażenia bakterią matka-dziecko. *Przegl Ped* 1999;suppl 1:55-7.
17. Potyrała M, Iwańczak B, Gościński G, i in. Rodzinne występowanie zakażenia *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Pol* 1999;6(6):437-42.

SZCZEPIENIA OCHRONNE PRZECIWKO POLIOMYELITIS

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. Jan Kuydowicz

W pracy omówiono szczepienia zabezpieczające przed zachorowaniem na poliomyelitis anterior acuta oraz ich zastosowanie w realizacji programu Światowej Organizacji Zdrowia, który ma na celu wykorzenienie tej choroby na świecie.

Wprowadzenie

Polski kalendarz szczepień ochronnych obejmuje obecnie dwie szczepionki, które zapobiegają neuroinfekcjom wirusowym: obowiązkowe – przeciwko poliomyelitis anterior acuta oraz zalecane – przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu. W szczególnych sytuacjach stosowane są także szczepienia poekspozycyjne zapobiegające zachorowaniu na wścieklicznę (1).

W niniejszej pracy postaram się omówić stosowanie szczepionek przeciwko poliomyelitis w kontekście aktualnej sytuacji epidemiologicznej w Polsce i na świecie.

Poliomyelitis – definicja choroby

Poliomyelitis anterior acuta (zapalenie rogów przednich rdzenia kręgowego, nagminne porażenie dziecięce, choroba Heinego i Medina) jest to ostra choroba zakaźna wywołana przez jeden z trzech typów wirusa polio (oznaczonych cyframi 1, 2 i 3), należącego do enterowirusów.

Definicja WHO z 1997 roku pozwala na rozpoznanie tej choroby przy spełnieniu dwóch warunków (2):

1. występowanie ostrych porażień wiotkich (porażenie mięśni szkieletowych, najczęściej kończyn dolnych, z osłabieniem siły i napięcia mięśniowego oraz ze zniesieniem lub osłabieniem odruchów)
2. potwierdzenie laboratoryjne – izolacja z kału chorego szczepu dzikiego wirusa polio.

Spełnienie obu warunków jest konieczne, ponieważ z jednej strony zaledwie 1% wszystkich zakażeń wirusami polio prowadzi do ostrych porażień wiotkich (ponad 90% to zakażenia bezobjawowe; 4–8% występuje w postaci poronnej, spotykane jest także aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych). Z drugiej strony objawy ostrych porażień wiotkich powodować mogą także inne czynniki zakaźne (wirusy Coxsackie, ECHO) oraz niezakaźne (zespół Guillan-Barre). Notowane są także zachorowania na ostre porażenia wiotkie wywołane wirusem polio pochodzącym ze szczepionki doustnej – nazywamy je zespołem VAPP (ang. vaccine-associated paralytic poliomyelitis) (3,4).

Czynnik etiologiczny

Znane są trzy typy serologiczne wirusa polio oznaczone cyframi arabskimi 1, 2 i 3. Ich budowa antygenu jest na tyle odmienna, że kontakt z jednym typem nie chroni przed zachorowaniem po zetknięciu się z kolejnym typem. Wirusy polio należą do enterowirusów. Wirus ten jest wrażliwy na dezynfekcyjne działa-

nie formaldehydu i środków zawierających chlor, promieniowanie UV, temperaturę powyżej 50°C, wysuszenie, odporny na działanie alkoholu i krezolu oraz na zamrożenie. Wirus może przetrwać w ściekach oraz w wodzie w środowisku zewnętrznym nawet do kilku miesięcy (5).

Szczepionki

Obecnie dostępne są dwie szczepionki przeciwko polio o odmiennym składzie i działaniu: I. OPV; II. IPV.

Ad I. Zawierająca osłabione, ale zdolne do replikacji wirusy – OPV (ang. oral polio vaccine), opracowana przez dr Alberta Sabina w 1961 roku, podawana drogą doustną. W wyniku zastosowania tej szczepionki dochodzi do wytwarzania przeciwciał klas IgM i IgG w surowicy krwi. W przypadku zakażenia chronią one przed przedostaniem się wirusa do układu nerwowego. Kontakt śluzówki jelita z wirusem powoduje także miejscowe wytwarzanie przeciwciał klasy sIgA, co prowadzi do zahamowania replikacji „dzikiego” typu wirusa, w przypadku zakażenia. Miejscowa odporność śluzówkowa prowadzi zatem do szybkiego ograniczenia rozprzestrzeniania się transmisji wirusa polio.

Poza szczepionką zawierającą trzy typy wirusa polio (1, 2 i 3) w użyciu są także doustne preparaty monowalentne mOPV1 (tylko typ 1) oraz mOPV3 (tylko typ 3). Ich działanie jest szybsze – wcześniej powodują powstanie przeciwciał swoistych dla danego typu wirusa. Użyte po raz pierwszy w szczepieniach masowych w 2005 roku doprowadziły do przerwania przenoszenia się polio w Egipcie i niektórych rejonach Indii.

OPV nie musi być podawana przez przeszkolonych pracowników służby zdrowia, nie wymaga użycia jałowego sprzętu. Jest relatywnie tania (obecna cena jednej dawki w programach profilaktyki zdrowotnej w krajach rozwijających się wynosi 8 centów USA).

Przeciwwskazania do stosowania OPV to: niedobory odporności (wrodzone i nabyte), przewlekłe biegunki, zespół złego wchłaniania, ostre schorzenia przebiegające z gorączką, nadwrażliwość na którykolwiek ze składników.

Niekorzystnym zjawiskiem po szczepieniu OPV jest występowanie zespołu VAPP. Jest to ostre porażenie wiotkie u osoby szczepionej lub u osoby nie uodpornionej pozostającej w bliskim kontakcie z chorym. Są to porażenia łagodniejsze niż polio, zwykle odwracalne, przeciętny czas ich trwania wynosi 60 dni. Średnia częstość występowania tego zespołu wynosi 1:2,5 mln dawek szczepionki, przy czym jest on bardziej prawdopodobny u osoby szczepionej po raz pierwszy (1:750 000 dawek). Z kału chorego izolowany jest wirus szczepionkowy. Zespół VAPP jest wynikiem odwrócenia czyli rewersji mutacji wirusa szczepionkowego (atenuacja polega właśnie na mutacjach dzikiego wirusa polio).

Ad II. Szczepionka zawierająca inaktywowane (niezdolne do replikacji) wirusy – IPV (ang. inactivated polio vaccine), opracowana przez dr Jonasa Salka w 1955 roku, podawana we wstrzyknięciu. Zawiera wszystkie trzy serotypy wirusa. W wyniku jej zastosowania dochodzi do powstania przeciwciał w surowicy krwi (klas IgM i IgG) oraz śladowych ilości przeciwciał na powierzchni śluzówki jelita (sIgA). Szczepionka ta chroni osobę szczepioną przed zachorowaniem, ale nie powoduje zahamowania przenoszenia się wirusa od człowieka do człowieka (osoba szczepiona po kontakcie z dzikim wirusem polio nie zachoruje, ale będzie wydalacz go z kałem, wirus bowiem swobodnie replikuje w jej jelitach). Ma to szczególne znaczenie w krajach, gdzie nadal występują przypadki zachorowań na polio.

Podanie IPV nie powoduje występowania zespołu VAPP. Szczepionka ta jest jednak droższa od OPV (sam preparat około pięciokrotnie), wymaga podawania przez przeszkolonych pracowników służby zdrowia oraz stosowania jednorazowego sprzętu do wstrzyknięć i zachowania warunków jałowości (6).

Zakażenie wirusem polio daje odporność na całe życie. Natomiast szczepionki muszą być podawane kilkakrotnie (schemat podstawowy to trzy lub cztery dawki), zaleca się dawki przypominające w 4–6 roku życia.

Program eradykacji polio

Polio przed erą szczepień ochronnych było chorobą występującą na wszystkich kontynentach. W pierwszej połowie dwudziestego wieku obserwowano znamienne wzrost liczby zachorowań; szczególnie duże epidemie notowano w USA i Australii, a w Europie – w Szwecji, Danii i Norwegii. Po wprowadzeniu w latach 60 szczepień ochronnych notowano systematyczne obniżanie się zapadalności na polio na świecie (7). W 1988 roku Światowe Zgromadzenie Zdrowia (World Health Assembly) ogłosiło założenia programu, który miał na celu eradykację (wykorzenie) polio na świecie. Zakładano osiągnięcie tego celu w 2000 roku (8).

Program ten obejmuje następujące działania:

1. Rejestrację wszystkich przypadków ostrych porażenia wiotkich.
2. Wdrożenie poprawnej diagnostyki laboratoryjnej podejrzanych przypadków.
3. Szczepienia ochronne.
4. Powołanie Krajowych Komitetów Certyfikacji Eradykacji Polio.

Osiągnięcie celu było możliwe dzięki objęciu podstawowym cyklem szczepień co najmniej 95% dzieci. Zaleca się, aby na terenach, gdzie osiągnięto eradykację stosować szczepionkę IPV, tak by nie wprowadzać wirusa szczepionkowego do środowiska (10,11). W związku z tymi zaleceniami w polskim kalendarzu szczepień ochronnych w ostatnich latach stopniowo zastępuje się szczepienia OPV przez IPV (12).

Na terenach, gdzie system szczepień ochronnych nie jest wystarczający organizowano akcje określane jako Narodowe Dni Szczepień. Akcje takie są nadal prowadzone w krajach, gdzie stwierdza się rodzimą transmisję wirusa polio oraz tam, gdzie do zachorowań dochodzi w wyniku „importowania” dzikiego szczepu. Akcja Narodowych Dni Szczepień polega na dwukrotnym szczepieniu, w odstępie 4–6 tygodni, wszystkich dzieci do 5 roku życia na wyznaczonym terenie wysokiego ryzyka zachorowania. Zespoły szczepionkowe (zwykle przeszkoleni ochotnicy), wyposażone w torby chłodzące oraz szczegółowe mapy obchodzą okolicę, odwiedzając dom po domu, tak by w szczególności dotrzeć do dzieci nieobjętych rutynowymi szczepieniami. Zaszczepienie jest potwierdzone oznaczeniem paluszka dziecka atramentem, który nie ulega zmyciu przez kilka tygodni (13).

Eradykacja polio na świecie nie została dotychczas osiągnięta, a przyczyn jej niepowodzenia należy upatrywać w następujących zjawiskach (14,15,16):

1. Na każdy przypadek objawowego polio przypada około 100 osób, które uległy bezobjawowemu lub skąpoobjawowemu zakażeniu i które rozprzestrzeniają dalej wirus.
2. Występuje nosicielstwo pochorobowe wirusa (zwykle krótkotrwałe).
3. Notowana jest obecność dzikiego wirusa polio w środowisku (zwłaszcza w ściekach).
4. Stosowanie szczepionki IPV nie eliminuje wirusa ze środowiska (może utrzymywać się swobodna transmisja dzikiego szczepu).
5. Stosowanie szczepionki OPV może powodować wprowadzenie do środowiska atenuowanego szczepionkowego wirusa polio (także w jego neurowirulentnej formie).
6. Rejestracja zachorowań i realizacja programu szczepień ochronnych w krajach, gdzie nadal występuje polio to zadania niezwykle trudne ze względu na warunki społeczne i środowiskowe (trudno dostępne tereny, lokalne wojny, migracje ludności).

Aktualna sytuacja epidemiologiczna

Dzięki wdrażaniu programu eradykacji liczba zachorowań na polio na świecie zmniejszyła się z 350.000 rocznie w 1988 roku do 1906 w 2005 roku. Doszło do całkowitej eradykacji wirusa polio typu 2 (ostatnie zachorowanie w Indiach w 1999 roku) (16).

Eliminacja *poliomyelitis* z określonego terenu ogłaszana jest wówczas, gdy nie stwierdza się na tym terenie zachorowań na *poliomyelitis* wywołanych szczepami dzikiego wirusa polio przez co najmniej 3 lata (przy właściwym zgłaszaniu i kontroli wszystkich ostrych porażań wiotkich).

Eradykacja *poliomyelitis* z Regionu Europejskiego została ogłoszona 21.06.2002 roku.

Nie oznacza to jednak zniknięcia wirusa z terenu Europy, bowiem badania przeprowadzone w latach 2003–2004 na Słowacji ujawniły obecność szczepów polio pochodzących ze szczepionek OPV w ściekach pochodzących z Bratysławy (Słowacja stosuje mieszany schemat szczepień ochronnych OPV+IPV) (18). W Polsce ostatni przypadek zachorowania na polio wywołane dzikim typem wirusa miał miejsce w 1984 roku. Rejestracja ostrych porażań wiotkich ujawniła w Polsce w latach 1998–2000 łącznie 320 przypadków, izolowano od pacjentów 76 szczepów wirusa polio, wszystkie były wirusami szczepionkowymi (szczep Sabina) (5,12,19).

Roczna liczba przypadków *poliomyelitis* na świecie w ostatnich latach ma nieznaczną tendencję wzrostową: w 2003 roku stwierdzono ich 784, w 2004 – 1255, a w 2005 – 1906. Maleje natomiast liczba krajów, w których występują zachorowania endemiczne; obecnie jest ich cztery: Nigeria, Indie, Pakistan i Afganistan. W 2005 roku najwięcej zachorowań stwierdzono w: Nigerii (770), Jemenie (478), Indonezji (302) Somalii (177), Indiach (65), Pakistanie (27). Niektóre z tych krajów (Jemen, Indonezja) nie notowały na swoim terenie zachorowań już od kilku lat; do wybuchu epidemii doszło wskutek importowania wirusa z regionów endemicznych (13).

Podsumowanie

Program eradykacji *poliomyelitis* na świecie jak dotychczas nie zakończył się sukcesem. Doprowadził jednak do znacznego zmniejszenia zarówno liczby przypadków jak i obszarów na których choroba ta występuje. Planowane dalsze kierunki działania to rezygnacja ze szczepień OPV na rzecz schematów uwzględniających tylko IPV w obowiązkowym kalendarzu szczepień ochronnych w regionach, gdzie doszło do eradykacji choroby, oraz stosowanie OPV, w tym szczepionek monowalentnych, w celu przerwania przenoszenia wirusa w ogniskach epidemicznych oraz w ramach Narodowych Dni Szczepień.

Piśmiennictwo

1. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie zasad przeprowadzania szczepień ochronnych przeciwko chorobom zakaźnym w 2005 roku. Dz Urz MZ
2. Poliomyelitis prevention in the United States. MMWR 2000;49:1–22. <http://www.cdc.gov/mmwr/>.
3. Magdzik W. History of *poliomyelitis* infection in the world and in Poland. Przegl Epidemiol 2002;56:19–30.
4. Howard RS. *Poliomyelitis* and the postpolio syndrome. BMJ 2005;330:1319–29.
5. Skrabler S, Gassiloud B, Schwartzbrod L, i in. Survival of infectious Poliovirus-1 in river water compared to the persistence of somatic coliphages, thermotolerant coliforms and Poliovirus-1 genome. Water Res 2004;38:2927–33.
6. Sutter RW, Prevots DR, Cochi SL. Poliovirus vaccines. Progress toward global *poliomyelitis* eradication and changing routine immunization recommendations in the United States. Pediatr Clin North Am 2000;47:287–308.
7. Magdzik W. Program eradykacji *poliomyelitis* – realizacja i perspektywy. Bielsko Biala: α -medica press; 2001; strony od 34 do 55.
8. World Health Organisation. Department of Vaccines and Biologicals. Global Polio Eradication Initiative. Strategic Plan 2001–2005. Geneva, WHO 2000.
9. Dowdle WR, De Gourville E, Kew OM, i in. Polio eradication: the OPV paradox. Rev Med Virol 2003;13:277–91.
10. Plotkin SA. Developed countries should all use inactivated polio vaccine for the prevention of *poliomyelitis*. Med Virol 1997;7:75–81.

11. *Poliomyelitis* prevention in the United States: Introduction of a sequential vaccination schedule of inactivated poliovirus vaccine followed by oral poliovirus vaccine. MMWR 1997;46:1-25. <http://www.cdc.gov/mmwr/>.
12. Rosińska M, Stefanoff P, Jarząbek Z. *Poliomyelitis* eradication in Poland – assessment of the program implementation. Przegl Epidemiol 2004;58:185-96.
13. Global Polio Eradication Initiative. <http://www.polioeradication.org>.
14. Hull HF, Aylward RB. Progress towards global polio eradication. Vaccine 2000;19:4378-84.
15. Hull HF The future of polio eradication. Lancet Infect Dis 2001;1:299-303.
16. Kew OM, Sutter RW, de Gourville EM, i in. Vaccine-derived polioviruses and the endgame strategy for global polio eradication. Annu Rev Microbiol 2005;59:587-635.
17. Yoshida H, Horie H, Matsuura K, i in. Characterisation of vaccine-derived polioviruses isolated from sewage and river water in Japan. Lancet 2000;356:1461-3.
18. Pertinacova J, Bohomova E, Sobotova Z. Isolation of highly divergent vaccine strains of polioviruses in Slovakia. Epidemiol Mikrobiol Immunol 2004;53:22-4.
19. Państwowy Zakład Higieny. Komunikat Komitetu Certyfikacji Wykorzenia *Poliomyelitis* w Polsce. Meldunek 12/B/98.

Elżbieta Ołdak, Artur Sulik, Dorota Rożkiewicz,
Elżbieta Pogorzelska, Małgorzata Pogorzelska

HOSPITALIZACJE DZIECI Z WIRUSOWYM ZAPALENIEM OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH (WZOMR) W BIAŁYMSTOKU W LATACH 2003-2005

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Dzieci Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik: dr hab. med. Elżbieta Ołdak

W pracy przedstawiono analizę częstości, sezonowości oraz przyczyn hospitalizacji dzieci z rozpoznaniem wzomr w latach 2003-2005 w jednym z dwóch dziecięcych oddziałów zakaźnych funkcjonujących na terenie miasta Białegostoku i powiatu białostockiego. Ponadto, zwrócono uwagę na koszty hospitalizacji w okresach epidemicznego wzrostu zachorowań.

Słowa kluczowe: wirusowe zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, hospitalizacje, dzieci
Key words: viral meningitis, hospitalizations, children

Wstęp

Wirusowe zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu w porównaniu do powszechnie występujących wirusowych zakażeń układu oddechowego, pokarmowego czy skóry stanowią zaledwie niewielki odsetek (1). Do zakażenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) dochodzi najczęściej w wyniku załamania się lub niedojrzałości czynnościowej układu immunologicznego osoby wrażliwej, a zwłaszcza dzieci. Stąd wzomr wywoływane są głównie przez czynniki etiologiczne występujące powszechnie w świecie ludzi i zwierząt, takie jak m.in. herpeswirusy, enterowirusy czy wirusy świnki a zachorowania dotyczą głównie dzieci i młodzieży (2,3,4,5). Przebieg kliniczny wzomr jest zazwyczaj łagodny i około 95% chorych ulega całkowitemu wyzdrowieniu (1). Na podstawie wstępnych objawów chorobowych nie można jednak postawić ostatecznego rozpoznania ani zróznicować czynnika etiologicznego – bakteryjnego, wirusowego czy innego. Większość chorych z podejrzeniem zakażenia OUN kierowana jest do specjalistycznych oddziałów celem szczegółowej diagnostyki i leczenia. W Polsce, zgodnie z przepisami ustawy o chorobach zakaźnych i zakażeniach z 6 września 2001 roku, chorzy z rozpoznaniem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub mózgu podlegają obowiązkowej hospitalizacji i zgłoszeniu do odpowiednich stacji sanitarno-epidemiologicznych (6). Liczba hospitalizacji z powodu wzomr o różnej etiologii pośrednio może odzwierciedlać aktualną sytuację epidemiologiczną w danym regionie.

Cel pracy

Celem pracy jest poznanie częstości, sezonowości i kosztów hospitalizacji dzieci z wirusowym zomr ogółem oraz w zależności od czynnika etiologicznego choroby.

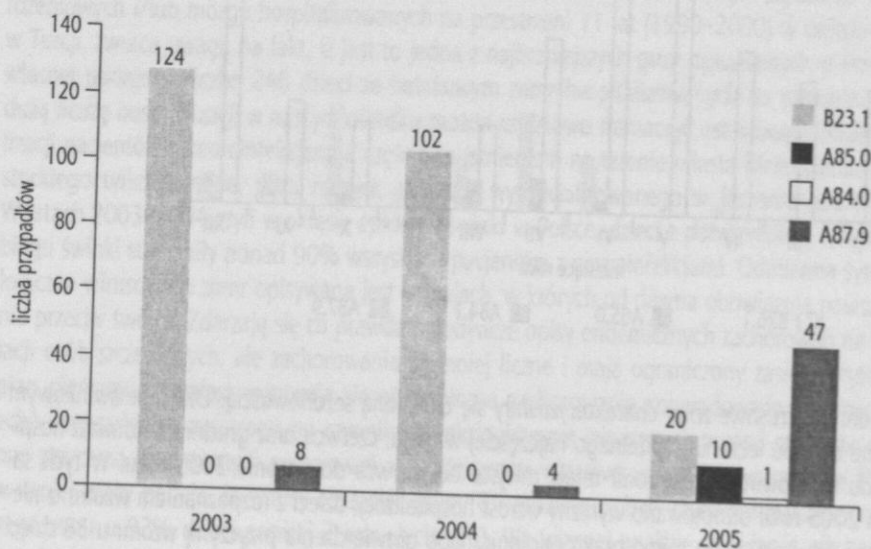
Materiał i metoda

Materiał do badań stanowiła dokumentacja medyczna dzieci hospitalizowanych w latach 2003–2005 w 20-lóżkowej Klinice Obserwacyjno-Zakaźnej Dzieci w Białymstoku. Klinika jest jednym z dwóch dziecięcych oddziałów obserwacyjno-zakaźnych, przyjmujących co drugą dobę dzieci z patologią zakaźną z terenu miasta Białegostoku (ok. 300 tys. mieszkańców) i powiatu białostockiego. Rocznie hospitalizowanych jest około 1000 dzieci. Retrospektywną analizą objęto dane pacjentów z rozpoznaniem przy wypisie: świnkowe zomr (B26.1), enterowirusowe zomr (A85.0), kleszczowe zomr (A84.1) oraz wirusowe zomr o nieustalonej etiologii (A87.9), według międzynarodowej klasyfikacji chorób ICD-10 (7). Analizowano częstość oraz miesięczną i roczną dystrybucję hospitalizacji a także wyliczono udział hospitalizacji z powodu wzomr w ogólnej liczbie hospitalizowanych i w kosztach kliniki.

Wyniki

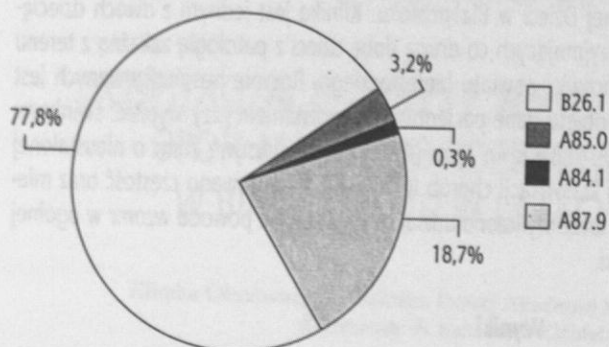
W latach 2003–2005 ogółem hospitalizowano 316 dzieci z wzomr, w tym 132 (41,8%) w roku 2003, 106 (33,5%) w roku 2004 i 78 (24,7%) w roku 2005. Czynniki przyczynowe wzomr w analizowanym okresie oraz ich odsetkowy rozkład przedstawiono na rycinach 1 i 2.

Rycina 1. Etiologia wirusowych zomr u hospitalizowanych dzieci w latach 2003–2005
Figure 1. Viral meningitis etiology in hospitalized children in 2003–2005

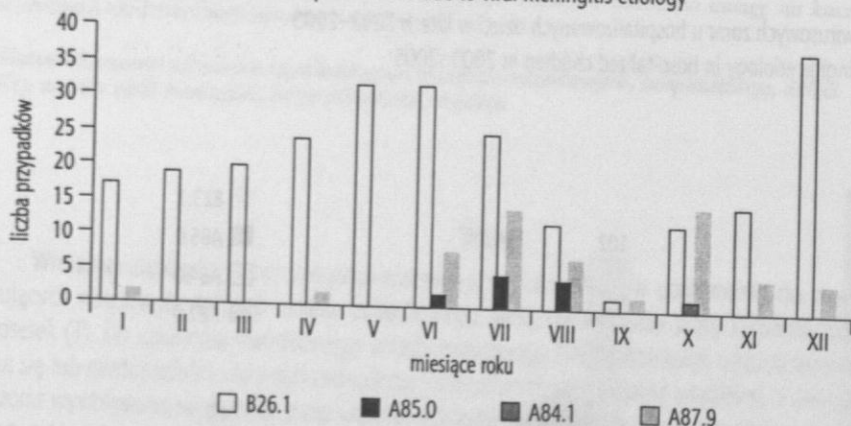


Świnkową etiologię zomr ustalono u 246 (77,8%) dzieci. W stosunku do ogółu wirusowych zomr, świnkowe zomr stanowiło 93,9% w roku 2003, 96,2% w roku 2004 i 25,6% w roku 2005. Kleszczowe zomr rozpoznano w znikomym odsetku (0,3%) czyli u jednego dziecka w październiku 2005 roku. Enterowirusowe zomr, potwierdzone izolacją wirusa echo typ 30 w próbkach płynu mózgowo-rdzeniowego, ustalono u 10 dzieci tj. 3,2% hospitalizowanych. U pozostałych 59 (18,7%) hospitalizowanych postawiono rozpoznanie wirusowego zomr o bliżej nieokreślonej etiologii. Miesięczny rozkład liczby hospitalizowanych z uwzględnieniem rozpoznania etiologicznego zaprezentowano na rycinie 3.

Rycina 2. Roczny rozkład hospitalizacji w zależności od etiologii wirusowego zomr
 Figure 2. Yearly distribution of hospitalizations depending on viral meningitis etiology



Rycina 3. Sezonowa zmienność hospitalizacji w zależności od etiologii wirusowych zomr
 Figure 3. Seasonal variation in hospitalizations due to viral meningitis etiology



Świnkowe i enterowirusowe zomr charakteryzowały się określoną sezonowością. Dzieci ze świnkowym zomr przyjmowane były do leczenia szpitalnego najczęściej w maju, czerwcu oraz grudniu natomiast hospitalizacje z powodu enterowirusowego zomr miały miejsce od czerwca do sierpnia 2005 roku. W tych samych miesiącach 2005 roku odnotowano wyraźny wzrost hospitalizacji dzieci z rozpoznaniem wzomr o nieokreślonej etiologii. Wydaje się, że mimo braku etiologicznego potwierdzenia przyczyną wzomr u 38 dzieci hospitalizowanych w miesiącach letnich i jesiennych 2005 roku były również enterowirusy.

Wskaźnik hospitalizacji z powodu wzomr w analizowanym okresie pozostawał wysoki i wahał się od 14,3 na 100 hospitalizowanych w Klinice Obserwacyjno-zakaźnej Dzieci w roku 2003 do 7,3/100 hospitalizowanych w roku 2005 (tab. I). Koszty hospitalizacji pacjentów z wzomr w stosunku do budżetu jednostki były nieproporcjonalnie wyższe i wynosiły 26% w roku 2004 a 18,8% w roku 2005. Koszty wyliczono na podstawie szacunkowych kosztów podanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ), który wycenił hospitalizację wzomr na 350 punktów natomiast na roczną działalność jednostki zakontraktowano w latach 2004–2005 po 145 000 punktów. W roku 2003 obowiązywał inny sposób rozliczania a mianowicie płacono wg czasu hospitalizacji czyli tzw. hospitalizacji jednodniowych, krótkich i długich.

Tabela 1. Częstość i koszty hospitalizacji dzieci z wirusowym zomr

Table 1. Frequency and costs of viral meningitis associated hospitalizations in children

	2003	2004	2005
A Liczba hospitalizacji ogółem	923	992	1064
B Hospitalizacje z dgn: wzomr	132	106	78
wskaźnik hospitalizacji (B/A x 100)	14,3	10,7	7,3
C Kontrakt z NFZ (punkty)	wg hospitalizacji	145 000	145 000
D Koszt hospitalizacji wzomr (punkty)	wg hospitalizacji	37 700	27 300
% udział wzomr w kosztach (D/C x 100)		26	18,8
E Cena jednostkowa za punkt (PLN)		9,8	9,65
Koszt hospitalizacji w PLN (E x D)		369 460	263 445

Dyskusja

Cykliczny, co 3–5 lat, wzrost zachorowań na świnkę i związany z nim wzrost liczby hospitalizacji opisywany jest we współczesnej literaturze medycznej dość rzadko. Doniesienia pochodzą głównie z krajów, które nie wprowadziły do narodowych programów szczepień obowiązku szczepienia przeciw śwince lub wprowadziły szczepienia stosunkowo niedawno. Do takich krajów zalicza się m.in. Polska, Czechy, Turcja, Litwa (5,8,9,10,11). Kanra i wsp. (11) opisując 135 przypadków świnkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu hospitalizowanych na przestrzeni 11 lat (1990–2000) w uniwersyteckim szpitalu w Turcji, zwraca uwagę na fakt, iż jest to jedna z najliczniejszych grup opisywanych w literaturze. W pracy własnej podajemy liczbę 246 dzieci ze świnkowym zomr hospitalizowanych na przestrzeni trzech lat. Tak dużą liczbę hospitalizacji w naszym ośrodku można częściowo tłumaczyć ustawowym obowiązkiem hospitalizacji pacjentów z neuroinfekcjami a częściowo istnieniem na terenie miasta Białegostoku i powiatu białostockiego tylko jednego, poza naszym, oddziału wyspecjalizowanego w leczeniu neuroinfekcji u dzieci. W latach 2003–2004 czyli w okresie epidemii świnki w Polsce, dzieci z potwierdzoną infekcją OUN w przebiegu świnki stanowiły ponad 90% wszystkich pacjentów z neuroinfekcjami. Odmienna sytuacja epidemiologiczna wirusowych zomr opisywana jest w krajach, w których od dawna obowiązują powszechne szczepienia przeciw śwince. Zdarzają się co prawda pojedyncze opisy endemicznych zachorowań na świnkę w populacji osób szczepionych, ale zachorowania są mniej liczne i mają ograniczony zasięg terytorialny (12). Na plan pierwszy natomiast wysuwają się epidemiczne zachorowania spowodowane enterowirusami. Wirusy echo i coxsackie są najczęstszymi czynnikami etiologicznymi wirusowych zomr i co warto podkreślić są one przyczyną endemicznych zachorowań w każdej grupie wiekowej w tym i noworodkowej (1,3,13,14). Roos w swojej pracy podaje, że wirusy coxsackie grupy B i echowirusy były czynnikiem przyczynowym aseptycznego zomr u 92% dzieci poniżej 2 roku życia (15). We własnej analizie, zakażenie wirusem echo typ 30 potwierdzono zaledwie u 10 pacjentów spośród 48, od których pobrano próbki płynu mózgowo-rdzeniowego i kału celem izolacji wirusa. Wszystkie dzieci bez potwierdzonego czynnika etiologicznego miały kontakt w przedszkolu lub szkole z dziećmi o ustalonej enterowirusowej etiologii zomr. W ośrodku białostockim do chwili obecnej nie ma możliwości powszechnego diagnozowania czynników etiologicznych wirusowych zomr metodami hodowlanymi a zwłaszcza metodami z wykorzystaniem technik biologii molekularnej (PCR). Gwałtowny wzrost hospitalizacji dzieci z powodu aseptycznego zomr w czerwcu i kolejnych miesiącach 2005 roku spowodował zainteresowanie ze strony Wojewódzkiego Inspektoratu Sanitarnego, gdzie dokonano badań próbek płynu mózgowo-rdzeniowego i kału metodą hodowli tkankowej a następnie próbki, w których wykryto antygeny enterowirusów przesłano do dalszej identyfikacji do Państwowego Zakładu

Higieny w Warszawie. Ostateczne rozpoznanie uzyskano po 3 miesiącach u 21% badanych. Verstrepen i wsp. ocenili czułość metody hodowlanej na 57,4%, podczas gdy czułość metody *real-time* RT-PCR wyniosła 72,6% (16). Stellrecht i wsp. wykazali 92% czułość metody RT-PCR w badaniach próbek pobieranych od pacjentów z objawami zakażenia OUN w miesiącach letnich i jesiennych (17). W dobie współczesnej większość ośrodków naukowych stosuje metodę RT-PCR jako metodę diagnostyczną z wyboru do diagnozowania zakażeń enterowirusowych, w tym neuroinfekcji. Zaletą jej stosowania poza wysoką czułością i specyficznością jest krótki czas badania. Potwierdzenie etiologii zakażenia można uzyskać już po 2–4 dobach a to z kolei ma wpływ na skrócenie czasu hospitalizacji chorych i zmniejszenie kosztów. Według wycień Parasaraman i wsp. bezpośredni koszt diagnozowania, hospitalizacji i opieki szpitalnej pacjenta z neuroinfekcją o etiologii enterowirusowej wyniósł w 1996 roku od 450 do 5093\$ amerykańskich (18). Narodowy Fundusz Zdrowia wycenił koszt hospitalizacji chorego z wirusowym zomr na 350 punktów \times 9,8 PLN tj. na 3430 PLN czyli około 1150\$ amerykańskich. Nieznane są koszty związane z wizytami tych chorych u lekarzy pierwszego kontaktu przed skierowaniem do szpitala jak i po wypisaniu ze szpitala. W naszym ośrodku, długi czas oczekiwania na wyniki badań diagnostycznych (metody hodowlane) lub niezajomość czynnika etiologicznego powodowały wydłużenie czasu hospitalizacji, zwiększenie ilości wykonywanych badań np. wskaźników ostrej fazy lub kontrolnych punkcji lędźwiowych co powodowało wzrost poniesionych rzeczywistych kosztów i dyskomfort pacjentów i ich rodzin.

Wnioski

1. W latach 2003–2004 główną przyczyną wirusowych zomr u hospitalizowanych dzieci były wirusy świnki, natomiast w roku 2005 enterowirusy.
2. Szczyt hospitalizacji z powodu świnkowego zomr miał miejsce w maju, czerwcu i grudniu 2003–2004, a z powodu enterowirusowego zomr w lipcu, sierpniu i październiku 2005 roku.
3. Odsetek hospitalizacji z powodu wirusowych zomr w stosunku do ogółu hospitalizowanych w klinice był niższy w porównaniu do odsetka kosztów poniesionych na leczenie tych pacjentów w stosunku do całkowitego budżetu kliniki.

E. Ołdak, A. Sulik, D. Rożkiewicz, E. Pogorzelska, M. Pogorzelska

BURDEN OF HOSPITALIZATION OF CHILDREN WITH VIRAL MENINGITIS IN BIALYSTOK, 2003–2005

Summary

Objective: This study examined the burden of hospitalization of children with viral meningitis in Department of Pediatric Infectious Diseases, Medical University of Bialystok from 2003 to 2005. **Methods:** Data were extracted from Children Teaching Hospital database. A hospitalization with viral meningitis was defined as any discharge with diagnoses of mumps meningitis (B26.1), enteroviral meningitis (A85.0), tick-born encephalitis (A84.1) and viral undifferentiated meningitis (A87.9) due to ICD-10. **Outcome measures** included number of hospitalizations in total and due to different etiology as well as their impact in the budget of the unit. **Results:** 316 hospitalizations with viral meningitis were identified. Of these 246 (77,6%) were diagnosed with mumps etiology, 10 (3,2%) with enteroviral, 1 (0,3%) with tick-born virus and 59 (18,7%) with unknown viral etiology. Most cases of viral meningitis were hospitalized in 2003 – 132 (41,8%). Of these 93,9% were diagnosed with mumps meningitis. In 2005, of 78 hospitalizations associated with viral meningitis 10 (12,8%) were confirmed and further 38 (48,7%) were suspected enteroviral meningitis. The percentages of costs associated with viral meningitis in 2004 and 2005 (26% and 18,8%) were high in comparison to percentage of hospitalizations with viral meningitis (10,7% and 7,3%, respectively).

Piśmiennictwo

1. Lewis H, Gibbon FM Management of viral meningitis and encephalitis. *Curr Pediatrics* 2000;10:110-5.
2. Anderson M. Management of cerebral infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1243-58.
3. Chambon M, Bailly JL, Beguet A, i in. An outbreak due to Echovirus type 30 in a neonatal unit in France in 1997: usefulness of PCR diagnosis. *J Hosp Infect* 1999;43:63-8.
4. Malm G, Forsgren M. Neonatal herpes simplex virus infections: HSV DNA in cerebrospinal fluid and serum. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F24-9.
5. Pogorzelska M, Ołdak ES, Sulik A. Epidemiczne zachorowania na świnkę – nadal aktualny problem w Polsce. *Przegl Epidemiol* 2005;59:841-9.
6. Dziennik Urzędowy 2001.126.1384
7. Międzynarodowa statystyczna klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych – rewizja X; tom I: Kraków: Uniwersyteckie Wydawnictwo Medyczne „Vesalius”; 2000.
8. Kępa L, Oczko-Grzesik B, Stolarz W, i in. Powikłania nagminnego zapalenia ślinianek przyusznych u chorych leczonych w latach 1985–2001 w oddziale chorób zakaźnych w Bytomiu. *Przegl Epidemiol* 2002;56:391-8.
9. Janaszek-Seydlitz W, Bucholc B, Wysokińska T, i in. Stan uodpornienia populacji polskiej przeciw odrze, śwince i różyczce a szczepienia ochronne. *Przegl Epidemiol* 2003;57:281-8.
10. Mrazova M, Smelhausova M, Sestakova Z i in.: The 2001 serological survey in the Czech Republic – mumps. *Cent Eur J Public Health* 2003;11: suppl. S50-3.
11. Kanra G, Isik P, Kara A, i in. Complementary findings in clinical and epidemiological features of mumps and mumps meningoencephalitis in children without mumps vaccination. *Pediatrics Int* 2004;46:663-8.
12. Pugh RN, Akinosi B, Pooransingh S, i in. An outbreak of mumps in the metropolitan area of Walsall, UK. *Int J Infect Dis* 2002;6:283-7.
13. Hsiung GD, Wang JR. Enterovirus infections with special reference to enterovirus 71. *J Microbiol Immunol Infect* 2000;33:1-8.
14. Syriopoulou VP, Hadjichristodoulou Ch, Daikos GL, i in. Clinical and epidemiological aspects of an enterovirus outbreak in neonatal unit. *J Hosp Infect* 2002;51:275-80.
15. Roos KL. Pearls and pitfalls in the management of central nervous system infectious diseases. *Semin Neurol* 1998;18:185-96.
16. Verstrepen WA, Bruynseels P, Mertens AH. Evaluations of a rapid real-time RT-PCR assay for detection of enterovirus RNA in cerebrospinal fluid specimens. *J Clin Virol* 2002;25:S39-43.
17. Stellrecht KA, Harding I, Woron AM, i in. The impact of an enteroviral RT-PCR assay on the diagnosis of aseptic meningitis and patient management. *J Clin Infect* 2002;25:S19-26.
18. Parasuraman TV, Frania K, Romeo J. Enteroviral meningitis. Cost of illness and considerations for the economic evaluation of potential therapies. *Pharmacoeconomics* 2001;19:3-12.

Sławomir A. Pancewicz, Teresa Hermanowska-Szpakowicz, Maciej Kondrusik, Joanna Zajkowska
Sambor Grygorczuk, Renata Świerbińska, Ewa Zielenkiewicz-Madejska¹

POWIKŁANIA KLESZCZOWEGO ZAPALENIA MÓZGU W 15-LETNIEJ OBSERWACJI KLINIKI CHOROÓB ZAKAŹNYCHI NEUROINFEKCJI AMB

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AMB

Kierownik: prof. dr hab. Teresa Hermanowska-Szpakowicz

¹Oddział Obserwacyjno-Zakaźny SPZOZ w Bielsku Podlaskim

Ordynator: lek. med. Anna Topolewska

Poddano analizie przebieg kliniczny kleszczowego zapalenia mózgu u 477 chorych w tym 31,4% kobiet i 68,6% mężczyzn, w wieku od 15 do 76 lat hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AMB w latach 1999-2004. Trwałe objawy uszkodzenia OUN stwierdzono u 10,9% chorych, w tym niedowład i porażenia u 5,66%, u 1,68% uszkodzenie rdzenia kręgowego z paraparezą kończyn dolnych. U 0,63% masywne niedowład kończyn górnych, a u 2,31% pacjentów jedno- lub obustronne porażenie spłotów barkowych. Porażenia nerwów czaszkowych wystąpiły u 2,93% chorych, w tym u 2,73% było to jedno- lub obustronne obwodowe porażenie nerwu twarzewego, a u 0,21% porażenie nerwu trójdzielnego. Uszkodzenie mózdzku wystąpiło u 2,09% chorych. W analizowanej grupie zgonów nie rejestrowano.

Słowa kluczowe: kleszczowe zapalenia mózgu, objawy kliniczne, powikłania.

Key words: tick-borne encephalitis, clinical symptoms, complications

Wstęp

Kleszczowe zapalenie mózgu powodują dwa podtypy wirusów należących do rodziny *Flaviviridae*, rodzaju *Flavivirus*. Podtyp zachodni przenoszony przez kleszcze *Ixodes ricinus* i *Ixodes persulcatus* wywołuje, występujące w północnej, środkowej i zachodniej Europie, kleszczowe zapalenie mózgu, nazywane również wczesnoletnim zapaleniem mózgu lub środkowoeuropejskim zapaleniem mózgu. Natomiast podtyp wschodni wirusa, którego wektorem jest kleszcz *Ixodes persulcatus*, jest przyczyną rosyjskiego wiosenno-letniego zapalenia mózgu występującego w europejskiej i azjatyckiej części Rosji (1,2).

Okres inkubacji europejskiego zapalenia mózgu wynosi od 7 do 30 dni. Do zakażenia dochodzi głównie w wyniku pokucia przez zakażone kleszcze lub też na skutek picia surowego, nie pasteryzowanego mleka zakażonych kóz albo krów (1,2,3,4). Wrażliwość na zakażenie jest powszechna. Choroba nie przenosi się z człowieka na człowieka. Po zakażeniu, wirus rozprzestrzenia się drogami limfatycznymi do komórek reticuloendothelialnych w węzłach chłonnych, gdzie ulega namnożeniu. Następnie drogami limfatycznymi i drogą krwi dostaje do ośrodkowego układu nerwowego. Sugeruje się, że krążące limfocyty odgrywają niezależną rolę w rozprzestrzenianiu się wirusa w organizmie. Pierwszy, ostry okres choroby o niecharakterystycznych objawach koreluje z wiremią, a drugi z obecnością wirusa w ośrodkowym układzie nerwowym, w którym replikacja wirusa powoduje ostry stan zapalny opon i mózgu, objawiający się przekrwieniem, pojawieniem się krwawych wybroczyn, naciekiem zapalnym, martwicą komórek mikrogleju i dysfunkcją

komórek. Zmiany zapalne są zlokalizowane w okolicach okołokomorowych i mózdzku. Zmiany nekrotyczne są podobne do zmian obserwowanych po niedokrwiennym uszkodzeniu mózgu. Uważa się, że indukcja i nadmierna generacja tlenu azotu jest jedną z głównych przyczyn uszkodzenia komórek ośrodkowego układu nerwowego (1,2,5,6).

Przebieg choroby może być łagodny, ale u około 10% chorych ciężki, ujawniający się pod postacią zapalenia mózgu, rdzenia i korzonków nerwowych. Choroba rozpoczyna się nagle objawami grypopodobnymi z towarzyszącymi bólami kostno-stawowymi, mięśniowymi, bólami głowy i niezłym górnych dróg oddechowych. Ten okres trwa od 3 do 6 dni i może zakończyć się całkowitym wyzdrowieniem lub przejściem choroby, po kilkudniowym okresie bezobjawowym, w drugą fazę tzw. neurologiczną. Ponownie pojawia się gorączka sięgająca do 40°C, silne bóle głowy, nudności, wymioty, objawy oponowe oraz bóle mięśni i stawów. W zależności od obrazu klinicznego wyróżnia się postać:

1. oponową, przebiegającą najłagodniej, z objawami typowymi dla limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych;
2. oponowo-mózgową z cechami uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego;
3. najcięższą postacią oponowo-mózgowo-rdzeniową z cechami uszkodzenia rogów przednich rdzenia kręgowego z wiotkim porażeniem kończyn.

Obserwuje się również u części chorych porażenie nerwu twarzewego, porażenie mięśni oka, atonię pęcherza moczowego, a w najcięższych przypadkach porażenie mięśni oddechowych lub zapalenie korzonków nerwowych (1,2,3,4,7,8). Śmiertelność z powodu kleszczowego zapalenia mózgu wynosi do 5%. Według Gustafsona i wsp., Haglunda i wsp., Schmutzharda i wsp. kleszczowe zapalenie mózgu jest jedną z ważniejszych przyczyn śmiertelności w Europie (9,10,11,12).

Leczenie kzm jest objawowe, stosuje się leki zmniejszające ciśnienie wewnątrzczaszkowe, leki przeciwzapalne i przeciwbólowe, a w ciężkich przypadkach także kortykosterydy. Najważniejszym więc jest zapobieganie chorobie poprzez stosowanie szczepień uodparniających.

W celu lepszego scharakteryzowania epidemiologii i cech klinicznych kleszczowego zapalenia mózgu na terenie województwa podlaskiego przeanalizowaliśmy dane zawarte w dokumentacji medycznej pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku w latach 1993–2004.

Materiał i metody

Badaniami objęto 477 chorych hospitalizowanych w latach 1993–2004 w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku. Rozpoznanie kleszczowego zapalenia mózgu ustalono na podstawie danych z wywiadu epidemiologicznego, objawów klinicznych i badań laboratoryjnych w tym przede wszystkim płynu mózgowo-rdzeniowego oraz badań serologicznych: wykrycia w surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowych przeciwciał przeciwko wirusowi kleszczowego zapalenia mózgu w klasie IgM i IgG metodą ELISA, przy użyciu zestawu firmy Instytut Virion/Serion GmbH (Austria).

Wyniki

Jak przedstawia Tabela I w latach 1993–2004 hospitalizowano 477 chorych w tym 150 (31,4%) kobiet i 327 (68,6%) mężczyzn w wieku od 15 do 76 lat ($\bar{x} = 46,3$ lat). Chorzy w wieku od 15 do 20 lat stanowili 7,75% natomiast powyżej 60 roku życia 14,88% hospitalizowanych. Najliczniejsza grupa chorych objęta pacjentów w wieku od 31 do 50 roku życia (44,02%), a więc osoby o najwyższej aktywności zawodowej (Tabela I).

Tabela I. Wiek i płeć 477 chorych z kleszczowym zapaleniem mózgu hospitalizowanych w latach 1993–2004
 Table I. Age and sex of 477 patients with tick-borne encephalitis (tbe) hospitalized in 1993–2004

Rok	Kobiety		Mężczyźni		Wiek w latach							Razem	%
	n	%	n	%	<20	21–30	31–40	41–50	51–60	>60			
1993	24	51,1	23	48,9	1	5	15	9	14	3	47	9,85	
1994	13	34,2%	25	65,8	4	5	5	13	5	6	38	7,97	
1995	12	24,5	37	75,5	4	7	9	15	8	6	49	10,27	
1996	16	35,6	29	64,4	4	6	10	13	7	5	45	9,43	
1997	13	26,0	37	74,0	5	12	10	7	7	9	50	10,48	
1998	19	40,4	28	59,6	8	7	14	5	8	5	47	9,85	
1999	3	27,3	8	72,7		4	1	3	2	1	11	2,31	
2000	9	15,0	11	55,0	1	6	5	4	1	3	20	4,19	
2001	11	22,9	37	77,1	2	6	9	16	4	11	48	10,06	
2002	8	26,7	22	73,3	1	6	4	6	6	7	30	6,28	
2003	14	29,2	34	70,8	4	6	7	14	10	7	48	10,06	
2004	8	18,2	36	81,8	3	10	9	7	7	8	44	9,22	
Razem	150	31,4	327	68,6	37	80	98	112	79	71	477	100	
%	31,4		68,6		7,75	16,77	20,54	23,48	16,56	14,88		100	

Wśród analizowanych chorych niewielką liczbę zachorowań (1,46%) zanotowano już w miesiącach zimowych: w styczniu – 1,04% (trzech chorych w 1996 i dwóch w 1997 roku) oraz lutym – 0,41% (1 chory w 1996 i 2004 roku). Pojedyncze zachorowania (1,46%) wystąpiły również w miesiącu marcu: dwóch chorych w 1993 roku i po jednym chorym w 1994, 1995, 1998, 2001 roku. Większość zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu notowano w miesiącach letnich od maja do października. Szczyt zachorowań wystąpił w miesiącach lipcu (25,99%) i sierpniu (24,1%), natomiast w miesiącach jesiennych notowano już zdecydowanie mniejszą liczbę chorych: wrzesień 13,41% i październik 14,25%. Nie rejestrowano zachorowań w miesiącu grudniu (Tabela II).

Jak przedstawiono w tabeli III spośród 477 chorych na kleszczowe zapalenie mózgu 101 (21,17%) pacjentów wykonywało zawód zaliczany do grupy zwiększonego ryzyka tj. 75 (15,7%) chorych było rolnikami, 16 (3,4%) pracowało w lesie m.in. jako drwale, pilarze a 10 chorych (2,1%) było leśniczymi. Zwraca szczególną uwagę, iż aż 186 (38,99%) pacjentów nie pracowało zawodowo: byli to bezrobotni – 60 (12,58%), gospodynie domowe – 14 (2,93%) oraz emeryci/renciści – 112 (23,5%) (Tabela III).

Objawy podmiotowe zgłaszane przez chorych oraz częstość występowania poszczególnych objawów oponowych przedstawiono w tabeli IV. Wszyscy chorzy zgłaszali bóle głowy. Temperatura ciała wynosiła od 37,0°C do 40,0°C, jedynie u 5,35% pacjentów przebieg kleszczowego zapalenia mózgu był bezgorączkowy. W chwili przyjęcia do Kliniki sztywność karku stwierdzano u 90,6% chorych, natomiast objaw Kerniga u 78,88%, a objaw Brudzkiego u 76,33% (Tabela IV). Zaburzenia świadomości miały różne nasilenie od stanu spowolnienia psychoruchowego do utraty przytomności.

Tabela II. Analiza sezonowości zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu wśród 477 chorych hospitalizowanych w latach 1993–2004

Table II. Seasonal distribution of the 477 tbe cases in the years 1993–2004

Sezonowość zachorowań w miesiącach												
Rok	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
1993	0	0	2 4,3%	0	1 2,1%	9 19,1%	19 40,4%	12 25,5%	4 8,5%	0	0	0
1994	0	0	1 2,6%	0	2 5,3%	3 7,9%	6 15,8%	7 18,4%	9 23,7%	8 21,1%	2 5,3%	0
1995	0	0	1 2,04%	2 4,08%	4 8,16%	2 4,08%	10 20,4%	16 32,65%	5 10,2%	7 14,28%	2 2,04%	0
1996	3 6,7%	1 2,2%	0	1 2,2%	1 2,2%	1 2,2%	15 33,3%	6 13,3%	7 15,6%	4 8,9%	6 13,3%	0
1997	2 4,0%	0	1 2,0	0	5 10,0%	6 12,0%	8 16,0%	8 16,0%	10 20,0%	8 16,0%	2 4,0%	0
1998	0	0	1 2,1%	1 2,1%	1 2,1%	2 4,3%	15 31,9%	14 29,8%	8 17,0%	5 10,6%	0	0
1999	0	0	0	0	1 9,1%	1 9,1%	3 27,3%	0	4 36,4%	0	2 18,2%	0
2000	0	0	0	0	2 10,0%	2 10,0%	4 20,0%	7 35,0%	2 10,0%	3 15,0%	0	0
2001	0	0	1 2,1%	0	1 2,1%	4 8,3%	13 27,1%	10 20,8%	6 12,5%	11 22,9%	2 4,2%	0
2002	0	0	0	0	6 20,0%	0	13 43,3%	6 20,0%	2 6,7%	3 10,0%	0	0
2003	0	0	0	0	4 8,3%	5 10,4%	9 18,8%	13 27,1%	3 6,3%	14 29,2%	0	0
2004	0	1 2,3%	0	2 4,7%	5 11,36%	1 2,3%	9 20,9%	16 37,2%	4 9,3%	5 11,6%	1 2,3%	0
Razem	5	2	7	6	33	36	124	115	64	68	17	0
%	1,04%	0,41%	1,46%	1,25%	6,91%	7,54%	25,99%	24,1%	13,41%	14,25%	3,56%	0

Tabela III. Zawód 477 chorych na kleszczowe zapalenie mózgu hospitalizowanych w latach 1999–2004

Table III. Occupation of 477 patients with the hospitalized in the years 1999–2004

	Pracownik umysłowy	Pracownik służby zdrowia	Rolnik	Pracownik fizyczny leśnictwa	Leśnik	Emeryt rencista	Uczeń student	Nie pracuje	Pracownik fizyczny	Razem
n	75	12	75	16	10	112	46	74	57	477
%	15,7	2,5	15,7	3,4	2,1	23,5	9,64	15,51	12,15	100

Trwałe, utrzymujące się jeszcze po ustąpieniu zmian zapalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym, objawy uszkodzenia układu nerwowego obserwowano u 52 (10,9%) chorych. Niedowłady i porażenia wystąpiły u 27 (5,66%) chorych: u 3 (0,63%) chorych stwierdzono niedowład połowiczny, u 2 (0,42%) niedowład 4-kończynowy, u 8 (1,68%) uszkodzenie rdzenia kręgowego z paraparezą kończyn dolnych, u 3 (0,63%) masywne niedowłady kończyn górnych, a u 11 (2,31%) pacjentów jedno- lub obustronne porażenie splotów barkowych. Porażenia nerwów czaszkowych wystąpiły u 14 (2,93%) chorych z tym, u 13 (2,73%) było to jedno- lub obustronne obwodowe porażenie nerwu twarzowego, a u 1 (0,21%) pacjenta porażenie nerwu trójdzielnego. Uszkodzenie mózdzku wystąpiło u 10 (2,09%) chorych i objawiało się niewyraźną, skandowana mową, drżeniami kończyn, dodatnią próbą Romberga i zaburzeniami chodu (Tabela IV).

Tabela IV. Częstość zgłaszanych skarg i analiza wyników badania przedmiotowego oraz nieprawidłowości neurologicznych u 477 chorych z kleszczowym zapalenie mózgu

Table IV. The frequency of typical complaints, abnormalities in physical examination and neurologic abnormalities in the group of 477 patients with tbe

Objawy	Liczba chorych	Procent chorych
Bóle głowy	472	99,3
Gorączka do 40 ^o C	454	95,2
Nudności	373	78,5
Zawroty głowy	399	84,0
Wymioty	175	36,8
Objawy oponowe		
sztywność karku	432	90,6
objaw Kerniga	335	70,2
objaw Brudziewskiego	222	46,5
Objawy uszkodzenia układu nerwowego:	52	10,9
niedowłady połowiczne	3	0,63
niedowład 4-kończynowy	2	0,42
objawy uszkodzenia mózdzku	10	2,09
uszkodzenie rdzenia i parapareza kończyn dolnych	8	1,68
uszkodzenie n. udowego	1	0,21
masywne niedowłady kończyn górnych	3	0,63
uszkodzenie splotu barkowego	11	2,31
jednostronne	8	1,68
obustronne	3	0,63
porażenie nerwu twarzowego	13	2,73
porażenie n. trójdzielnego	1	0,21

W zależności od obecności i charakteru zaburzeń neurologicznych ustalono rozpoznanie: kleszczowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u 140 (29,35%) chorych w tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u 127 (26,6%) i przewlekające się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u 13 (2,7%), a zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych 311 (65,2%) w tym ostre u 276 (57,9%) i przedłużające się u 35 (7,3%), zapalenie mózgu u 18 (3,8%) oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, mózgu i rdzenia kręgowego u 6 (1,3%), a u 2 (0,4%) zapalenie mózgu, opon mózgowo-rdzeniowych i korzeni nerwowych (Tabela V).

Tabela V. Ustalona postać kliniczna kleszczowego zapalenia mózgu u 477 chorych hospitalizowanych w latach 1999–2004

Table V. Clinical forms of tbe in the group of 477 patients hospitalizes in the years 1999–2004

Rok	Meningitis	Encephalomeningitis	Encephalomeningitis prolongata	Encephalomeningo-myelitis	Encephalitis	Meningitis prolongata	Encephalo-meningoradiculitis	Razem
1993	7 14,9%	36 76,6%	4 8,5%	0	0	0	0	47 100,0%
1994	16 42,1%	14 36,8%	4 10,5%	1 2,6%	0	3 7,9%	0	38 100,0%
1995	10 20,4%	18 36,7%	7 14,3%	1 2,0%	11 22,4%	1 2,0%	1 2,0%	49 100,0%
1996	8 17,8%	25 55,6%	5 11,1%	0	3 6,7%	4 8,9%	0	45 100,0%
1997	11 22,0%	29 58,0%	7	1 2,0%	2 4,0%	0	0	50 100,0%
1998	10 21,3%	33 70,2%	1 2,1%	1 2,1%	0	2 4,3%	0	47 100,0%
1999	0	11 100,0%	0	0	0	0	0	11 100,0%
2000	4 20,0%	14 70,0%	1 5,0%	0	1 5,0%	0	0	20 100,0%
2001	15 31,3%	30 62,5%	2 4,2%	0	0	1 2,1%	0	48 100,0%
2002	12 40,0%	14 46,7%	3 10,0%	1 3,3%	0	0	0	30 100,0%
2003	14 29,2%	31 64,6%	0	1 2,1%	0	1 2,1%	1 2,1%	48 100,0%
2004	20 45,5%	21 47,7%	1 2,3%	0	1 2,3%	1 2,3%	0	44 100,0%
Razem	127	276	35	6	18	13	2	477
%	26,6%	57,9%	7,3%	1,3%	3,8%	2,7%	0,4%	100,0%

Wartości OB oznaczone po 1 godzinie wynosiły średnio $\bar{x} = 31,7$ i wahały się od 2 do 170 mm/h, natomiast średnia liczba krwinek białych w 1 mm^3 krwi żyłnej w badaniu 1 wykonywanym w chwili hospitalizacji wynosiła $9627/\text{mm}^3$ i wahała się od 1600 do 20.900. Zwraca uwagę, iż u niewielkiego odsetka chorych rejestrowano podwyższone aktywności aminotransferaz: asparagianianowej (maksymalna wartość 419 U/L) i alaninowej (maksymalna wartość 388 U/L) oraz podwyższonego stężenia bilirubiny, co świadczy o uszkodzeniu wątroby w przebiegu kleszczowego zapaleniu mózgu.

Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego u wszystkich chorych wykazało zmiany o charakterze zapalnym, płyn mózgowo-rdzeniowy był wodojasny, wypływał pod wzmożonym ciśnieniem, cytoza w badaniu 1 wahała się od 10 do 821 komórek w 1 mm^3 ($\bar{x} = 106,7$), a stężenie białka od 15,4 do 206 mg/dl ($\bar{x} = 69,4$).

Natomiast w badaniu 2, wykonywanym po 3 tygodniach leczenia, pleocytoza uległa obniżeniu do $\bar{x} = 75,48$ komórek w 1 mm^3 a stężenie białka do $\bar{x} = 59,8$ mg/dl. Jedynie u chorych z przedłużającym się zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wartości cytozy i stężenia białka znacznie przekraczały wartości prawidłowe (Tabela VI).

Tabela VI. Wyniki wybranych badań laboratoryjnych u 477 chorych z kleszczowym zapaleniem mózgu

Table VI. Results of laboratory tests in the group of 477 patients with the

	OB		Leukocytoza		Stężenie bilirubiny		Aktywność AspaT U/L		Aktywność ALAT U/L		Płyn mózgowo-rdzeniowy			
											Cytoza/mm ³		Stężenie białka w mg/dl	
	min-max	x	min-max	x		x	min-max	x	min-max	x	min-max	x	min-max	x
Badanie 1	2-170	31,7 ±22,9	1600-20.900	9,627 ±5527	0,3-2,8	0,7 ±0,45	7,0-419,0	24,8 ±25,7	12,0-215,0	26,98 ±215,0	10-821	106,7 ±112,3	15,4-206	69,4 ±26,8
Badanie 2	1-100,0	20,1 ±17,3	2000-18600	7670 ±2500	0,1-5,1	1,5 ±0,9	4,0-114,0	26,41 ±15,6	12,0-388	36,6 ±45,2	11-100	75,48 ±19,13	14,7-197	59,8 ±26,9

W analizowanej grupie chorych nie notowano zgonów.

Dyskusja

Kleszczowe zapalenie mózgu, stanowi nadal poważny problem epidemiologiczny i zdrowotny w wielu państwach europejskich, a szczególnie w Europie Środkowej. Zakażenie wirusem kzm następuje głównie w wyniku pokucia przez zakażone kleszcze. Badania epidemiologiczne wielu autorów wskazują na duże zagrożenie zakażeniem osób mieszkających na terenach endemicznego występowania kzm (3,7,10,12,13). Wskaźnik występowania przeciwciał przeciwko kzm u osób zamieszkujących te obszary jest wysoki i wg. Gustafsona i Schmutzhatd i wsp. wynosi od 12 do 83% badanych (10,12). Gustafson i wsp. badając 903 osoby zamieszkujące na terenach endemicznych w Szwecji wykazali, że do 6% osób z badanej populacji podawano w wywiadzie przechorowanie kzm, a przeciwciała przeciwko wirusowi kzm stwierdzali w surowicy krwi od 4 do 22% nie szczepionych mieszkańców tych obszarów (9,10). Gustafson wykazał, że częstość występowania przeciwciał zależy od czasu zamieszkiwania na terenie endemicznym. W pierwszym roku badań serokonwersję przeciwciał przeciwko wirusowi kzm stwierdził u 1,2% badanych, a w drugim roku u 2,4% mieszkańców. Nie obserwował natomiast obecności przeciwciał przeciwko wirusowi kzm u zdrowych dawców krwi mieszkających na terenach, na których nie stwierdzano zachorowań na kzm (9). W Niemczech, Kaiser w analizie 656 pacjentów z lat 1994-1998 wykazał przeciwciała przeciwko kzm u 9% mieszkańców z obszaru endemicznego (13).

W Polsce w latach 1970-1993 zarejestrowano 816 przypadków kzm. Zapadalność w poszczególnych latach wahała się od 0,01 do 0,6/100.000. W roku 1993 nastąpił gwałtowny wzrost zachorowań, rozpoznano w kraju 240 przypadków, przy czym 83% zachorowań pochodziło z 4 województw o najwyższej zapadalności (od 2,7 do 15,9/100.000) tj. z województwa białostockiego - 111, suwalskiego - 49, olsztyńskiego - 21 i ostrołęckiego - 18 (14). Takie terytorialne rozmieszczenie zachorowań nadal się utrzymuje.

W 1998 r. w Polsce zarejestrowano 208 zachorowań na kzm, co stanowiło 36% wszystkich rozpoznanych wirusowych zapaleń mózgu (15). Najwięcej chorych, bo aż 75% (155) pochodziło z dwóch województw: białostockiego – 101 i suwalskiego – 54. Są to województwa o najwyższej zapadalności: białostockie 14,4 a suwalskie – 11,0/100.000 (stan przed reformy administracyjnej) (15).

Grupę szczególnie narażoną na zachorowanie stanowią pracownicy leśnictwa i rolnicy. W badaniach zwraca uwagę, iż wśród hospitalizowanych chorych przeważali mężczyźni (68,6%) oraz osoby wykonujące zawody zaliczane do grupy zwiększonego ryzyka, tj. rolnicy (15,7%), pracownicy zatrudnieni przy pracach w lesie (2,1%): drwale, pilarze, szkółkarze oraz 10 (2,1%) leśniczych. Należy jednak w tym miejscu podkreślić, iż jedynie jeden leśnik zachorował na kleszczowe zapalenie mózgu w 2003 roku a pozostałych 9 chorowało w latach 1993–1997. Spadek ten należy wiązać z wprowadzonymi w 1995 roku obowiązkowymi szczepieniami w tej grupie zawodowej.

Badania zespołu Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku prowadzone w ostatnich latach wskazują na zmiany w epidemiologii kzm wśród mieszkańców północno-wschodniej Polski. Jeżyna i wsp. w 1984 r. obserwowali, że spośród 215 chorych na kzm aż 40 (18,6%) było pracownikami leśnictwa (3). Pancewicz i wsp. analizując zachorowania kzm w 1993 r. na tym samym obszarze wykazali, że pacjenci zawodowo związani z lasem stanowili 8,1% chorych, a Hermanowska-Szpakowicz i wsp. w 1997 r. rejestrowali, że spośród 199 chorych tylko 6% stanowili pracownicy leśnictwa (16,17). Natomiast w badaniach pochodzących z 2002 r. nie notowano już zachorowań wśród pracowników nadleśnictw z terenu województwa podlaskiego (18). Tę zmianę w epidemiologii choroby można wiązać z szerokim prowadzeniem szczepień od 1993 roku wśród pracowników nadleśnictw z terenu północno-wschodniej Polski.

Zwraca uwagę, iż aż 38,99% osób chorujących na kleszczowe zapalenie mózgu stanowiły osoby niepracujące zawodowo: bezrobotni, gospodynie domowe oraz emeryci/renciści. Być może związane jest to ze zmianą warunków ekonomicznych mieszkańców naszego regionu i zbieraniem runa leśnego w celach zarobkowych.

Kzm, chociaż w większości przypadków przebiega łagodnie to jednak obarczone jest ryzykiem wystąpienia poważnych powikłań. Ciężkość przebiegu choroby i ryzyko wystąpienia trwałych powikłań wg Haglunda wzrasta wraz z wiekiem chorych (11). Haglund i wsp., Holmgren i wsp. obserwowali trwałe porażenia u od 2% do 11% ozdrowieńców, u od 7% do 14% trwałe uszkodzenie słuchu i u 24% dysfunkcję mózdzku (8,11). Jeżyna i wsp. uszkodzenia neurologiczne rejestrowali w okresie od 1 roku do 5 lat po przechorowaniu kzm u 25,2% ozdrowieńców w wieku od 11 do 49 lat. Najczęściej były to: porażenie n. VII, zespoły mózdkowe i uszkodzenie spłotu barkowego (3). Wśród poważnych powikłań kzm, często jednak uchodzących uwadze lekarza praktyka, są zaburzenia sfery psychicznej. Hermanowska-Szpakowicz i wsp. wykazali, że przechorowanie kzm pozostawia często poważne zaburzenia w zakresie sfery psychicznej chorych, przede wszystkim z kręgu depresyjnego, a ponadto usposabia do wystąpienia otępienia, co poważnie pogarsza zawodowe i społeczne funkcjonowanie ozdrowieńców (19).

W aktualnych badaniach jedynie u 26,6% chorych rozpoznano najłagodniej przebiegającą postać kleszczowego zapalenia mózgu tj. zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych natomiast u pozostałych chorych obserwowano cięższy przebieg kliniczny choroby rozpoznając u 276 (57,9%) zapalenie mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych (*encephalomeningitis*), u 18 (3,8%) zapalenie mózgu (*encephalitis*) oraz u 6 (1,3%) zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, mózgu i rdzenia kręgowego i 2 (0,4%) zapalenie mózgu, opon mózgowo-rdzeniowych i korzeni nerwowych. Również znamiennym jest, iż chociaż jedynie u 10,9% chorych rejestrowano powikłania pochorobowe, to jednak ich trwałe i ciężki charakter powinien budzić niepokój i sugerować konieczność zintensyfikowania działań profilaktycznych w postaci oświaty zdrowotnej, a szczególnie zwiększenie masowości szczepień profilaktycznych przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu.

W obecnych badaniach trwałe, utrzymujące się jeszcze po ustąpieniu zmian zapalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym, niedowłady i porażenia wystąpiły u 52 (10,9%) chorych: u 3 (0,63%) chorych stwierdzono niedowład połowiczny, u 2 (0,42%) niedowład 4-kończynowy, u 8 (1,68%) uszkodzenie rdzenia kręgowego z paraparezą kończyn dolnych, u 3 (0,63%) masywne niedowłady kończyn górnych, a u 11 (2,31%) pacjentów jedno- lub obustronne porażenie spłotów barkowych. Porażenia nerwów czaszkowych wystąpiły u 14 (2,93%) chorych z tym, iż u 13 (2,73%) było to jedno- lub obustronne obwodowe porażenie nerwu twarzewego, a u 1 (0,21%) pacjenta porażenie nerwu trójdzielnego. Uszkodzenie mózdzku objawiające się niewyraźną, skandowaną mową, drżeniami kończyn, dodatnią próbą Romberga i zaburzeniami chodu wystąpiło u 10 (2,09%) chorych.

Przedstawione dane z badań własnych oraz z literatury jednoznacznie wskazują, że kleszczowe zapalenie mózgu jest chorobą poważną, mogącą powodować trwałe, poważne powikłania, wymagającą działań zapobiegawczych, szczególnie na terenach jej endemicznego występowania. Europejska Grupa Doradczą (EAG) dla rozszerzonego programu szczepień WHO odnotowała rosnące znaczenie kzm w Regionie Europejskim jako publicznego problemu zdrowotnego we wczesnych latach 90-tych i zaleciła, aby kraje, w których występuje ono endemicznie, podjęły wysiłki w celu zwiększenia zainteresowania tą chorobą społeczeństwa i służby zdrowia. Jednocześnie każdy kraj powinien zidentyfikować obszary o wysokim ryzyku i określić zalecenia dotyczące selektywnego użycia szczepionki przeciw kzm (20).

S.A. Pancewicz, T. Hermanowska-Szpakowicz, M. Kondrusik,
J. Zajkowska, S. Grygorczuk, R. Świerbińska, E. Zielenkiewicz-Madejska

COMPLICATIONS OF TICK-BORNE ENCEPHALITIS IN 15-YEAR LONG EXPERIENCE OF THE DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES AND NEUROINFECTIONS

Summary

The clinical features of tick-borne encephalitis (tbe) were analyzed in the group of 477 patients hospitalized in the Department of the Infectious Disease and Neuroinfections of the Medical Academy in Białystok. The group included 31,4% women and 68,6% men, aged from 15 to 76 years. Persistent neurological sequelae were noted in 10,9% of patients: paresis or plegia in 5,66%, spinal dysfunction with lower limbs paraparesis in 1,68%, significant paresis of upper extremities in 0,63%, brachial plexus paresis in 2,31%. Cranial nerves involvement was present in 2,93%, including uni- or bilateral facial nerve palsy in 2,73% and trigeminal nerve involvement in 0,21%. Cerebellar dysfunction was present in 2,09% of patients. No fatal cases of the occurred.

Piśmiennictwo

1. Granström M. Tick-borne zoonoses in Europe. *Clin Microbiol Infect* 1997;3:156-68.
2. Dumpis U, Crook D, Oksi J. Tick-borne encephalitis. *Clin Infect Dis* 1999;28:882-90.
3. Jeżyna Cz, Zajac W, Ciesielski T, i in. Epidemiologiczne i kliniczne badania nad zakażeniami wywołanymi przez kleszczyki w województwie północno-wschodnim. *Zbl Bakt Hyg i Abt Orig B* 1984;178:510-21.
4. Jeżyna Cz, Węglińska T, Nawrocka E, i in. Epidemia mleczna kleszczowego zapalenia mózgu w województwie olsztyńskim. *Przegl Epidemiol* 1976;4:479-89.
5. Zinoviev AS, Konew VP, Kvetkova EA, i in. Morphogenesis of tick-borne encephalitis in the light of new data of the virus replication. *Ark Patol* 1996;6:25-8.

6. Kreil TR, Eibl MM. Nitric oxide and viral replication: NO antiviral activity against at flavivirus in vitro and evidence for contribution to pathogenesis in experimental infection in vivo. *Virology* 1996;219:304-6.
7. Hermanowska-Szpakowicz T. (red) Kleszczowe zapalenie mózgu. Białystok;1996.
8. Holmgren B, Forsgren M. Epidemiology of tick-borne encephalitis in Sweden 1956-1989: a study of 1116 cases. *Scand J Infect Dis* 1990;22:287-95.
9. Gustafson R. Epidemiological studies of Lyme borreliosis nad tick-borne encephalitis. *Scand J Infect Dis* 1994; 92(suppl):61-3.
10. Gustafson R, Svenungsson B, Gardulf A, i in. Prevalence of tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis in a defined Swedish population. *Scand J Infect Dis* 1990;22:297-306.
11. Haglund M, Forsgren M, Lindh G, i in. A 10-year follow-up of tick-borne encephalitis in the Stockholm area and a review of the literature. Need for vaccination strategy. *Scand J Infect Dis* 1996;28:217-24.
12. Schmutzhard E, Stanek G, Pleschette M, i in. Infections following tick-bites. Tick-borne encephalitis and Lyme borreliosis - a prospective epidemiological study from Tyrol. *Infection* 1988;16:269-72.
13. Kaiser R. The clinical and epidemiological profile of tick-borne encephalitis in southern Germany 1994-98. A prospective study of 656 patients. *Brain* 1999;122:2067-78.
14. Żabicka J. Epidemiologia kleszczowego zapalenia mózgu (KZM) w Polsce. W: Neuroinfekcje. Konferencja Naukowa; Białystok 17.06.1994. Białystok;1994,10.
15. Żabicka J, Zieliński A. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenia mózgu w 1998 roku. *Przegl Epidemiol* 2000;54:74-84.
16. Pancewicz SA, Hermanowska-Szpakowicz T, Biedzińska T. Analiza epidemiologiczna kleszczowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (KZM) w 1993 roku na terenie województwa białostockiego. *Przegl Epidemiol* 1994;48:467-73.
17. Hermanowska-Szpakowicz T, Pancewicz SA, Kondrusik M, i in. Select aspects of Tick-borne Encephalitis in North-Eastern Poland. *Acta Med Lituanica* 1997;1:22-5.
18. Grygorczuk S, Mierzyńska D, Zdrodowska A, i in. Tick-borne encephalitis in North-eastern Poland in 1997-2001: A Retrospective Study. *Scand J Infect Dis* 2002;34:904-9.
19. Hermanowska-Szpakowicz T, Pancewicz S, Szulc A, i in. Zaburzenia psychiczne w następstwie kleszczowego zapalenia mózgu (KZM). *Psychiatria Polska* 1997;31:223-30.
20. Gałązka A, Magdzik W. Sprawozdanie z XV spotkania Europejskiej Grupy Doradczej (European Advisory Group) dla rozszerzonego programu szczepień (EPI) WHO, Warszawa 9-10 listopada 1998. *Przegl Epidemiol* 1998; 52:517-9.

Sławomir A. Pancewicz, Elżbieta Skrzydlewska¹, Teresa Hermanowska-Szpakowicz, Marek Makiela¹
Maciej Kondrusik, Joanna Zajkowska, Sambor Grygorczuk, Renata Świerżbińska

PARAMETRY OBRONY ANTYOKSYDACYJNEJ W SUROWICY KRWI A WIEK PRACOWNIKÓW LEŚNICTWA ZAKAŻONYCH KRĘTKIEM *BORRELIA BURGENDORFERI* – BEZOBJAWOWYCH NOSICIELI PRZECIWCIAŁ – DONIESIENIE WSTĘPNE

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AMB
Kierownik: prof. zw. dr hab. T. Hermanowska-Szpakowicz

¹Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej AMB
Kierownik: prof. dr hab. E. Skrzydlewska

U 117 leśników w surowicy krwi oznaczono aktywność dysmutazy nadadtlenkowej (SOD), peroksydazy glutationowej (GSH-Px) i stężenie grup sulfhydrylowych -SH. Stwierdzono, że aktywność SOD i GSH-Px w surowicy krwi osób posiadających przeciwciała przeciwko *B. burgdorferi* nie różniła się statystycznie od ich aktywności w grupie kontrolnej. Najniższe stężenie grup -SH, różniące się znamienne w porównaniu z grupą osób zdrowych, stwierdzono u osób posiadających w surowicy krwi przeciwciała w klasie IgM przeciwko *B. burgdorferi*. Nie wykazano korelacji pomiędzy aktywnością SOD i GSH-Px oraz stężeniem grup -SH a wiekiem badanych osób.

Słowa kluczowe: borelioza z Lyme, *Borrelia burgdorferi*, dysmutaza nadadtlenkowa, reduktaza glutationowa, grupy sulfhydrylowe.

Key words: Lyme borreliosis, *Borrelia burgdorferi*, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, sulfhydryl compounds

Borelioza z Lyme (krętkowica kleszczowa, Lyme disease, Lyme borreliosis), wywołana przez krętek *Borrelia burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzeli*, *B. valaisiana* określane jako *Borrelia burgdorferi sensu lato*, jest przewlekłą, wieloukładową chorobą odzwierzęcą, przenoszoną przez kleszcze z rodzaju *Ixodes*. Może ona powodować wielosystemowe uszkodzenia dotyczące różnych narządów i układów. Najczęściej rozpoznawanymi postaciami boreliozy z Lyme są: rumień wędrujący, zapalenie stawów oraz neuroborelioza (1,2). Patogeneza boreliozy z Lyme jest wieloczynnikowa a ciężkość przebiegu choroby zależy od ilości krętków w zaatakowanych narządach oraz zjadliwości krętka. Na przebieg choroby wpływają między innymi zróżnicowana wrażliwość organizmu na zakażenie, różna zdolność do eliminacji bakterii przez mechanizmy obronne gospodarza jak również wpływ odpowiedzi immunologicznej na rozwój procesów patologicznych (1,2). Nieliczne prace wskazują na udział reaktywnych form tlenu i reaktywnych form azotu w rozwoju choroby z Lyme (3,4).

Celem pracy była ocena, w zależności od wieku, parametrów obrony antyoksydacyjnej w surowicy krwi pracowników nadleśnictwa z przebytych w przeszłości, a w chwili badania niewykazujących żadnych objawów chorobowych, zakażeniem krętkiem *B. burgdorferi*.

Materiał i metody

Badaniami objęto 117 pracowników nadleśnictw północno-wschodniej Polski. U 39 ze 117 badanych pracowników nadleśnictw w wieku od 18 do 63 lat ($\bar{x} = 40,97$) nie stwierdzono w surowicy krwi obecności przeciwciał przeciw *B. burgdorferi*. Osoby serologicznie ujemne wyodrębniono jako grupę kontrolną (grupa 1). W grupie 78 osób (grupa 2), w wieku od 18 do 63 ($\bar{x} = 43,07$) lat, stwierdzono w surowicy krwi obecność przeciwciał przeciw *B. burgdorferi*. Wśród nich u 13 stwierdzono obecność przeciwciał IgM, u 42 obecność przeciwciał IgG i u 23 osób przeciwciała IgM i IgG. Przeciwciała przeciwko *B. burgdorferi* w klasie IgM i IgG w surowicy krwi wykrywano stosując test immunoenzymatyczny ELISA, przy użyciu zestawu Borrelia recombinant IgM i IgG, firmy Biomedica (Austria). W chwili badania żadna z osób nie wykazywała objawów zakażenia krętkiem *Borrelia burgdorferi*, ani objawów klinicznych późnego stadium boreliozy, jak również nie przyjmowała żadnych leków. Aktywność w surowicy krwi: dysmutazy ponadtlenkowej (Cu/Zn-SOD EC.1.15.1.1) oznaczano metodą kolorymetryczną wg Misra i Fridovich w modyfikacji Sykes'a (5,6), peroksydazy glutationowej (GSH-Px EC. 1.15.1.1) metodą kolorymetryczną wg Paglia i Valentine (7) a stężenia grup sulfhydrylowych (-SH) metodą Ellmana (8). Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej z użyciem pakietu statystycznego Statistica 6,0 PL 9. W obliczeniach przyjęto poziom istotności $p < 0,05$ jako znamienne statystycznie. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Biotycznej Akademii Medycznej w Białymstoku.

Wyniki

W grupie kontrolnej (grupa 1) aktywność SOD wynosiła od 1,87 do 8,36 U/ml ($\bar{x} = 5,0$ u/l), aktywność GSH-Px od 156,67 do 267,97 U/L ($\bar{x} = 216,47$) a stężenie grup -SH od 58,7 do 971,5 ($\bar{x} = 209,06$) nmol/ml. Nie wykazano korelacji pomiędzy wartościami badanych parametrów obrony antyoksydacyjnej a wiekiem badanych osób (Tabela 1).

Aktywność SOD w grupie 78 pracowników posiadających w surowicy krwi obecność przeciwciał przeciw *B. burgdorferi* była nieistotnie niższa niż w grupie 1 i wynosiła od 0,0 do 8,69 U/ml ($\bar{x} = 4,79$). Wśród 13 osób, u których stwierdzono w surowicy krwi obecność przeciwciał w klasie IgM jej aktywność ($\bar{x} = 4,67$ U/ml) nie różniła się istotnie w porównaniu z grupą kontrolną ($\bar{x} = 5,0$ U/ml). Także w grupie 42 osób posiadających w surowicy krwi przeciwciała IgG ($\bar{x} = 4,77$ u/ml) i w grupie 23 osób posiadających zarówno przeciwciała w klasie IgM i IgG ($\bar{x} = 4,53$ u/ml) była niższa niż jej aktywność w grupie kontrolnej jednak bez cech istotności statystycznej. W grupie 78 osób z przeciwciałami przeciw *B. burgdorferi* nie wykazano korelacji pomiędzy aktywnością SOD a wiekiem badanych ($p = 0,957$) (Tabela 1).

Aktywność GSH-Px w grupie 78 osób mających w surowicy krwi przeciwciała przeciw *B. burgdorferi* było nieznamienne niższe w porównaniu z grupą osób zdrowych i wynosiło od 130,34 do 283,4 ($\bar{x} = 209,43$) U/L. Najniższą aktywność GSH-Px stwierdzono w grupie 13 osób posiadających w surowicy krwi przeciwciała w klasie IgM ($\bar{x} = 189,36$ u/L). W tej grupie badanych jej aktywności była znamienne niższe ($p = 0,007$) Natomiast aktywność GS-Px w grupie 42 osób posiadających w surowicy krwi przeciwciała IgG ($\bar{x} = 208,16$ U/L) oraz 23 osób przeciwciała IgM i IgG ($\bar{x} = 210,57$ u/L) było nieznamienne niższe w porównaniu z grupą kontrolną. Nie wykazano zależności pomiędzy aktywności GSH-Px a wiekiem badanych osób ($p = 0,464$) (Tabela 1).

Tabela I. Zachowanie się parametrów obrony antyoksydacyjnej w surowicy krwi badanych osób i analiza korelacji pomiędzy wartościami parametrów antyoksydacyjnych a wiekiem badanych
 Table I. Changes of serum antioxidant defense parameters of examined patients. The analysis of correlations between antioxidant parameters and patients' age

	Wiek age		Aktywność activity SOD U/L		Aktywność activity GSH-Px U/L		Stężenie grup -SH SH-group concentration nmol/ml		Grupa 1 vs Grupa 2 Group 1 vs.group2		Wiek vs parametry obrony antyoksydacyjnej. Age vs. antioxidants		
	min- max	\bar{x}	Min -max	\bar{x}	min- max	\bar{x}	SD	min- max	\bar{x}	SD	SOD p=	GSH-Px p=	-SH p=
	Grupa 1 n = 39												
IgM(-)	18-56	40,97	1,87 - 8,36	5,0	156,7 - 267,9	216,5	24,59	58,7 - 971,5	209,1	140,59			
IgG(-)													0,707
	Grupa 2 n = 78												
IgM	18-63	43,07	10,11										
n=13				4,67	1,83	189,36	25,6		203,8	90,05	0,641	0,007*	0,682
IgG				4,77	2,03	208,16	35,02		205,28	71,93	0,784	0,472	0,310
n=42				4,53	2,14	210,57	35,98		207,95	66,48	0,326	0,438	0,246
IgM+G				4,79	1,9	209,43	31,79		206,94	100,47	0,494	0,144	0,230
n=23			0,0 - 8,69		130,3 - 283,43			43,0 - 971,5					
Razem n = 78													0,464
													0,957
													0,403
													0,883

* istotność statystyczna p < 0,05

* statistic significance p < 0,05

obniżenie stężenia witamin
decrease of vitamins concentration

\bar{x} średnia wartość
x mean value

SD odchylenie standardowe
SD standard deviation

Stężenie grup -SH w grupie 78 osób, u których stwierdzono w surowicy krwi obecność przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi*, wynosiło od 43,0 do 971,5 ($\bar{x} = 206,941$) nmol/ml i nie różniło się istotnie od ich stężenia wykazanego w grupie kontrolnej ($\bar{x} = 209,06$ nmol/ml). Najniższe stężenie grup -SH wykazano w grupie 13 osób posiadających w surowicy krwi przeciwciała w klasie IgM ($\bar{x} = 203,8$ nmol/ml), jednak bez cech istotności statystycznej w stosunku do grupy kontrolnej. Również stężenia -SH w grupie 42 osób posiadających przeciwciała w klasie IgG ($\bar{x} = 205,28$ nmol/ml) i u 23 osób przeciwciała IgM+IgG ($\bar{x} = 207,95$ nmol/ml) nie różniło się znacząco w porównaniu z grupą kontrolną. Nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem w surowicy krwi grup -SH a wiekiem badanych osób (Tabela 1).

Dyskusja

Reaktywne formy tlenu (RFT) występują w warunkach fizjologicznych w komórkach i tkankach w małych, ale oznaczalnych stężeniach. Ich ilość zależy od równowagi pomiędzy produkcją RFT a ich usuwaniem przez różne enzymy i substancje nie enzymatyczne wykazujące właściwości antyoksydacyjne (9). Obrona antyoksydacyjna składa się z wielu składników ułożonych w kilka poziomów. Pierwszą linią obrony są metale przejściowe (ferrytyna, transferyna, ceruloplasmina, melatonina) zapobiegające powstawaniu RFT. Drugą linię obrony stanowią antyoksydanty niskocząsteczkowe (α -tokoferol, β -karoten, witamina C, glutation), i enzymy antyoksydacyjne (dysmutaza nadtlenkowa-SOD, peroksydaza glutationowa-GSH-Px, katalaza-CAT) powodujące inaktywację RFT. Trzecią linią obrony są systemy naprawcze cząsteczek uszkodzonych przez RFT. Także inne związki o względnie niskiej aktywności antyoksydacyjnej, ale występujące w dużych stężeniach charakteryzują się znaczącą aktywnością antyoksydacyjną. Należą do nich aminokwasy, peptydy i białka (9).

Brak równowagi pomiędzy generacją RFT a zdolnościami antyoksydacyjnymi organizmu określanej jest jako stres oksydacyjny. Konsekwencją tego jest m.in. peroksydacja lipidów błonowych, oksydacyjne modyfikacje białek i DNA. Proces peroksydacji lipidów mający charakter reakcji łańcuchowej jest przyczyną zmian we właściwościach fizykochemicznych błon biologicznych. Prowadzi to do zaburzeń transportu przez błony, aktywności łańcucha oddechowego, jak również przewodzenia sygnałów. W przebiegu stresu oksydacyjnego dochodzi również do zmiany struktury i funkcji enzymów, czynników transkrypcyjnych, białek cytoszkieletu komórki oraz utleniania głównie zasad DNA (9,10,11).

Uważa się, że stres oksydacyjny odgrywa istotną rolę w procesie starzenia się organizmów jak również w patogenezie wielu chorób. Już przed prawie pięćdziesięciu laty Harman sformułował hipotezę, że starzenie się jest spowodowane gromadzeniem się RFT, powodujących oksydacyjne uszkodzenie różnych biologicznych cząsteczek w komórkach. Sugerował, że głównym celem ataku RFT są mitochondria i uszkodzenie ich funkcji leży u podstaw starzenia się ludzi (10,12). W 1989 r. Linnane i wsp. stwierdzają, że gromadzenie się somatycznych mutacji w mitochondrialnym mtDNA jest jednym z głównych czynników starzenia się. Tak zwana „mitochondrialna teoria” starzenia się zakłada, że wzrost generacji RFT i akumulacja mutacji mtDNA w mitochondrium komórek postmitotycznych są głównymi czynnikami starzenia się (13).

RTF odgrywają ważną rolę w regulowaniu wielu funkcji komórek spełniając funkcję drugorzędowego sygnału w specyficznej aktywacji czynników transkrypcyjnych NF- κ B i AP-1 (9,14). Jednak nadmierna ich produkcja jest szkodliwa dla komórek. Aktywność enzymów antyoksydacyjnych (MnSOD, Cu/Zn-SOD, GSH-Px, CAT) i stężenie drobnocząsteczkowych antyoksydantów we krwi i tkankach ulegają zmianie w procesie starzenia się. Zależna od wieku akumulacja RFT, które mogą unikać działania komórkowych mechanizmów obronnych, prowadzi w konsekwencji do uszkodzenia funkcji komórek (14). Martin Cheves i wsp. wykazali zwiększoną generację RTF w grupie wieku powyżej 40 lat. Natomiast w grupach do 40 roku życia nie wykazali istotnej korelacji pomiędzy generacją RTF a wiekiem badanych (11). Phillips i wsp. badali u 102 zdrowych ochotników w wieku od 9 do 89 lat i wykazali, wzrost parametrów stresu oksydacyjnego w grupach

poniżej 20 roku życia i powyżej 40 roku życia w porównaniu z badanymi w wieku od 20 do 40 lat. Autorzy uważają, że zaskakujący wzrost parametrów stresu oksydacyjnego u osób poniżej 20 roku jest prawdopodobnie normalną fizjologiczną odpowiedzią u młodzieży (15). Gaeta i wsp. badali aktywność SOD w erytrocytach i GSH-Px w pełnej krwi 45 zdrowych dzieci w wieku od 0 do 14 lat. Autorzy nie znajdowali statystycznych różnic w aktywności tych enzymów w zależności od wieku i płci badanych dzieci (16).

Natomiast u chorych z zależnym od wieku zmętnieniem rogówki, Nowak i wsp. wykazali w surowicy wzrost produktów peroksydacji lipidów mierzonych jako MDA (aldehid dimalonowy) powodujący adaptacyjny wzrost krwi aktywności enzymów antyoksydacyjnych: SOD, CAT, GSH-Px i ceruloplazminy (17). Bae i wsp. badali zależną od wieku aktywność SOD i GSH-Px oraz antyoksydantów: stężenie aldehidu dimalonowego (MDA) i alfa-tokoferolu w surowicy krwi 97 chorych z reumatoidalnym zapaleniem stawów. Wykazali znamienne niższe aktywności SOD i GSH-Px oraz stężenie antyoksydantów w badanej grupie w stosunku do grupy kontrolnej (18). Molinie i wsp. badali w surowicy krwi 688 osób w wieku od 59 do 71 lat, stężenie substancji antyoksydacyjnych: selenu, karotenoidów i alfa-tokoferolu oraz produktów peroksydacji lipidów mierzonych jako TBARS wykazując istotny wpływ przeciwutleniaczy na funkcjonowanie płuc u osób w starszym wieku (19).

W wykonanych badaniach nie wykazano znamienych różnic pomiędzy aktywnością enzymów antyoksydacyjnych SOD i GSH-Px oraz stężenia grup -SH w surowicy krwi osób zdrowych i osób wykazujących obecność w surowicy krwi przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi*. Nie wykazano również korelacji pomiędzy badanymi parametrami antyoksydacyjnymi a wiekiem analizowanych osób, zarówno w populacji zdrowych jak i populacji osób zakażonych krętkiem *B. burgdorferi*, u których nie stwierdzano żadnych objawów czynnej choroby z Lyme.

W poprzednich badaniach własnych u chorych z *erythema migrans* – wczesnej postaci boreliozy z Lyme – przed rozpoczęciem leczenia amoksyliną obserwowano w surowicy krwi obniżenie aktywności SOD i GSH-Px i jej dalsze obniżanie się mimo całkowitego cofnięcia się zmian skórnych. Również znamienne wyższe stężenie MDA w surowicy krwi przed leczeniem, mimo obniżenia się, nadal było (3-krotnie) wyższe w porównaniu do osób zdrowych. Stężenie grup -SH przed leczeniem wynosiło 76,71% wartości uzyskanych w grupie kontrolnej, po antybiotykoterapii uległo podwyższeniu, nie osiągając jednak wartości wykazanej w grupie kontrolnej (4). Natomiast u chorych z neuroboreliozą stwierdzono w surowicy krwi istotny wzrost aktywności SOD (15,9-krotny), GSH-Px (7,6-krotny) w porównaniu z grupą kontrolną. Aktywność tych enzymów po zakończonym leczeniu i ustąpieniu objawów klinicznych nadal jednak pozostawała wielokrotnie wyższa w porównaniu z grupą osób zdrowych: SOD 8,9-krotnie a GSH-Px 2,7-krotnie. Również w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z neuroboreliozą obserwowano wielokrotny wzrost aktywności SOD (2,78-krotny), GSH-Px (9,7-krotny), obniżający się po antybiotykoterapii. Jednak mimo ustąpienia zmian chorobowych aktywność tych enzymów nadal znacznie istotnie przewyższała wartości uzyskane w grupie kontrolnej (3). Uzyskane wyniki własne wskazują, że stres oksydacyjny może mieć istotny wpływ na przebieg boreliozy z Lyme.

W innej pracy analizowano zachowanie się stężenia witamin A, E oraz C w surowicy krwi osób posiadających przeciwciała przeciwko *Borrelia burgdorferi* a nie wykazujących żadnych objawów zakażenia krętkiem ani objawów klinicznych późnego stadium boreliozy. Wykazano, znamienne niższe stężenie witaminy A oraz E w surowicy krwi osób posiadających przeciwciała przeciw *B. burgdorferi*. Najniższe stężenie tych witamin wykazano u osób posiadających przeciwciała w klasie IgM. Wyniki te wskazują na zaburzenie nie enzymatycznej obrony antyoksydacyjnej u osób zakażonych krętkiem *B. burgdorferi* i sugerują, iż obniżenie stężenia tych witamin może mieć wpływ na rozwój choroby z Lyme (20).

Wnioski

1. Aktywność enzymów antyoksydacyjnych SOD i GSH-Px w surowicy krwi pracowników nadleśnictwa, niewykazujących żadnych objawów boreliozy z Lyme, a posiadających w surowicy krwi przeciwciała przeciwko *B. burgdorferi* nie różniła się statystycznie od ich aktywności w grupie kontrolnej.
2. Stężenie w surowicy krwi grup sulfhydrylowych (-SH) u osób z przebytych w przeszłości zakażeniem *B. burgdorferi*, nie różniła się statystycznie od ich stężenia w surowicy krwi osób zdrowych.
3. Najniższe stężenie grup -SH, różniące się znamienne w porównaniu z grupą osób zdrowych, stwierdzono u osób posiadających w surowicy krwi przeciwciała w klasie IgM przeciwko *B. burgdorferi*.
4. Nie wykazano korelacji pomiędzy aktywnością SOD i GSH-Px oraz stężeniem grup -SH a wiekiem badanych osób.

S.A. Pancewicz, E. Skrzydlewska, T. Hermanowska-Szpakowicz, M. Makieła,
M. Kondrusik, J. Zajkowska, S. Grygorczuk, R. Świerzińska

THE EVALUATION OF ANTIOXYDATIVE DEFENCE PARAMETERS IN SERUM AND AGE OF PATIENTS SHOWING ANTIBODIES ANTI-BORRELIA BURGDORFERI PRESENCE – NON-SYMPTOMATIC CARRIERS

Summary

To evaluate in serum antioxidative defence parameters - SOD EC.1.15.1.1 (superoxide dismutase), GSH-Px EC.1.15.1.1 (glutathine peroxidase), -SH (sulphhydryl groups) among patients previously diagnosed with borreliosis presently showing antibodies against *Borrelia burgdorferi* presence.

The antioxidative defence parameters were evaluated in 117 sera of patients with previously diagnosed borreliosis aged $x = 43,07$. Control group consisted of 39 persons aged $x = 40,97$ with no detectable anti-*Borrelia burgdorferi* antibodies in serum. Serologic diagnosis was performed with use of ELISA kit - *Borrelia* rekombinat IgM, IgG (Biomedica, Austria). Serum activity of antioxidative defence parameters - SOD EC.1.15.1.1 (superoxide dismutase), GSH-Px EC.1.15.1.1 (glutathine peroxidase), -SH (sulphhydryl groups) were detected in all patients from both groups. Obtained results were statistically analysed.

There was showed no significant difference in serum activity of SOD and GSH-Px in group of former borreliosis patients and control group. Also serum -SH concentration did not differ significantly between both examined groups of patients. No correlation between SOD and GSH-Px serum activity as well as -SH concentration was detected.

Piśmiennictwo

1. Wang G, van Dam AP, Schwartz I, i in. Molecular typing of *Borrelia burgdorferi sensu lato*: taxonomic, epidemiological, and clinical implications. Clin Microbiol Rev 1999;12:633-53.
2. Sigal LH. Lyme disease: A review of aspects of its immunology and immunopathogenesis. Ann Rev Immunol 1997;15:63-92.
3. Pancewicz SA, Skrzydlewska E, Hermanowska-Szpakowicz T, i in. Ocena potencjału oksydoredukcyjnego u chorych z neuroboreliozą. Przegl Epidemiol 2002;56:425-33.
4. Pancewicz SA, Skrzydlewska E, Hermanowska-Szpakowicz T, i in. Role of reactive oxygen species (ROS) in patients with erythema migrans, an early manifestation of Lyme borreliosis. Med Sci Monit 2001;7:1230-35.
5. Misra HP, Fridovich I. The role of superoxide anion in the autooxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. J Biol Chem 1972;247:3170-5.

6. Sykes JA, McCormac FX, O'Brien TJ. Preliminary study of the superoxide dismutase content of some human tumours. *Cancer Res* 1978;38:2759-62.
7. Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterization of erythrocyte glutathione peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967;70:158-69.
8. Ellman GL. SH groups determination in biological fluids. *Anal Biochem* 1970;46:237-4
9. Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. New York, NY Oxford University Press 1999.
10. Harman D. Aging: Theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956;11:298-300
11. Martins Chaves M, Prates Rodrigues AL, i in. Correlation between NADPH oxidase and protein kinase C in the ROS production by human granulocytes related to age. *Gerontology* 2002;48:354-9.
12. Harman D. The aging process. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78:7124-28.
13. Linnane AW, Marzuki S, Ozawa T, i in. Mitochondrial DNA mutation in differentiated cells. *Arch Gerontol Geroatr* 1991;12: 99-117.
14. Wie YH, Lee HCh. Oxidative stress, mitochondrial DNA mutation, and impairment of antioxidant enzymes in aging. *Exp Biol Med* 2002;227:671-82.
15. Phillips M, Cataneo RN, Greenberg J, i in. Increased oxidative stress in younger as well as in older humans. *Clin Chim Acta* 2003;328:83-6.
16. Gaeta LM, Tozzi G, Pastore A, i in. Determination of superoxide dismutase and glutathione peroxidase activities in blood of healthy pediatric subjects. *Clin Chim Acta* 2002;322:117-20
17. Nowak M, Swietochowska E, Wielkoszynski T, i in. Changes in blood antioxidants and several lipid peroxidation products in women with age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:281-6.
18. Bae SC, Kim SJ, Sung MK. Inadequate antioxidant nutrient intake and altered plasma antioxidant status of rheumatoid arthritis patients. *J Am Coll Nutr.* 2003;22:311-5.
19. Molinie F, Favier A, Kauffmann F, i in. Effects of lipid peroxidation and antioxidant status on peak flow in a population aged 59-71 years: the EVA study. *Respir Med.* 2003;97:939-46.
20. Pancewicz SA., Skrzydlewska E, Hermanowska-Szpakowicz T, i in. Stężenie witamin A, E oraz C w surowicy krwi osób posiadających przeciwciała przeciwko *B.burgdorferi*- bez objawów zakażenia- doniesienie wstępne. *Przegł Epidemiol* 2005;59:35-41.

Małgorzata Pietruczuk¹, Adam Pietruczuk¹, Sławomir Pancewicz², Joanna Zajkowska²,
Renata Świerzbńska², Teresa Hermanowska-Szapakowicz²

CZĄSTECZKI ADHEZJI MIĘDZYKOMÓRKOWEJ sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3 ORAZ IFN γ W NEUROBORELIOZIE I KLESZCZOWYM ZAPALENIU MÓZGU

¹Oddział Internistyczno-Kardiologiczny SP ZOZ w Sokółce
Ordynator: lek. med. Jerzy Sudnik

²Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik: prof. zw. dr hab. Teresa Hermanowska-Szapakowicz

W surowicy i płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z kleszczowym zapaleniem mózgu oraz z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu boreliozy z Lyme wykazano podwyższone stężenia rozpuszczalnych postaci cząsteczek adhezyjnych sICAM-1, sICAM-2 i sICAM-3 oraz interferonu gamma.

Słowa kluczowe: cząsteczki adhezji międzykomórkowej, neuroborelioza, kleszczowe zapalenie mózgu
Key words: intercellular adhesion molecules, neuroborreliosis, tick-borne encephalitis

Wstęp

Zarówno krętek *Borrelia burgdorferi* (*B. burgdorferi*) jak i wirus KZM po wnikięciu do organizmu człowieka aktywują szereg mechanizmów odpowiedzi immunologicznej, włącznie ze wzrostem produkcji oraz sekrecji cytokin prozapalnych. Wcześniejsze badania potwierdziły udział interleukiny 1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, czynnika martwicy nowotworów alfa (TNF α) i interferonu gamma (IFN γ) w patogenezie choroby z Lyme (1,2). Stwierdzono również wzrost produkcji i uwalniania cytokin prozapalnych tj. IFN γ , IL-3, IL-5, IL-8 oraz TNF α w przebiegu KZM (3,4). Cytokiny te prowadzą do wzrostu ekspresji cząsteczek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonna naczyniowego oraz komórek układu immunologicznego, sprzyjając w ten sposób napływowi komórek zapalnych do obszarów objętych procesem zapalnym (5,6).

W ostatnich latach coraz większe znaczenie w patogenezie wielu chorób przypisuje się nie tylko cytokinom, ale również cząsteczkom adhezji międzykomórkowej co znajduje odzwierciedlenie w licznych doniesieniach naukowych. Wcześniejsze badania potwierdziły udział ICAM-1 w patogenezie licznych chorób o podłożu rozrostowym (chłoniak, czerniak złośliwy), autoimmunologicznym (cukrzyca t.1 i t.2, reumatoidalne zapalenie stawów, autoimmunologiczne choroby tarczycy) oraz chorób infekcyjnych o różnej etiologii w tym również w patogenezie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii zarówno wirusowej, jak i bakteryjnej (7). Funkcja ICAM-2 i ICAM-3 była dotychczas przedmiotem jedynie nielicznych badań sugerujących ich udział w procesie rozrostowym (ICAM-2) oraz apoptozie (ICAM-3). Ich rola w patogenezie chorób o podłożu infekcyjnym, w tym również neuroinfekcji, nie była dotychczas przedmiotem badań (8).

Stężenie rozpuszczalnych postaci cząsteczek adhezji międzykomórkowej podlega takiej samej regulacji co form związanych z błoną komórkową, rośnie więc w przebiegu procesów zapalnych w sposób wprost proporcjonalny do wzrostu ekspresji form powierzchniowych. W odróżnieniu jednak od form błonowych

wzrost ten nie jest jedynie wzrostem miejscowym, lecz podwyższone ich stężenie można stwierdzić w różnych łożyskach naczyniowych oraz w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) (9).

Celem niniejszej pracy było prześledzenie zmienności stężeń rozpuszczalnych postaci cząsteczek adhezyjnych (sICAM-1, sICAM-2 oraz sICAM-3), jak również cytokiny prozapalnej – IFN γ w surowicy i PMR pacjentów z KZM oraz neuroboreliozą przebiegającymi pod postacią zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Oceniano również wpływ stosowanego leczenia na dynamikę stężeń badanych parametrów, zarówno w surowicy, jak i w PMR oraz ewentualną korelację pomiędzy nimi. Celem było również wykazanie ewentualnych różnic w zakresie oznaczanych parametrów pomiędzy dwiema badanymi jednostkami chorobowymi o odmiennej etiologii.

Materiał i metody

W badaniach udział wzięło 40 chorych hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku, u których na podstawie wywiadu epidemiologicznego, badania fizykalnego oraz badań laboratoryjnych, potwierdzonych testami serologicznymi wykrywającymi obecność swoistych przeciwciał ustalono rozpoznanie KZM lub neuroboreliozy, w obu przypadkach przebiegających pod postacią zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Diagnostyka serologiczna KZM opierała się na wykrywaniu swoistych przeciwciał przeciwko wirusowi kleszczowego zapalenia mózgu metodą immunoenzymatyczną ELISA przy użyciu zestawów firmy Virion/Serion (Niemcy): TBE Virus IgG-Kit, TBE Virus IgM-Kit.

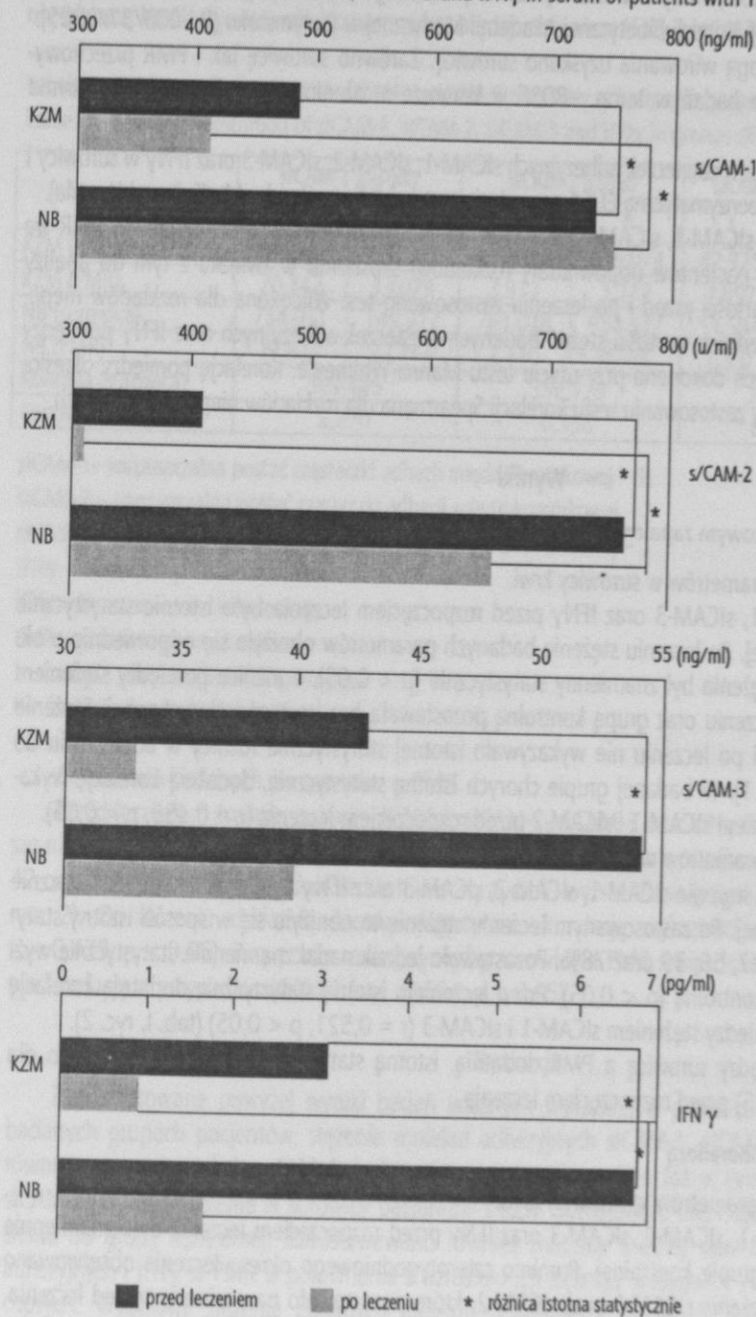
Zastosowane testy serologiczne w przypadku diagnostyki neuroboreliozy polegały na wykrywaniu swoistych przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* metodą immunoenzymatyczną ELISA przy użyciu następujących zestawów firmy Biomedica (Austria): Borrelia IgM recombinant oraz Borrelia IgG recombinant. W przypadku wyników dodatnich oraz wątpliwych wykonywano test potwierdzający metodą Western blot.

W zależności od rozpoznanej jednostki chorobowej chorych podzielono na dwie grupy:

1. Grupa chorych z kleszczowym zapaleniem mózgu obejmująca 20 chorych (8 kobiet i 12 mężczyzn) w wieku od 16 do 72 lat (średnia wieku 42,6 lat). Pacjenci ci byli leczeni objawowo przy zastosowaniu leków przeciwgorączkowych, przeciwobrzękowych, NLPZ oraz leków przeciwdrgawkowych przez okres co najmniej 4 tygodni.
2. Grupa chorych z neuroboreliozą obejmująca 20 pacjentów (10 kobiet i 10 mężczyzn) w wieku od 22 do 70 lat (średnia wieku 45,1 lat). W zależności od ciężkości przebiegu procesu zapalnego chorzy ci byli leczeni cefotaksymem lub ceftriaksonem podawanymi dożylnie w dawce dobowej 2,0 lub 4,0 g przez okres co najmniej 4 tygodni. Równocześnie z antybiotykoterapią stosowano leki objawowe, m.in. przeciwo gorączkowe oraz przeciwdrgawkowe.

Grupę kontrolną w przypadku oznaczeń w surowicy krwi stanowiło 10 klinicznie zdrowych honorowych dawców krwi obu płci w przedziale wiekowym od 20 do 52 lat (średnia wieku 38 lat). W przypadku oznaczeń badanych parametrów w PMR grupę kontrolną stanowiło 10 osób obu płci w wieku od 26 do 57 lat (średnia wieku 34 lata) kierowanych do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku z podejrzeniem zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, u których na podstawie wywiadu klinicznego, badania fizykalnego i badań laboratoryjnych z analizą płynu mózgowo-rdzeniowego włącznie wykluczono proces zapalny w obrębie OUN.

Ryc. 1. Stężenie sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3 oraz IFN γ w surowicy pacjentów z KZM i neuroboreliozą
 Fig. 1. Level of sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3 and IFN γ in serum of patients with TBE and neuroborreliosis



W obu grupach pacjentów do badań pobierano krew żylną oraz PMR uzyskany drogą nakłucia łędźwiowego. Materiał do badań pobierany był dwukrotnie, pierwszy raz bezpośrednio po zgłoszeniu się pacjenta, przed rozpoczęciem leczenia i drugi raz po zakończeniu czterotygodniowej terapii. Pobrania materiału

do badań naukowych dokonywano przy okazji rutynowych i kontrolnych badań diagnostycznych, po uprzednim poinformowaniu pacjenta o celu badania oraz wyrażeniu przez niego pisemnej zgody. Badania były prowadzone po uzyskaniu akceptacji Komisji Bioetycznej Akademii Medycznej w Białymstoku (R-I-003/37/2005).

Z pobranej krwi żyłnej drogą wirowania uzyskano surowicę. Zarówno surowicę jak i PMR przechowywano do momentu wykonania badań w temp. -80°C w komorze mroźniowej Bio-Freezer firmy Forma Scientific Inc. (USA).

Stężenie rozpuszczalnych form cząsteczek adhezyjnych sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3 oraz IFN γ w surowicy i PMR oznaczano metodą immunoenzymatyczną ELISA przy użyciu zestawów firmy Bender MedSystems (Austria).

Uzyskane wartości stężeń sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3 oraz IFN γ zarówno w surowicy jak i w PMR we wszystkich grupach badanych pacjentów odpowiadały rozkładowi skośnemu w związku z tym do analizy porównawczej ich średnich wartości przed i po leczeniu zastosowano test Wilcozona dla rozkładów nieparametrycznych. Porównania średnich wartości stężeń badanych cząsteczek adhezyjnych oraz IFN γ pomiędzy poszczególnymi grupami chorych dokonano przy użyciu testu Manna-Whitney'a. Korelację pomiędzy określonymi parametrami badano przy zastosowaniu testu korelacji Spearmana dla rozkładów nieparametrycznych.

Wyniki

1. Grupa pacjentów z kleszczowym zapaleniem mózgu

Oznaczenia badanych parametrów w surowicy krwi.

Średnie stężenie sICAM-1, sICAM-3 oraz IFN γ przed rozpoczęciem leczenia było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej. Po leczeniu stężenie badanych parametrów obniżyło się odpowiednio o ok. 15, 22 oraz 69%. Spadek stężenia był znamieny statystycznie ($p < 0,05$), a różnica pomiędzy stężeniem badanych parametrów po leczeniu oraz grupą kontrolną pozostawała bez istotności statystycznej. Stężenie sICAM-2 zarówno przed jak i po leczeniu nie wykazywało istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do grupy kontrolnej (tab. I, ryc. 1). W badanej grupie chorych istotną statystycznie, dodatnią korelację wykazano jedynie pomiędzy stężeniem sICAM-1 i sICAM-2 przed rozpoczęciem leczenia ($r = 0,456$, $p < 0,05$).

Oznaczenia badanych parametrów w PMR.

Przed leczeniem średnie stężenie sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3 oraz IFN γ było znamienne statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej. Po zastosowanym leczeniu stężenie to obniżyło się w sposób istotny statystycznie odpowiednio o ok. 37, 56, 39 oraz 78%. Pozostawało jednak nadal znamienne statystycznie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną ($p < 0,05$). Przed leczeniem istotną statystycznie dodatnią korelację zaobserwowano jedynie pomiędzy stężeniem sICAM-1 i sICAM-3 ($r = 0,521$, $p < 0,05$) (tab. I, ryc. 2).

Przy porównaniu pomiędzy surowicą a PMR dodatnią, istotną statystycznie korelację wykazano dla sICAM-1 ($r = 0,668$, $p < 0,05$) przed rozpoczęciem leczenia.

2. Grupa pacjentów z neuroboreliozą

Oznaczenia badanych parametrów w surowicy krwi.

Średnie stężenie sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3 oraz IFN γ przed rozpoczęciem leczenia było znamienne statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej. Pomimo czterotygodniowego okresu leczenia obserwowano brak istotnego obniżenia stężenia sICAM-1 oraz sICAM-2, które pozostawało na poziomie sprzed leczenia. Stężenie sICAM-3 oraz IFN γ uległo istotnemu statystycznie obniżeniu odpowiednio o ok. 27 oraz 74%, jednak różnica wartości po leczeniu w odniesieniu do wartości kontrolnej pozostawała nadal istotna statystycznie (tab. I, ryc. 1). Dodatnią istotną statystycznie korelację w badanej grupie pacjentów przed rozpoczęciem leczenia wykazano dla sICAM-1 i sICAM-2 ($r = 0,653$, $p < 0,05$) oraz dla sICAM-1 i sICAM-3 ($r = 0,479$, $p < 0,05$). Po leczeniu dodatnią, znamienne statystycznie korelację zaobserwowano pomiędzy

wszystkimi badanymi molekułami adhezyjnymi tj. między sICAM-1 i sICAM-2 ($r = 0,606$, $p < 0,05$), sICAM-1 i sICAM-3 ($r = 0,865$, $p < 0,05$) oraz sICAM-2 i sICAM-3 ($r = 0,483$, $p < 0,05$). Istotną statystycznie ujemną korelację stwierdzono natomiast między stężeniem IFN γ a sICAM-3 ($r = -0,522$, $p < 0,05$).

Tabela I. Średnie stężenie sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3 oraz IFN γ w badanych grupach chorych

Table I. Mean concentration of sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3 and IFN γ in groups of studied patients

Grupy chorych	sICAM-1 (ng/ml)		sICAM-2 (U/ml)		sICAM-3 (ng/ml)		IFN γ (pg/ml)	
	I	II	I	II	I	II	I	II
KZM (surowica)	484,504	412,382	412,248	309,074	42,925	33,362	3,159	0,974
KZM (PMR)	20,742	13,079	3,913	1,718	1,892	1,152	9,894	2,133
NB (surowica)	734,051	749,972	763,078	654,537	54,594	40,070	6,771	1,731
NB (PMR)	19,877	12,713	2,310	0,836	2,307	1,327	12,974	4,391
Kontrola (surowica)	329,445		352,126		33,223		0,904	
Kontrola (PMR)	2,270		0,386		0,512		0,709	

sICAM-1 – rozpuszczalna postać cząsteczki adhezji międzykomórkowej – 1

sICAM-2 – rozpuszczalna postać cząsteczki adhezji międzykomórkowej – 2

sICAM-3 – rozpuszczalna postać cząsteczki adhezji międzykomórkowej – 3

IFN γ – interferon γ

KZM – kleszczowe zapalenie mózgu

PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy

I – badanie pierwsze (przed leczeniem)

II – badanie drugie (po leczeniu).

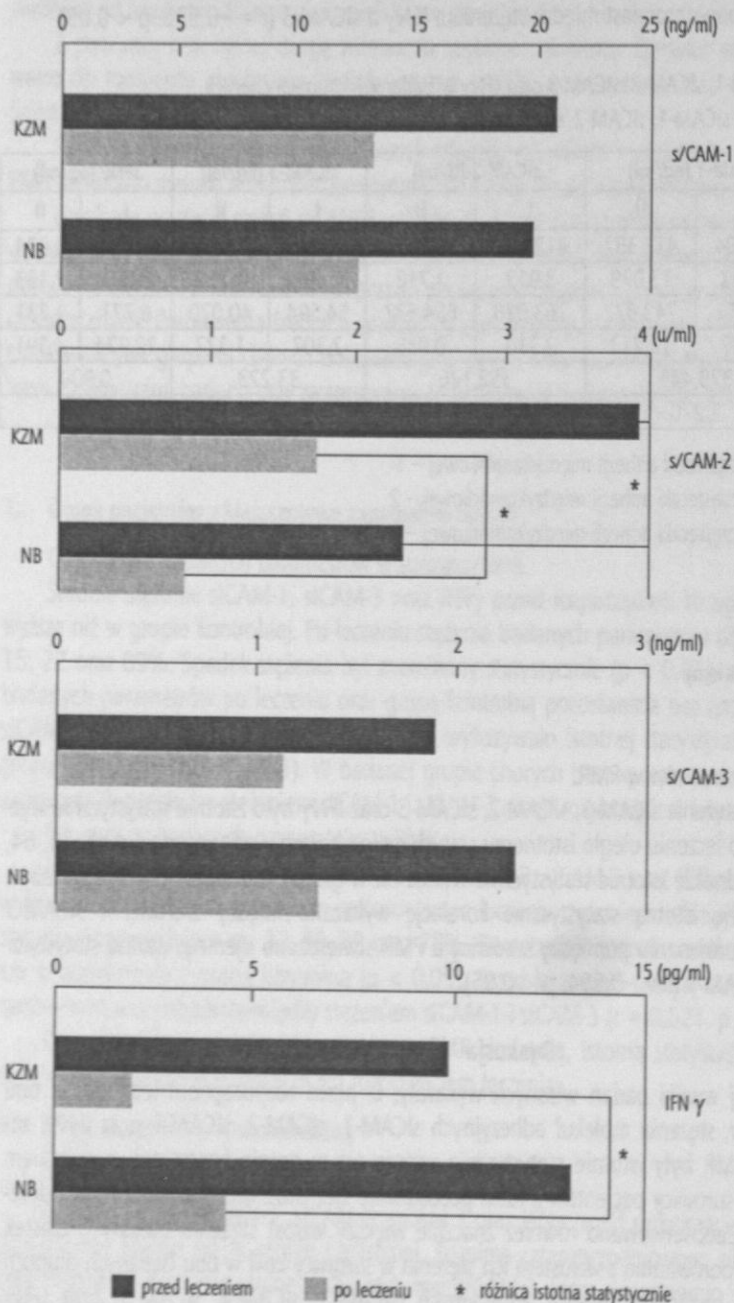
Oznaczenia badanych parametrów w PMR.

Przed leczeniem średnie stężenie sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3 oraz IFN γ było istotnie statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej. Po leczeniu uległo istotnemu statystycznie obniżeniu odpowiednio o ok. 36, 64, 42 oraz 66%, pozostawało jednakże istotnie statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej ($p < 0,05$) (tab. I, ryc. 2). Po leczeniu dodatnią istotną statystycznie korelację wykazano między sICAM-1 i sICAM-3 ($r = 0,479$, $p < 0,05$). Przy porównaniu pomiędzy surowicą a PMR stwierdzono ujemną, istotną statystycznie korelację w przypadku sICAM-1 ($r = -0,554$, $p < 0,05$).

Dyskusja

Zaprezentowane powyżej wyniki badań własnych wykazały, iż przed rozpoczęciem leczenia, w obu badanych grupach pacjentów, stężenia molekuł adhezyjnych sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3 oraz IFN γ , zarówno w surowicy jak i w PMR były istotnie statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej, z wyjątkiem sICAM-2, którego stężenie w surowicy pacjentów z KZM pozostawało bez istotności statystycznej w odniesieniu do grupy kontrolnej. Zaobserwowano również znacznie większy wzrost stężenia badanych cząstek adhezyjnych i IFN γ w PMR w porównaniu z wzrostem ich stężenia w surowicy krwi w obu badanych grupach chorych. Wyjściowe stężenie badanych molekuł adhezyjnych (sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3) oraz IFN γ w surowicy krwi było znacząco wyższe w grupie pacjentów z neuroboreliozą w porównaniu z ich stężeniem w surowicy pacjentów z KZM. W PMR nie obserwowano tak dużych rozbieżności pomiędzy badanymi grupami, z wyjątkiem sICAM-2, którego stężenie było istotnie statystycznie wyższe w grupie pacjentów z KZM. Najwyższy wzrost stężenia zaobserwowano jednakże w przypadku jedynej badanej cytokiny – IFN γ , zarówno w surowicy, jak i PMR w obu badanych grupach.

Ryc. 2. Stężenie sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3 oraz IFN γ w płynie mózgowo-rdzeniowym pacjentów z KZM i neuroboreliozą
 Fig. 2. Level of sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3 and IFN γ in cerebrospinal fluid of patients with TBE and neuroborreliosis



Po czterotygodniowym okresie leczenia, w obu badanych grupach chorych uzyskano ustąpienie dolegliwości klinicznych oraz normalizację parametrów laboratoryjnych, włącznie z badaniem PMR.

W surowicy pacjentów z KZM wszystkie wartości badanych parametrów, po zastosowanym leczeniu obniżyły się do wartości zbliżonych do grupy kontrolnej. W PMR w tej samej grupie pacjentów, pomimo

istotnego statystycznie spadku wartości stężeń, poziom ich pozostawał nadal istotnie statystycznie wyższy niż w grupie kontrolnej.

Większe rozbieżności wyników obserwowano w grupie pacjentów z neuroboreliozą, gdzie w surowicy stężenie sICAM-1 i sICAM-2 nie uległo obniżeniu pomimo terapii i utrzymywało się na poziomie sprzed leczenia. Stężenie sICAM-3 oraz IFN γ w surowicy pomimo istotnego statystycznie obniżenia nadal pozostawało znacząco wyższe niż w grupie kontrolnej. W PMR w tej samej grupie badanych pacjentów, po zastosowanym leczeniu, we wszystkich przypadkach stwierdzono istotny statystycznie spadek stężeń badanych parametrów, jednakże wartości ich pozostawały nadal znamienne statystycznie wyższe niż w grupie kontrolnej. Może to sugerować niecałkowite wygaszenie procesu zapalnego i być przesłanką do przedłużenia leczenia.

Po ukłuciu przez kleszcza, zawarte w jego ślinie związki upośledzają mechanizmy obronne organizmu, umożliwiając swobodne namnażanie się i rozprzestrzenianie patogenu, czy to wirusa KZM, czy też krętką *B. burgdorferi*, w obrębie tkanek (9,10). Po ok. 6–9 dniach, w przypadku wirusa KZM oraz ok. 2 tygodniach w przypadku krętką *B. burgdorferi*, od inokulacji patogenu dociera on do OUN.

Droga przenikania wirusa do OUN poprzez barierę krew-mózg nadal pozostaje niewyjaśniona. Rozważa się między innymi możliwość biernej dyfuzji, transcytozy lub przenikania przez nabłonek węchowy. Wirus wykazuje zdolność ominięcia bariery jaką stanowią pojawiające się w PMR przeciwciała lokalizując się wewnątrz neuronów. Komórki zainfekowane wirusem wydzielają interferony, głównie grupy I (α i β) oraz w niewielkich ilościach IFN γ . Interferony te oddziałując na komórki NK stymulują je do produkcji i uwalniania dużych ilości IFN γ . Badania własne potwierdziły wzrost stężenia IFN γ zarówno w surowicy, jak i PMR, w przebiegu KZM. Wcześniejsze badania wykazały wzrost stężenia również innych cytokin prozapalnych tj. TNF α i IL-1 w surowicy i PMR pacjentów z KZM.

Krętki *B. burgdorferi* charakteryzują się natomiast zdolnością zwiększania przepuszczalności bariery krew-mózg m.in. poprzez stymulację wydzielania cytokin. Główną rolę w tym procesie przypisuje się IL-1 i IL-6. Wzrost przepuszczalności bariery krew-mózg ułatwia przechodzenie patogenu do PMR, a jednocześnie umożliwia zwiększony napływ komórek układu immunologicznego. Przenikanie krętków przez śródbłonek naczyń odbywa się zarówno poprzez przestrzenie międzykomórkowe, jak również na drodze transcytozy poprzez światło komórek endotelialnych. Po wnikięciu do OUN krętki wykazują zdolność adhezji do komórek glejowych oraz pobudzania ich do produkcji i wydzielania cytokin (TNF α , IL-1, IL-6) (11,12,13,14). Komórki układu immunologicznego napływające do OUN, pod wpływem antygenów bakteryjnych wydzielają szereg mediatorów zapalnych – cytokin (TNF α , IL-1, IL-6, IL-12, IL-18, IFN γ), chemokin (IL-8, IP-10, MCP-1, RANTES). Czynniki te pobudzają ekspresję cząsteczek adhezyjnych na powierzchni komórek śródbłonna ułatwiając w ten sposób adhezję i przechodzenie komórek układu immunologicznego do obszarów objętych procesem zapalnym (1,2,5,15). Białka powierzchniowe krętką *B. burgdorferi* – OspA i OspB wykazują również zdolność niezależnego od cytokin pobudzania w komórkach śródbłonna naczyńowego ekspresji cząsteczek adhezji międzykomórkowej (16). Badania Wooten i wsp. wykazały, iż bezpośrednia ekspozycja komórek HUVEC na krętki *B. burgdorferi* w warunkach *in vitro* prowadzi do wzrostu ekspresji selektyny-E, ICAM-1, VCAM-1 na powierzchni tychże komórek (17).

Kulander i wsp. porównując wzrost stężenia cząsteczek adhezyjnych, w tym sICAM-1, w surowicy krwi pacjentów z infekcją bakteryjną i wirusową stwierdzili, iż w tym pierwszym przypadku wzrost ten jest istotnie statystycznie wyższy (18). Podobne wyniki uzyskano również w badaniach własnych, gdzie stężenie badanych cząsteczek adhezyjnych, nie tylko sICAM-1, ale również, sICAM-2 oraz sICAM-3 było znamienne statystycznie wyższe w surowicy chorych z neuroboreliozą w porównaniu z grupą chorych z KZM. Sytuację taką może tłumaczyć fakt, że w przebiegu infekcji o etiologii bakteryjnej istnieje bardziej nasilona synteza i uwalnianie szeregu mediatorów zapalnych tj. chemokin oraz cytokin prozapalnych (IL-1, IFN γ , TNF α) niż ma to miejsce w przypadku infekcji wirusowej. Wewnątrzkomórkowa lokalizacja wirusa chroni jego białka

przed kontaktem z komórkami zapalnymi i skutecznie zapobiega tak silnej aktywacji układu immunologicznego jak ma to miejsce w infekcjach o etiologii bakteryjnej. Może mieć to również związek z dłuższym okresem przebywania krętków *B. burgdorferi* we krwi, skórze oraz innych tkankach i narządach, zanim dotrą one do OUN. Okres przebywania na obwodzie wirusa KZM jest krótszy o ok. 2/3 niż krętka *B. burgdorferi*. Sprzyja to interakcji patogenu z monocytami/makrofagami, fibroblastami, komórkami Langerhansa oraz stymulacji układu immunologicznego, a co za tym idzie wzrostu produkcji cytokin prozapalnych (IL-1, IFN γ , TNF α) jak również zwiększonej ekspresji cząsteczek adhezji międzykomórkowej na obwodzie.

Badania prowadzone przez Jander i wsp. oraz kilka lat później przez Lewczuk i wsp. wykazały wzrost stężenia sICAM-1 w PMR pacjentów zarówno z wirusowym, jak i bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych (w tym z neuroboreliozą). W obu badaniach stwierdzono większy wzrost stężenia sICAM-1 w PMR niż w surowicy bez względu na etiologię neuroinfekcji (19,20). Podobne wyniki uzyskano również w prowadzonych badaniach własnych, gdzie w obu badanych grupach zaobserwowano istotnie większy wzrost stężenia cząsteczek sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3 oraz IFN γ w PMR. Związane jest to z faktem, iż cząsteczki adhezyjne obecne w PMR pochodzą z co najmniej dwóch źródeł. Po pierwsze przechodzą przez barierę krew-mózg z łożyska naczyniowego, po drugie są produkowane i uwalniane przez napływające do PMR limfocyty i makrofagi. Wyższe stężenie badanych molekuł adhezyjnych i IFN γ w PMR niż w surowicy może tłumaczyć również fakt, iż w momencie przeniknięcia patogenu do OUN reakcja zapalna na obwodzie, początkowo znacznie nasiloną, powoli zaczyna ulegać wygaszeniu, a cały proces zapalny lokalizuje się w obrębie OUN. Można z tego wnioskować, iż obniżenie stężenia badanych cząsteczek w surowicy nie musi wcale świadczyć o wygaszeniu procesu zapalnego. W przypadku neuroinfekcji może być jedynie wskazówką, iż cały proces uległ lokalizacji w obrębie OUN.

Wnioski

1. Uzyskane wyniki wskazują na istotną rolę cząsteczek adhezyjnych w patogenie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych o podłożu zarówno wirusowym (KZM), jak i bakteryjnym (neuroborelioza).
2. Istotnie wyższe stężenie badanych parametrów w surowicy chorych z neuroboreliozą może zostać wykorzystane do diagnostyki różnicowej obu tych jednostek chorobowych.
3. Oznaczanie stężenia sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3 i IFN γ może okazać się przydatne w monitorowaniu aktywności procesu zapalnego toczącego się w obrębie OUN oraz ocenie skuteczności stosowanego leczenia.

M. Pietruczuk, A. Pietruczuk, S. Pancewicz, J. Zajkowska, R. Świerzbńska, T. Hermanowska-Szpakowicz

INTERCELLULAR ADHESION MOLECULES SICAM-1, SICAM-2, SICAM-3 AND IFN γ IN NEUROBORRELIOSIS AND TICK-BORNE ENCEPHALITIS

Summary

Objective: The aim of this study was to evaluate the serum and CSF concentration of soluble intercellular adhesion molecules sICAM-1, sICAM-2, sICAM-3 and proinflammatory cytokine IFN γ in patients with tick-borne encephalitis (TBE) and neuroborreliosis. **Methods:** The study group consisted of 40: 20 with TBE meningitis and 20 with Lyme meningitis. The serum and CSF levels of adhesion molecules and IFN γ were determined by ELISA assay twice: before and after treatment. **Results:** Before treatment the concentrations of adhesion molecules and IFN γ in serum as well as in CSF were significantly higher in both studied groups than in control group (with the exception of the serum level of sICAM-2 in TBE group). After the treatment, the serum parameters in TBE group decreased to the control level. CSF levels

were also reduced, but still remained higher than in the control group. In patients with neuroborreliosis serum concentration of sICAM-1 and sICAM-2 did not change as compared with its level before treatment but other studied parameters in serum and CSF decreased significantly. Conclusions: The results of our study confirm the participation of intercellular adhesion molecules in the pathogenesis of viral (TBE) and bacterial (neuroborreliosis) neuroinfections.

Piśmiennictwo

1. Jacobsen M, Zhou D, Cepok S, i in. Clonal accumulation of activated CD8+ T cells in the central nervous system during the early phase of neuroborreliosis. *J Infect Dis* 2003;187:963-73.
2. Talkington J, Nickell SP. *Borrelia burgdorferi* spirochetes induce mast cell activation and cytokine release. *Infect Immun* 1999;67:1107-15.
3. Kondrusik M, Hermanowska-Szpakowicz T. Kleszczowe zapalenie mózgu – aspekty patogenetyczne, kliniczne oraz powikłania. *Neurol Neurochir Pol* 2004;38(supl.1):S67-S70.
4. Iżycka A, Jabłońska E, Zajkowska J, i in. Ocena wybranych parametrów odporności komórkowej nieswoistej u chorych z kleszczowym zapaleniem mózgu (KZM). *Neurol Neurochir Pol* 2000;34:691-8
5. Pietruczuk M, Pietruczuk A, Pancewicz S, i in. ICAM-1: budowa, rola biologiczna i znaczenie w praktyce klinicznej. *Pol Merk Lek* 2004;101:507-11.
6. van de Stolpe A, van der Saag PT. Intercellular adhesion molecule-1. *J Mol Med* 1996;74:13-35.
7. Moffat OD, Devitt A, Bell ED, i in. Macrophage recognition of ICAM-3 on apoptotic leukocytes. *J Immunol* 1999; 162:6800-10.
8. Seth R, Raymond FD, Makagoba MW. Circulating ICAM-1 isoforms: diagnostic prospects for inflammatory and immune disorders. *Lancet* 1991;338:83-4.
9. Garcia-Monco JC, Villar BF, Alen JC, i in. *Borrelia burgdorferi* in the central nervous system: experimental and clinical evidence for early invasion. *J Infect Dis* 1990;161:1187-93.
10. Nuttall P. Pathogen-tick-host interactions: *Borrelia burgdorferi* and TBE virus. *Zent BI Bacteriol* 1999;289:495-505.
11. Habicht GS, Katona LI, Benach JL. Cytokines and the pathogenesis of neuroborreliosis: *Borrelia burgdorferi* induces glioma cells to secrete interleukin-6. *J Infect Dis* 1991;164:568-74.
12. Licinio J, Wong M. Pathways and mechanisms for cytokine signaling of the central nervous system. *J Clin Invest* 1997;100:2941-7.
13. Pietruczuk A, Zajkowska JM, Hermanowska-Szpakowicz T. Cytokiny prozapalne w odpowiedzi humoralnej. *Pol Merk Lek* 2001;11:434-7.
14. Sigal LH. Lyme disease: A review of aspects of its immunology and immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1997;15:63-92.
15. Ebnet K, Brown KD, Siebenlist UK, i in. *Borrelia burgdorferi* activates nuclear factor- κ B and is a potent inducer of chemokine and adhesion molecule gene expression in endothelial cells and fibroblasts. *J Immunol* 1997; 158:3285-92.
16. Ellis TN, Beaman BL. Interferon- γ activation of polymorphonuclear neutrophil function. *Immunology* 2004; 112:2-12.
17. Wooten RM, Modur VR, McIntyre TM, i in. *Borrelia burgdorferi* outer membrane protein a induces nuclear translocation of nuclear factor- κ B and inflammatory activation in human endothelial cells. *J Immunol* 1996; 157:4584-90.
18. Kulander L, Pauksens K, Venge P. Soluble adhesion molecules, cytokines and cellular markers in serum in patients with acute infections. *Scand J Infect Dis* 2001;33:290-300.
19. Jander S, Heidenreich F, Stoll G. Serum and CSF levels of soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in inflammatory neurologic diseases. *Neurology* 1993;43:1809-13.
20. Lewczuk P, Reiber H, Korenke GC, i in. Intrathecal release of sICAM-1 into CSF in neuroborreliosis-increased brain-derived fraction. *J Neuroimmunol* 2000; 103:93-6.

ROTAWIRUSY I ADENOWIRUSY JAKO CZYNNIKI ETIOLOGICZNE BIEGUNEK U DZIECI W MATERIALE SZPOZ W HAJNÓWCE

Laboratorium SP ZOZ w Hajnówce

Kierownik Laboratorium: Iwona Ponurkiewicz

Dyrektor SP ZOZ w Hajnówce: mgr Grzegorz Tomaszuk

¹Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. Teresa Hermanowska-Szpakowicz

Biegunki o etiologii wirusowej stanowią istotny i niedoceniany problem epidemiologiczny i kliniczny szczególnie u małych dzieci. Badania przeprowadzone wśród 218 dzieci, hospitalizowanych w latach 2004-2005 z powodu ostrej biegunki w Oddziale Pediatrycznym SP ZOZ w Hajnówce wykazały u 35,8% dzieci zakażenie rotawirusami, a u 5,1% adenowirusami. Zakażenie szpitalne rozpoznano u 0,96% dzieci hospitalizowanych w oddziale z innych przyczyn niż zakaźna biegunka.

Słowa kluczowe: rotavirus, adenowirus, biegunka wirusowa, hospitalizacja, zakażenia szpitalne
Key words: rotavirus, adenovirus, viral diarrhea, hospitalization, nosocomial infections

Wstęp

Pomimo, że od czasu odkrycia rotawirusów minęło ponad 30 lat (1973 r.) ich udział w występowaniu zakaźnych biegunek u dzieci kształtuje się nadal na podobnym poziomie. Znaczny postęp medycyny, poprawa warunków sanitarnych ludności oraz stosowanie w krajach wysoko rozwiniętych szerokiej diagnostyki wirusologicznej nie zmniejszyły zapadalności na te zakażenia. Biegunki o etiologii wirusowej u dzieci stanowią nadal częstą przyczynę hospitalizacji, są również rozpoznawane w oddziałach dziecięcych jako zakażenia szpitalne.

Rotawirusy zawierające dwuniciowy RNA należą do rodziny *Reoviridae* i rodzaju *Rotavirus*. Na podstawie immunogenności białka VP6, będącego głównym białkiem warstwy wewnętrznej kapsydu dzielą się na 7 grup oznaczonych jako: A, B, C, D, E, F, G. Natomiast na podstawie białka VP7, będącego białkiem antygenowym zewnętrznej warstwy kapsydu, dzielą się na 14 serotypów G (G 1-14), a na podstawie białka VP4 na dalsze 12 serotypów P (P1-12) (1). Dla człowieka najbardziej chorobotwórcze są rotawirusy grup A, B, C oraz szczególnie G 1-4. Grupa A rotawirusów, która dzieli się na dwie podgrupy występujące na całym świecie, jest uznana za główny czynnik etiologiczny biegunek u dzieci. Podgrupa I jest mniej zjadliwa niż podgrupa II, częściej wywołuje wymioty natomiast rzadziej jest przyczyną gorączki (2).

Adenowirusy zawierające dwuniciowy DNA należą do rodziny *Adenoviridae*. Rozpowszechnione na całym świecie wirusy podgrupy F typ 40 i podgrupy G typ 41, tzw. „niehodowlane” adenowirusy jelitowe, są zaliczane do wirusów enteropatogennych i często powodują u ludzi zakażenia przewodu pokarmowego (*gastroenteritis*). Wrotami zakażenia może być przewód pokarmowy lub układ oddechowy. Zakażenia jelitowe mogą współwystępować z zakażeniami dróg oddechowych (2,3).

Celem pracy była ocena częstości występowania zakażeń rotawirusowych i adenowirusowych wśród pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Pediatricznym Samodzielnego Publicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej w Hajnówce z powodu biegunki zakaźnej. W pracy analizowano częstość występowania zachorowań u dzieci w latach 2004–2005 oraz dane epidemiologiczne w tym m.in. sezonowość oraz przebieg kliniczny i diagnostykę tych zakażeń.

Materiał i metody

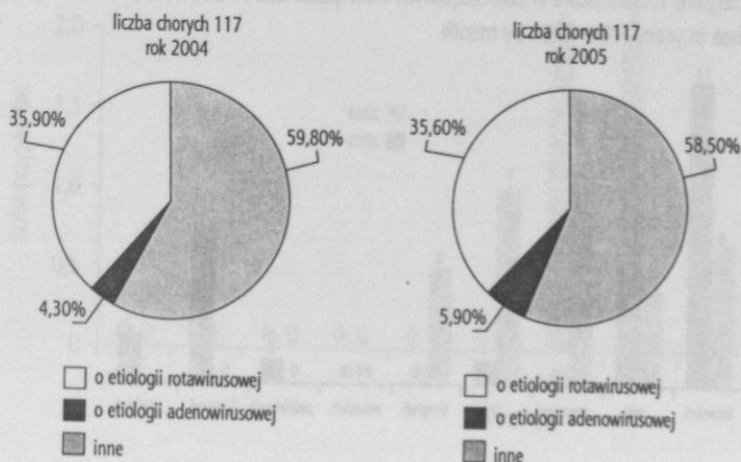
W okresie od 1 stycznia 2004 roku do 31 grudnia 2005 roku do Oddziału Pediatricznego SP ZOZ w Hajnówce przyjęto 218 dzieci w wieku do 13 lat, w tym 121 chłopców i 97 dziewczynek z objawami biegunki zakaźnej. Rozpoznanie zakażeń rotawirusami i adenowirusami polegało na stwierdzeniu obecności w kale tych dzieci antygenów wirusowych przy użyciu testów immunochromatograficznych RIDA Quick Rota-Adeno-Kombi R-Biopharm. Badania wykonano zgodnie z procedurą zalecaną przez producenta zestawów testowych.

Wyniki

Jak przedstawiono na rycinie 1 wśród 218 dzieci hospitalizowanych z objawami ostrej biegunki w Oddziale Pediatricznym SP ZOZ w Hajnówce w latach 2004–2005 u 78 (35,8%) dzieci przyczyną zachorowania były rotawirusy, w tym zakażenie rotawirusami w 2004 roku rozpoznano u 42 (35,9%) dzieci, a w 2005 r. u 36 (35,6%). Natomiast zakażenie adenowirusami wykazano u 5 (4,3%) dzieci w 2004 roku i u 6 (5,9%) dzieci w 2005 roku, uzyskując średnio 5,1% dzieci leczonych z powodu biegunki o etiologii adenowirusowej w latach 2004–2005. U 59,2% dzieci (średnia z lat 2004–2005) objawy dyspeptyczne były wywołane innymi czynnikami etiologicznymi wirusowymi lub bakteryjnymi (Ryc. 1).

Ryc. 1. Odsetek zachorowań na biegunki infekcyjne w latach 2004 i 2005

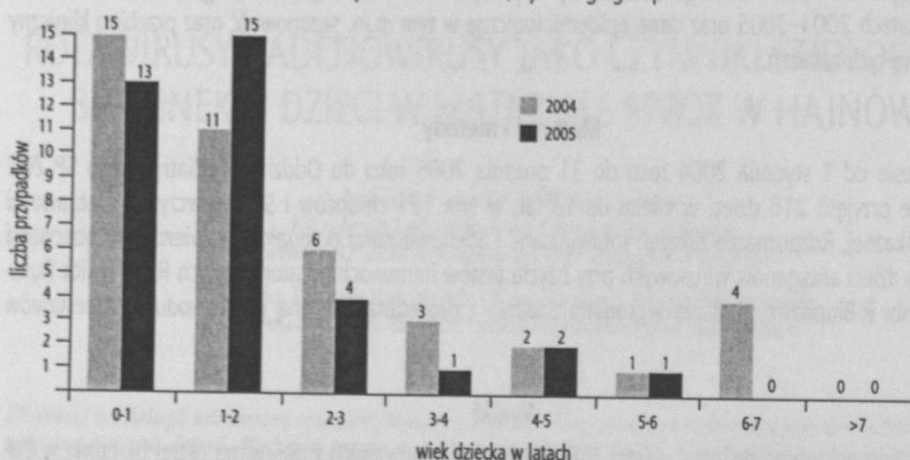
Fig. 1. Percentage of infectious diarrhea in the years 2004–2005



Jak przedstawiono na rycinie 2 biegunki o etiologii rotawirusowej dotyczyły dzieci w wieku do 3 lat (82%); i tak w roku 2004 hospitalizowano 32 dzieci (76,2%), a w 2005 r. również 32 dzieci (88,9%). Natomiast dzieci w wieku powyżej 3 lat do 7 lat stanowiły jedynie 23,8% w 2004 r. (10) a w 2005 r. 11,1% (4) hospitalizowanych. U chorych dzieci powyżej 7 roku życia w stolcach biegunkowych nie wykrywano rotawirusów (Ryc. 2).

Ryc. 2. Liczba zachorowań na biegunki rotawirusowe w poszczególnych grupach wiekowych dzieci na przestrzeni lat 2004 i 2005

Fig. 2. Cases of rotavirus diarrhea in years 2004–2005, by the age group

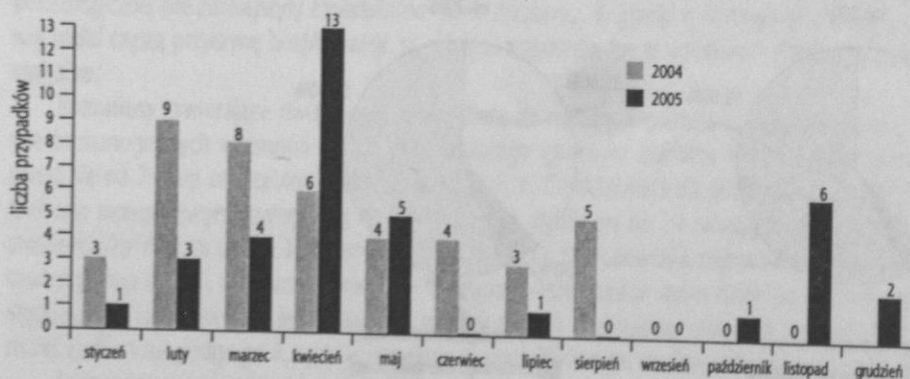


Jak wynika z ryciny 3 w latach 2004–2005 zachorowania wśród dzieci rejestrowano we wszystkich miesiącach poza wrześniem. Najwięcej zachorowań wystąpiło w miesiącach zimowych i wczesnowiosennych: w lutym – 12, w marcu – 13, w kwietniu – 19 zachorowań.

Zakażenia rotawirusami w okresie od lutego do kwietnia stanowiły w 2004 r. 61,9% wszystkich zachorowań, a w 2005 r. 58,3%. Najwięcej zachorowań w roku 2004 obserwowano w lutym (9–21,4%), a w roku 2005 w kwietniu (13–36,1%). W roku 2004 nie rejestrowano zachorowań wśród dzieci w miesiącach od września do grudnia, a w 2005 r. w czerwcu oraz w sierpniu i wrześniu (Ryc. 3).

Ryc. 3. Liczba zachorowań na biegunki rotawirusowe w poszczególnych miesiącach 2004 i 2005 roku

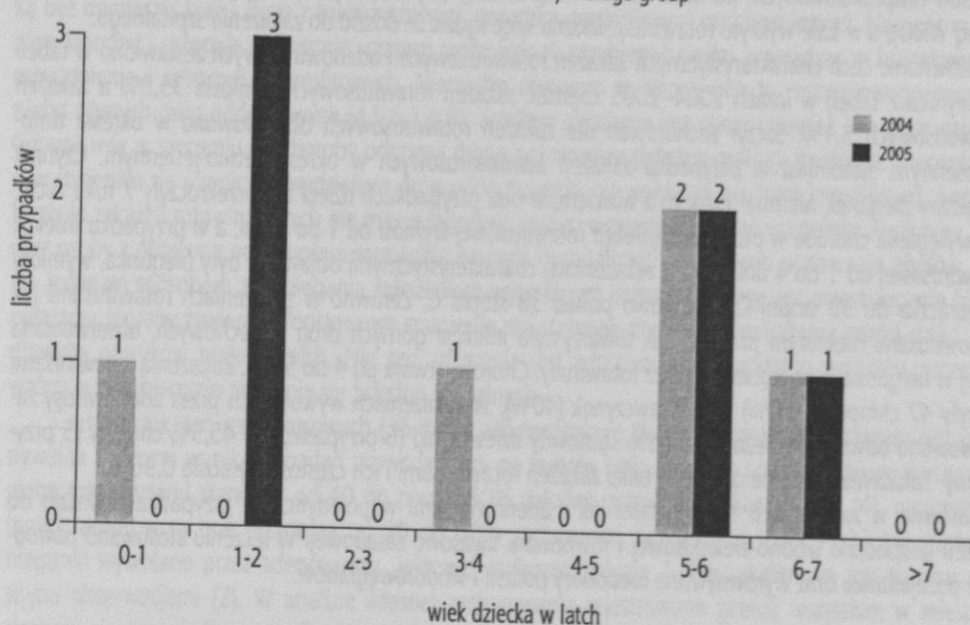
Fig. 3. Cases of rotavirus diarrhea in years 2004–2005 by month



W analizowanym okresie etiologia adenowirusowa zespołów biegunkowych była wykrywana sporadycznie. W 2004 r. były one czynnikiem sprawczym choroby u 5 (4,3%) dzieci, a w 2005 r. u 6 (5,9%). W roku 2004 z powodu biegunki wywołanej adenowirusami hospitalizowano 1 dziecko (20%) w wieku od 3 lat, a w 2005 r. 3 dzieci (50%), pozostałe znalazły się w przedziale od 3 do 7 lat i tak w 2004 r. choroba dotyczyła czworga (80%) dzieci w wieku od 3 lat do 7 lat, a w 2005 r. trojga (50%) chorych dzieci. Nie obserwowano biegunek o etiologii adenowirusowej u dzieci w wieku powyżej 7 lat (Ryc. 4).

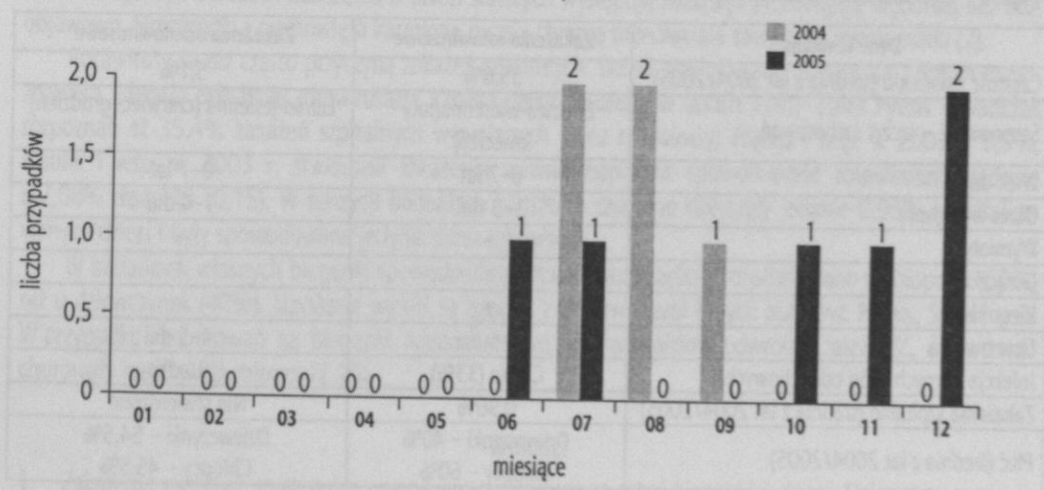
Ryc. 4. Liczba zachorowań na biegunki adenowirusowe w poszczególnych grupach wiekowych dzieci w latach 2004 i 2005

Fig. 4. Cases of adenovirus diarrhea in years 2004–2005 by the age group



Ryc. 5. Liczba zachorowań na biegunki adenowirusowe w poszczególnych miesiącach 2004 i 2005 roku

Fig. 5. Cases of adenovirus diarrhea in years 2004–2005 by month



Jak wynika z ryciny 5 w roku 2004 zespoły biegunkowe spowodowane adenowirusami wystąpiły w miesiącach letnich (lipcu – 2, sierpniu – 2 i wrześniu – 1). Nie rejestrowano zachorowań w pozostałych miesiącach tego roku. W roku 2005 zachorowania obserwowano w miesiącach letnich (czerwiec – 1 i lipiec – 1) oraz jesienno-zimowych (październik – 1, listopad – 1 i grudzień – 2). W 2004 r. najwięcej zachorowań (40%) nastąpiło w lipcu i sierpniu, a w 2005 r. w grudniu (33,3%) (Ryc.5).

Analizując dokumentację medyczną dzieci leczonych w Oddziale Pediatricznym w latach 2004–2005 z innych powodów niż zakażenia przewodu pokarmowego stwierdzono, iż jedynie u 13 dzieci (0,96%) spośród 1366 hospitalizowanych, po kilku dniach hospitalizacji pojawiły się objawy dyspeptyczne (biegunka ostra wg WHO), a w kale wykryto rotawirusy. Można więc sądzić że doszło do zakażenia szpitalnego.

Porównanie cech charakterystycznych zakażeń rotawirusowych i adenowirusowych zestawiono w tabeli I. Jak wynika z tabeli w latach 2004–2005 częstość zakażeń rotawirusowych wyniosła 35,8% a zakażeń adenowirusowych 5,1%. Szczyt zachorowań dla zakażeń rotawirusowych obserwowano w okresie zimowo-wiosennym, natomiast w przypadku zakażeń adenowirusowych w okresie letnio-jesiennym. Czynniki etiologiczne biegunek nie miały związku z wiekiem, w obu przypadkach dzieci nie przekroczyły 7 roku życia. Okres wylegania choroby w przypadku infekcji rotawirusowej wyniósł od 1 do 3 dni, a w przypadku infekcji adenowirusowej od 1 do 4 dni. W obu zakażeniach charakterystycznymi objawami były biegunka, wymioty oraz gorączka do 38 stopni C, wyjątkowo ponad 38 stopni C. Zarówno w zakażeniach rotawirusami jak i adenowirusami niektórym przypadkom towarzyszyła infekcja górnych dróg oddechowych, obserwowana częściej w biegunkach wywołanych przez rotawirusy. Choroba trwała od 4 do 5 dni. Zakażenia rotawirusami dotyczyły 47 chłopców (60%) i 31 dziewczynek (40%). W zakażeniach wywołanych przez adenowirusy zaobserwowano odwrotną zależność: 54,5% stanowiły dziewczynki (6 przypadków) i 45,5% chłopcy (5 przypadków). Zakażenia szpitalne dotyczyły tylko zakażeń rotawirusami i ich częstość wyniosła 0,96%.

Zarówno w zakażeniach rotawirusami jak i adenowirusami w pojedynczych przypadkach doszło do zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej. W leczeniu stosowano nawodnienie pozajelitowe oraz wyrównywano niedobory potasu i wodorowęglanów.

Tabela I. Cechy charakterystyczne zakażeń rotawirusowych i adenowirusowych przewodu pokarmowego powodujących ostrą biegunkę w latach 2004–2005

Table I. Characteristics of rotavirus and adenovirus infections causing acute diarrhea in the years 2004–2005

Dane kliniczne	Zakażenia rotawirusowe	Zakażenia adenowirusowe
Częstość zakażenia (średnia z lat 2004/2005)	35,8%	5,1%
Sezonowość – szczyt zachorowań	Zimowo-wiosenna (luty-kwiecień)	Letnio-jesienna (czerwiec–grudzień)
Wiek dzieci	0–7 lat	0–7 lat
Okres wylegania	1–3 dni	1–4 dni
Wymioty	+	+
Gorączka	+	+
Biegunka	+	+
Czas trwania	4–5 dni	4–5 dni
Infekcja górnych dróg oddechowych	Często (33%)	Rzadko
Zakażenia szpitalne (średnia z lat 2004/2005)	0,96%	Nie stwierdzono
Płeć (średnia z lat 2004/2005)	Dziewczynki – 40% Chłopcy – 60%	Dziewczynki – 54,5% Chłopcy – 45,5%

Dyskusja

Z punktu widzenia epidemiologicznego istotnymi czynnikami patogenetycznymi biegunek infekcyjnych są rotawirusy i „jelitowe” adenowirusy. Są one przyczyną zachorowań szczególnie u niemowląt i małych dzieci.

Zakażenia rotawirusowe są bardzo rozpowszechnione, występują na wszystkich kontynentach. W strefie klimatu umiarkowanego zachorowania występują głównie w okresie zimowym i wiosennym (od listopada

do kwietnia). Badania przeprowadzone w wielu krajach wykazują, że 70–80% badanej populacji posiada przeciwciała przeciw-rotawirusowe, co świadczy o powszechności tego typu zakażeń. Okres wylegania choroby jest krótki, wynosi od 1 do 3 dni. Choroba charakteryzuje się trwającą od 4 do 5 dni wodnistą biegunką bez domieszki krwi i śluzu z towarzyszącymi: gorączką, nudnościami oraz wymiotami. Na ogół ma przebieg łagodny i ustępuje samoistnie, czasem może jednak przebiegać ciężko prowadząc w konsekwencji do odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych. Nierzadko objawom ze strony układu pokarmowego towarzyszy nieżyt górnych dróg oddechowych (4,5,6,7,8,9). Źródłem zakażenia jest chory człowiek lub rekonwalescent. Główną rolę w szerzeniu się choroby odgrywa droga pokarmowa (fekalno-oralna). Ponieważ obecność wirusów stwierdza się również w wydzielinie dróg oddechowych, nie wyklucza się drogi kropelkowej. Swoistego leczenia zakażeń rotawirusowych nie ma, w łagodnej postaci wystarczy doustne uzupełnianie płynów. Dzieci oraz osoby z obniżoną odpornością wymagają na ogół hospitalizacji i dożylnego podawania płynów. Obecnie jedynym sposobem zapobiegania zakażeniom wywołanym przez rotawirusy jest przestrzeganie higieny, zwłaszcza higieny żywienia. Podstawowe znaczenie ma staranne mycie rąk i wdrażanie wśród dzieci prawidłowych nawyków higienicznych. Nie bez znaczenia jest właściwy reżim szpitalno-sanitarny, szczególnie ważny w zapobieganiu szerzeniu się zakażeń szpitalnych.

Częstość zakażeń rotawirusowych (35,8%) i adenowirusami (5,1%) w materiale własnym jest porównywalna z innymi wynikami badań prowadzonymi na terenie kraju. Korycka ocenia, iż biegunki spowodowane rotawirusami stanowią od 40 do ponad 50% zakażeń przewodu pokarmowego (4), natomiast wg innych autorów są one przyczyną od 20 do 80% zachorowań (2,4,5,6,7,8,10,11,12,13,14). Natomiast biegunki wywołane przez adenowirusy „jelitowe” stanowią jedynie 7–9% zakażeń, co jest zgodne z własnymi obserwacjami (2). W analizie własnej zachorowania rejestrowano przede wszystkim w miesiącach zimowo-wiosennych (w przypadku biegunek rotawirusowych) i letnio-jesiennych (w przypadku zakażeń adenowirusowych). Stwierdzono również, że najczęściej chorują dzieci od 3 miesiąca do 3 lat (82%). Predysponuje do tego obniżona odporność, duża chwiejność metaboliczna ustroju oraz niedojrzałość czynnościowa wielu narządów i układów. Zakażenia u dzieci starszych występują rzadziej i przebiegają łagodniej lub bezobjawowo. Noworodki i niemowlęta karmione piersią chronią przeciwciała zawarte w mleku matki (2).

Rotawirusy są też często przyczyną zakażeń szpitalnych. Dzieci przyjmowane do szpitala z innym rozpoznaniem, ulegają zakażeniu rotawirusami z różną częstotliwością. W latach 1992–1999 Pytrus i Iwańczak rozpoznali aż 35,4% zakażeń szpitalnych wywołanych przez rotawirusy, Frącka i wsp. w 2001 r. 8,9%, a Sulik i wsp. w 2003 r. stwierdzili zakażenia wewnątrzszpitalne spowodowane rotawirusami jedynie u 2,08% dzieci (8,10,15). W naszych badaniach zakażenia szpitalne dotyczyły jedynie 0,96% hospitalizowanych dzieci i były spowodowane jedynie przez rotawirusy.

W badaniach własnych biegunki spowodowane rotawirusami częściej rozpoznawano u chłopców (60%) niż u dziewczynek (40%). Uzyskane wyniki są zgodne z obserwacjami innych autorów: Pytrus, Sulik i wsp. W przypadku zachorowań na biegunki adenowirusowe obserwowaliśmy odwrotną zależność, dziewczynki chorowały częściej niż chłopcy (2,10).

Wnioski

1. Zakażenia wirusowe są istotnym czynnikiem przyczynowym ostrej biegunki u dzieci. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym biegunek u dzieci były rotawirusy: 35,9% w 2004 roku i u 35,6% dzieci w 2005 roku. Zakażenia adenowirusami stanowiły w 2004 roku 4,3% zachorowań, a w 2005 roku 5,9%.
2. Najwięcej zachorowań spowodowanych rotawirusami rejestrowano w miesiącach luty–kwiecień (61,9% w 2004 r., 58,3% w 2005 r.) ze szczytem zachorowań w lutym 2004 r. i kwietniu 2005 r. Natomiast zakażenia adenowirusami występowały od czerwca do grudnia.

3. Zakażenia szpitalne rotawirusami rozpoznano u 0,96% ogółu hospitalizowanych dzieci. Nie obserwowano zakażeń szpitalnych wywołanych przez adenowirusy. Ryzyko wewnątrzszpitalnego zakażenia rotawirusami i adenowirusami w badanym okresie było bardzo małe, co może świadczyć o ścisłym przestrzeganiu reżymu sanitarnego i prawidłowej opiece pielęgniarskiej w Oddziale.

Ponurkiewicz I., Sienkiewicz I., Masalska P., Pancewicz S.A.

ROTAVIRUSES AND ADENOVIRUSES AS ETIOLOGIC FACTORS OF DIARRHOEAS AT CHILDREN

Summary

Viral diarrheas are important clinical and epidemiological problem, especially in small children. In the years 2004–2005 in the Pediatric Ward of the SPZOZ in Hajnowka, among 218 children aged from 0 to 7 years hospitalized with symptoms of the acute diarrhea, rotavirus infection was confirmed in 35,8% and adenovirus in 5,1%. Hospital infections were observed in 0,96% of children hospitalized in the Pediatric Ward for reasons other than the acute diarrhea. The morbidity presented with seasonality characteristic for the temperate climate.

Piśmiennictwo

1. Mądry E, Krawczyński M. Rotawirusy. Patofizjologia i klinika zakażenia, leczenie i zapobieganie. *Pediatr Pol*, 2000,74:259–65.
2. Pytrus T. Czynniki etiologiczne ostrych biegunek u dzieci. *Nowa Pediatría* 2002;30:3.
3. Zaręba ML, Borowski J. *Mikrobiologia Lekarska* 1997; strony od 529 do 530.
4. Korycka M. Sytuacja epidemiologiczna zakażeń rotawirusowych dzieci w Polsce. *Przeg Epidemiol* 2004;58:649–53.
5. Gościński G, Sobieszka B, Grzybek-Hrynczewicz K. Rotawirusy u dzieci hospitalizowanych w klinikach Wrocławia. *Przeg Lek* 1990;47:682–5.
6. Pocięcha W, Balcerska A, Grabowska-Lubaszko U, i in. Rola rotawirusów w etiologii ostrych biegunek u dzieci hospitalizowanych w szpitalu dziecięcym w Gdańsku Oliwie w okresie zimy 1994–1995. *Gastroenterol Pol* 1995;2:315–21.
7. Łukasik E, Rusek-Zychma M, i in. Diagnostyka i klinika ostrych biegunek rotawirusowych u dzieci hospitalizowanych w Śląskim Centrum Pediatrii w Zabrze w latach 1997–2000. *Pediatr Współcz* 2001;3:237–40.
8. Frącka B, Szmięgielska A, Roszkowska-Blaim M, i in. Częstość występowania zakażeń rotawirusowych u dzieci hospitalizowanych na Oddziale Niemowląt w sezonie epidemicznym 2000–2001. *Pediatr Pol* 2002;77:945–9.
9. Szczepaniak Z, Jarząbek Z. Rotawirusy i ich rola w stanach biegunkowych ludzi. *Post Mikrobiol* 1997;36:167–84.
10. Sulik A, Ołdak E, Rożkiewicz D. Prospektywne badanie zakażenia rotawirusami dzieci hospitalizowanych w Klinice Obserwacyjno-Zakaźnej Dzieci AM w Białymstoku w 2003 r. *Przeg Epidemiol*. 2004;58:475–81.
11. Kofakowska T, Czerwonka-Szaflarska M. Rotawirusy w ostrych zespołach biegunkowych niemowląt i małych dzieci. *Wiad Lek* 1993;46:274–8.
12. Pawłowska J, Jędrzejewska A, Vogtt E, i in. Występowanie rotawirusów w kale dzieci z objawami żołądkowo-jelitowymi w dwóch polskich szpitalach w latach 2000–2002. *Pediatr Pol* 2003;78:661–7.
13. Niemińska-Gromada B, Szych J. Udział rotawirusów w zakażeniu przewodu pokarmowego dzieci hospitalizowanych z powodu biegunki w zespole opieki zdrowotnej w Sokolowie Podlaskim. *Med Dośw Mikrobiol* 1998;50:77–87.
14. Żurawska-Olszewska J, Krzesłowska I, Długosz G, i in. Etiologia ostrych biegunek u dzieci w regionie łódzkim. Cz. I: częstość występowania czynników etiologicznych. *Med Dośw* 2002;54:129–36.
15. Pytrus T, Iwańczak F. Udział rotawirusów w etiologii ostrej biegunki u dzieci leczonych w II Katedrze i Klinice Pediatrii i Gastroenterologii AM we Wrocławiu w latach 1992–1999. *Gastroenterol Pol* 2000;7:191–6.

DIAGNOSTYKA I LECZENIE BORELIOZOWEGO ZAPALENIA STAWÓW

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych AM w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. med. Stanisław Sierakowski

Boreliozowe zapalenie stawów jest jedną z manifestacji choroby z Lyme. Dolegliwości ze strony stawów mogą występować we wszystkich okresach choroby, zarówno we wczesnym stadium jak i wiele lat od ukłucia kleszcza. Przebieg kliniczny zapalenia stawów może być przewlekłe postępujący lub z okresami zaostreżeń i remisji. W pracy omówiono objawy kliniczne choroby, przedstawiono metody diagnostyki serologicznej oraz leczenie boreliozowego zapalenia stawów.

Słowa kluczowe: borelioza z Lyme, choroby odkleszczowe, zapalenie stawów
Key words: Lyme borreliosis, tick-borne diseases, arthritis.

Wstęp

Choroba z Lyme jest chorobą zakaźną o złożonej etiopatogenezie i charakteryzuje się fazowym przebiegiem. Borelioza po raz pierwszy została wyróżniona jako odrębna jednostka nozologiczna w 1975 roku. Pierwsze opisy przypadków dotyczą chorych z miasteczka Old Lyme w stanie Connecticut (USA). Chorobę wywołuje krętek z rodziny *Spirochaetaceae* – *Borrelia burgdorferi*, który dostaje się do organizmu człowieka przez ukłucie kleszcza z rodzaju *Ixodes* (1).

Borelioza charakteryzuje się występowaniem objawów skórnych, stawowych, kardiologicznych i neurologicznych. Boreliozowe zapalenie stawów jest częstą manifestacją kliniczną choroby z Lyme, zwłaszcza w USA. Dolegliwości ze strony stawów mogą występować we wszystkich okresach choroby, zarówno we wczesnym stadium jak i wiele lat od ukłucia przez kleszcza. Przebieg kliniczny zapalenia stawów może być przewlekłe postępujący lub z okresami zaostreżeń i remisji (8).

W Europie najczęściej używa się podziału klinicznego, który wyróżnia boreliozę wczesną (stadium zakażenia ograniczonego i zakażenia rozsianego), do której należą pierwsze dwa okresy choroby i późną – stadium zakażenia przewlekłego opisywany jako okres trzeci.

Diagnostyka serologiczna boreliozy polega na stwierdzeniu w surowicy chorego przeciwciał skierowanych przeciwko białkom powierzchniowym krętka *Borrelia burgdorferi* (OspA, OspB, OspC i innych). Wykorzystuje się do tego celu testy: immunofluorescencji pośredniej IFA, immunoabsorpcji enzymatycznej (ELISA). Z uwagi na to, że testy serologiczne wykorzystywane w diagnozowaniu choroby niosą za sobą potencjalne ryzyko fałszywie dodatnich wyników, rekomendowane jest, aby testy ELISA były potwierdzone metodą Western blot (1,2,3). Metodą, która jest najbardziej dokładna jest reakcja łańcuchowa polimerazy (PCR), gdyż pozwala ona wykryć krętki *Borrelia burgdorferi* w płynie stawowym i błonie maziowej (4). W diagnostyce boreliozy bardzo ważne jest również wykazanie serokonwersji lub narastania miana swoistych przeciwciał. Należy pamiętać, że fałszywie dodatnie wyniki mogą być spowodowane reakcją krzyżową *Borrelia burgdorferi* z innymi *Spirochaetaceae*, czy też z innymi bakteriami (3,5).

Pierwszy okres boreliozy

W pierwszym z trzech okresów klinicznych choroby, już w stosunkowo krótkim okresie od zakażenia u większości pacjentów objawem wiodącym jest rumień wędrujący (krętki rozprzestrzeniają się w skórze), któremu mogą towarzyszyć przejściowe epizody objawów rzekomogrypowych oraz zapalenie przyczepów ścięgniastych i kałek maziowych zwykle o słabym natężeniu, często bez zmian przedmiotowych w układzie ruchu (3,4,6,7,8). Pierwsze objawy choroby pojawiają się po upływie kilku dni do kilku tygodni po zainfekowaniu przez kleszcza i mogą ujawnić się począwszy od 1 doby aż do 14 miesięcy (1).

Bóle stawów zgłaszane są przez 50% do 80% chorych. Dotyczą głównie stawów kolanowych, barkowych oraz często przyczepów ścięgniastych (4).

W okresie tym testy serologiczne wykrywające przeciwciała klasy IgM skierowane przeciwko antygenom bakterii, mogą być wyraźnie podwyższone, choć często szybko maleją po leczeniu (3). W bardzo wczesnych stadiach choroby testy serologiczne mogą jednak być fałszywie ujemne, gdyż miano przeciwciał może jeszcze nie osiągnąć wartości znamiennej. Przeciwciała przeciwko bakteriom *Borrelia burgdorferi* klasy IgM wytwarzane są w 2–4 tygodniu choroby od pojawienia się rumienia wędrującego i osiągają szczyt w 3–6 tygodniu od początku choroby. Poziom ich maleje po 4–6 miesiącach, choć może utrzymywać się dłużej. U większości pacjentów z aktywną infekcją *Borrelia burgdorferi* w cztery tygodnie od zakażenia pojawiają się przeciwciała klasy IgG. Chociaż ich poziom obniża się stopniowo po leczeniu mogą utrzymywać się przez lata (3). Warto zauważyć, że obie klasy przeciwciał mogą przetrwać wiele lat nawet po antybiotykoterapii (9). Trudności diagnostyczne mogą w tym okresie wynikać również z tego, że przeciwciała mogą też być związane w kompleksach immunologicznych (2,6).

W tym okresie choroby w większości przypadków zalecana jest doustna antybiotykoterapia. Najczęściej stosuje się doksycylinę 2×100 mg dziennie przez 10–14 dni. Alternatywnie polecana jest penicylina 3×1 mln j. dziennie. U kobiet w ciąży i w okresie karmienia poleca się amoksylicynę 3×500 mg dziennie. U osób uczulonych – erytromycynę 3×500 mg dziennie. Terapia trwa 10–14 dni (1,10). W celu złagodzenia dolegliwości ze strony układu kostno-stawowego można zastosować niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Drugi okres boreliozy

W kilka dni do kilku tygodni po zakażeniu dochodzi do krwiopochodnego rozsiewu krętków w organizmie, któremu mogą towarzyszyć bóle stawów, kości, mięśni i ścięgien o zmiennej lokalizacji (1). W tym okresie częściej obserwuje się ostre zapalenie stawów zwłaszcza kolanowych, barkowych oraz stawów skroniowo-zuchwowych. W tym okresie do rzadkości należy zapalenie drobnych stawów dłoni i stóp (11). Stawy są zwykle bolesne, często z dużym wysiękiem, ale niezbyt ucieplone czy zaczerwienione. Epizody ostrego zapalenia stawów są napadowe, krótkotrwałe. Często ból ma charakter wędrujący. Lokalizacja bólu zwykle jest niesymetryczna (1,4,9,11). W tym okresie krętki mogą przedostać się do stawów. Można je wówczas wykryć w płynie stawowym i błonie maziowej. Płyn stawowy wykazuje często cechy zapalne (11). W zajętych tkankach powstają nacieki złożone z limfocytów i komórek plazmatycznych, obserwuje się napływ neutrofilów, monocytów i limfocytów do płynu stawowego i błony maziowej zakażonych stawów (11). Wydaje się, że w obrębie stawu mogą odkładać się kompleksy immunologiczne *Borrelia burgdorferi* i jej antygenów z przeciwciałami, niektóre białka powierzchniowe bakterii, co prowadzi do wyzwolenia odpowiedzi zapalnej (11).

U niektórych chorych zapaleniu stawów mogą też towarzyszyć różne formy zapalenia mięśni – *myositis*, *dermatomyositis* (1,8).

W drugim okresie choroby w terapii zaleca się doksycylinę 2×100 mg dziennie, jednak okres leczenia jest dłuższy 14–21 dni. Alternatywnie stosuje się inne leki stosowane w pierwszym okresie choroby również przez 14–21 dni (10).

Zdarza się, że objawy kliniczne choroby w poszczególnych okresach nakładają się na siebie i mogą charakteryzować się dużym polimorfizmem. W przypadkach współistnienia zapalenia stawów oraz zajęcia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, zapalenia mięśnia sercowego czy tęczówki niezbędne jest zastosowanie dożyłnej antybiotykoterapii np. ceftriakson 1x2,0 g dziennie przez 14–21 dni (1,8,10,12). W przypadku nieustępowania dolegliwości stawowych pomimo stosowania antybiotyków można polecić nie-steroidowe leki przeciwzapalne. Gdy objawy przewlekłego zapalenia stawów utrzymują się nadal zaleca się włączenie sulfasalazyny 2 g/d., metotreksatu w dawce 7,5–2 mg/tydz., arechiny 250–500 mg/d.

Trzeci okres boreliozy

Trzeci okres choroby zaczyna się po upływie około 6 miesięcy (może ujawnić się od kilku tygodni do kilku lat) od infekcji *Borrelia burgdorferi* (1,4,6). Zapalenie stawów (zwłaszcza w przypadkach nie leczonych) często przybiera charakter przewlekły (zapalenie trwające ponad rok) (1).

Przewlekłe zapalenie stawów w przebiegu choroby z Lyme, przebiega zwykle pod postacią nawracających, krótkich epizodów utrzymującego się przez kilka dni obrzęku i bólu stawu, które mogą powtarzać się w odstępach kilku miesięcy lub nawet lat (1,4,5). Najczęściej dolegliwości dotyczą pojedynczych dużych stawów (*monoarthritis*): kolanowych, barkowych, skokowych, łokciowych, skroniowo-żuchwowych, rzadko natomiast drobnych stawów stóp i dłoni (*oligoarthritis*) (4,8,11). W badaniach płynu stawowego obserwuje się zwiększoną cytozę: od 500 do 110.000/mm³ z przewagą neutrofilii, zmniejszoną lepkość, zwiększoną ilość białka (1,3,4).

W rezultacie przewlekającego się zapalenia stawów może dojść do ich destrukcji, trwałych zniekształceń oraz upośledzenia czynności. Radiologicznie stwierdza się często osteoporozę okołostawową, zwężenie szpar stawowych, kostnienie przyczepów ścięgniętych, nadżerki chrząstek stawowych (4,7,8,11). Klinicznie obserwuje się podwichnięcia stawów. Częściej stwierdza się je w okolicy zmian zanikowych skóry (1,4). Ponadto nierzadkie są usztywnienia zajętych stawów.

W badaniach histopatologicznych stwierdza się obecność zmian w maziówce, podobnych do reumatoidalnego zapalenia stawów (2,13). Obserwuje się przerost maziówki, proliferację naczyń, infiltrację błony maziowej komórkami jednojądrowymi, w szczególności limfocytami oraz komórkami plazmatycznymi (1,4,8). Przewlekły proces zapalny stawów w trzecim okresie boreliozowego zapalenia stawów, jest zwykle formą niszczącą stawy i może dotyczyć każdej struktury stawu. Często w okresie przewlekania się zapalenia stawów obserwuje się wysoki poziom przeciwciał przeciwko antygenom krętkowym (1,8).

W badaniach laboratoryjnych w okresach zaostrzenia przewlekłego zapalenia stawów można zauważyć leukocytozę z „przesunięciem w lewo”, przyspieszone opadanie krwinek czerwonych, niewielkiego stopnia niedokrwistość, przejściowo podwyższone transaminazy, czasami obecność krioglobulin w surowicy (3,4).

Patogeneza powstawania zmian zapalnych w stawach w przebiegu choroby z Lyme nie jest do końca jasna. Krętki *Borrelia burgdorferi* wykazują swoisty tropizm do błony maziowej stawów, gdzie mogą przetrwać przez wiele lat (1,8). Przyczyna aktywności czy latencji krętków w stawach nie jest do końca jasna (1).

Cysty Bakera, które wykazują dużą skłonności do pęknięcia, nie są rzadkim zjawiskiem w boreliozowym zapaleniu stawów i mogą być również wskazówką diagnostyczną (3). Fałszywie dodatnie wyniki testów serologicznych zauważa się czasami w przebiegu innych chorób np. twardziny (14). Coraz częściej pojawiają się doniesienia o przypadkach zespołu Reitera, który jest wywołany infekcją *Borrelia burgdorferi* (15).

U niewielkiej liczby pacjentów może wystąpić fibromialgia, nie reagująca na terapię antybiotykową (3,6,8,11).

W trzecim okresie choroby, gdy mamy do czynienia z przewlekłym boreliozowym zapaleniem stawów zaleca się dożyłne ceftriakson 1x2,0 g dziennie przez 14–28 dni lub doustnie doksycylinę 2x100 mg dziennie przez 30 dni (10).

W opornych przypadkach, zwłaszcza przy nawracających wysiękach w stawach stosuje się dostawowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów (1,10). Zabieg taki najlepiej poprzedzić 2-krotną kuracją antybiotykową i negatywnym wynikiem testu PCR na obecność DNA bakterii *Borrelia burgdorferi* z płynu stawowego (8). Dostawowe wstrzyknięcia glikokortykosteroidów zastosowane przed terapią antybiotykową zwiększają ryzyko niepowodzenia leczenia (9,12,16). Podania dostawowe w części przypadków doprowadzają do złagodzenia obrzęku, jednak większość autorów nie kontynuuje tej terapii, jeśli wysięk w stawie powraca po jednej lub dwóch takich kuracjach (9). W przypadku utrzymującego się przewlekłego zapalenia stawów stosuje się sulfasalazynę 2 g/d., metotreksat w dawce 7,5–2 mg/tydz., arechinę 250–500 mg/d. (3).

Bardzo ważne jest szybkie i precyzyjne zdiagnozowanie choroby, gdyż wcześniej rozpoznana i prawidłowo leczona choroba z Lyme, jest potencjalnie wyleczalna i rzadko prowadzi do zajęcia stawów. Leczenie zastosowane w późniejszym okresie daje mniejszą szansę pełnego wyleczenia. Należy pamiętać jednak, że u około 10% pacjentów przewlekłe zapalenie stawów utrzymuje się mimo prawidłowej antybiotykoterapii (4,9).

Przewlekłe boreliozowe zapalenie stawów z obrzękiem nie reagujące na terapię antybiotykową oraz inne leczenie przeciwzapalne są wskazaniem do wykonania artroskopowej synowektomii. Szczególnie dotyczy to stawów kolanowych w przypadku zaczynającego się ograniczenia ich ruchomości (4,8,9).

Niesteroidowe leki przeciwzapalne mogą pomóc w łagodzeniu niektórych objawów choroby, chociaż stosowane w monoterapii nie są zalecane, gdyż terapia nimi nie prowadzi do usunięcia głównej przyczyny zapalenia – eradykacji bakterii (8).

W rozwoju pewnych postaci zapalenia stawów w chorobie z Lyme zasadniczą rolę przypisuje się predyspozycjom genetycznym i osobniczym. Przewlekły proces zapalny w stawach może być wynikiem niezdolności mechanizmów odpornościowych pacjenta do całkowitej eliminacji patogenu (2). Pacjenci z antygenami zgodności tkankowej HLA-DR4 i HLA DR 2 są bardziej podatni na przewlekłe zapalenie stawów (4,8,10,11).

Porównując pacjentów dobrze reagujących na leczenie antybiotykowe z pacjentami opornymi, częściej u chorych z antygenem zgodności tkankowej HLA-DR 4 obserwuje się oporność na leczenie. U pacjentów tych wykazano również zwiększoną reaktywność w stosunku do antygenów powierzchniowych *Borrelia burgdorferi* – OspA i OspB. Obecność tych dwóch czynników równocześnie niesie za sobą większe ryzyko przewlekłego zapalenia stawów (4,8).

Przed zastosowaniem terapii antybiotykowej w części przypadków DNA krętków może być wykryty również w komórkach maziówki, co może być brane pod uwagę w przypadku trudności diagnostycznych (8).

Badanie płynu stawowego zwykle nie jest rutynową metodą diagnozowania choroby z Lyme. Ma jednak często istotną wartość diagnostyczną, gdyż można wykryć DNA krętków, szczególnie w początkowym okresie choroby, a także u nie leczonych pacjentów z klinicznie aktywną chorobą (8,9,12). Pozytywny wynik testu PCR w płynie stawowym sugeruje, że żywe krętki wciąż są obecne wewnątrz stawu, toteż zapalenie stawów w chorobie Lyme nie jest klasycznym zapaleniem odczynowym (3,4,15).

Wykazano, że pacjenci z boreliozowym zapaleniem stawów mają wyższe poziomy przeciwciał przeciwko antygenom bakterii w porównaniu z pacjentami, którzy wykazują inne manifestacje choroby z Lyme (3,4). Manifestacja stawowa boreliozy nie zawsze jest związana z aktywną infekcją krętkiem *Borrelia burgdorferi*. Pacjenci z boreliozowym zapaleniem stawów mogą pozostać seropozytywni przez wiele lat po antybiotykoterapii lub też może wystąpić u nich bezobjawowa seropozytywność (1,17). Bywa, że pozytywny wynik testu serologicznego może spowodować diagnostyczną pomyłkę, jeśli u tych pacjentów w późniejszym okresie rozwinię się inna choroba z klinicznym zajęciem stawów (1,3,8,17). Z drugiej strony leczenie antybiotykami zmniejsza syntezę przeciwciał lub mogą być one związane w kompleksach antygen–przeciwciało, co tłumaczy fakt, że część osób pozostaje seronegatywna (6).

O ostatecznym rozpoznaniu boreliozy decyduje jednak całość obrazu klinicznego, możliwy wywiad uktucia przez kleszcza czy pobyt chorego na terenach endemicznych. Do obrazu klinicznego boreliozowego

zapalenia stawów należy zapalenie o cechach *mono* lub *polyarthritis*, zwłaszcza zajęte są stawy duże czasem symetrycznie, dodatni wynik badania serologicznego wykrywającego swoiste przeciwciała przeciwko *Borrelia burgdorferi* klasy IgM i/lub IgG, fakultatywnie pozytywny wynik obecności DNA krętków wykonany metodą PCR w płynie stawowym (8).

Trudności diagnostyczne mogą wystąpić w przypadku obrazu klinicznego boreliozy przypominającego reumatoidalne zapalenie stawów. W przewlekłym boreliozowym zapaleniu stawów zmiany stawowe są przeważnie symetryczne, a czynnik reumatoidalny obserwuje się u około 16% chorych (4,14). Obecność czynnika reumatoidalnego w przebiegu boreliozy i występowanie symetrycznego zapalenia stawów, może sugerować reumatoidalne zapalenie stawów. Również często podobny obraz radiologiczny i histopatologiczny zajętych stawów może opóźnić postawienie właściwej diagnozy. Infekcja *Borrelia burgdorferi* przez wielu autorów jest też brana pod uwagę jako „starter” wywołujący reumatoidalne zapalenie stawów oraz niektóre spondyloartropatie (13,18).

Choroba z Lyme z jednej strony wydaje się być łatwa w leczeniu, gdyż znamy jej przyczynę, z drugiej jednak strony opóźnienie właściwej diagnozy, prowadzi do nieprawidłowego leczenia wstępnego. Konsekwencją takiego postępowania jest oporność na późniejszą antybiotykoterapię. W rozpoznaniu różnicowym należy wykluczyć inne ostre zapalenia stawów: bakteryjne, reaktywne, młodzieńcze przewlekłe, wywołane przez kryształ, w zespole Reitera, czy też fibromialgię i polimialgię reumatyczną (4).

Większość autorów jest zdania, że nie należy rutynowo leczyć osób, u których nie występują objawy kliniczne choroby, a stwierdzono jedynie obecność przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* (2,9).

Krętek *Borrelia burgdorferi* może przetrwać przez wiele lat w ciele pacjenta i należy pamiętać, że możliwa jest również reinfekcja (9).

Wszystkie te problemy tłumaczą jak ważne jest prawidłowe postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne, gdyż wczesna diagnoza i szybkie wdrożenie właściwego leczenia może zapobiec rozwojowi przewlekłego boreliozowego zapalenia stawów. Nie leczone boreliozowe zapalenie stawów może prowadzić do nieodwracalnych zmian w narządzie ruchu i trwałego kalectwa.

L. Przytuła, E. Gińdzieńska-Sieśkiewicz, S. Sierakowski

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LYME ARTHRITIS

Summary

Lyme disease is a multisystem disease that affects primarily skin, nervous system, heart and joints. Lyme disease is caused by *Borrelia burgdorferi* and spread by *Ixodes* ticks. Arthritis is a well-known manifestation of Lyme disease (LD). Joint symptoms associated with *B. burgdorferi* infection range from arthralgias, to brief attacks of arthritis, to chronic erosive synovitis. Arthritis may present as oligo- or monoarthritis and typically causes intermittent attacks of oligoarticular arthritis in a few large joints, especially the knee. A small percentage of patients may develop chronic arthritis. The diagnosis is usually based on the clinical picture, exposure in an endemic area, and detection of IgG antibody against *B. burgdorferi* by ELISA and Western blotting. Spirochetal DNA may be detected in joint fluid by PCR. Antibiotic treatment during early stages normally prevents development of late manifestations. Joint involvement is treated successfully with a 1-month course of doxycycline or ceftriaxone. However, about 10% of Lyme arthritis patients do not respond sufficiently to antibiotic treatment. If patients have persistent arthritis despite a second course of antibiotics with negative results of PCR testing, treatment with anti-inflammatory agents or arthroscopic synovectomy is possible. In this article, we discuss clinical features, diagnosis and treatment.

1. Steere AC. Lyme disease. W: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, editors. Textbook of Rheumatology. Philadelphia: Sanders Comp;1997:1462-71.
2. Szechiński J, Szpak A, Sobieszcańska B, i in. Zmiany w układzie krążenia w przebiegu infekcji *Borrelia burgdorferi* (Choroby z Lyme) na podstawie własnych przypadków. Reumatologia 1993;31:313-9.
3. Massarotti E. Lyme arthritis. Med Clin North Am 2002;86:297-309.
4. Zimmermann-Górska I. Borelioza. Choroba z Lyme. W: Kocięcka W, Szkaradkiewicz A, red. Materiały Polsko-Litewskiej Konferencji Naukowej. Poznań; 1993:46-54.
5. Sobieszcańska BM, Przondo-Mordarska A, Gościński G, i in. Obecność przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* i *Helicobacter pylori* w surowicach chorych na reaktywne zapalenie stawów. Reumatologia 1997;35:62-6.
6. Zajkowska J, Pancewicz S, Iżycka A, i in. Zmiany w narządzie ruchu u osób z obecnością przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* - obserwacje własne. Reumatologia 1997;35:129-36.
7. Ząbek J. Diagnostyka boreliozy - wytyczne dla ośrodków reumatologicznych. Reumatologia 1999;37:25-32.
8. Steere AC. Diagnosis and treatment of lyme arthritis. Med Clin North Am 1997;81:179-94.
9. Kamradt T. Lyme disease and current aspects of immunization. Arthritis Res 2002;4:20-9.
10. Szkaradkiewicz A. Borelioza. Choroba z Lyme. W: Kocięcka W, Szkaradkiewicz A, red. Materiały Polsko-Litewskiej Konferencji Naukowej; Poznań. 1993:69-72.
11. Grygorczuk S, Pancewicz S, Zajkowska J, i in. Stężenia makrofagowych protein zapalnych MIP-1 α i MIP-1 β oraz interleukiny 8 w surowicach chorych z boreliozowym zapaleniem stawów. Reumatologia 2001;39:315-24.
12. Weinstein A, Britchkov M. Lyme arthritis and post-Lyme disease syndrome. Curr Opin Rheumatol 2002;14:383-7.
13. Szechiński J. Our experience with Lyme arthritis. Roczn Akad Med Białymst 1996;41:69-77.
14. Hrycaj P, Jenek J. Zapalenie stawów imitujące reumatoidalne zapalenie stawów w przebiegu choroby z Lyme. Reumatologia 1996;34:47-52.
15. Szechiński J, Kocowski M, Sobieszcańska B, i in. Infekcja *Borrelia burgdorferi* jako czynnik inicjujący występowanie zespołu Reitera u 23-letniego mężczyzny. Reumatologia 1993;31:231-5.
16. Huppertz H, Karch H, Suschke H, i in. Lyme arthritis in European children and adolescents. Arthritis Rheum 1995;38:361-8.
17. Steere AC. The emergence of Lyme disease. J Clin Invest 2004;113:1093-101.
18. Tuszkiewicz-Miszkał E, Opoka-Winiarska V, Postęski J, i in. Udział infekcji w etiopatogenezie reumatoidalnego zapalenia stawów i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Reumatologia 2002;40:293-7.

Ewa Sala

MONITOROWANIE CZYNNE ZAKAŻEŃ SZPITALNYCH W SAMODZIELNYM PUBLICZNYM ZESPOLE ZAKŁADÓW OPIEKI ZDROWOTNEJ W STASZOWIE

Samodzielny Publiczny Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Staszowie
Dyrektor: Janusz Sikorski

Zakażenia szpitalne występują we wszystkich szpitalach na całym świecie, są nieodłącznym ryzykiem związanym z postępem nauk medycznych. Nadzór nad zakażeniami jest wyrazem dbałości o bezpieczeństwo pacjentów i jest wyznacznikiem poziomu świadczonych usług.

Słowa kluczowe: zakażenia szpitalne, monitorowanie

Key words: hospital infections, monitoring

Wstęp

Zakażenia szpitalne występują we wszystkich szpitalach na całym świecie, są nieodłącznym ryzykiem związanym z postępem nauk medycznych, z rozszerzeniem i zwiększeniem inwazyjności stosowanych procedur diagnostyczno-lecniczych.

Ustawa o chorobach zakaźnych i zakażeniach, uchwalona 6 września 2001 r. (Dz. U. Nr 126 poz.1384 z późniejszymi zmianami) nakłada na dyrektorów szpitali obowiązek wprowadzenia w szpitalu procedur zapewniających ochronę przed zakażeniami oraz obowiązek analizowania sytuacji epidemiologicznej szpitala (1).

Głównym celem nadzoru jest spadek ilości infekcji szpitalnych. Problem musi jednak być zidentyfikowany, aby można było doprowadzić do przecięcia dróg szerzenia się infekcji.

Identyfikacja zakażeń szpitalnych odbywa się dwoma metodami:

- bierną tj. na podstawie raportów lekarzy i pielęgniarek;
- czynną tj. w oparciu o ciągłą obserwację wybranych zakażeń szpitalnych z uwzględnieniem czynników ryzyka.

Wartość epidemiologiczna nadzoru biernego jest niska. Wg International Federation of Infection Control czułość określana jest na 14-34%. Jest to jednak rejestracja całościowa, obejmująca wszystkie oddziały i w zestawieniu z elementami nadzoru czynnego nadal jest polecana, zwłaszcza w krajach, w których brak jest wystarczającej liczby fachowej kadry medycznej zajmującej się zakażeniami szpitalnymi (2,3).

Monitorowanie czynne nie jest możliwe w stosunku do wszystkich infekcji na terenie szpitala (4,5,6).

Celem pracy jest analiza występujących zakażeń szpitalnych w SP ZZOW w Staszowie oraz ocena skuteczności wdrożonych metod nadzoru czynnego.

Materiał i metody

Od lipca 2002 roku w SP ZZOZ w Staszowie wszyscy pacjenci przyjmowani do szpitala są monitorowani w zakresie wystąpienia zakażenia szpitalnego. Dla każdego pacjenta wypełniana jest karta rejestracyjna zakażenia szpitalnego wg wzoru Polskiego Towarzystwa Zakażeń Szpitalnych.

Ponadto identyfikację zakażeń szpitalnych prowadzi się w sposób czynny w oparciu o analizę kart gorączkowych, wyników badań mikrobiologicznych, stosowanej antybiotykoterapii oraz dodatkowej dokumentacji w wybranych grupach pacjentów tj.

- u pacjentów hospitalizowanych w oddziale intensywnej terapii karta czynnego monitorowania pacjenta w OIT (Ankieta 1),
- u pacjentów operowanych w oddziale chirurgii karta obserwacji ran operacyjnych (Ankieta 2),
- u pacjentów zagrożonych wystąpieniem odleżyn wg skali Norton karta obserwacji chorego (Ankieta 3),
- u pacjentów z założonym wkłuciem obwodowym karta obserwacji wkłucia obwodowego (Ankieta 4).

Zgłoszone zakażenie szpitalne było weryfikowane pod względem zgodności z definicją zakażenia szpitalnego i ewidencjonowane w księdze ewidencji zachorowań na chorobę zakaźną wewnątrz szpitala.

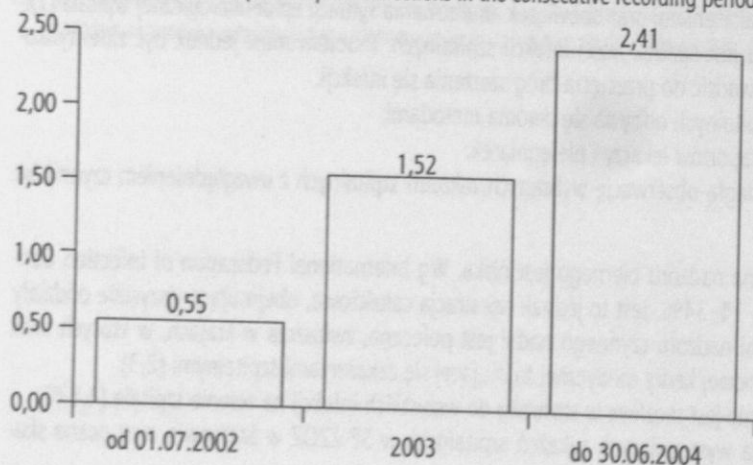
Wyniki badań

Analizą objęto w sumie 26.518 pacjentów hospitalizowanych w szpitalu w okresie 24 miesięcy. Zakażenie rozpoznano u 404 co stanowi 1,52% hospitalizowanych.

W pierwszych 6 miesiącach rejestrację zakażeń szpitalnych prowadzono metodą bierną. Współczynnik zachorowalności w tym okresie był niski i wynosił 0,55. Od roku 2003 wprowadzono monitorowanie czynne: miejsca wkłucia obwodowego, chorych gorączkujących, zagrożonych wystąpieniem odleżyn, miejsca operowanego w oddziale chirurgicznym, pacjentów oddziału intensywnej terapii oraz nadzór mikrobiologiczny. Spowodowało to zwiększenie zgłaszalności zakażeń szpitalnych, co ilustruje ryc. 1.

Ryc. 1. Współczynniki zachorowalności zakażeń szpitalnych w kolejnych okresach rejestracji

Fig. 1. Incidence of hospital acquired infections in the consecutive recording periods



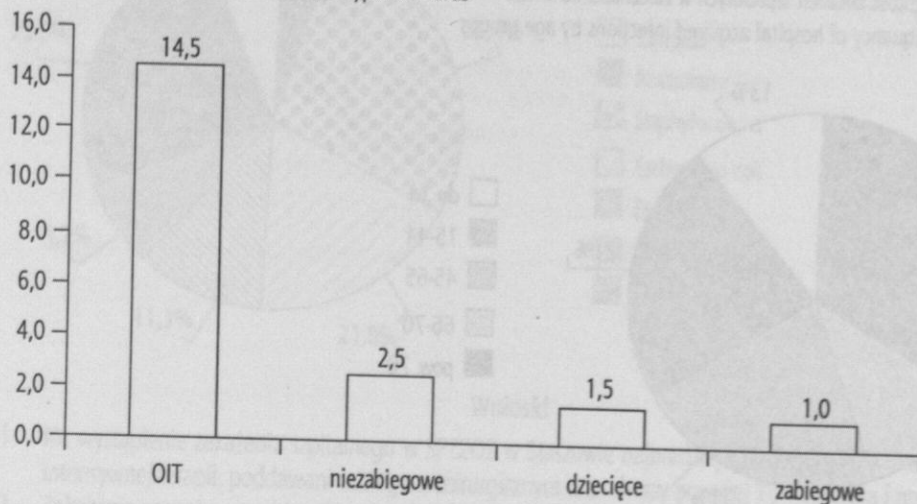
□ współczynnik zachorowalności

Częstość zakażeń szpitalnych w poszczególnych oddziałach była zróżnicowana. Najwyższy współczynnik zachorowalności odnotowano w oddziale intensywnej terapii (14,5), następnie w oddziałach nie zabiegowych:

w oddziale neurologii (2,5) i w oddziale wewnętrznym (2,3) oraz w oddziale pediatrycznym (2,0). Z oddziałów zabiegowych najwyższy współczynnik zachorowalności stwierdzono w oddziale ginekologiczno-położniczym (1,4), natomiast najniższy współczynnik zachorowalności odnotowano w oddziale ortopedii (0,5) (Ryc. 2).

Ryc. 2. Współczynniki zakażeń w różnych typach oddziałów

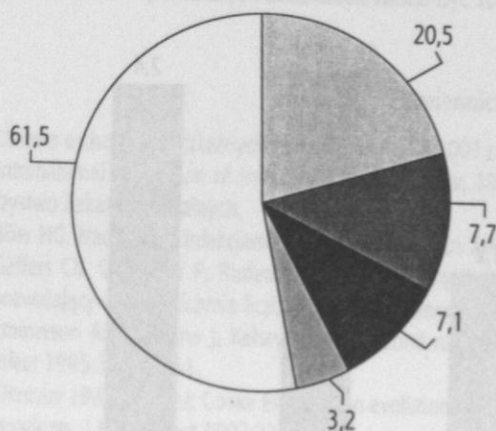
Fig. 2. Morbidity index in different types of wards



Wśród zakażeń szpitalnych dominowały odczyny zapalne odcewnikowe (po zakładanych wenflonach), zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych oraz zakażenia miejsca operowanego. Najniższy odsetek stanowiło zakażenie krwi (Ryc. 3).

Ryc. 3. Procentowy udział poszczególnych postaci klinicznych zakażeń szpitalnych

Fig. 3. Clinical forms of hospital acquired infections (%)

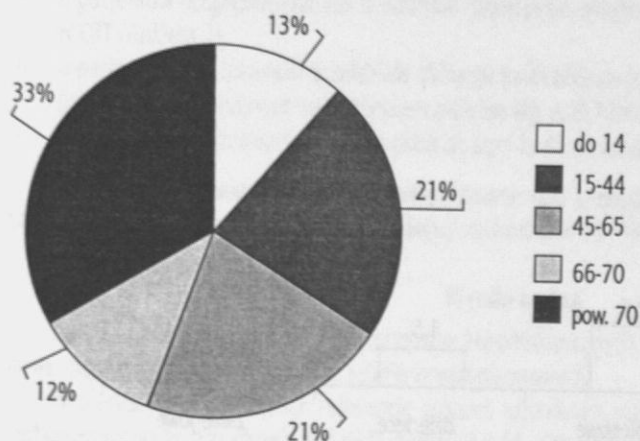


- odczyny po wenflonach
- zak. układu moczowego
- zak. przew. pokarmowego
- zak. dróg oddechowych
- odleżyny

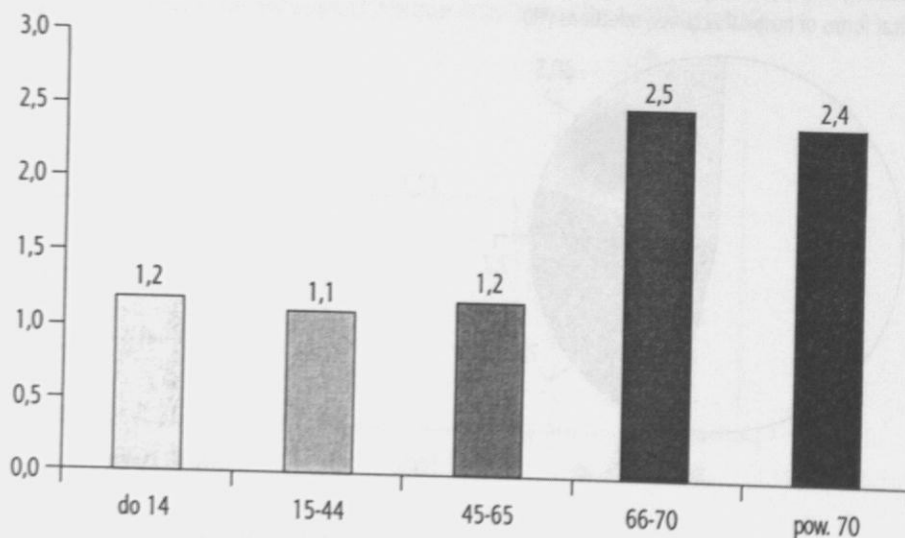
Płeć pacjentów nie miała istotnego wpływu na wystąpienie zakażenia szpitalnego. Zakażenia wystąpiły u 196 kobiet, co stanowi 48,5% oraz u 208 mężczyzn, tj. u 51,5% zakażonych.

Zakażenia szpitalne występowały najczęściej u pacjentów powyżej 70 roku życia (33,7%). Również współczynnik zachorowalności był zdecydowanie wyższy u starszych pacjentów (Ryc. 4,5).

Ryc. 4. Częstość zakażeń szpitalnych w zależności od wieku
 Fig. 4. Frequency of hospital acquired infections by age groups



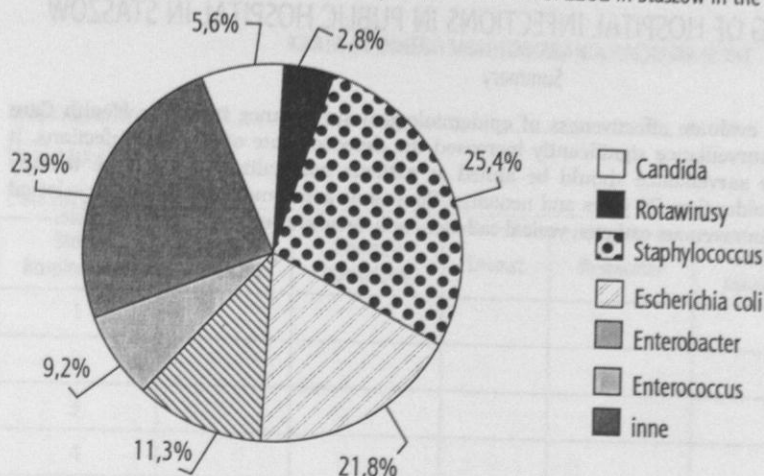
Ryc. 5. Współczynniki zachorowalności na zakażenia szpitalne w grupach wiekowych
 Fig. 5. Hospital acquired infections morbidity index by age groups



Dominującymi czynnikami etiologicznymi zakażeń szpitalnych były: gronkowce, które stanowiły 25,4%, w tym MRSA 2,8%, pałeczki *Escherichia coli* (21,8%), *Enterobacter* (11,3%) oraz *Enterococcus sp.* (9,2%) (Ryc. 6).

Ryc. 6. Czynniki etiologiczne zakażeń szpitalnych SPZZOZ w Staszowie w okresie 01.07.02 – 30.06.04

Fig. 6. Etiologic factors of hospital acquired infections in SPZZOZ in Staszów in the period 01.07.02 – 30.06.04



Wnioski

1. Na wystąpienie zakażenia szpitalnego w SPZZOZ w Staszowie najbardziej narażeni byli pacjenci oddziału intensywnej terapii, poddawani zabiegom chirurgicznym oraz chorzy powyżej 70 roku życia i noworodki.
2. Zakażenia szpitalne przebiegały najczęściej pod postacią zakażeń miejsc wkłucia obwodowego, zakażeń dróg oddechowych oraz zakażeń miejsca operowanego.
3. Głównymi czynnikami etiologicznymi zakażeń szpitalnych były gronkowce (25,4%), pałeczki *Escherichia coli* (21,8%), *Enterobacter* (11,3%) oraz *Enterococcus sp.* (9,2%).
4. Celem dokładnej analizy zakażeń szpitalnych czynnym nadzorem należy objąć pacjentów: oddziału intensywnej terapii, poddawanych zabiegom chirurgicznym oraz pacjentów powyżej 70 roku życia i noworodki. W pozostałych oddziałach winna być kontynuowana bierna rejestracja zakażeń.

Piśmiennictwo

- 1 Ustawa o chorobach zakaźnych z dnia 24 września 2001 r., Dz. U. 01.126 1384.
- 2 International Federation of Infection Control. Kraków, 1996;17-8. Kontrola Zakażeń Szpitalnych Polskie Towarzystwo Zakażeń Szpitalnych.
- 3 Böer HG. Nadzór nad infekcjami szpitalnymi. *Aseptyka* 2002;2:8-9.
- 4 Geffers Ch, Gastmeier P, Ruden H. Instytut Higieny Berlin Wykrywanie infekcji jako element systemu jakości, pozwalający na ograniczenie liczby zakażeń szpitalnych. *Aseptyka* 2001;2:3-4.
- 5 Emmerson AM, Enstone J, Kelsey MC. The second national survey of infection in hospital: methodology. *J Hosp Infect* 1995;30:331-51.
- 6 Glenister HM, Taylor LJ, Cooke EM, i in. An evolution of surveillance methods for detecting infections in hospital inpatients. *J Hosp Infect* 1993;23:229-42.

ACTIVE MONITORING OF HOSPITAL INFECTIONS IN PUBLIC HOSPITAL IN STĄSZÓW

Summary

The study aim was to evaluate effectiveness of epidemiological surveillance in Public Health Care Center in Staszów. Active surveillance significantly increased the detection rate of hospital infections. It was determined that active surveillance should be aimed at patients hospitalized in intensive therapy wards, undergoing surgery, older than 70 years and neonates. Short-time active monitoring of other selected groups of patients (e.g. with intravenous catheter, vesical catheter, with decubitus ulcer) is also advisable.

KARTA CZYNNEGO MONITOROWANIA PACJENTA W OIT

Imię i nazwisko pacjenta

Nr historii choroby

Data przyjęcia Data wypisu

Dzień hospitalizacji	Cewnik moczowy	Wklucie obwodowe	Drenaż	Respirator	Rodzaj zakażenia	Badanie mikrobiologiczne
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

Ankieta 4.

Nazwisko i imię pacjenta												
Oddział					Nr Ks. Głównej							
Lp	Data i godzina założenia kaniuli	Miejsce wkłucia	Data obserwacji kaniuli	Data i godzina usunięcia kaniuli	Doba	Obserwacja miejsca wkłucia					Podpis	
						0	1	2	3	4		Gorączka
1					1	D						
						N						
					2	D						
						N						
					3	D						
						N						
2					1	D						
						N						
					2	D						
						N						
					3	D						
						N						
3					1	D						
						N						
					2	D						
						N						
					3	D						
						N						

Obserwacja miejsca wkłucia

- 0 – miejsce wkłucia bez zmian, bez skarg ze strony pacjenta – nie ma zapalenia żyły
- 1 – lekkie zaczerwienienie lub lekki ból w miejscu wkłucia – wczesne stadium zapalenia żyły – obserwować miejsce
- 2 – co najmniej dwa z objawów; ból w miejscu wkłucia, stwardnienie w miejscu wkłucia, rumień-wczesne stadium zapalenia żyły – usunąć wkłucie
- 3 – ból wzdłuż kaniuli, stwardnienie w miejscu wkłucia-zapalenie żyły – usunąć wkłucie, rozważyć włączenie leczenia
- 4 – nasilający się ból wzdłuż kaniuli, zaczerwienienie, stwardnienie żyły poza końcówką kaniuli, gorączka-zapalenie żyły – usunąć wkłucie, włączyć leczenie
- D – obserwacja poranna
- N – obserwacja wieczorna

Piotr Sienkiewicz¹, Iwona Ponurkiewicz¹, Paulina Masalska²,
Barbara Prześniak³, Sławomir A. Pancewicz⁴

CZYNNIKI ETIOLOGICZNE ZAKAŻNYCH ZATRUĆ POKARMOWYCH W MATERIALE ODDZIAŁÓW: OBSERWACYJNO-ZAKAŻNEGO I PEDIATRYCZNEGO SP ZOZ W HAJNÓWCE W LATACH 2004-2005

¹Laboratorium Centralne SP ZOZ w Hajnówce
Kierownik: Iwona Ponurkiewicz

²Oddział Pediatryczny SP ZOZ w Hajnówce
Ordynator: Paulina Masalska

³Oddział Obserwacyjno-Zakaźny SP ZOZ w Hajnówce
Ordynator: Barbara Prześniak

⁴Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku
Kierownik: Teresa Hermanowska-Szpakowicz

Zakaźne zatrucia pokarmowe wywoływane są przez różne czynniki etiologiczne (np. bakterie, wirusy). W latach 2005-2005 na Oddziałach: Obserwacyjno-Zakaźnym i Pediatrycznym SP ZOZ w Hajnówce przyjęto łącznie 495 chorych z objawami ostrego zakażenia przewodu pokarmowego. Dominującymi czynnikami etiologicznymi tego schorzenia były bakterie.

słowa kluczowe: czynnik etiologiczny, biegunka, zakażenie
key words : etiologic factor, diarrhea, infection

Wstęp

Zakażenia przewodu pokarmowego, których podstawowym objawem chorobowym jest biegunka, stanowią poważny problem w świecie. Patogeneza zakażeń zależy od właściwości biologicznych drobnoustrojów, dawki zakażającej oraz od mechanizmów obronnych gospodarza. Drobnoustroje występujące w kale namnażają się najczęściej w świetle lub w ścianie przewodu pokarmowego, nieliczne w żółci. Zakażenia przewodu pokarmowego opisywane są zatem jako gastritis, gastroenteritis, enterocolitis, colitis lub gastroenterocolitis. Wskazuje to na miejsce toczącego się procesu.

Bakteryjne czynniki zakażenia przewodu pokarmowego można rozpatrywać w trzech grupach (tab. I). Wyizolowanie z kału bakterii z grupy 1 wywołujących gastroenteritis dowodzi, że są one czynnikiem etiologicznym choroby. Natomiast bakterie z grupy 2 i 3 uznaje się za czynnik przyczynowy zakażenia przewodu pokarmowego gdy ich obecność w kale jest dominująca.

Mechanizmy enteropatogennego działania są różne w zależności od rodzaju bakterii. Czynniki zjadliwości mogą być enterotoksyny, cytokiny, inwazyjne, adhezyny (1).

Celem pracy było przedstawienie bakteryjnych czynników etiologicznych odpowiedzialnych za zakażenia przewodu pokarmowego chorych hospitalizowanych w latach 2004 i 2005 w Oddziale Obserwacyjno-Zakaźnym i Oddziale Pediatrycznym SP ZOZ w Hajnówce.

Materiały i metody

W okresie od 1.01.2004 do 31.12.2005 roku w Oddziałach: Obserwacyjno-Zakaźnym i Pediatrycznym SP ZOZ w Hajnówce hospitalizowano łącznie 495 pacjentów z objawami ostrego zakażenia przewodu pokarmowego. Podział chorych wg płci przedstawia tabela II.

Tabela 1. Bakteryjne czynniki etiologiczne w zakażeniach przewodu pokarmowego wg ML. Zaremba, J. Borowski (9)
Table 1. Bacterial ethiologic agents in the infections of the digestive tract, according to ML. Zaremba and J. Borowski (9)

Grupa 1	Grupa 2	Grupa 3
Salmonella	Aeromonas spp.	Bacteroides fragilis
Shigella	Plesiomonas shogeloides	Citrobacter freundii
Escherichia coli	Campylobacter spp.	Klebsiella pneumoniae
EPEC	Vibrio spp.	Klebsiella oxytoca
ETEC	Listeria monocytogenes	Hafnia alvei
Vibrio cholerae		Enterobacter spp.
Campylobacter jejuni		Inne pałeczki jelitowe
Campylobacter coli		
Yersinia enterocolitica		
Clostridium difficile		
Staphylococcus aureus		

Tabela II. Podział analizowanych chorych wg grupy wiekowej i płci
Table II. Analyzed group of patients – distribution by age group and sex

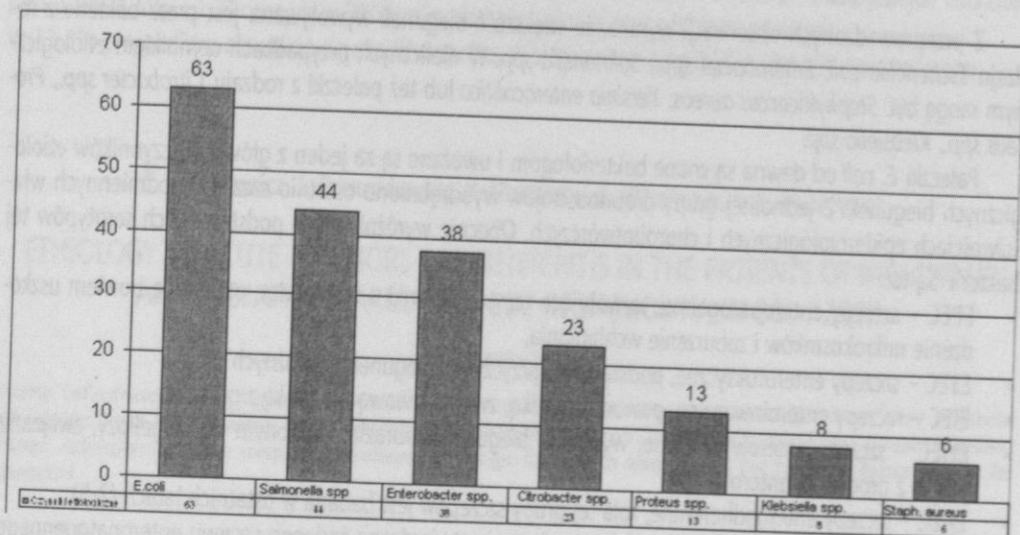
Lata	2004	2005	łącznie
Oddział Obserwacyjno Zakaźny			
Mężczyźni	59	51	110
Kobiety	66	61	127
Oddział Pediatryczny			
Chłopcy	71	75	146
Dziewczeta	59	53	112

Materiałem do badań był kał chorych pobrany bezpośrednio po hospitalizacji, w którym poszukiwano czynnika etiologicznego choroby. Wykonywano posiewy kału na podłoża: Salmonella Shigella Agar, Hectoen Agar, MacConkey Agar, Chapman Agar i podłoże płynne SF. Wyhodowane organizmy identyfikowano wykorzystując paski do identyfikacji bakterii firmy Biomerieux przy użyciu analizatora ATB Expression.

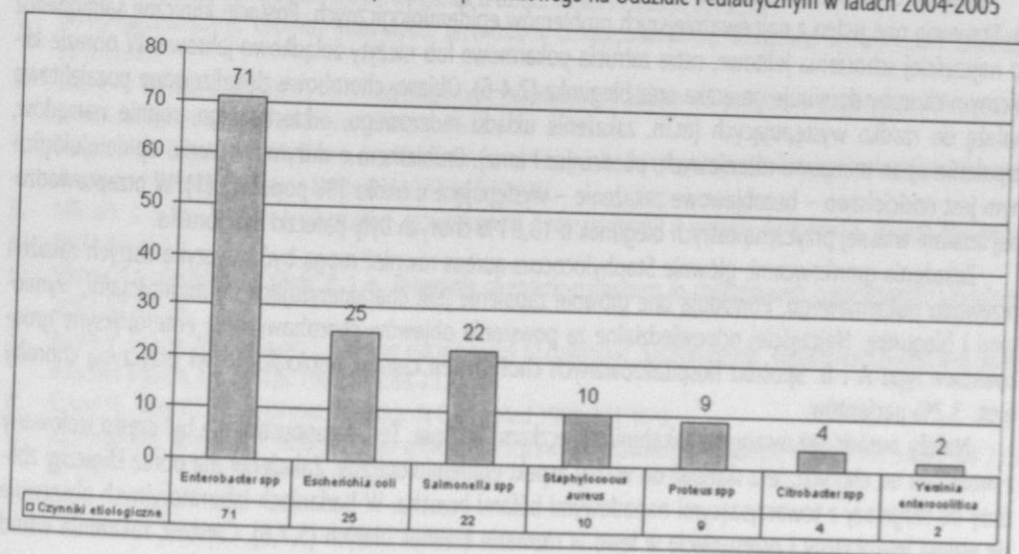
Wyniki

Z przeprowadzonych badań wynika, że przyczyną zespołu biegunkowego u 202 chorych hospitalizowanych w Oddziale Obserwacyjno-Zakaźnym było zakażenie bakteryjne (85,2%), a u 18 (7,6%) inne czynniki chorobotwórcze, natomiast u 17 (7,2%) nie udało się ustalić przyczyn choroby. Najczęściej izolowano z kału chorych: *Escherichia coli* (26,9%), *Salmonella spp.* 18,6%, *Enterobacter spp.* (16,3%). Pozostałe drobnoustroje stanowiły 21,1% (*Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus aureus*) (ryc. 1.).

Rycina 1. Czynniki bakteryjne zakażenia przewodu pokarmowego na Oddziale Obserwacyjno-Zakaźnym w latach 2004-2005



Rycina 2. Czynniki bakteryjne zakażenia przewodu pokarmowego na Oddziale Pediatrycznym w latach 2004-2005



Przyczyną hospitalizacji dzieci z biegunkami w Oddziale Pediatrycznym były u 149 chorych (57,8%) zakażenia bakteryjne, a u 89 (34,4%) inne czynniki chorobotwórcze w tym adenowirusy 10 (3,88 %) i rotawirusy 79 (30,62%). Natomiast u 20 (7,8%) chorych nie udało się ustalić przyczyny choroby. Z próbek kału pobranych od tych chorych najczęściej izolowano: *Enterobacter spp* (66,3%), *Escherichia coli* (9,7%), *Salmonella spp.* (8,5%). Zakażenia innymi organizmami stanowiły 9,7% (*Staphylococcus aureus*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.*, *Yersinia enterocolitica*) (ryc 2.).

Najczęstszymi czynnikami bakteriologicznymi zakaźnych zatruc pokarmowych na obu oddziałach były *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.* i *Salmonella spp.* łącznie stanowiły one 53,13% wszystkich zachorowań.

Dyskusja

Z przeprowadzonych obserwacji wynika, że większość biegunek wywoływana jest przez bakterie z rodzaju *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.* W nielicznych przypadkach czynnikiem etiologicznym mogą być *Staphylococcus aureus*, *Yersinia enterocolitica* lub też pałeczki z rodzaju *Citrobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*

Pałeczki *E. coli* od dawna są znane bakteriologom i uważane są za jeden z głównych czynników etiologicznych biegunek. Z jednolitej grupy drobnoustrojów wyodrębniono ostatnio szczepy o odmiennych właściwościach epidemiologicznych i chorobotwórczych. Obecnie wyróżnia się 5 podstawowych serotypów tej bakterii. Są to:

- EPEC – szczepy enteropatogenne, wywołujące częste biegunki u niemowląt, powodują bowiem uszkodzenie mikrokosmków i zaburzenie wchłaniania,
- ETEC – szczepy enterotoksyczne, podstawowa przyczyna „biegunek podróżnych”,
- EIEC – szczepy enteroinwazyjne, powodują ciężką, zwykle krwawą biegunkę z gorączką,
- EHEC – szczepy enterokrwotoczne, wywołują biegunki o obrazie podobnym do shigellozy, związane jest to z produkcją enterotoksyn,
- EAEC – szczepy enteroadherentne, rola tej grupy szczepów jest badana w ostatnich latach (2-5).

Wśród szczepów wyhodowanych w laboratorium nie stwierdzono żadnego szczepu enteropatogennego (EPEC).

Częstym czynnikiem etiologicznym zakażenia przewodu pokarmowego są bakterie z rodzaju *Salmonella*. Stanowią one jeden z najpoważniejszych problemów epidemiologicznych. Postacie kliniczne salmonelloz to najczęściej schorzenia jelitowe, ostre zatrucia pokarmowe lub nieżyty żołądkowo-jelitowe. W obrazie klinicznym choroby dominuje gorączka oraz biegunka (2,4-6). Objawy chorobowe zlokalizowane pozajelitowo należą do rzadko występujących (m.in. zakażenie układu moczowego, oddechowego, ropnie narządów, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, posocznice i inne). Problemem o dużym znaczeniu epidemiologicznym jest nosicielstwo – bezobjawowe zakażenie – występujące u około 1% populacji (1). W przeprowadzonej analizie własnej przyczyną ostrych biegunek u 13,91% chorych były pałeczki *Salmonella*.

Zakażenia gronkowcami, głównie *Staphylococcus aureus* również mogą być przyczyną ostrych zakażeń przewodu pokarmowego. Powodują one głównie zapalenie jelit charakteryzujące się nudnościami, wymiotami i biegunką. Najczęściej odpowiedzialne za powstanie objawów chorobowych są enterotoksyny gronkowcowe typu A i B. Spośród hospitalizowanych chorych ten czynnik etiologiczny był przyczyną choroby u ok. 3,2% pacjentów.

Należy zwrócić też uwagę na zakażenia pałeczkami *Yersinia*. Ten drobnoustroj nie był często izolowany z materiału od chorych, lecz stanowi on ważny aspekt epidemiologiczny. Zakażenie ma obraz kliniczny zbliżony do shigelozy z towarzyszącymi napadowymi bólami brzucha. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się wzrost leukocytozy i przesunięcie w lewo w rozmazie krwinek białych (5,7,8). Częstość zakażenia wśród badanych chorych nie była duża (0,01%) i dotyczyła głównie dzieci.

Z przeprowadzonych obserwacji własnych wynika, że za zakażenia bakteryjne przewodu pokarmowego odpowiadają również drobnoustroje z rodzaju *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Citrobacter spp.* Bakterie te są uważane za czynnik chorobotwórczy wówczas, gdy obecność ich w kale jest dominująca.

Wnioski

Najczęstszymi czynnikami etiologicznymi biegunek bakteryjnych u hospitalizowanych w Oddziale Obserwacyjno-Zakaźnym i Pediatrycznym były *Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.* łącznie stanowiły one 53,13% wszystkich zachorowań w obu oddziałach.

Ilość przypadków zakażeń przewodu pokarmowego rozpoznawanych w Oddziale Obserwacyjno-Zakaźnym: 125 chorych w 2004 roku i 112 chorych w 2005 roku oraz w Oddziale Pediatrycznym 130 chorych w 2004 roku i 128 chorych w 2005 roku, utrzymywała się na podobnym poziomie. W 33,3% przypadków nie udało się ustalić czynnika etiologicznego zakażenia przewodu pokarmowego.

P. Sienkiewicz, I. Ponurkiewicz, P. Masalska, B. Wrześniak, S.A. Pancewicz

ETHIOLOGY OF ACUTE INFERIORS GASTRENTERITIS IN THE PATIENTS OF INFECTIONS AND PEDIATRIC WARDS IN SP ZOZ IN HAJNOWKA IN 2004-2005

Summary

Acute infections of the digestive tract, clinically presenting as acute gastroenteritis, may have different ethiologic basis. Both bacteria (*Escherichia coli*, *Enterobacter spp.*, *Salmonella spp.*) and viruses (*Rotaviruses*, *Adenoviruses*) are frequently isolated ethiologic factors. In some cases the etiologic factor cannot be detected.

Piśmiennictwo

1. Pytrus T. Czynniki etiologiczne ostrego biegunk u dzieci. *Nowa Pediatria* 2002;30.
2. Boroń-Kaczmarek A. Choroby odzwierzęce przenoszone drogą pokarmową. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL;1999.
3. Ehara A, Egawa K, Kuroki F, i in. Age-dependent expression of abdominal symptoms in patients with *Yersinia enterocolitica* infection. *Pediatr Int* 2000;42:364-6.
4. Levine MM. *Escherichia coli* that cause diarrhea: Enterotoxigenic, Enteropathogenic, Enteroinvasive, Enterohemorrhagic and Enteroadherent. *J Infect Dis* 1987;155:377-82.
5. Milczek J, i in. Zatrucia pokarmowe spowodowane przez pałeczki z rodzaju *Salmonella*. *Przegl Epidemiol* 1991;45:212-9.
6. McIver CJ, Hansman G, White P, i in. Diagnosis of enteric pathogens in children with gastroenteritis. *Patology* 2001;33:353-8.
7. Burke V, Gracey M, Robinson J, i in. The microbiology of childhood gastroenteritis: *Aeromonas* species and other infective agents. *J Infect Dis* 1983;148:68-73.
8. Cover TL, Aber RC. *Yersinia enterocolitica*. *N Engl J Med* 1989;321:16-9.
9. Zaremba LM, Borowski J. *Mikrobiologia lekarska*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL;1997:strona od 725 do 732.

AFAZJA MIESZANA DOMINUJĄCYM OBJAWEM ZAPALENIA MÓZGU

Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym S.P.Z.Z.O.Z. w Sandomierzu
Ordynator: lek. med. Piotr Sobolewski

Autor przedstawia przypadek zapalenia mózgu u młodego mężczyzny, w którym dominującym objawem klinicznym była mieszana afazja oraz towarzyszący jej ból głowy. Leczenie trwało długo, ale zakończyło się powodzeniem.

Słowa kluczowe: zapalenie mózgu, afazja
Key words: encephalitis, aphasia

Wstęp

Jednym z najczęstszych objawów zapalenia mózgu Mumenthaler wymienia afazję (72% zapaleń) i ból głowy (79%) (1). Choroba może zaczynać się objawami ogniskowymi, do których dołączają się objawy oponowe (2,3,4). U około 20% chorych stwierdza się śladowe objawy oponowe lub ich brak (3,5). Dla większości zapaleń mózgu nie ma jednak swoistych objawów różnicowych (6). Rozpoznanie winno się ustalać na podstawie obrazu klinicznego, w oparciu o badania bakteriologiczne i wirusologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego, testy serologiczne czy wykorzystanie metody PCR (5). Nie zawsze daje się jednak określić czynnik chorobotwórczy (1,7).

Przedstawiony przypadek zwraca uwagę ze względu na ubogość objawów klinicznym w przebiegu zapalenia mózgu z dużymi zmianami w płynie mózgowo-rdzeniowym, a w szczególności znacznie zwiększonym poziomem białka.

Opis przypadku

Chory M.K. lat 24 został przyjęty do Oddziału Neurologii szpitala w Sandomierzu w dniu 08.11.2005 r. z powodu wystąpienia w dniu przyjęcia zaburzeń mowy o charakterze mieszanej afazji oraz narastającego od tygodnia bólu głowy. W badaniu neurologicznym nie stwierdzono objawów oponowych, ani innych objawów ogniskowych. Choremu wykonano badanie KT głowy, które wykazało asymetrię rogów czołowych komór bocznych oraz spłycenie bruzd w zakresie lewej półkuli mózgu. Choremu wykonano badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, które wykazało cytozę 366/3, białko 194 mg/dl, cukier 4,36 mmol/l, chlorki 102 mmol/l. Włączono antybiotykoterapię, leczenie przeciwobrzękowe oraz leczenie wspomagające. Po kilkunastu godzinach zaburzenia mowy wycofały się. W dniu 11.11.2005 r. ponownie wykonano badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, które wykazało progresję zmian zapalnych tj. cytozę 1920/3, białko 340 mg/dl, stężenie cukru 2,95 mmol/l, a chlorków 99 mmol/l. W preparacie barwionym stwierdzono 100% limfocytów. Badaniem bakteriologicznym nie wyodrębniono czynnika chorobotwórczego.

Badanie MR wykonane w 3 tygodniu choroby nie wykazało istotnych zmian. W badaniu EEG w czuwaniu stwierdzono dezorganizację czynności podstawowej, z licznymi falami theta 6-7 Hz o amplitudzie do

70 mV w okolicy czołowej prawej i rozlane fale wolne delta 1,5–3 Hz o amplitudzie do 100 mV w odoprowadzeniach znad lewej półkuli.

W 3 tygodniu leczenia u chorego wystąpił napad padaczkowy częściowy, ruchowy, prawostronny i choremu włączono do leczenia leki przeciwpadaczkowe.

W trakcie leczenia stan kliniczny chorego ulegał stopniowej poprawie. Zmiany zapalne w płynie mózgowo-rdzeniowym ustępowały powoli. W leczeniu stosowano: cefotaksym, ampicylinę, biodacynę, acyklowir, rifampicynę. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykonane po 2 miesiącach leczenia wykazało ustąpienie cytozy i normalizację poziomu białka.

Omówienie

Zapalenie mózgu jest najczęściej ciężką chorobą zapalną, która charakteryzuje się mnogimi objawami klinicznymi, ciężkim przebiegiem i dużym odsetkiem niepowodzeń w leczeniu. Odznacza się przeważnie triadą objawów: zaburzeniami psychicznymi, zaburzeniami świadomości, drgawkami i porażeniami. Najczęściej objawom tym towarzyszy ból głowy, objawy oponowe i gorączka (4). O rozpoznaniu choroby decydują zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym w postaci pleocytozy limfocytarnej i wysokiego poziomu białka (2,5). Bardzo rzadko spotkać można przypadek zapalenia mózgu z tak skąpyimi objawami klinicznymi i towarzyszącymi im nasilonymi zmianami zapalnymi w płynie mózgowo-rdzeniowym, które ustępowały bardzo powoli w przebiegu leczenia.

P. Sobolewski

MIXED APHASIA AS A DOMINATING SYMPTOM OF ENCEPHALITIS

Summary

Encephalitis has typically a severe course, with psychotic disorders, consciousness disorders, epileptic seizures and meningeal signs. The author describes a case of a young male, in whom dominant symptoms of encephalitis were aphasia and headache. These symptoms were accompanied by considerable inflammatory changes in cerebral fluid. The outcome of illness was favourable.

Piśmiennictwo

1. Mumenthaler M, Mattle H. Choroby mózgu i jego osłon wywołane przez drobnoustroje. W: Mumenthaler M, Mattle H. Neurologia. Wyd. 3 polskie. Wrocław: Urban & Partner; 2001:184–224.
2. Domżał T. Zakażenia układu nerwowego. Choroby wirusowe i prawdopodobnie wirusowe. W: Wald I, Członkowska A. Neurologia kliniczna. Warszawa: PZWL; 1987:185–221.
3. Herman E. Choroby zapalne mózgu. Warszawa: PZWL; 1952.
4. Herman E. Diagnostyka chorób układu nerwowego. Warszawa: PZWL; 1982.
5. Jubelt B, Miller JR. Zakażenia wirusowe. W: Rowland LP. Neurologia Merrita. Wyd. 1 polskie. Wrocław: Urban&Partner; 2004:134–63.
6. Śpila B, Grzywa A, Helon B, i in. Zespół paranoidalny i opryszczkowe zapalenie mózgu (HSE) – koincydencja czy związek przyczynowo-skutkowy? TMM-Neurologia i Psychiatria 2003;4:25–7.
7. Jonson RT. The pathogenesis of acute viral encephalitis and postinfections encephalomyelitis. J Infect Disord 1987;155:359–64.

OSTRA ATAKSJA MÓZDŻKOWA, NAWRÓT CHOROBY PO 5 LATACH – OPIS PRZYPADKU

Oddział Neurologii z Pododdziałem Udarowym S.P.Z.Z.O.Z. w Sandomierzu
Ordynator: Piotr Sobolewski

Autor przedstawia przypadek ostrego, nawracającego zapalenia mózdzku u dwudziestoletniej kobiety. Pierwszy raz objawy zapalenia mózdzku stwierdzono u chorej w 15 roku życia, a ich nawrót wystąpił w 20 roku życia.

Słowa kluczowe: zapalenie mózdzku, ostra ataksja, nawrót choroby
Key words: cerebellitis, acute ataxia, recurrence of disease

Wstęp

Ponad 90% wszystkich nieropnych zapaleń mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych ma etiologię wirusową, wynikającą przeważnie z zakażeń egzogennych oraz rzadziej endogennych (1,2). Ostre zakażenia wirusowe układu nerwowego manifestują się klinicznie w trzech postaciach: wirusowego (aseptycznego) zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia mózgu oraz rzadko występującego zapalenia rdzenia (3). Przy zajęciu mózgu w obrazie klinicznym stwierdza się najczęściej: zaburzenia świadomości (97% chorych), gorączkę (87%), zmiany osobowości (81%), bóle głowy (79%), afazję (72%), zaburzenia wegetatywne (58%), napady padaczkowe (42%), niedowład połowicze (35%), wypadanie czynności nerwów czaszkowych (33%), a najrzadziej ubytki w polu widzenia (13%), tarczę zastoinową (13%) i ataksję (13%). Dla większości wirusowych zapaleń mózgu brak jest swoistych objawów różnicowych. Właściwie jedynie zakażenie wirusem opryszczki może dawać charakterystyczny obraz kliniczny (1,2,3,4).

Opis przypadku

Chora M.L. lat 20, została przyjęta w dniu 29.09.2003 r. do Oddziału Neurologicznego szpitala w Sandomierzu z powodu utrzymującej się od 5 dni wysokiej gorączki, ogólnego osłabienia, bólu głowy, wymiotów oraz ostrych objawów mózdkowych. W 1998 roku chora była hospitalizowana w Oddziale Dziecięcym szpitala w Sandomierzu z rozpoznaniem *Cerebellitis acuta*. Wykonano badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, które wykazało płyn zapalny (cytoza 600/3, białko 215 mg/dl, cukier 1,82 mmol/l, chlorki 119 mmol/l, odczyn Nonne Apelta (+) i Pandy'ego (++)), osad: leukocyty usiane pole widzenia; limfocyty 94%, granulocyty 6%). Dopiero po kilku dniach hospitalizacji stwierdzono nieznacznie wyrażone objawy oponowe. Badaniem neurologicznym nie stwierdzono innych objawów ogniskowych, ani odruchów patologicznych. Kontrolne badania płynu mózgowo-rdzeniowego wykazały regresję zmian zapalnych: 16.10.2003 – cytoza 240/3, białko 160 mg/dl, cukier 2,01 mmol/l, chlorki 115 mmol/l; osad: leukocyty 8-10 (limfocyty 100%) erytrocyty 0-1 wpw; 28.10.2003 – cytoza 50/3, białko 78 mg/dl, cukier 2,21 mmol/l, chlorki 123 mmol/l, osad: leukocyty 3-4, erytrocyty 1-2 wpw. Trzykrotny posiew płynu mózgowo-rdzeniowego był

jałowy. Badania metodą tomografii komputerowej i rezonansowej nie wykazały zmian. Chora była leczona cefotaksymem, ceftriaxonem, acyklowirem i rifampicyną. Stan chorej ulegał powoli poprawie, objawy zespołu mózdkowego wycofywały się po 2 miesiącach leczenia.

Omówienie

Zapalenie mózdku, określane jako ostra niezborność mózdkowa, jest chorobą o łagodnym i pomyślnym przebiegu. Wywołane jest najczęściej przez enterowirusy. Zakażenie wirusami Coxsackie z grupy A, jak i B, zazwyczaj powoduje aseptyczne zapalenie opon mózgowo rdzeniowych, rzadziej zapalenia mózgu z porażeniami mięśni lub ostrą ataksją mózdkową (2,3,5). W przebiegu zakażeń enterowirusami z grupy ECHO u dzieci obserwuje się niekiedy ataksję mózdkową o nagłym początku i łagodnym przebiegu, z ustąpieniem objawów w ciągu kilku tygodni (2,3). W pojedynczych przypadkach zakażenia wirusem polio obserwowano ostrą ataksję mózdkową (3,6). Podobne zespoły obserwowano w przebiegu zakażenia wirusami z grupy Herpes: w mononukleozie (wirus Epstein-Barr) (3,5), ospy wietrznej i półpaśca (3,5,7), zakażeniu ludzkim herpeswirusem – 6 (3). Łagodne zapalenie mózdku występuje również w przebiegu zakażeń paramyksowirusami: świnki oraz grypy (8,9,10), w boreliozie (11), w zakażeniu mykoplazmą (5) i rzadziej innymi drobnoustrojami. Najczęściej nie udaje się jednak wykryć czynnika chorobotwórczego (5,12).

P. Sobolewski

THE ACUTE CEREBELLAR ATAXIA, RECCURRENCE OF DISEASE AFTER 5 YEARS – A CASE REPORT

Summary

Acute cerebellitis, also known as acute cerebellar ataxia, is a rare inflammatory syndrome characterized by cerebellar dysfunction. It typically occurs as a primary infectious, post-infectious or post vaccination disorder, typically in early childhood. The author presents a case of recurrent, acute cerebellar ataxia in a 20-year-old woman. In the described case the first event of acute cerebellar ataxia occurred at the age of 15. The disease lasted 3 weeks and symptoms disappeared entirely. The similar symptoms recurred after 5 years but they were more pronounced and accompanied by pleocytosis, high protein level and low glucose level in cerebrospinal fluid. The symptoms disappeared entirely after 2 months of treatment.

Piśmiennictwo

1. Śpila B, Grzywa A, Helon B, i in. Zespół paranoidalny i opryszczkowe zapalenie mózgu (HSE) – koincydencja czy związek przyczynowo-skutkowy? *TMM-Neurologia i Psychiatria*. 2003;4:25–7.
2. Domżał T. Zakażenia układu nerwowego. Choroby wirusowe i prawdopodobnie wirusowe. W: Wald I, Członkowska A. *Neurologia kliniczna*. Warszawa: PZWL; 1987:185–221.
3. Jubelt B, Miller JR. Zakażenia wirusowe. W: Rowland LP. *Neurologia Merritta*. Wyd. 1 polskie. Wrocław: Urban&Partner; 2004: 134–63.
4. Whitley RJ, Soong SJ, Linneman CJ, i in. Herpes simplex encephalitis: clinical assessment. *JAMA* 1982;247:317–20.
5. Teive HAG, Zavala JAA, Iwamoto FM, i in. Cerebelite aguda causada por virus Epstein-Barr: Relato de caso. *Arg Neuropsiquiatr* 2001;59:616–8.
6. Herman E. *Diagnostyka chorób układu nerwowego*. Warszawa: PZWL; 1982:365–97.

7. Kępa L, Oczo-Grzesik B, Stolarz W, i in. Zapalenie mózdzku w przebiegu ospy wietrznej u dziecka – opis przypadku. *Przeegl Epidemiol* 2001;55:365–9.
8. Majda-Stanisławska E. Mumps cerebellitis. *Eur Neurol* 2000;43:117.
9. Mascia RA, Smith CW. Mollaret's meningitis an unusual disease with characteristic presentation. *Am J Med. Sci* 1984;287:52–3.
10. Jensenius M, Myrvang B, Storvold G, i in. Herpes simplex virus type 2 DNA detected in cerebrospinal fluid of 9 patients with Mollaret's meningitis. *Acta Neurol Scand* 1998;98:209–12.
11. Mario-Ubaldo M. Cerebellitis associated with Lyme disease. *Lancet* 1995;345:1060.
12. De Bruecker Y, Claus F, Demaerel P, i in. MRI findings in acute cerebellitis. *Eur Radiol* 2004;14:1478–83.

Paweł Stefanoff, Magdalena Rosińska, Andrzej Zieliński

EPIDEMIOLOGIA CHOROÓB PRZENOSZONYCH PRZEZ KLESZCZE W POLSCE

Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Zieliński

W pracy podsumowano aktualną wiedzę na temat występowania chorób odkleszczowych na terenie Polski. Porównano wyniki prac oceniających rozpowszechnienie patogenów w populacjach kleszczy z danymi uzyskanymi w badaniach seroepidemiologicznych oraz danymi z rutynowego nadzoru epidemiologicznego.

Słowa kluczowe: epidemiologia, borelioza, kleszczowe zapalenie mózgu
Key words: epidemiology, borreliosis, tick-borne encephalitis

Wieloletnie badania i obserwacje w sposób bezsporny wskazują na endemiczne występowanie w Polsce niektórych chorób przenoszonych przez kleszcze. Znajdują się wśród nich choroby objęte nadzorem epidemiologicznym od wielu lat, takie jak kleszczowe zapalenie mózgu (KZM), borelioza z Lyme, a także te, których rozpowszechnienie nie jest dobrze poznane i dotychczas pozostaje nie monitorowane, jak anaplazmoza lub babeszjoza. Najbardziej rozpowszechniony gatunek kleszcza *Ixodes ricinus* jest kompetentnym wektorem dla wszystkich wymienionych chorób, natomiast inne gatunki kleszczy odgrywają marginalną rolę na terenie Polski (1). Różnice w rozpowszechnieniu poszczególnych patogenów są uwarunkowane zróżnicowanym rezerwuarem zwierzęcym, jak również specyficznymi wymaganiami dotyczącymi ekosystemu oraz czynników klimatycznych. Obecnie trwają ogólnoeuropejskie badania czynników ekologicznych warunkujących zróżnicowane rozpowszechnienie najczęściej występujących chorób odkleszczowych w Europie, w ramach projektu EDEN (2). Informacje dotyczące rozpowszechnienia chorób odkleszczowych w Polsce pochodzą z regularnie prowadzonych badań częstości zakażenia patogenami populacji kleszczy, jak również z przeglądów serologicznych ludności oraz danych z rutynowego nadzoru epidemiologicznego. W 2005 r. wprowadzono definicje przypadków opracowane na potrzeby nadzoru epidemiologicznego, które umożliwiają kwalifikację kliniczną oraz diagnostyczną zachorowań w sposób ujednolicony na poziomie kraju, jak również w skali międzynarodowej (3).

Epidemiologia boreliozy z Lyme

Borelioza z Lyme jest najbardziej rozpowszechnioną chorobą odkleszczową w Polsce. Czynnikiem etiologicznym boreliozy są krętki *Borrelia burgdorferi* sensu lato. Rezerwuarem krętków *Borrelia* są gryzonie i drobne ssaki. Objawy chorobowe stwierdza się u ludzi oraz zwierząt udomowionych, takich jak zwierzęta hodowlane lub psy i koty. Ptaki mogą odgrywać rolę w przenoszeniu zakażonych kleszczy do odległych obszarów i powiększaniu się terenów endemicznych. Krętki przekazywane są między stadiami rozwojowymi kleszczy, natomiast ich przenoszenie transowarialne jest mało prawdopodobne. Zasięg terytorialny boreliozy obejmuje obszar całej Polski. Szeroko zakrojone badania rozpowszechnienia kleszczy zakażonych krętkami *B. burgdorferi*, obejmujące ponad 20.000 kleszczy zebranych w ponad 100 stanowiskach na terenie 10 województw w latach 1993-2001 wskazywały, że ich rozpowszechnienie waha się od 6 do 15% w badanych województwach, co dotyczyło w równym stopniu terenów wiejskich, jak i parków miejskich (4,5,6,7).

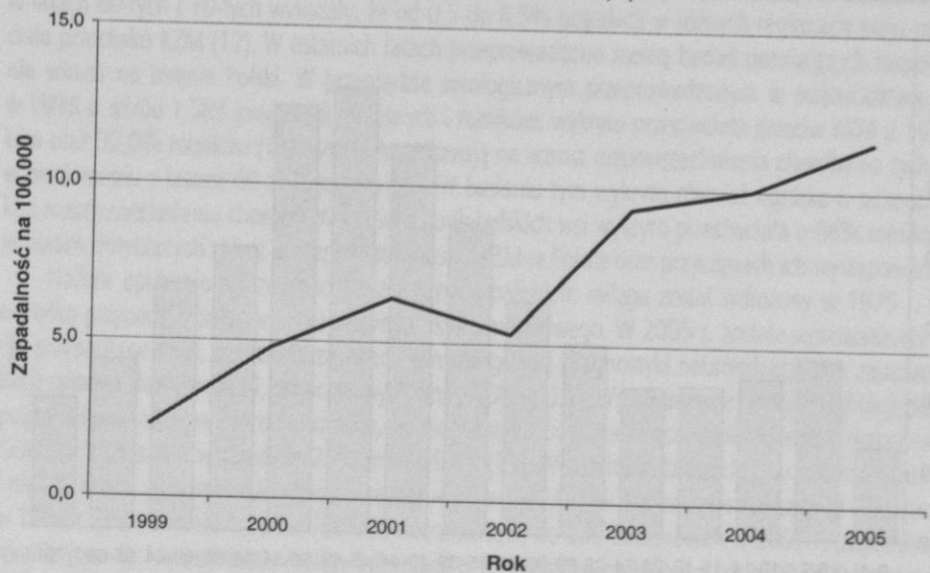
Również wyniki przeglądów serologicznych ludności wskazują na występowanie zakażeń krętkami *Borrelia* z porównywalną częstością na obszarze całego kraju. Przeciwciała swoiste dla *B. burgdorferi* stwierdzono u 11–13% krwiodawców z terenu losowo dobranych województw w Polsce w 1998 r. (8), jednak badanie przesiewowe mieszkańców województw podlaskiego i warmińsko-mazurskiego przeprowadzone w latach 1993–1995 wykazało ich obecność u 23,7% badanych (9). Badania osób z grup podwyższonego ryzyka zakażenia wskazują na znacznie częstszy kontakt z zakażonymi kleszczami, udokumentowany stwierdzeniem przeciwciał w surowicy u 38,6% pracowników leśnych województwa lubelskiego (10). Zidentyfikowano również regiony o szczególnie wysokim ryzyku zakażenia. W badaniu przeprowadzonym na terenie Białowieskiego Parku Narodowego wykryto przeciwciała przeciw krętkom *Borrelia burgdorferi* wśród 49,7% mieszkańców Parku (11).

Nadzór epidemiologiczny nad boreliozą z Lyme został wdrożony w 1996 r. Do roku 2004 zgłoszeń boreliozy dokonywano na podstawie rozpoznania lekarskiego. W bardzo wielu przypadkach opierało się ono na nieswoistych objawach klinicznych, najczęściej potwierdzanych dodatnim wynikiem testu przesiewowego. W celu bardziej precyzyjnego monitorowania występowania choroby, na początku 2005 r. wdrożono do stosowania definicję przypadku opracowaną na potrzeby rutynowego nadzoru epidemiologicznego. Definicja ta uwzględnia wyniki analizy informacji z dochodzeń epidemiologicznych oraz definicje przypadku przyjęte przez CDC w USA oraz przez European Union Concerted Action on Lyme Borreliosis (EUCALB).

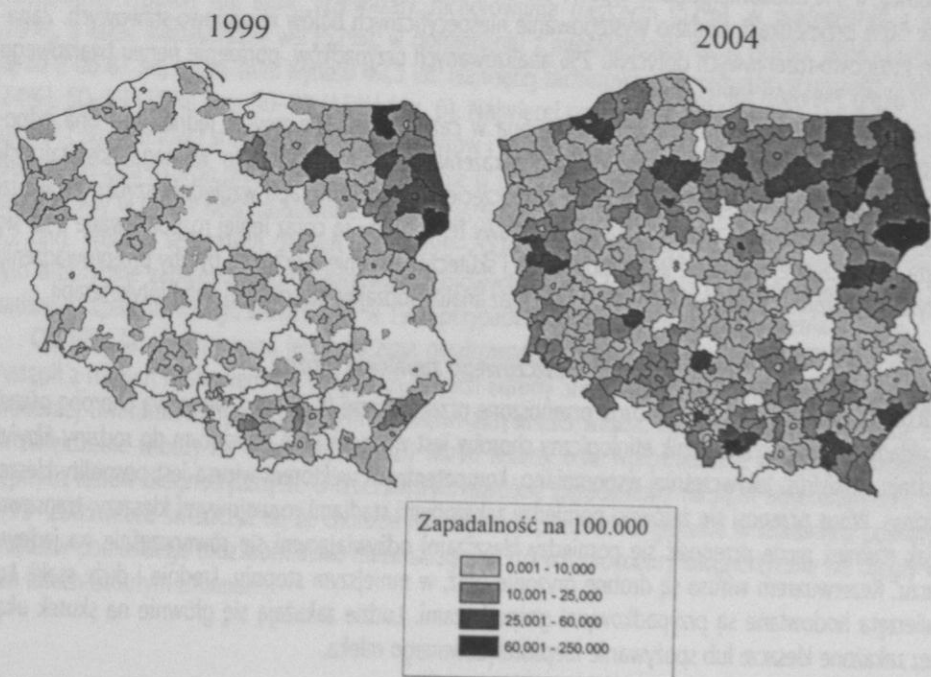
Poniżej przedstawiono analizę sytuacji epidemiologicznej uwzględniającą przypadki boreliozy z Lyme zgłoszone w latach 1999–2005 ($n = 19.052$) oraz dane z wywiadów epidemiologicznych w kierunku boreliozy nadesłanych z terenu Polski (z wyjątkiem powiatu miasta Białystok) w latach 1999–2003 ($n = 9.989$). W latach 1999–2005 odnotowano blisko pięciokrotny wzrost liczby zarejestrowanych zachorowań na boreliozę, z 892 zachorowań w 1999 r. (zapadalność 2,31 na 100.000) do 4.406 zachorowań w 2005 r. (zapadalność 11,55) (ryc. 1). Wzrost ten dotyczył wszystkich województw, jednak szczególnie zaznaczył się w województwie lubuskim (od 0,49 na 100 000 w 1999 do 12,29 w 2004 roku, 25-krotny) oraz opolskim (od 1,01 do 16,29, 16-krotny). Należy zauważyć, że w tym samym okresie doszło do spadku odsetka hospitalizowanych chorych, który był szczególnie wyraźny w województwach: lubelskim (ze 100% w 1999 do 17% w 2005, 14-krotny), wielkopolskim (ze 100% w 1999 do 31% w 2005, 3-krotny) i kujawsko-pomorskim (z 56% w 1999 do 23% w 2005, 2,5-krotny). Może to świadczyć o tym, że odnotowany wzrost zachorowalności w latach 1999–2005 był w dużym stopniu związany z poprawą rozpoznawalności i zgłaszalności postaci skórnej boreliozy, która nie podlega hospitalizacji. Zmiany w rozkładzie geograficznym rejestrowanych zachorowań na boreliozę pomiędzy rokiem 1999 a 2004 ilustruje ryc. 2. Zachorowania występowały we wszystkich grupach wiekowych, jednak można wyodrębnić dwa szczyty zachorowań: pierwszy wśród dzieci od 5 do 15 roku życia, drugi, znacznie wyraźniejszy wśród dorosłych w wieku 40–55 lat (ryc. 3). Szczyt zachorowań wśród dzieci był wyraźniejszy w przypadku chłopców, natomiast zachorowania wśród dorosłych dotyczyły w zbliżonym stopniu obydwu płci.

Wśród zarejestrowanych zachorowań, 26% zgłoszono z opóźnieniem, które najczęściej wynosiło od 1 do nawet 5 lat w stosunku do daty zachorowania. W poszczególnych województwach zgłoszono z opóźnieniem od 16% w woj. małopolskim do 42% przypadków w woj. opolskim. Łącznie w badanym okresie 71% zgłoszeń dotyczyło wczesnej fazy boreliozy – rumienia wędrującego, od 41% w 1999 r. do 82% w 2003 r. Świadczy to pośrednio o poprawiającej się wiedzy lekarzy dotyczącej rozpoznania objawów choroby. Stwierdzono różnice regionalne w proporcji rozpoznania postaci układowych jako pierwszego rozpoznania – od 18% w województwach dolnośląskim i małopolskim do 49% w woj. podlaskim. Odsetek układowych postaci choroby nie korelował jednak z odsetkiem hospitalizacji, co może wskazywać na różnice w kwalifikacji do hospitalizacji, albo większe niedorejestrowanie przypadków boreliozy leczonych w podstawowej opiece zdrowotnej w części województw.

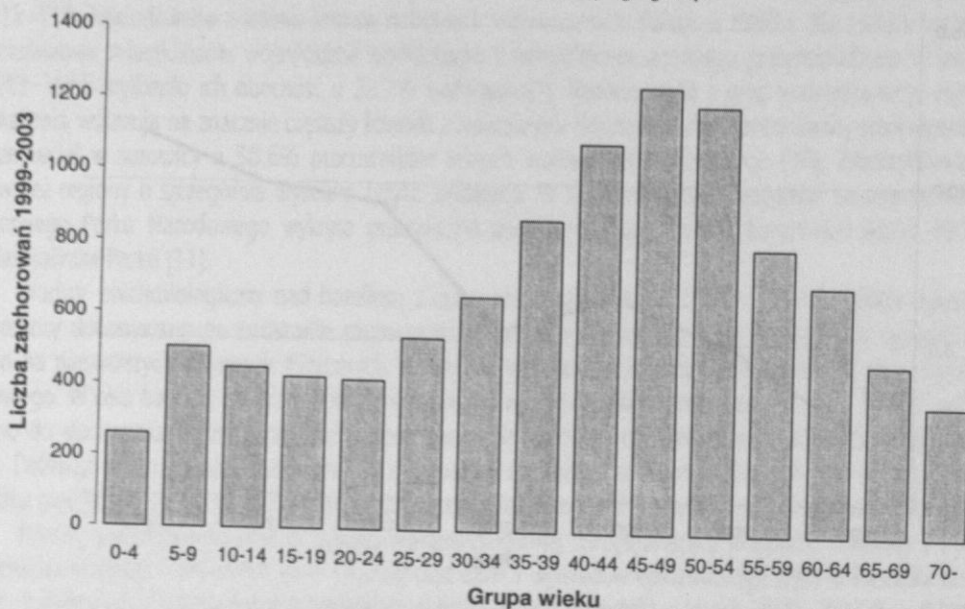
Rycina 1. Borelioza w Polsce w latach 1999–2005. Zapadalność na 100 000 mieszkańców
 Figure 1. Borreliosis in Poland, 1999–2005. Incidence per 100 000 population



Rycina 2. Borelioza w Polsce w latach 1999–2004. Zapadalność na 100 000 mieszkańców w podziale na powiaty. Stan w 1999 r. oraz 2004 r.
 Figure 2. Borreliosis in Poland, 1999–2004. Incidence per 100,000 population by districts in 1999 and 2004



Rycina 3. Borelioza w Polsce w latach 1999–2003. Liczba zachorowań w podziale na grupy wieku
 Figure 1. Borreliosis in Poland, 1999–2003. Number of cases by age group



Spośród przypadków boreliozy układowej około 7% chorych podaje, że zauważyło wcześniej zmiany skórne odpowiadające rumieniowi wędrującemu i nie zgłosiło się z nimi do lekarza. Wśród chorych z boreliozą układową, u 5% udokumentowano typowe dla boreliozy zmiany stawowe (zapalne z wysiękiem), podczas gdy w 56% przypadkach podano występowanie niespecyficznego bólu mięśniowo-stawowego. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych dotyczyło 2% analizowanych przypadków, porażenie nerwu twarzonego wystąpiło u około 2% osób zgłoszonych.

Borelioza jest chorobą szeroko rozpowszechnioną w całym kraju. Nie zawsze jednak jest ona odpowiednio szybko rozpoznawana i leczona. W fazie zakażenia uogólnionego często wymaga hospitalizacji i długotrwałego leczenia, podczas gdy wczesne rozpoczęcie antybiotykoterapii względnie szybko prowadzi do wyleczenia. Dostępne dane wskazują na to, że objawy tej choroby są coraz lepiej rozpoznawane i, co się z tym wiąże, coraz częściej wdrażane jest odpowiednie i skuteczne leczenie. Korzystne byłoby przeprowadzenie analizy czynników ryzyka zachorowania na boreliozę oraz analizy rodzajów stosowanej antybiotykoterapii.

Epidemiologia kleszczowego zapalenia mózgu

Środkowoeuropejskie zapalenie mózgu przenoszone przez kleszcze (KZM) jest wirusową chorobą ośrodkowego układu nerwowego. Czynnikiem etiologicznym choroby jest wirusem RNA należącym do rodziny *Flaviviridae*, rodzaju *Flavivirus*. Jak wcześniej wspomniano, kompetentnym wektorem wirusa jest pospolity kleszc *Ixodes ricinus*. Wirus przenosi się zarówno pomiędzy zakażonymi stadiami rozwojowymi kleszczy, transowalnie, jak również może przenosić się pomiędzy kleszczami odżywiającymi się równocześnie na jednym gospodarzu. Rezerwuarem wirusa są drobne gryzonie oraz, w mniejszym stopniu, średnie i duże ssaki. Ludzie i zwierzęta hodowlane są przypadkowymi gospodarzami. Ludzie zakażają się głównie na skutek ukąszeń przez zakażone kleszcze lub spożywanie niepasteryzowanego mleka.

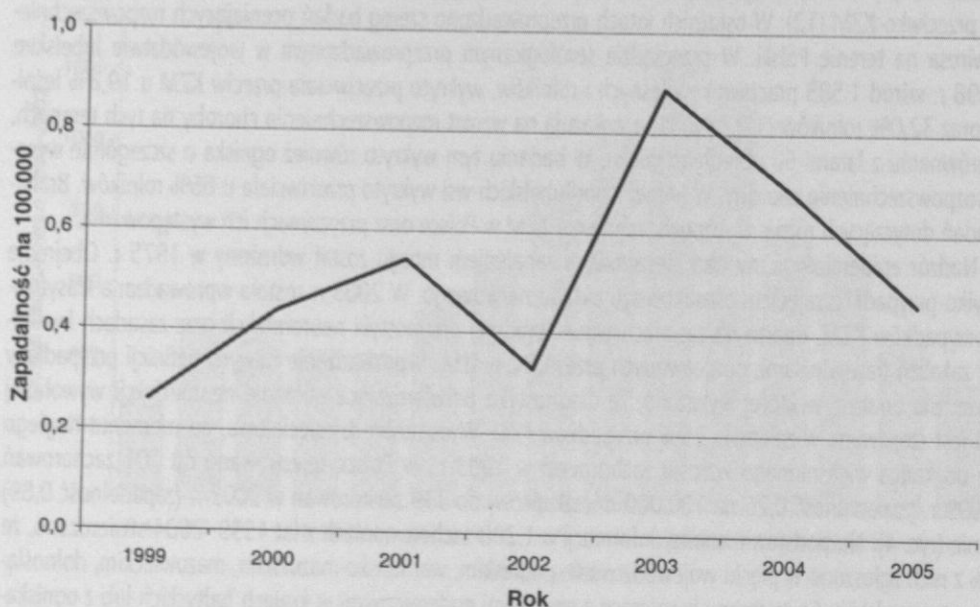
KZM występuje endemicznie na terenie Polski co najmniej od początku lat 50-tych. Przeglądy serologiczne przeprowadzone w Polsce wśród ludności zdrowej oraz zawodowo narażonej na kontakt z kleszczami w latach 60-tych i 70-tych wykazały, że od 0,5 do 6,5% populacji w różnych regionach kraju ma przeciwciała przeciwko KZM (12). W ostatnich latach przeprowadzono szereg badań oceniających rozpowszechnienie wirusa na terenie Polski. W przeglądzie serologicznym przeprowadzonym w województwie lubelskim w 1998 r. wśród 1.583 pracowników leśnych i rolników, wykryto przeciwciała przeciw KZM u 19,8% leśników oraz 32,0% rolników (13). Wyniki te wskazują na wzrost rozpowszechnienia choroby na tych terenach, w porównaniu z latami 60 ubiegłego wieku. W badaniu tym wykryto również ogniska o szczególnie wysokim rozpowszechnieniu choroby. W jednej z podlubelskich wsi wykryto przeciwciała u 66% rolników. Brakuje badań dotyczących różnic w rozpowszechnieniu KZM w Polsce oraz przyczynach ich występowania.

Nadzór epidemiologiczny nad kleszczowym zapaleniem mózgu został wdrożony w 1975 r. Obejmuje on tylko przypadki z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego. W 2005 r. została wprowadzona klasyfikacja przypadków KZM, oparta na zasadach wirusologicznej diagnostyki neuroinfekcji oraz zasadach kwalifikacji zakażeń flawiwirusami, opracowanych przez CDC w USA. Wprowadzenie nowych definicji przypadków poprzedziła analiza, w której wykazano, że diagnostyka potwierdzająca etiologię neuroinfekcji wywołanej KZM jest stosowana w zaledwie 25% przypadków (14). W ostatnim dziesięcioleciu, od momentu nagłego i nie do końca wyjaśnionego wzrostu zachorowań w 1993 r., w Polsce rejestrowano od 101 zachorowań w 1999 r. (zapadalność 0,26 na 100.000 mieszkańców) do 339 zachorowań w 2003 r. (zapadalność 0,89) rocznie (ryc. 4). Na podstawie analizy informacji o 1.208 zachorowaniach z lat 1999–2004 stwierdzono, że 93% z nich zgłoszono w pięciu województwach: podlaskim, warmińsko-mazurskim, mazowieckim, dolnośląskim oraz opolskim. Są to tereny graniczące z ogniskami endemicznymi w krajach bałtyckich lub z ogniskami w Czechach i Słowacji. Rozkład geograficzny zachorowań na KZM w roku 1999 oraz 2004 przedstawiono na ryc. 5.

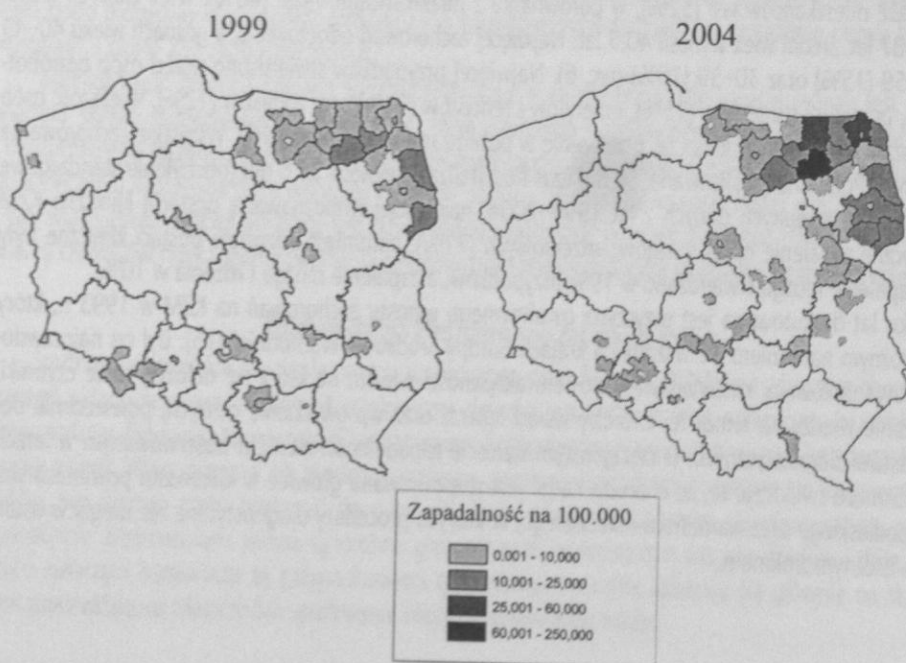
Zachorowania występowały najczęściej w sezonie letnim – od czerwca do października, co odpowiada sezonowości typowej dla KZM. Przeważały zachorowania mężczyzn (52%), w porównaniu z kobietami (48%), a także mieszkańców wsi (52%), w porównaniu z mieszkańcami miast (48%). Wiek chorych wahał się od 2 do 87 lat, średni wiek wynosił 40,5 lat. Najwięcej zachorowań odnotowano w grupach wieku 40–49 (24%), 50–59 (15%) oraz 30–39 (15%) (ryc. 6). Najwięcej przypadków stwierdzono wśród osób bezrobotnych (21%), uczniów i studentów (15%), emerytów i rencistów (14%) oraz rolników (12%). Większość osób (68%) zgłaszała ukłucie przez kleszcza, przeważnie w pobliżu miejsca zamieszkania. Wszystkie zachorowania na KZM były w Polsce hospitalizowane. Średni czas hospitalizacji wynosił 18,6 dni (odchylenie standardowe 8,2 dni). Według wstępnych danych z lat 1999–2004, najczęściej rozpoznawaną postacią kliniczną KZM było aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (71%), natomiast pozostałe postaci kliniczne były rzadsze – zapalenie mózgu stwierdzano w 19% przypadków, a zapalenie mózgu i rdzenia w 10%.

Od kilku lat dyskutowana jest przyczyna gwałtownego wzrostu zachorowań na KZM w 1993 r., który wystąpił z różnym nasileniem we wszystkich krajach Europy Środkowo-Wschodniej (15). Był on najprawdopodobniej uwarunkowany rzeczywistym wzrostem aktywności wirusa, na który się nałożyły takie czynniki, jak zwiększenie wiedzy na temat tej choroby wśród lekarzy oraz wprowadzenie nowych, powszechnie dostępnych testów diagnostycznych. O rzeczywistym wzroście zapadalności na KZM obserwowanym w latach 1993–2005 może świadczyć to, że choroba nadal jest rozpoznawana głównie w kilkunastu powiatach województw podlaskiego oraz warmińsko-mazurskiego, w których procedury diagnostyczne nie uległy w ostatnich latach istotnym zmianom.

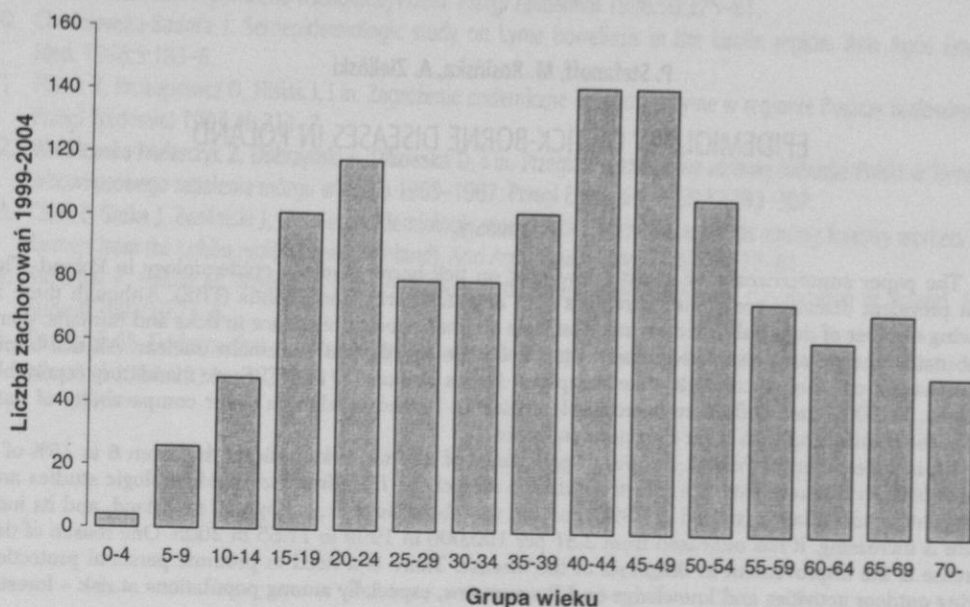
Rycina 4. Kleszczowe zapalenie mózgu w Polsce w latach 1999–2005. Zapadalność na 100 000 mieszkańców
 Figure 4. Tick-borne encephalitis in Poland, 1999–2005. Incidence per 100 000 population



Rycina 5. Kleszczowe zapalenie mózgu w Polsce w latach 1999–2004. Zapadalność na 100 000 mieszkańców w podziale na powiaty. Stan w 1999 r. oraz 2004 r.
 Figure 5. Tick-borne encephalitis in Poland, 1999–2004. Incidence by districts per 100,000 population in 1999 and 2004



Rycina 6. Kleszczowe zapalenie mózgu w Polsce w latach 1999–2004. Liczba zachorowań w podziale na grupy wieku
Figure 6. Tick-borne encephalitis in Poland, 1999–2004. Number of cases by age group



Podsumowanie

W ostatnim dziesięcioleciu poczyniono znaczne postępy w poznaniu rozpowszechnienia chorób przenoszonych przez kleszcze w Polsce. Jednak dane z lat 1999–2004 wyraźnie wskazują na brak jednolitych zasad diagnostyki chorób odkleszczowych oraz na niedostateczną wiedzę lekarzy dotyczącą objawów chorobowych, ich rozpoznawania oraz leczenia. Wprowadzone w 2005 r. definicje przypadków dla chorób odkleszczowych pozwolą na ujednoczenie informacji zbieranych w ramach nadzoru epidemiologicznego, umożliwiając ich porównywanie pomiędzy województwami, a także z danymi z innych krajów europejskich.

Wyniki analizy rutynowych danych z nadzoru epidemiologicznego potwierdzają wyniki badań seroepidemiologicznych, z których wynika, że borelioza z Lyme występuje na terenie całego kraju, natomiast aktywność kleszczowego zapalenia mózgu jest ograniczona do endemicznych regionów na północnym wschodzie kraju oraz, prawdopodobnie, do południowych obszarów, graniczących z Czechami i Słowacją. Wspólny dla obydwu chorób wektor – pospolity kleszcz *Ixodes ricinus* warunkuje podobną sezonowość obydwu chorób oraz najprawdopodobniej zbliżone czynniki ryzyka zachorowań ludzi. Czynniki te jednak nie były nigdy zbadane w Polsce w ujęciu poprawnej analizy epidemiologicznej, z doбором grupy kontrolnej. Dostępne dane wskazują, że najbardziej narażonymi na kontakt z kleszczami grupami zawodowymi są pracownicy leśni, rolnicy, ale też uboższe grupy społeczne, szczególnie z małych miejscowości (emeryci, renciści i bezrobotni), którzy na własne potrzeby, lub w celach zarobkowych, trudnią się zbieraniem runa leśnego. Wskazuje to na konieczność ukierunkowania działań profilaktycznych dla mieszkańców terenów endemicznych oraz osób do nich podróżujących, a więc na szczepienie przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu oraz na konieczność prawidłowego ubierania się podczas spacerów na świeżym powietrzu oraz stosowania środków

ochrony osobistej przed stawonogami. Wobec braku dostępnej szczepionki przeciw boreliozie, należy zwrócić uwagę na zwiększenie wiedzy lekarzy na temat charakterystycznych zmian skórnych we wczesnej fazie choroby oraz stosowanie właściwej antybiotykoterapii.

P. Stefanoff, M. Rosińska, A. Zieliński

EPIDEMIOLOGY OF TICK-BORNE DISEASES IN POLAND

Summary

The paper summarizes state of art knowledge on tick-borne diseases epidemiology in Poland. The most prevalent diseases are Lyme borreliosis (LB) and tick-borne encephalitis (TBE). Although there is growing number of data published on anaplasmosis and babesiosis prevalence in ticks and humans, there is no national data on these diseases and their epidemiological features remain unclear. All tick-borne agents have a common vector tick – the sheep tick *Ixodes ricinus*. LB and TBE are mandatory reportable diseases. In 2005 case definitions were implemented in Poland to allow a better comparability of data within the country and with other European countries.

LB is widespread in Poland. Studies of prevalence of infected ticks indicate that from 6 to 15% of *I. ricinus* ticks in different sites are infected with the spirochete. Data from seroepidemiologic studies and from routine surveillance (started in 1996) confirm that the disease is widespread in Poland, and its incidence is increasing. It has increased from 2.31 per 100,000 in 1999 to 11.55 in 2005. One reason of this increase is the improvement in diagnosis of the disease. There is a need to promote personal protection during outdoor activities and knowledge on LB symptoms, especially among populations at risk – forestry workers, farmers.

TBE incidence is limited to two main foci – one in the Northeast of Poland bordering Baltic states endemic region, and the second on the South of Poland, neighbouring the Czech and Slovak republics. Seroepidemiologic data, supported by surveillance data, indicate that there are areas of particularly high TBEV activity. The mostly affected occupational groups are: unemployed, retired, students, and farmers. This is a reason to promote personal protection and prophylactic vaccination of both inhabitants of endemic regions and tourists visiting endemic regions.

Piśmiennictwo

1. Stanczak J, Gabre RM, Kruminis-Lozowska W, i in. *Ixodes ricinus* as a vector of *Borrelia burgdorferi* sensu lato, *Anaplasma phagocytophilum* and *Babesia microti* in urban and suburban forests. *Ann Agric Environ Med* 2004;11:109–14.
2. http://www.eden-fp6project.net/diseases/tick_borne.
3. Definicje przypadków chorób zakaźnych na potrzeby nadzoru epidemiologicznego – http://www.pzh.gov.pl/epi-meld/inne/Def_PL3.pdf.
4. Stanczak J, Racewicz M, Kubica-Biernat B, i in. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in *Ixodes ricinus* ticks (Acari, Ixodidae) in different Polish woodlands. *Ann Agric Environ Med* 1999;6:127–32.
5. Wegner Z, Racewicz M, Kubica-Biernat B, i in. Występowanie kleszczy *Ixodes ricinus* (Acari, Ixodidae) na zalesionych obszarach Trójmiasta i ich zakażenie krętkami *Borrelia burgdorferi*. *Przegl Epidemiol* 1997;51:11–20.
6. Wodecka B. Detection of *Borrelia burgdorferi* sensu lato DNA in *Ixodes ricinus* ticks in North-western Poland. *Ann Agric Environ Med* 2003;10:171–8.
7. Michalik J, Hofman T, Buczek A, Skoracki M, Sikora B. *Borrelia burgdorferi* s.l. in *Ixodes ricinus* (Acari, Ixodidae) ticks collected from vegetation and small rodents in recreational areas of the city of Poznan. *J Med Entomol* 2003;40:690–97.

8. Chmielewski T, Tylewska-Wierzbiana S. Występowanie przeciwciał swoistych dla *Borrelia burgdorferi* u ludzi zdrowych na terenie Polski. *Przegl Epidemiol* 2002; 56: 33-8.
9. Pancewicz SA, Januskiewicz A, Hermanowska-Szpakowicz T. Obecność przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* wśród mieszkańców północno-wschodniej Polski. *Przegl Epidemiol* 1996;50:375-81.
10. Chmielewska-Badora J. Seroepidemiologic study on Lyme borreliosis in the Lublin region. *Ann Agric Environ Med*. 1998;5:183-6.
11. Flisiak R, Prokopowicz D, Flisiak I, i in. Zagrożenie endemiczne boreliozą z Lyme w regionie Puszczy Białowieskiej. *Przegl Epidemiol* 1994;48:211-7.
12. Wróblewska-Mularczyk Z, Dobrzyński L, Olkowska D, i in. Przegląd serologiczny zdrowej ludności Polski w kierunku arbowirusowego zapalenia mózgu w latach 1965-1967. *Przegl Epidemiol* 1968;22:293-307.
13. Cisak E, Sroka J, Zwoliński J, i in. Seroepidemiologic study on tick-borne encephalitis among forestry workers and farmers from the Lublin region (eastern Poland). *Ann Agric Environ Med*. 1998;5:177-81.
14. Stefanoff P, Eidson M, Morse DL, i in. Evaluation of tickborne encephalitis case classification in Poland. *Euro Surveill* 2005;10:23-5.
15. Randolph SE. Evidence that climate change has caused 'emergence' of tick-borne diseases in Europe? *Int J Med Microbiol* 2004; 293 Suppl 37:5-15.

CZYNNIKI INFEKCYJNE W PATOGENEZIE STWARDNIENIA ROZSIANEGO

¹Zakład Neuroimmunologii Klinicznej Katedry Neurologii Akademii Medycznej w Poznaniu
Kierownik: prof. dr hab. med. J. Losy

²Zespół Badawczo-Leczniczy Chorób Neuroimmunologicznych Instytutu-Centrum Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN
Kierownik: prof. dr hab. med. J. Losy

W pracy przedstawiono aktualne poglądy na znaczenie czynników infekcyjnych w patogenezie SM, ze szczególnym uwzględnieniem postulowanej roli wirusa Epstein-Barr i ludzkiego wirusa Herpes typu 6 (HHV-6) oraz bakterii Chlamydia pneumoniae

Słowa kluczowe: stwardnienie rozsiane, EBV, HHV-6, MSRV, Chlamydia pneumoniae
Key words: multiple sclerosis, EBV, HHV-6, MSRV, Chlamydia pneumoniae

Wstęp

Stwardnienie rozsiane (SM) jest przewlekłą demielinizacyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego (OUN) o wciąż nieznaną etiologią (1,2,3). SM stanowi drugą co do częstości (po urazach) przyczynę nieśprawności wśród ludzi młodych. Autoreaktywne limfocyty T i makrofagi przedostają się przez barierę krew-mózg do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie ulegają ponownej aktywacji przez komórki prezentujące antygen. Dochodzi do uwolnienia prozapalnych cytokin i białek układu dopełniacza. Opisano 4 typy uszkodzeń OUN w stwardnieniu rozsiałym (4). Wciąż nie jest jednak znana bezpośrednia przyczyna kaskady zdarzeń prowadzących do uszkodzenia układu nerwowego w SM. W etiopatogenezie choroby istotną rolę wydają się odgrywać zarówno czynniki genetyczne, środowiskowe, jak i odpowiedź autoimmunologiczna. Przypuszcza się, że czynniki środowiskowe – najprawdopodobniej przebyte zakażenia wirusowe lub bakteryjne – u osób z predyspozycją genetyczną doprowadzają do rozwoju reakcji autoimmunologicznej (5). Zmiany demielinizacyjne i utrata aksonów powodują wystąpienie klinicznych objawów choroby.

Czynniki środowiskowe. Badania epidemiologiczne

Badania nad geograficznym rozmieszczeniem stwardnienia rozsiałego umożliwiły wyodrębnienie stref o dużej (północna Europa, północna część Stanów Zjednoczonych, Kanada, południowa Australia, Nowa Zelandia), średniej (południowa Europa, południowa część Stanów Zjednoczonych, północna Australia) i małej (Azja, Ameryka Południowa, Afryka) częstości występowania choroby (6). SM występuje najczęściej między 45 a 65 stopniem szerokości geograficznej, rozpowszechnienie choroby maleje znacznie przy zbliżaniu się do równika. Nie jest jasne, jakie czynniki środowiskowe determinują wspomniane różnice w częstości występowania SM. Zmiany klimatyczne mogą wpływać na rezerwuar drobnoustrojów oraz częstość i różnorodność zakażeń. Postuluje się także, że wysoka ekspozycja na światło słoneczne może mieć znaczenie ochronne, zmniejszające ryzyko rozwoju choroby. Protekcyjny efekt ekspozycji na światło mógłby wiązać się z ochronnym działaniem witaminy D. W badaniu przeprowadzonym na terenie Australii wykazano, że wyż-

szy poziom ekspozycji na światło słoneczne między 6 a 15 rokiem życia wiązał się z mniejszym prawdopodobieństwem rozwoju SM (7).

Jednym z najbardziej przekonujących dowodów na współdziałanie czynników środowiskowych w patogenezie SM wydają się być wyniki badań nad migracją ludności i ryzykiem zachorowania na SM. Dowiedziono, że osoby przemieszczające się z jednej strefy ryzyka zachorowania do innej po 15 roku życia, zachowują ryzyko wystąpienia SM takie, jakie występuje w ich miejscu urodzenia. Osoby migrujące zaś przed 15 rokiem życia są obciążone ryzykiem zachorowania występującym w rejonie nowego miejsca zamieszkania (8). Wskazywałoby to na udział czynnika środowiskowego (np. zakażenia wirusowego) w pierwszych dwóch dekadach życia. Co ciekawe, w pracy opublikowanej w 2005 roku grupa badaczy donosi, że ryzyko zachorowania na SM jest istotnie mniejsze u tych osób, które w pierwszych 6 latach życia miały rodzeństwo w wieku niemowlęcym (9). Tym samym narażenie na infekcje we wczesnym dzieciństwie miałoby zmniejszać ryzyko rozwoju SM.

Kolejnym dowodem na istnienie czynników środowiskowych w patogenezie SM jest zaobserwowany przez Kurtzkego i wsp. epidemiczny wzrost zachorowań na stwardnienie rozsiane na Wyspach Owczych po II wojnie światowej (10). Podejrzewano, że czynnik zakaźny, który wywołał falę zachorowań na SM, został przetransportowany na Wyspy Owcze przez żołnierzy brytyjskich stacjonujących na Wyspach Owczych w czasie wojny. Polscy badacze wykazali natomiast, że wzrost zapadalności na stwardnienie rozsiane w okolicach Gniezna w latach 1979–81 był poprzedzony przez większą liczbę zachorowań na wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych (grypa) (11).

Chlamydia pneumoniae i SM

W 1998 roku Sriram i wsp. wykazali przy użyciu metody PCR obecność bakterii *Chlamydia pneumoniae* w płynie mózgowo-rdzeniowym (pmr) chorego ze stwardnieniem rozsianym (12). Zaobserwowano wówczas poprawę stanu neurologicznego pacjenta po zastosowaniu antybiotykoterapii. Ta sama grupa badaczy stwierdziła następnie obecność *Ch. pneumoniae* w próbkach pmr u znacznego odsetka kilkudziesięcioosobowej grupy chorych na SM (13). Jednocześnie wykazano, choć u znacznie mniejszej liczby pacjentów, obecność *Ch. pneumoniae* w próbkach pmr grupy kontrolnej, którą stanowiły osoby z innymi chorobami neurologicznymi. Stwierdzono wyższy poziom przeciwciał przeciwko *Ch. pneumoniae* w pmr chorych na SM w porównaniu z grupą kontrolną. Inne zespoły badawcze nie potwierdziły jednak tych doniesień. Stwierdzano obecność *Ch. pneumoniae* w próbkach pmr jedynie u niewielkiego odsetka chorych na SM, podobnie jak w grupach kontrolnych (inne choroby neurologiczne) (14,15). Contini i wsp. zauważyli jednak, że *Ch. pneumoniae* jest obecna częściej w pmr chorych z rzutowo-remisyjną postacią SM w porównaniu z postacią pierwotnie i wtórnie postępującą, a także u chorych z bardziej aktywną klinicznie postacią choroby (16). Franciotta i wsp. badali płyn mózgowo-rdzeniowy chorych na SM w poszukiwaniu obecności prązków oligoklonalnych IgG specyficznych wobec *Ch. pneumoniae*. Prąжки oligoklonalne specyficzne dla *Ch. pneumoniae* były obecne w pmr tylko 5 z 56 chorych na SM oraz u 3 z 18 chorych z inną chorobą neurologiczną (17). W badaniu eksperymentalnym udało się przy pomocy peptydu specyficznego dla *Ch. pneumoniae* wyindukować eksperymentalne autoimmunologiczne zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego u szczurów (18). Warto jeszcze zwrócić uwagę na opublikowane niedawno doniesienie o pilotażowej próbie zastosowania antybiotyków w leczeniu stwardnienia rozsianego (19). Pacjenci otrzymywali przez pół roku azytromycynę 500 mg dziennie i rifampicynę 300 mg dwa razy dziennie lub placebo. Grupy chorych były jednak bardzo małe (w sumie 8 chorych), wyniki zaś nie dostarczyły wiarygodnych danych sugerujących pozytywny wpływ terapii skierowanej przeciwko *Ch. pneumoniae* w SM. Podsumowując, nie potwierdzono dotychczas, czy zakażenie bakterią *Chlamydia pneumoniae* istotnie wpływa na rozwój stwardnienia rozsianego. Wydaje się, że zagadnienie to wymaga jeszcze dalszych badań.

Zakażenia wirusowe w patogenezie SM

Obserwacje kliniczne wskazują na związek między infekcjami wirusowymi a pojawieniem się rzutów stwardnienia rozsianego (20,21). Podejrzewa się, że to uwalniany w trakcie infekcji wirusowej interferon gamma przyczynia się do zaostrzenia przebiegu SM (22). Oprócz związku zakażeń wirusowych z rzutami choroby dysponujemy także danymi sugerującymi bezpośredni udział wirusów w procesach demielinizacyjnych. W eksperymentalnych zwierzęcych chorobach wirusowych (np. w zakażeniu mysim pikornawirusem Theilera) dochodzi do uszkodzenia oligodendrocytów i powstania ognisk demielinizacji. U ludzi podostre stwardniejące zapalenie mózgu (SSPE) spowodowane wirusem odry, postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia związana z zakażeniem papowawirusem JC, czy też mielopatia towarzysząca zakażeniu retrowirusem HTLV-1 (tropikalne porażenie spastyczne) wiążą się z demielinizacją OUN. Fakty te zdają się wzmacniać prawdopodobieństwo udziału czynników infekcyjnych, a zwłaszcza wirusowych w patogenezie SM.

Dyskutowanych jest kilka możliwych mechanizmów demielinizacji wywołanej przez wirusy. Do reakcji autoimmunologicznej wobec antygenów mózgowych wywołanej infekcją wirusową może dochodzić w wyniku molekularnego podobieństwa między epitopami wirusowymi a antygenami gospodarza. Białko zasadowe mieliny (MBP), prawdopodobny autoantygen w SM, posiada sekwencje aminokwasów obecne u wirusa odry, zapalenia wątroby typu B, grypy i innych (23). Wirusy ulegając replikacji mogą także wiązać na swojej powierzchni antygeny gospodarza, które w połączeniu z antygenami wirusowymi mogą stać się celem odpowiedzi autoimmunologicznej. Sugeruje się udział wirusów w kodowaniu superantygenów, które stymulują limfocyty T bez udziału antygenów zgodności tkankowej. Możliwa jest także reakcja humoralna i komórkowa przeciw białkom wirusa wbudowanym do błon zainfekowanych komórek gospodarza – podobny mechanizm ma funkcjonować w zapaleniu mózgu i rdzenia kręgowego w zakażeniu wirusem Theilera u myszy. Do bezpośredniego uszkodzenia oligodendrocytów tworzących mielinę dochodzi w postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii wywołanej papowawirusem JC.

Liczne badania serologiczne u chorych z SM wskazywały na wzrost miana przeciwciał przeciwko wirusom odry, świnki, grypy, paragrypy, opryszczki, półpaśca, różyczki, wirusowi Epstein-Barr (EBV) i ludzkiemu wirusowi Herpes typu 6 (HHV-6). Podwyższone miana przeciwciał obserwowano w surowicy krwi, a także w płynie mózgowo-rdzeniowym. Mogłoby to być wynikiem lokalnej produkcji przeciwciał w OUN lub efektem uszkodzenia bariery krew-mózg. Oligoklonalne prążki IgG wykrywane u ponad 90% chorych z SM tylko w niewielkiej frakcji stanowią przeciwciała przeciwwirusowe. Obserwowany wzrost miana przeciwciał przeciw różnego typu wirusom w SM może być wynikiem niespecyficznego poliklonalnego aktywacji limfocytów B przez cytokiny uwalniane w przebiegu choroby.

W ostatnim czasie dyskutowano potencjalny udział w patogenezie SM wirusów Epstein-Barr (EBV) i wirusa Herpes typu 6 (HHV-6) (24). Wirus Epstein-Barr jest szeroko rozpowszechnionym w świecie B-limfotropowym ludzkim herpeswirusem. Serologiczne wykładniki zakażenia wirusem EBV stwierdzono u 100% pacjentów z SM i 90% osób z grupy kontrolnej (25). W tym samym badaniu dostrzeżono związek pomiędzy obecnością serologicznych wykładników reaktywacji zakażenia EBV a zaostrzeniem stwardnienia rozsianego. Inni badacze nie potwierdzili jednak tej obserwacji (26). W 2003 roku opublikowano wyniki interesującego badania mającego na celu ocenę potencjalnego związku między zakażeniem wirusem EBV a rozwojem SM. Z zabezpieczonych wcześniej próbek krwi wyłoniono próbki pobrane od osób, które zachorowały na SM. Stwierdzono, że wysokie poziomy przeciwciał przeciw antygenowi kapsydowemu i złożonemu antygenowi jądrowemu wirusa EBV wiązały się z większym ryzykiem rozwoju SM (27). W badaniu przeprowadzonym przez inną grupę badaczy dostrzeżono związek między wyższym ryzykiem zachorowania na SM a wysokim poziomem przeciwciał IgG przeciw antygenowi jądrowemu pierwszemu (EBNA-1). Zauważono także – odwrotnie niż w poprzednim badaniu – że wysoki poziom IgG przeciw antygenowi kapsydowemu koreluje z mniejszym ryzykiem SM (28). Goldacre i wsp. korzystając ze szpitalnych baz danych ocenili, że

osoby, które przebyły mononukleozę zakaźną wywołaną wirusem EBV rozwinęły nieznacznie wyższe ryzyko zachorowania na SM. Objawy SM ujawniały się średnio po kilkunastu latach od przebycia mononukleozy (29). Powyższe doniesienia wskazują na możliwą rolę wirusa EBV w patogenezie SM. Należy jednak dodać, że próba wykazania obecności wirusa EBV w mózgach osób chorych na SM przy użyciu metody hybrydyzacji *in situ* zakończyła się niepowodzeniem (30).

Ludzki herpes wirus typu 6 (HHV-6) wykazuje tropizm do limfocytów CD4, a także astrocytów, komórek mikrogleju i oligodendrocytów. Postuluje się udział HHV-6 w procesie demielinizacji w stwardnieniu rozsianym (31,32). Badania serologiczne wykazały podwyższenie mian przeciwciał w stosunku do HHV-6 w klasie IgG i IgM (33,34). Przy użyciu przeciwciał monoklonalnych przeciwko białkom wirusa HHV-6 stwierdzono obecność wirusa w oligodendrocytach osób chorych na SM (35). Różne grupy badaczy przedstawiły sprzeczne wyniki co do obecności HHV-6 DNA w płynie mózgowo-rdzeniowym i krwi pacjentów z SM. Wykazano jednak obecność materiału genetycznego wirusa HHV-6 w obrębie zmian demielinizacyjnych (w oligodendrocytach, limfocytach i komórkach mikrogleju) (36). Wykazano także obecność wirusa HHV-6 zarówno w obrębie plak demielinizacyjnych, jak i w nie zmienionej istocie białej mózgu osób chorych na SM w badaniach pośmiertnych (37). Analiza ekspresji wirusowego mRNA wykazała najwyższy poziom ekspresji w obrębie demielinizacyjnych uszkodzeń OUN, średni w obrębie nie uszkodzonej istoty białej osób z SM, a najniższy w próbkach mózgu kontrolnych. Ciekawe wydają się być także badania dotyczące ewentualnego wpływu infekcji HHV-6 na aktywność SM. Alvarez-Lafuente i wsp. wykazali aktywną infekcję HHV-6 u 16% pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią SM (38). Postulowano możliwy związek między aktywną replikacją wirusa a rzutami choroby. W 2005 roku opublikowano wyniki randomizowanego badania klinicznego z zastosowaniem walacykloviru u chorych na SM (39). Walacyklowir jest lekiem przeciwwirusowym hamującym replikację wirusa HHV-6. Po okresie dwuletniej terapii zauważono w grupie osób leczonych walacyklowirem tendencję do mniejszej częstości rzutów i wydłużenia czasu do pierwszego rzutu w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo – dostrzeżone różnice nie były jednak istotne statystycznie.

Potencjalny udział retrowirusów w patogenezie SM również był przedmiotem badań. W 1997 roku Perron i wsp. zidentyfikowali nowego retrowirusa, któremu nadano nazwę retrowirusa związanego ze stwardnieniem rozsianym (MSRV) (40). Materiał genetyczny wirusa wyizolowano z krwi i pnr chorych na SM. Później jednak okazało się, że retrowirusa można wyizolować nie tylko z próbek krwi osób chorych na SM, ale także z krwi pacjentów z innymi zapalnymi chorobami neurologicznymi, jak również z krwi osób zdrowych (41). Sotgiu i wsp. obserwowali grupę 15 chorych na stwardnienie rozsiane, u 9 z nich wykazano w pnr obecność retrowirusa MSRV (42). Po 3 latach obserwacji pacjenci MSRV+ wykazywali większą progresję choroby w porównaniu z pacjentami, u których nie stwierdzono obecności wirusa MSRV. Jak wspomniano, badanie obejmowało jednak niewielką liczbę chorych. Przy obecnym stanie wiedzy trudno określić, czy retrowirus MSRV bierze udział w patogenezie SM, bądź wpływa na przebieg samej choroby. Zagadnienie to na pewno wymaga jeszcze dalszych badań.

Podsumowanie

Do chwili obecnej nie udało się w sposób nie budzący wątpliwości potwierdzić udziału konkretnych czynników infekcyjnych w inicjacji stwardnienia rozsianego, choć ich rola w patogenezie choroby wydaje się być prawdopodobna. Z uwagi na heterogenność neuropatologii samego stwardnienia rozsianego postulowane mechanizmy działania czynników infekcyjnych w SM mogą się różnić w konkretnych przypadkach. Dalsze badania przeprowadzone w oparciu o wyniki badań serologicznych, prób izolacji materiału genetycznego czynników infekcyjnych z tkanek gospodarza w połączeniu z oceną neuropatologiczną poszczególnych przypadków mogłyby istotnie poszerzyć naszą wiedzę w zakresie etiopatogenezy stwardnienia rozsianego i wskazać nowe drogi w zapobieganiu i terapii chorób demielinizacyjnych OUN.

INFECTIOUS AGENTS IN THE PATHOGENESIS OF MULTIPLE SCLEROSIS

Summary

Multiple sclerosis (MS) is a chronic demyelinating disease of the central nervous system (CNS) of a still unknown etiology. Genetic factors, environmental agents and an autoimmune response may play an important role in the pathogenesis of MS. In the paper the current opinion on the role of infectious agents in the pathogenesis of MS is presented. The results of epidemiological and serological studies are discussed as well as the results of viral isolation attempts and the search for virus structures in the CNS of MS patients. The most important findings in the field e.g. a potential role of Epstein-Barr virus (EBV), human herpesvirus 6 (HHV-6) and bacteria *Chlamydia pneumoniae* in MS are presented. Postulated mechanisms of virus-induced demyelination are also described.

Piśmiennictwo

1. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2002;359:1221-31.
2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, i in. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;13:938-52.
3. McDonald WI, Compston A, Edan G, i in. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-7.
4. Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, i in. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000;47:707-17.
5. Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis etiology. *Lancet Neurol* 2004;3:709-18.
6. Kurtzke JF. A reassessment of the distribution of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1975;51:110-36.
7. van der Mei IAF, Ponsonby AL, Dwyer T, i in. Past exposure to sun, skin phenotype, and risk of multiple sclerosis: case-control study. *BMJ* 2003;327:316-21.
8. Alter M, Leibowitz V, Speer J. Risk of multiple sclerosis related to age at immigration to Israel. *Arch Neurol* 1966;15:234-27.
9. Ponsonby AL, van der Mei I, Dwyer T, i in. Exposure to infant siblings during early life and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2005;293:463-9.
10. Kurtzke JF, Hyllested K. Validity of the epidemics of multiple sclerosis in the Faroe Islands. *Neuroepidemiology* 1988;7:190-227.
11. Kaźmierski R, Wender M, Guzik P, i in. Association of influenza incidence with multiple sclerosis onset. *Folia Neuropathol* 2004;42:19-24.
12. Sriram S, Mitchell W, Stratton C. Multiple sclerosis associated with *Chlamydia pneumoniae* infection of the CNS. *Neurology* 1998;50:571-572.
13. Sriram S, Stratton CW, Yao S, i in. *Chlamydia pneumoniae* infection of the central nervous system in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1999;46:6-14.
14. Gieffers J, Pohl D, Treib J, i in. Presence of *Chlamydia pneumoniae* DNA in cerebrospinal fluid is a common phenomenon in a variety of neurological diseases and not restricted to multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;49:585-9.
15. Contini C, Cultrera R, Seraceni S, i in. Cerebrospinal fluid molecular demonstration of *Chlamydia pneumoniae* DNA is associated to clinical and brain magnetic resonance imaging activity in a subset of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;19:360-9.
16. Boman J, Roblin PM, Sundstrom P, i in. Failure to detect *Chlamydia pneumoniae* in the central nervous system of patients with MS. *Neurology* 2000;11:265.
17. Franciotta D, Zardini E, Bergamaschi R, i in. Analysis of *Chlamydia pneumoniae*-specific oligoclonal bands in multiple sclerosis and other neurologic diseases. *Acta Neurol Scand* 2005;112:238-41.

18. Lenz DC, Lu L, Conant SB, i in. A *Chlamydia pneumoniae*-specific peptide induces experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. *J Immunol* 2001;167:1803-8.
19. Sriram S, Yao SY, Moses H, i in. Pilot study to examine the effect of antibiotic therapy on MRI outcomes in RRMS. *J Neurol Sci* 2005;234:87-91.
20. Sibley WA, Bamford CR, Clark K. Clinical viral infections and multiple sclerosis. *Lancet* 1985;1:1313-5.
21. Andersen O, Lygner PE, Bergstrom T. Viral infections trigger multiple sclerosis relapses: a prospective seroepidemiological study. *J Neurol* 1993;240:417-22.
22. Losy J. Zakażenia wirusowe w patogenezie stwardnienia rozsianego. *Neur Neurochir Pol* 2001, Supl 4:139-46.
23. Jahnke U, Fischer EH, Alvord EC, i in. Sequence homology between certain viral proteins and proteins related to encephalomyelitis and neuritis. *Science* 1981;229:282-4.
24. Gilden DH. Infectious causes of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4:195-202.
25. Wandinger KP, Jabs W, Siekhaus A, i in. Association between clinical disease activity and Epstein-Barr virus reactivation in MS. *Neurology* 2000;55:178-84.
26. Bujevac D, van Doornum GJJ, Flach HZ, i in. Epstein-Barr virus and disease activity in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1377-81.
27. Levin LI, Munger KL, Rubertone MV, i in. Multiple sclerosis and Epstein-Barr virus. *JAMA* 2003;289:1522-36.
28. Sudström P, Juto P, Wadell G, i in. An altered immune response to Epstein-Barr virus in multiple sclerosis. *Neurology* 2004;62:2277-82.
29. Goldacre MJ, Wotton CJ, Seagroatt V, i in. Multiple sclerosis after infectious mononucleosis: record linkage study. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:1032-5.
30. Hilton DA, Love S, Fletcher A, i in. Absence of Epstein-Barr virus RNA in multiple sclerosis as assessed by in situ hybridisation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:975-6.
31. Swanborg RH, Whittum-Hudson JA, Hudson AP. Infectious agents and multiple sclerosis - are *Chlamydia pneumoniae* and human herpes virus 6 involved? *J Neuroimmunol* 2003;136:1-8.
32. Fotheringham J, Jacobson S. Human herpesvirus 6 and multiple sclerosis: potential mechanisms for virus-induced disease. *Herpes* 2005;12:4-9.
33. Liedtka W, Malessa R, Faustmann PM, i in. Human herpesvirus 6 polymerase chain reaction analysis of human immunodeficiency virus associated neurological disease and multiple sclerosis. *J Neurovirol* 1995;1:253-8.
34. Soldan SS, Berti R, Salem N, i in. Association of human herpes virus 6 (HHV-6) with multiple sclerosis: increased IgM response to HHV-6 early antigen and detection of serum HHV-6 DNA. *Nat Med* 1997;3:1394-7.
35. Challoner PB, Smith KT, Parker JD, i in. Plaque-associated expression of human herpesvirus 6 in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7440-4.
36. Goodman AD, Mock DJ, Powers JM, i in. Human herpesvirus 6 and genome and antigen in acute multiple sclerosis lesions. *J Infect Dis* 2003;187:1365-76.
37. Opsahl ML, Kennedy PGE. Early and late HHV-6 gene transcripts in multiple sclerosis lesions and normal appearing white matter. *Brain* 2005;128:516-27.
38. Alvarez-Lafuente R, Martin-Estefania C, de Las Heras, i in. Active human herpesvirus 6 infection in patients with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2002;59:29-33.
39. Friedman JE, Zabriskie JB, Plank C, i in. A randomized clinical trial of valacyclovir in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005;11:286-95.
40. Perron H, Garson JA, Bedin F, i in. Molecular identification of a novel retrovirus repeatedly isolated from patients with multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:7583-8.
41. Dolei A, Serra C, Mameli G, i in. Multiple sclerosis - associated retrovirus (MSRV) in Sardinian MS patients. *Neurology* 2002;58:471-3.
42. Sotgiu S, Serra C, Mameli G, i in. Multiple sclerosis-associated virus and MS prognosis. *Neurology* 2002;59:1071-3.

Elżbieta Tryniszewska, Maciej Kaczmarski, Sandra Colombini-Hatch, Genoveffa Franchini

WIRUS HHV-8 (HUMAN HERPESVIRUS-8) ZIDENTYFIKOWANY W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM PACJENTÓW Z POLSKI

III Klinika Chorób Dzieci, Akademia Medyczna w Białymstoku
Institute of Human Virology, MBC, UMBI, UMAB, Baltimore, USA
Laboratory of Tumor Cell Biology, NCI, NIH, Bethesda, USA

Wstęp

Detekcja wirusów grupy Herpes, próba poznania tropizmu i ich roli w patogenezie chorób to ważne osiągnięcie nauki w wykorzystaniu nadzoru nad ich infekcją/reaktywacją. Wyizolowany z komórek mózgu wirus HHV-6 (Human Herpesvirus-6) odgrywa prawdopodobnie główną rolę w patogenezie stwardnienia rozsianego (multiple sclerosis). Na zakażenie wirusem HHV-6 są podatni pacjenci z AIDS z współistniejącym mięsakiem Kaposi. Jednak w/g najnowszych badań jedynie wirus HHV-8 (Human Herpesvirus-8) jest odpowiedzialny za rozwój „Kaposi sarcoma”, stąd inna nazwa tego wirusa to: Kaposi-associated Herpes-like virus (KAHV). Wirus HHV-8 zawiera jednakowe z wirusem HHV-6 fragmenty genomu i wspólnie z nim występuje.

Cel

Celem pracy była próba wyizolowania wirusa HHV-8 z komórek OUN u pacjentów z Polski, zakażonych i nie zakażonych wirusem HIV-1 oraz próba wykazania odrębności w podatności na infekcje wirusami HHV-6, HHV-8 i HIV-1.

Materiał i metody

Specyficznych sekwencji genomu wirusów poszukiwano w DNA otrzymanym z komórek OUN pacjentów zmarłych z różnych przyczyn, w tym m.in. z powodu AIDS; w grupie dorosłych i dzieci. Zastosowano jednocześnie obowiązujące metody biologii molekularnej oparte o PCR, potwierdzone hybrydyzacją.

Wyniki

Z 73 przebadanych prób, w tym 67 prób DNA otrzymanych z OUN dorosłych i 6 prób DNA otrzymanych z OUN dzieci wyizolowano w 4 przypadkach wirus HHV-8 jedynie w grupie dorosłych. W żadnej próbie nie stwierdzono koincydencji z wirusami: HIV-1 lub HHV-6.

Wnioski

Potwierdzono istnienie wirusa HHV-8 (Human Herpesvirus-8) w latentnej formie w ośrodkowym układzie nerwowym pacjentów z Polski.

Joanna Zajkowska, Sambor Grygorczuk, Maciej Kondrusik,
Sławomir Pancewicz, Teresa Hermanowska-Szpakowicz

PATOGENEZA BORELIOZY – NOWE ASPEKTY

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku
Kierownik: prof. zw. dr hab. T. Hermanowska-Szpakowicz

W pracy omówiono rolę białek CRASP w patogenezie boreliozy z Lyme i możliwy wpływ ich zróżnicowania na dystrybucję geograficzną genogatunków *Borrelia burgdorferi*.

Słowa kluczowe: borelioza z Lyme, patogeneza, rozprzestrzenienie geograficzne, CRASP
Key words: Lyme borreliosis, pathogenesis, geographical distribution, CRASP

Wstęp

Kluczowe elementy w patogenezie boreliozy z Lyme, będące wciąż przedmiotem badań, to:

- 1) skuteczność początkowej kolonizacji tkanek,
- 2) gwałtowny rozsiew (bezpośredni, hematogeny, przyleganie, własna ruchliwość) i szybka penetracja OUN,
- 3) zdolność do zakażenia niemal wszystkich tkanek,
- 4) unikanie odpowiedzi immunologicznej,
- 5) ustalenie stanu przewlekłego zakażenia przez miesiące, a nawet lata,
- 6) indukcja odpowiedzi zapalnej (jako główna przyczyna niszczenia tkanek i objawów choroby),
- 7) indukcja zespołów neurologiczno-psychiatrycznych, nie poddających się leczeniu.

Zróżnicowanie kliniczne przebiegu boreliozy z Lyme prawdopodobnie ma związek nie tylko z efektywnością działania układu odpornościowego zakażonego człowieka, ale zależy również od własności genogatunku bakterii *B. burgdorferi* s.l., i dalszej heterogenności w obrębie pojedynczego genogatunku, która pozwala wyróżnić nie tylko genotypy, ale i patotypy. Część zakażeń mimo odpowiedzi serologicznej jest bezobjawowych i nie prowadzi do rozwoju choroby (1).

Białka CRASPs

Niezwykłe interesującym zagadnieniem jest zróżnicowana zdolność bakterii do unieczynniania kaskady aktywacyjnej komplementu, który jest obecny w surowicy kręgowców. Nie tylko umożliwia ona przetrwanie, ale i determinuje rezerwuar kompetentny dla danego genogatunku bakterii. Za zdolność unieczynniania komplementu odpowiedzialne są białka CRASPs (complement regulator – acquiring surface proteins), różne w 3 patogennych genogatunkach *B. burgdorferi* s.l. (2).

Składowe dopełniacza należą do wrodzonych mechanizmów obronnych i są bardzo ważną linią pierwszej obrony przeciw atakującym mikroorganizmom. Aktywacja komplementu doprowadza do cytolitycznego uszkodzenia bakterii po uprzedniej opsonizacji cząsteczkami (C1q, C3b, iC3b). Proces ten inicjują przeciwciała lub mechanizmy niezależne od przeciwciał, na drodze klasycznej lub alternatywnej aktywacji dopełniacza. Aktywacja komplementu na powierzchni patogenu prowadzi do lizy jego komórek, jednak krętki wy-

kształciły mechanizmy pozwalające uniknąć takiego ataku. Mogą one unikać efektu niszczącego tego silnego systemu obronnego poprzez związanie krążących regulatorów (białek regulujących) drogi alternatywnej. Efektem jest zahamowanie kaskady aktywacyjnej dopełniacza. *B. burgdorferi* posiada na swojej powierzchni 5 różnych się białek: CRASP-1, CRASP-2, CRASP-3, CRASP-4 i CRASP-5, które mają unikalne właściwości łączenia się z białkami regulatorowymi aktywującymi komplement, wpływając przez to na mechanizmy obronne zakażonego kręgowca. Białka CRASP łączą się z postaciami rozpuszczalnymi 2 głównych białek regulatorowych komplementu: czynnikiem H i czynnikiem H-podobnym (FHL-1-rekonektyna). Białka CRASPs krętków zostały nazwane zgodnie z genogatunkiem, od którego pochodzą, np. Ba, Bb. Jak stwierdzono, BaCRASP-1, BbCRASP-1 i BbCRASP-2 łączą się silnie z FHL-1, ale słabo z czynnikiem H. Z kolei białka BaCRASP-4 i BaCRASP-5 i trzy białka Bb (BbCRASP-3, BbCRASP-4 i BbCRASP-5) łączą się z czynnikiem H, a nie z FHL-1 rekonektyną. Białka CRASP mają komplementarną domenę łączącą się z FHL-1, rekonektyną i czynnikiem H tak, aby nie mogły one pełnić roli regulatorowej. Funkcja ta zapobiega aktywacji komplementu na powierzchni bakterii. Podobne właściwości mają również białka powierzchniowe *B. burgdorferi* należące do grupy Erps (OspE/F related). Należące do Erps białka (OspE, OspF, Elps, p21, ErpA i ErpP) mogą wchodzić w interakcję z białkami regulatorowymi komplementu. Każde z białek Erp ma różne powinowactwo do inhibitorów komplementów w różnych zwierzętach kręgowych. Obecność białek Erps na powierzchni pozwala pojedynczej bakterii wytworzyć odporność na działanie komplementu w każdym zakażonym kręgowcu. Jest to jeden z głównych czynników patogennych umożliwiających transmisję krętka *B. burgdorferi* do kręgowca, gdyż ekspozycja na kaskadę dopełniacza ma miejsce nie tylko w jelitach kleszcza, ale i po dokonanej transmisji (2).

Rozprzestrzenienie genogatunków *B. burgdorferi* a białka CRASPs

Rozprzestrzenienie geograficzne i dystrybucja genogatunków *B. burgdorferi* jest przedmiotem badań naukowców wielu specjalności (epidemiologów, akarologów, mikrobiologów). Dla lekarzy klinicystów wydaje się, iż istotna jest ocena ryzyka wystąpienia postaci boreliozy z Lyme związanej z danym genogatunkiem na danym terenie. Objawy neurologiczne i zakażenie *B. garinii* występują najczęściej w Europie wschodniej, a rozpoznawane coraz częściej zakażenie *B. afzelii* i związany z nim ACA (*acrodermatitis chronica atrophicans*) przede wszystkim w Europie Centralnej i Skandynawii. *B. burgdorferi* s.s. nie wydaje się być genogatunkiem dominującym w żadnym regionie europejskim i nie stwierdza się go w Rosji i Azji (3). Wyniki wielu badań wskazują iż wszystkie 3 genogatunki wywołują patognomiczny objaw choroby z Lyme: *erythema migrans*, jak i pozostałe objawy kliniczne.

Utrzymywanie się i krążenie bakterii *B. burgdorferi* w środowisku związane jest nie tylko z wektorem jakimi są kleszcze, ale przede wszystkim z rezerwuarem zwierzęcym, który stanowią kręgowce, będące jednocześnie żywicielami kleszczy.

Obserwowane różnice w rozprzestrzenieniu geograficznym *B. burgdorferi* mają prawdopodobnie związek z ekologią genogatunków i wiele danych sugeruje, że *B. afzelii* jest związana z rezerwuarem tworzonym przez gryzonia, a *B. garinii* przez ptaki, chociaż izolowano też *B. garinii* z tkanek gryzoni a *B. afzelii* znaleziono w larwach żerujących na ptakach. *B. burgdorferi* s.s. wydaje się równie często występować u ptaków jak i gryzoni (3,4).

Różna zdolność unieczynniania przez bakterię komplementu, który jest obecny w surowicy kręgowców, determinuje rezerwar jako kompetentny dla danego genogatunku bakterii. Odpowiedzialne za nią białka CRASPs, różne w 3 patogennych genogatunkach umożliwiają egzystencję w danym rezerwuarze gdyż białko to zabezpiecza przed działaniem komplementu danego kręgowca (2).

Dystrybucja patogennych dla człowieka genogatunków *B. burgdorferi* wydaje się być bardzo zróżnicowana, nawet na terenach o podobnych ekosystemach, a wyniki badań mogą być różne w różnych opracowaniach ze względu na różnorodność gatunków rezerwuaru kręgowców (5).

Jeden wektor, ale cała gama żywicieli określa rozmieszczenie regionalne genogatunków i ryzyko zakażenia boreliozą ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia np. postaci neurologicznej (6). Małe ssaki, szczególnie myszy, były zawsze uważane za głównych żywicieli kleszczy, chociaż uwagę badaczy ostatnimi czasy zwraca rezerwuar ptasi. Wydaje się że różne gatunki żywicieli nie transmitują wszystkich genogatunków *B. burgdorferi* s.l. z równą skutecznością, co może się wiązać z faktem, iż istnieje kompetencja lub jej brak pewnych rezerwuarów związana z białkami CRASP. Gdy rezerwuar jest niekompetentny, nie dochodzi do transmisji tych genogatunków na żerujące kleszcze. Np. *B. afzelii* jest lepiej przystosowana do rezerwuaru jaki stanowią europejskie myszki leśne (7). Występowanie określonego rezerwuaru kręgowców może zatem wpływać na dystrybucję patogennego gatunku na danym terenie, co pozwala określić ryzyko postaci klinicznych związanych z danym genogatunkiem. Od pewnego czasu zwrócono uwagę na dwa typy rumieni występujących w boreliozie z Lyme: homogenny przypisywany *B. garinii* i z obecnością przejaśnienia w środku wywołany przez *B. afzelii* (8). Wg Carlsson rumień wywołany przez *B. garinii* tworzy się szybko, jest duży, homogenny – stąd jest szybciej i skuteczniej leczony niż ten wywołany przez *B. afzelii*, który tworzy się wolno, jest mniejszy i obrączkowaty, daje późne zmiany (9). W dość licznych już doniesieniach pojawiają się informacje o infekcjach mieszanych (mnogich) w kleszczach, wskazujących, iż kleszcz może gromadzić różne szczepy *B. burgdorferi* (10).

Zaburzenia neurohormonalne w patogenezie boreliozy z Lyme

Zmienne zaburzenia układu nerwowego w przebiegu boreliozy z Lyme nie odzwierciedlają uszkodzenia jego struktury; lecz raczej funkcji. Trudnym do zlokalizowania zaburzeniom towarzyszą zmiany zachowania (behavioral changes), encefalopatie, czasem psychozy, inne od tych uważnych za choroby czysto psychiatryczne. Często występuje utrzymujące się uczucie zmęczenia, pogorszenie ogólnego stanu zdrowia, gorsze wyniki testów psychomotorycznych, upośledzenie pamięci, drętwienie kończyn, bóle stawowe i gorsze funkcjonowanie z powodu bólu. Temu zespołowi objawów nadano wiele określeń, m.in. Post Lyme Syndrome i Chronic Lyme Disease. Wykazuje on duże podobieństwo z takimi jednostkami chorobowymi jak zespół przewlekłego zmęczenia czy fibromyalgia.

Steere uważa, iż przewlekłe zakażenie *B. burgdorferi* wywołuje immunologiczne lub neurohormonalne procesy w mózgu, które powodują utrzymywanie się przewlekłego bólu, zaburzenia poznawcze, zmęczenie, utrzymujące się mimo antybiotykoterapii i skutecznej eliminacji zakażenia. Szczególnie podatni są wg autora chorzy cierpiący wcześniej na zaburzenia z kręgu lękowo-depresyjnego (11).

Wg Yunusa, u większości chorych można rozpoznać równocześnie więcej niż jeden zespół chorobowy, co autor nazywa zespołami nakładającymi się (12). Należą do nich fibromyalgia (FMS), zespół przewlekłego zmęczenia (CFS), mnogi zespół nadwrażliwości chemicznej (MCS), zespół bólu powięziowego (MPS), zespół niespokojnych nóg, zespół jelita drażliwego i szereg innych. Autor obejmuje te zaburzenia wspólną nazwą Dysregulation Spectrum Syndrome (DSS – zespół dysregulacji). Autor sugeruje, iż przyczyny obserwowanych zaburzeń biofizjologicznych to zakłócenia działania systemu neurohormonalnego (12).

NEW ASPECTS OF PATHOGENESIS OF LYME BORRELIOSIS

Summary

B. burgdorferi can evade the destructive effects of the immune system by binding host's complement regulators, which leads to inhibition of the complement activation cascade. Complement activity is blocked by CRASPs – complement regulator acquiring surface proteins. Complement resistance might therefore represent one major pathogenic factor favoring spirochete transmission to the vertebrate host, as well as determine host reservoirs of *Borrelia burgdorferi* genospecies. The cause of neuro-psychiatric disorders developing in some patients with Lyme borreliosis is still unknown. One of the hypotheses links them to neuro-hormonal disturbances induced by *B. burgdorferi* infection.

Piśmiennictwo

1. Coyle PK. *Borrelia burgdorferi* infection: clinical diagnostic techniques. Immunological Investigations. 1997; 26:117–28.
2. Singh SK, Girschick HJ. Molecular survival strategies of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. Lancet Inf Dis 2004;4:4575–83.
3. Hubalek Z, Halouzka J. Distribution of *Borrelia burgdorferi sensu lato* genomic groups in Europe, a review. Eur J Epidemiol 1997;13:951–7.
4. Kurtenbach K, Peacey M, Rijpkema AGT, i in. Differential transmission of the genospecies of *B. burgdorferi sl* by game birds and small rodents in England. Appl Environ Microbiol, 1998;64:1169–74.
5. Pichon B, Egan D, Rogers I, i in. Reservoir host identification by analysis of blood-seeking host. In: Abstract Book. VII International Potsdam Symposium on Tick Borne diseases (IPS-VII);2003.
6. Etti S, Hails R, Schaffer SM, i in. Habitat specific diversity of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Europe, exemplified data from Latvia. Appl Environ Microbiol. 2003;69:3008–10.
7. Richter D, Klug B, Spielman A, i in. Adaptation of diverse Lyme disease spirochetes in a natural rodent reservoir host. Infect Immun 2004;72:2442–4.
8. Logar M, Ruzic-Sabljić E, Maraspin V, i in. Comparison of erythema migrans caused by *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii*. Infection 2004;32:15–9.
9. Carlsson SA, Granlund H, Jansson C, i in. Characteristic of Erythema migrans in *B. afzelii* and *B. garinii* infections. Scand J Infect Dis 2003;35:31–3.
10. Seinost G, Golde WT, Berger WT, i in. Infection with multiple strains of *B. b. sensu stricto* in patients with Lyme disease. Arch Dermatol 1999;135:1329–32.
11. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. J Clin Invest. 2004;113:1093–101.
12. Fibromyalgia Network. Overlapping Syndromes. <http://www.fmnnews.com/pages/overlaps.html>.

Joanna Zajkowska¹, Maciej Kondrusik¹, Sambor Grygorczuk¹,
Sławomir Pancewicz¹, Renata Świerzińska¹, Iwona Sienkiewicz², Teresa Hermanowska-Szpakowicz¹

PORÓWNANIE TESTÓW WYKRYWAJĄCYCH PRZECIWCIAŁA PRZECIW ANTYGENOM BORRELIA BURGdorFERI OPARTYCH NA JEDNYM GENOGATUNKU (EIA) I ANTYGENACH REKOMBINOWANYCH (ELISA)

¹Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik Kliniki: prof. zw. dr hab. med. Teresa Hermanowska-Szpakowicz

²Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Białymstoku
Dyrektor: dr Stefan Saniutycz-Kuroczycki

Przeprowadzono porównanie testów diagnostycznych wykrywających przeciwciała przeciwko *Borrelia burgdorferi* opartych na antygenach rekombinowanych z trzech genogatunków oraz testów ELA opartych na jednym genogatunku wśród pracowników zatrudnionych w lesie.

Słowa kluczowe: borelioza z Lyme, diagnostyka, badania serologiczne
Key words: Lyme borreliosis, diagnosis, serologic examinations

Wstęp

Choroba z Lyme jest wieloukładową chorobą odkleszczową, wywołaną przez genogatunki bakterii *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi* s.l.).

Wprowadzenie metod molekularnych wykazało, iż kleszcze przenoszą co najmniej 11 genogatunków *Borrelia burgdorferi*. Są to *Borrelia burgdorferi sensu stricto* (*B. burgdorferi* s.s.) obecne w Europie i USA, ale rzadkie w Rosji, nieobecne w Azji, *Borrelia garinii* (*B. garinii*), *Borrelia afzelii* (*B. afzelii*), *Borrelia valaisiana* (*B. valaisiana*) i *Borrelia lusitaniae* (*B. lusitaniae*) w Euroazji; *Borrelia japonica* (*B. japonica*), *Borrelia tanukii* (*B. tanukii*) i *Borrelia turdae* (*B. turdae*) ograniczone do Japonii, *Borrelia sinica* (*B. sinica*) w Chinach, *Borrelia andersoni* (*B. andersoni*) i *Borrelia bissettii* (*B. bissettii*) w USA (1).

Z 11 wymienionych genogatunków 3 niewątpliwie odpowiadają za klasyczne przypadki choroby z Lyme: *B. burgdorferi* ss. – obecny jako jedyny w USA, a także *B. afzelii* i *B. garinii*. W Europie występują wszystkie trzy wyżej wymienione patogenne genogatunki *B. burgdorferi*, wywołujące boreliozę z Lyme.

Objawy neurologiczne najczęściej są związane z zakażeniem genogatunkiem *B. garinii*. Z *B. burgdorferi* s.s. związane są postaci *Lyme arthritis*, szczególnie w Ameryce Północnej gdzie ten genogatunek jest jedynym czynnikiem etiologicznym choroby z Lyme. *B. afzelii* izolowana jest najczęściej ze zmiany skórnej w *acrodermatitis chronica atrophicans* (ACA). W Europie zaobserwowano, iż objawy kliniczne (np. rumień) pojawiają się częściej po zakażeniu *B. afzelii* niż przy zakażeniu *B. garinii* (2). *B. valaisiana* wiązana była z obecnością EM, jednak pojawiło się doniesienie o wykryciu materiału genetycznego bakterii u chorego z neuroboreliozą w Grecji, a obecność *B. lusitaniae* ze zmiany skórnej w Portugalii (1). Inne wymienione genogatunki nie były izolowane od osób chorych i znane są z obecności w kleszczach lub dzikich zwierzętach.

Wyniki wielu badań wskazują iż wszystkie 3 genogatunki wywołują patognomiczny objaw choroby z Lyme: *erythema migrans* (EM), jak i pozostałe objawy kliniczne (3).

Dla lekarzy klinicystów wydaje się, iż istotna jest ocena ryzyka wystąpienia określonej postaci boreliozy z Lyme związanej z danym genogatunkiem i na danym terenie.

W przeprowadzonych badaniach własnych na terenie Podlasia, postaci stawowe występują równie często jak i postaci neurologiczne (4).

Obserwowane różnice w rozprzestrzenieniu geograficznym *B. burgdorferi* mają prawdopodobnie związek z ekologią genogatunków i wiele danych sugeruje, że *B. afzelii* jest związana z rezerwuarem tworzonym przez gryzonie, a *B. garinii* przez ptaki, chociaż izolowano *B. garinii* z tkanek gryzoni, a *B. afzelii* znaleziono w larwach żerujących na ptakach. *B. burgdorferi* s.s. wydaje się równie często występować u ptaków jak i gryzoni (1).

Wykazano możliwość współistnienia patogennych genogatunków bakterii zarówno w kleszczu jak i zakażonym kręgowcu (5,6,7,8).

Cel pracy

Celem pracy było porównanie wyników badań testów wykrywających zakażenie *B. burgdorferi* opartych na antygenach rekombinowanych pochodzących z trzech genogatunków metodą ELISA, a testami EIA opartymi o antygeny pochodzące z jednego tylko genogatunku u osób pochodzących z tego samego środowiska, zatrudnionych w tych samych kompleksach leśnych.

Materiał i metoda

Badaniem przesiewowym objęto 351 pracowników nadleśnictw z terenu Podlasia i centrum Polski. Do badania przesiewowego osób zatrudnionych z ryzykiem zawodowym pokucia przez zakażone kleszcze zastosowano test z obecnością antygenów rekombinowanych *B. burgdorferi* Borrelia IgG ELISA Recombinant antigen, oparty na antygenach, p21 = OspC *B. burgdorferi* ss. i *B. garinii*, p41i (wewnętrzna część flagelliny *B. garinii*), p18 (*B. afzelii*), p100 (*B. afzelii*).

Surowice osób u których uzyskano wynik dodatni, poddano badaniu testami z zastosowaniem testów: EIA *Borrelia burgdorferi* s. s. IgG (Test-Line Ltd. Clinical Diagnostics) wykorzystującym antygeny *B. burgdorferi* s.s.: p41 (flagellina), OspA, OspC i p100, EIA *Borrelia garinii* IgG (Test-Line Ltd. Clinical Diagnostics) wykorzystującym antygeny *B. garinii* M310: p83, p39, p41 (flagellina), OspA, OspC, p18 i p14, EIA *Borrelia afzelii* IgG (Test-Line Ltd. Clinical Diagnostics) wykorzystującym antygeny *B. afzelii* KC90: OspA, OspC, p41 (flagellina), p100.

Wyniki

Wyniki przedstawiono w tabelach I, II i III.

W poszczególnych nadleśnictwach odsetek wyników dodatnich wskazujących na zakażenie krętkiem *B. burgdorferi* wśród badanych pracowników wahał się od 19 do 35% badanych. Wśród badanych surowic osób wskazujących na zakażenie w teście ELISA (n = 90), 80% wykazało reaktywność z testem opartym na antygenach *B. afzelii*, 57% z testem opartym na antygenach *B. burgdorferi* s.s., a tylko 42% z testem opartym na antygenach *B. garinii*. 20% nie wykazywało reaktywności z żadnym z 3 w/w testów. Analiza statystyczna wykazała iż rozkład wyników dodatnich z poszczególnymi testami nie różnił się w poszczególnych nadleśnictwach.

Tabela I. Odsetek surowic reaktywnych w teście ELISA opartym na antygenach rekombinowanych pochodzących z trzech genogatunków, w 8 nadleśnictwach

Tab. I. Percentage of sera with positive result of ELISA test based on recombinant antigens, in 8 forrest districts studied

Nadleśnictwo	Liczba osób poddanych badaniu	Wynik dodatni w teście Biomedica IgG n (%)
1	31	6 (19%)
2	46	9 (19%)
3	45	13 (28%)
4	50	10 (20%)
5	38	11 (28%)
6	60	15 (20%)
7	51	18 (35%)
8	30	8 (27%)
Razem	351	90 (26%)

Tabela II. Odsetek surowic z wynikiem dodatnim w testach opartych na antygenach *B. burgdorferi* ss, *B. afzelii* i *B. garinii* w 8 nadleśnictwach

Tabela II. Percentage of sera with positive results of EIA tests based on antigens of *B. burgdorferi* ss, *B. afzelii* and *B. garinii*, in 8 forrest districts studied

Nadleśnictwo	Wynik dodatni w teście ELISA rekombinowanym (Biomedica IgG) n (%)	Wynik dodatni w teście EIA opartym na antygenach <i>B. burgdorferi</i> s.s. n (%)	Wynik dodatni w teście EIA opartym na antygenach <i>B. afzelii</i> n (%)	Wynik dodatni w teście EIA opartym na antygenach <i>B. garinii</i> n (%)	Wynik negatywny
1	6 (19%)	5 (83%)	5 (83%)	4 (66%)	1 (16%)
2	9 (19%)	5 (55%)	8 (88%)	5 (55%)	1 (11%)
3	13 (28%)	8 (61%)	12 (92%)	5 (38%)	0 (0%)
4	10 (20%)	6 (60%)	8 (80%)	6 (60%)	2 (20%)
5	11 (28%)	5 (45%)	11 (100%)	4 (36%)	0 (0%)
6	15 (20%)	7 (46%)	12 (80%)	4 (26%)	4 (26%)
7	18 (35%)	9 (50%)	10 (55%)	5 (27%)	8 (44%)
8	8 (27%)	5 (62%)	6 (75%)	4 (50%)	2 (25%)
Razem	90 (26%)	51 (57%)	72 (80%)	38 (42%)	18 (20%)

Wśród przebadanych surowic, aż 41% wykazało reaktywność równocześnie z trzema testami, 18% z dwoma, a 21% tylko z testem opartym na 1 genogatunku patogennej bakterii. Aż 20% surowic, które wykazały obecność przeciwciał w klasie IgG w teście metodą ELISA z użyciem antygenów rekombinowanych nie wykazały obecności przeciwciał w testach EIA. Odsetki wyników pozytywnych wykazywały rozkład podobny w poszczególnych nadleśnictwach.

Tabela III. Odsetek surowic dodatnich w testach EIA w poszczególnych nadleśnictwach
 Tabela III. Percentage of sera positive with EIA tests, by forrest districts

Nadleśnictwo	zakażeni n (%)	Wynik pozytywny z 3 testami EIA n (%)	Wynik pozytywny z 2 testami EIA n (%)	Wynik pozytywny z 1 testem EIA n (%)	Wynik negatywny n (%)
1	6	4	1	0	1
2	9	4	1	2	1
3	13	6	2	4	1
4	10	6	1	2	2
5	11	4	2	5	0
6	14	4	3	4	3
7	18	5	4	1	8
8	8	4	2	1	2
Razem n = 351	90 (25,2%)	37 (41%)	16 (18%)	19 (21%)	18 (20%)

Omówienie

Zróżnicowanie kliniczne przebiegu boreliozy z Lyme prawdopodobnie ma związek nie tylko z odpornością zakażonego człowieka, ale zależy również od własności genogatunku bakterii *B. burgdorferi s.l.*, i znaczną ich heterogennością w obrębie nawet 1 genogatunku, co pozwala wyróżnić nie tylko genotypy ale i patotypy. Część zakażeń mimo odpowiedzi serologicznej jest bezobjawowych i nie prowadzi do rozwoju choroby (9).

W badanych surowicach, pochodzących od osób zatrudnionych w 6 różnych regionach leśnych na terenie Podlasia oraz 2 z centralnej Polski, wykazano reaktywność surowic z wszystkimi trzema genogatunkami uważanymi za patogenne. Wśród tych dodatnich, największy odsetek reagował w teście opartym na antygenach *B. afzelii*, (80%) następnie w teście opartym na antygenach *B. burgdorferi s.s.* (57%), najmniej w teście opartym na antygenach *B. garinii* (42%) Wyniki te są zbieżne z wynikami wcześniejszych prac własnych nad mechanizmami odpornościowymi, w których wykazano największą reaktywność limfocytów osób chorych z genogatunkiem *B. afzelii* (4).

W badaniach Kondrusika i wsp., w surowicy chorych z *Lyme arthritis*, mieszkańców Podlasia wykazano większy odsetek osób reagujących z testem opartym na antygenach *B. garinii* niż *B. afzelii* (10).

Dystrybucja patogennych dla człowieka genogatunków *B. burgdorferi* wydaje się być bardzo zróżnicowana, nawet na terenach o podobnych ekosystemach, a wyniki badań mogą być odmienne w różnych opracowaniach ze względu na różnorodność gatunków rezerwuaru kręgowców (11).

Flisiak i wsp. na terenie Podlasia u chorych z dodatnim wynikiem testu z antygenami *B. burgdorferi s.s.* w klasie IgG lub IgM, wykazali równocześnie obecność przeciwciał przeciw *B. garinii* w 88% (12). Natomiast Flisiak i wsp., u 42 pacjentów z EM, u których po wstępnym badaniu metodą IFA wykryto obecność przeciwciał przeciw *B. burgdorferi s.l.*, wykryli w co najmniej w jednej klasie u 81%, natomiast w obu klasach u 33% metodą Western blot przeciwciała przeciw *B. afzelii* (13).

Na terenie Litwy Bormane i wsp. w badanych kleszczach metodą amplifikacji części OspA, wykryli genogatek *B. afzelii* w 76%, następnie *B. garinii* – 18%, *B. burgdorferi ss.* – 2%, *B. valaisiana* – 2% (14). W większości doniesień dotyczących Europy kontynentalnej patogennym genogatunkiem dominującym wydaje się być jednak *B. garinii*.

Hubalek i wsp., zbadali 1263 próbki (738 izolatów bakterii i 525 materiału DNA pozyskanego od kleszczy, ssaków jak i chorych) z terenu 26 krajów Europy. W badanym materiale najczęściej identyfikowano *B. garinii* (501) i *B. afzelii* (46) (5).

Odsetek osób seropozytywnych wśród narażonych pracowników leśnych w teście ELISA opartym na antygenach rekombinowanych, w wykonanych badaniach własnych odpowiada odsetkowi uzyskanemu przez Pancewicza i wsp. (16).

W badaniach własnych wykazano od 16% do 41% surowic reaktywnych z więcej niż z 1 testem opartym na 1 genogatunku.

Jak wynika z coraz liczniejszych już badań, kleszcze mogą być zakażone jednocześnie kilkoma gatunkami *B. burgdorferi*, co może być powodem zakażenia człowieka również kilkoma patogenami jednocześnie (7,17). Innym wyjaśnieniem wyniku pozytywnego z więcej niż jednym testem opartym na 1 genogatunku może być obecność antygenów wspólnych w przeprowadzonych testach.

Należy również wziąć pod uwagę fakt, iż badania prowadzone były w grupie pracowników lasów, którzy często przez kilka lub nawet kilkanaście lat narażeni byli na liczne pokłucia przez kleszcze. Tak więc możliwym jest również, iż u badanych pracowników leśnictwa miało miejsce jednokrotne pokłucie z zakażeniem więcej niż jednym genogatunkiem bakterii, lub wielokrotne pokłucia z zakażeniem kolejno różnymi genogatunkami bakterii *B. burgdorferi*.

Najwięcej wątpliwości budzi brak reaktywności w teście EIA części badanych surowic (0–44% w poszczególnych regionach, 20% ogółem) z genogatunkami patogennymi, przy pozytywnym wyniku testu ELISA z opartego na antygenach rekombinowanych. Uzyskany wynik możnaby tłumaczyć obecnością zakażenia szczepami niepatogennymi lub innymi niż zastosowane w testach ELISA, lecz o wspólnych epitopach. O takiej możliwości mogą świadczyć prace Schwarzwowej i wsp. (8). Autorka wyizolowała z kleszcza na terenie Słowacji bakterię która była podobna morfologicznie, immunochemicznie, wykazała wiele wspólnych antygenów z *B. burgdorferi*, lecz nie była bezpośrednio spokrewniona z *B. burgdorferi* s.l. (8). Badani przez autorów chorzy z rozpoznaną chorobą z Lyme mieli przeciwciała reagujące z antygenami tej bakterii. Uzyskany wynik pozytywny mógł być reakcją krzyżową z tą bakterią, które były przyczyną reakcji fałszywie dodatnich.

Wnioski

1. Testy oparte na mieszaninie antygenów trzech genogatunków wykazują większą wykrywalność przeciwciał przeciw *B. burgdorferi* i są bardziej przydatne jako testy przesiewowe w porównaniu z testami opartymi na jednym genogatunku.
2. Wśród testów opartych na jednym genogatunku, najbardziej czułe w wykrywaniu przeciwciał przeciw *B. burgdorferi* są wykorzystujące antygeny *B. afzelii*.

J. Zajkowska, M. Kondrusik, S. Grygorczuk, S. Pancewicz,
R. Świerżbińska, I. Sienkiewicz, T. Hermanowska-Szpakowicz

COMPARISON OF TWO TYPES OF DIAGNOSTIC TEST DETECTING ANTIBODIES AGAINST BORRELIA BURGdorFERI: EIA BASED ON ONE GENOSPECIES ANTIGENS AND ELISA BASED ON RECOMBINANT ANTIGENS

Summary

The aim of the study was to compare the results of ELISA diagnostic kit detecting antibodies against *B. burgdorferi* based on combination of three genospecies recombinant and EIA kits based on one of three genospecies. Sera of 351 forest workers were evaluated with ELISA kit (Recombinant antigen, IgG). Seropositive samples were tested with EIA kits based on *B. burgdorferi* s.s., *B. garinii*, *B. afzelii* antigens.

Diagnostic kits based on combination of antigens of three genospecies more often detect antibodies against *B. burgdorferi* and are more useful as screening tests, in comparison with those based on one genospecies. Among diagnostic kits based on one genospecies, the most sensitive in detection of antibodies against *B. burgdorferi* are those based on *B. afzelii*.

Piśmiennictwo

1. EUCALB Home Page: <http://vie.dis.strath.ac.uk/vie/LymeEU>.
2. Logar M, Ruzic-Sabljic E, Maraspin V, i in. Comparison of erythema migrans caused by *Borrelia afzelii* and *Borrelia garinii*. *Infection* 2004;32:15-9.
3. Picken RN, Strle F, Picken MM, i in. Identification of three species of *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, and *B. afzelii*) among isolates from acrodermatitis chronica atrophicans lesions. *J Invest Dermatol* 1998;110:211-4.
4. Zajkowska JM. Badania nad znaczeniem mechanizmów immunoregulacyjnych u chorych z boreliozą z Lyme. Praca habilitacyjna. Białystok 2002.
5. Hubalek Z, Halouzka J. Distribution of *Borrelia burgdorferi sensu lato* genomic groups in Europe, a review. *Eur J Epidemiol* 1997;13:951-7.
6. Postic D, Korenberg E, Gorelova N, i in. *Borrelia burgdorferi sensu lato* in Russia and neighbouring countries: high incidence of mixed isolates. *Res Microbiol* 1997;148:691-702. Erratum in: *Res Microbiol* 1998;149:73.
7. Seinost G, Golde WT, Berger WT, i in. Infection with multiple strains of *B.b sensu stricto* in patients with Lyme disease. *Arch Dermatol* 1999;135:1329-32.
8. Schwarzova K, Ciznar I. Combined infection of *Ixodes ricinus* with three *Borrelia burgdorferi sensu lato* genotypes. *Folia Microbiol (Praha)*. 2004;49:297-300.
9. Coyle PK. *Borrelia burgdorferi* infection: clinical diagnostic techniques. *Immunological Investigations* 1997; 117-28.
10. Kondrusik M, Świerzbńska R, Zajkowska JM. Comparative analysis of the results of two tests in serological diagnostics of *B. burgdorferi* infection. In: Abstract book: VIII International Conference on Lyme Borreliosis and other Emerging Tick Borne Diseases; 1999 June 20-24 Munich, Germany.
11. Pichon B, Egan D, Rogers M, i in. Reservoir host identification by analysis of host seeking ticks. Abstract Book. VII International Potsdam Symposium on Tick-borne diseases; 2003 March 13-14 Berlin, Germany.
12. Flisiak R, Prokopowicz D. Antibodies against *B. garinii* in diagnosis of Lyme disease. *Przegl Lek* 2000;57:147-9.
13. Flisiak I, Chodyncka B. Antibodies against *Borrelia afzelii* in patients with an early stage of Lyme disease. *Wiad Lek* 2001;54:19-25.
14. Bormane A., Ranka R, Duks A, i in. Natural foci of tick borne diseases (TBD) and epidemiological situation in Latvia during the last decade. In: Abstract Book VII International Potsdam Symposium on tick borne diseases; 2003 March 13-14 Berlin, Germany.
15. Kurtenbach K, Peacey M, Rijpkema AGT, i in. Differential Transmission of the genospecies of *B. burgdorferi sl* by game birds and small rodents in England. *Appl Environ Microbiol* 1998;64:1169-74.
16. Pancewicz SA, Zajkowska JM, Kondrusik M. i in. Obecność przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* wśród pracowników leśnych w północno-wschodniej Polsce. *Med Pr* 1998;49:253-9.
17. Demaerschalck I, Messaoud AB, Kesel M, i in. Simultaneous presence of different *Borrelia burgdorferi* genospecies in biological fluids of Lyme disease patients. *J Clin Microbiol* 1995;33:602-8.

Joanna Zajkowska¹, Maciej Kondrusik¹, Sławomir Pancewicz¹, Sambor Grygorczuk¹,
Renata Świerzbicka¹, Teresa Hermanowska-Szpakowicz¹, Anna Czeczuga¹, Iwona Sienkiewicz²

TEST WESTERN BLOT Z BIAŁKIEM VLSE ORAZ ANTYGENAMI „IN VIVO” W DIAGNOSTYCE BORELIOZY Z LYME

¹Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. med. Teresa Hermanowska-Szpakowicz

²Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Białymstoku
Dyrektor: dr Stefan Saniutycz-Kuroczycki

Ocena zastosowania testu Western blot (Ecoline) uwzględniającego przeciwciała jednocześnie w klasie IgM i IgG w diagnostyce laboratoryjnej we wczesnej i późnej boreliozie z Lyme w porównaniu z testami ELISA opartymi na antygenach rekombinowanych z trzech genogatunków jak i ELA opartymi na jednym genogatunku.

Słowa kluczowe: borelioza z Lyme, białko VlsE
Key words: Lyme borreliosis, VlsE

Wstęp

W Europie występują trzy patogenne genogatunki *B. burgdorferi*, wywołujące boreliozę z Lyme, a w ich obrębie aż 7 serotypów w zakresie lipoproteiny powierzchniowej OspA. Zmienność dotyczy również innych białek, stwarzając trudność w prawidłowej diagnostyce w coraz to narastającej liczbie chorych z boreliozą z Lyme w Europie (1,2).

Część komercyjnych testów diagnostycznych w Europie, które opierają się na antygenach szczepu B31, *sensu stricto* (s.s), a który jest źródłem choroby w USA, wypierana jest przez testy oparte na antygenach szczepów europejskich. Ze względu na heterogenność genogatunków, porównywanie wyników różnych testów stwarza wiele rozbieżności, będąc przyczyną nadrozpoznawalności lub nierozpoznawania boreliozy z Lyme.

Zalecona w Europie metoda dwustopniowa, polega na zastosowaniu testu o mniejszej swoistości i dużej czułości ELISA, a następnie wykonanie testu metodą Western blot. Wykonanie testu metodą Western blot z szeregiem antygenów wymaga w Europie uwzględnienia antygenów z 3 patogennych genogatunków, lub włączenia antygenów wspólnych (2). Wybór antygenów do konstruowanych testów jest trudny.

Najistotniejsze białka z punktu widzenia diagnostyki zakażenia człowieka to immunogenne białka obecne *in vivo* w zakażonym kręgowcu. W interpretacji klinicznej uzyskanego wyniku powinno się rozważyć dane epidemiologiczne, obraz kliniczny choroby u badanego chorego, jak i ograniczenia diagnostyczne stosowanego testu.

Diagnostyka boreliozy z Lyme poza uwzględnieniem znacznej heterogenności szczepów *B. burgdorferi* stwarza również inne trudności interpretacyjne. Np. negatywny wynik badania serologicznego nie wyklucza choroby, szczególnie we wczesnych jej etapach. W przebiegu *erythema migrans* (EM), wczesnej zlokalizowanej postaci choroby, większość komercyjnych testów wypada ujemnie (u ok. 50% badanych). Ponadto prze-

ciwiała IgM mogą pojawić się w ilości niewykrywalnej testem, mogą również utrzymywać się przez wiele miesięcy. Przeciwciała IgG mogą pozostawać wykrywalne nawet po latach od klinicznej remisji choroby. Należy również wziąć pod uwagę, iż istnieje reakcja krzyżowa z niektórymi bakteriami jak i w czasie niektórych zakażeń wirusowych, wzbudzających poliklonalną produkcję przeciwciał (np. wirus EBV). Fałszywie dodatnia odpowiedź może się pojawić w chorobach autoimmunologicznych, chorobach wątroby (wzw C) jak i może być spowodowana bakteriami *B. burgdorferi*, które nie posiadają cech patogennych. Leczenie antybiotykiem we wczesnym etapie może spowodować supresję odpowiedzi immunologicznej i żadne przeciwciała mogą wówczas nie zostać wykryte.

Obiecującym usprawnieniem diagnostyki wydają się być testy wprowadzające antygeny tzw „*in vivo*”, pojawiające się w fazie zakażenia w ssaku, a także wprowadzenia białka VlsE (zawierające region C6).

Białko VlsE, zmienna główna proteina z ekspresją *in vivo* w zakażonym kręgowcu, posiada wysokoimmunogenne epitopy wspólne dla różnych genogatunków (3).

W klasie IgM reaktywność surowicy z VlsE obserwowana jest u osób z wczesną jak i zaawansowaną boreliozą. W klasie IgG VlsE służy jako marker niezależny od stadium choroby. Testy oparte na konserwatywnym białku C6 z grupy VlsE, zwiększają wykrywalność łącząc możliwość wykrycia przeciwciał bakterii o dużej zmienności antygenowej (4,5).

OspC (p23) – zewnętrzne białko powierzchniowe C, lipoproteina kodowana przez plazmid, ważny marker w serologii IgM we wczesnych stadiach boreliozy.

BmpA (p39) proteina błonowa A, kodowana jest przez chromosom, główny marker w klasie IgG. Stwierdza się ją w boreliozie rozsianej, stanowi wysokospecyficzny marker późniejszej fazy zakażenia.

P83 kodowany przez chromosom antygen związany z cylindrem protoplazmatycznym, obecny w *B. burgdorferi* s.l.. Jest to główny marker w klasie IgG w zaawansowanej boreliozie.

BBA 36 („iv 1”) o masie 22kDa wykazuje ekspresję *in vivo*, występujący u *B. burgdorferi* s.l. Jest również głównym markerem w klasie IgG w zaawansowanej boreliozie.

BBO 323 („iv 2”) wykazuje ekspresję *in vivo*, kodowany chromosomalnie BBO323 jest wspólny dla genogatunków, posiada wysoko specyficzne epitopy. Jest swoistym markerem w klasie IgG w boreliozie rozsianej. Pojawia się też często w neuroboreliozie.

CRASP 3 („iv 3”) (complement regulator acquiring surface protein-3). Wykazuje ekspresję *in vivo*, antygen powierzchniowy 21 kDa, kodowany przez plazmid cp32-8, należący do genu Erp. Ważny marker w klasie IgG w boreliozie rozsianej. CRASP zapewnia ochronę przed komplemtem.

pG („iv”) Wykazuje ekspresję *in vivo* antygen 22 kDa, kodowany przez 32-8. Należy do genu Erp. Jest również ważnym markerem w diagnostyce w boreliozie rozsianej.

Celem pracy była ocena przydatności testu Western blot jednocześnie w klasie IgM i IgG w diagnostyce laboratoryjnej we wczesnej i późnej boreliozie z Lyme w porównaniu z testami ELISA opartymi na antygenach rekombinowanych z trzech genogatunków jak i EIA opartym na jednym genogatkunku.

Materiał i metody

Badaniem objęto 96 osób leczonych w trybie ambulatoryjnym lub szpitalnym w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku, których podzielono na grupy w zależności od postaci klinicznej

- grupa I (n = 60) chorzy z rumieniem wędrującym *erythema migrans*,
- grupa II (n = 36), z boreliozowym zapaleniem stawów *Lyme arthritis*,
- grupa III (n = 30) z neuroboreliozą,
- grupę IV stanowiło 42 zdrowych krwiodawców.

Zastosowano testy o następującym składzie antygenowym:

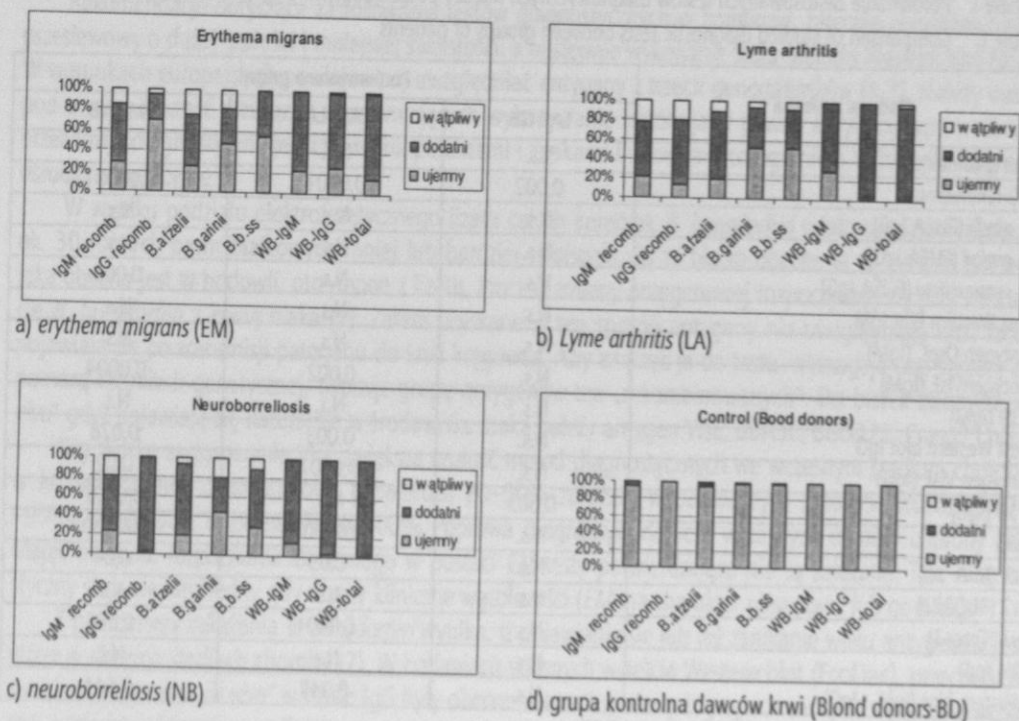
- Test EcoLine, Genzyme Virotech GmbH, Germany (zawiera antygeny IgM – OspC, VlsE, p39, EBV i IgG – VlsE, p39, p83, BBA36, BBO323, Crasp3, pG). Antygen EBV – wskazujący na zakażenie wirusem Epstein-Barr, mogące być przyczyną odczynów fałszywie dodatnich.
- *Borrelia* IgM recombinant (Biomedica, Austria), zawierający antygeny: p21 (*B. afzelii*, *B. garinii*), p41 (*B. garinii*),
- *Borrelia* IgG recombinant (Biomedica, Austria), zawierający antygeny p21 (*B. burgdorferi* s.s., *B. garinii*), p41 (*B. garinii*), p18 (*B. afzelii*), p100 (*B. afzelii*).
- EIA *B. b. s.s.* IgG (Test-Line Ltd. Clinical Diagnostics) oparty na antygenach *B. burgdorferi* s.s.: p41 (flagellin) OspA, OspC i p100
- EIA *B. garinii* IgG (Test-Line Ltd. Clinical Diagnostics) oparty na antygenach *B. garinii* M310: p83, p39, p41 (flagellin) OspA, OspC, p18 and p14
- EIA *B. afzelii* IgG (Test-Line Ltd. Clinical Diagnostics) oparty na antygenach *B. afzelii* KC90: OspA, OspC, p41 (flagellin), p100

Badania wykonywano w trakcie diagnostyki prowadzonej przed leczeniem. Test ELISA jak i Western blot wykonywany był w obu klasach jednocześnie. Analiza statystyczna została wykonana z zastosowaniem pakietu Statistica Pl 8,0.

Wyniki

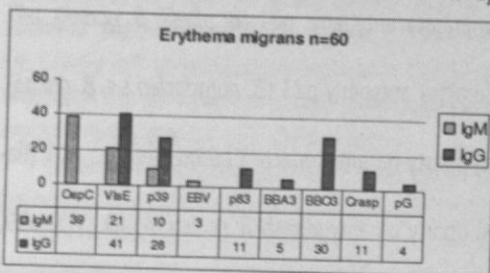
Rycina 1. Odsetek wyników dodatnich, ujemnych i wątpliwych w zastosowanych testach i poszczególnych grupach badanych

Figure 1. Percentage of positive, negative and borderline results, depending on test used and study group

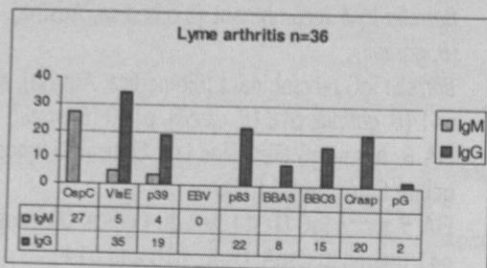


Rycina 2. Reakcja dodatnia z poszczególnymi antygenami w teście Western blot (EcoLine) w klasie IgM i IgG w badanych grupach chorych

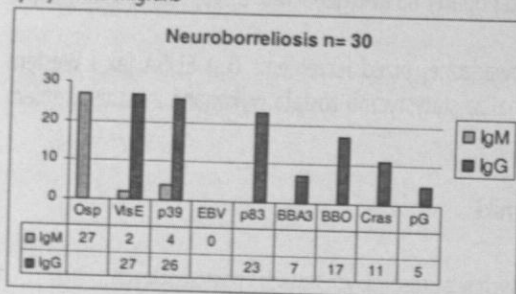
Figure 2. Positive reactions in IgM and IgG class with antigens included in EcoLine Western blot test, in groups of patients with different forms of Lyme borreliosis



a) erythema migrans



b) Lyme arthritis



c) neuroborreliosis

Tabela I. Porównanie zastosowanych testów diagnostycznych między poszczególnymi grupami chorych
Table I. Comparison of studied diagnostic tests between groups of patients

Badana zmienna	Porównywane grupy		
	LA i NB	EM i LA	EM i NB
IgM rekombinant	N.s.	N.s.	N.s.
IgG rekombinant	0,002	0,0001	0,00001
<i>B. afzelii</i> (ELISA IgG)	N.s.	N.s.	N.s.
<i>B. garinii</i> (ELISA IgG)	N.s.	N.s.	N.s.
<i>B. sensu stricto</i> (ELISA IgG)	N.s.	N.s.	0,008
Test Western Blot IgM	N.s.	N.s.	N.s.
Antygen OspC (IgM)	N.s.	N.s.	N.s.
Antygen VlsE (IgM)	N.s.	0,002	0,0004
P39 (IgM)	N.s.	N.s.	N.s.
Test Western blot IgG	N.s.	0,003	0,028
Antygen VlsE (IgG)	N.s.	0,0007	0,02
P39 (IgG)	0,003	N.s.	0,0002
P83	N.s.	0,00002	0,000001
Iv1 (BBA-36)	N.s.	0,05	0,04
Iv2 (BBO323)	N.s.	N.s.	N.s.
Iv3 (Crasp3)	N.s.	0,0001	0,056
Iv4 (p4)	N.s.	N.s.	N.s.
Western blot (IgM + IgG)	N.s.	0,049	0,044

Za poziom istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$

Istotne statystycznie różnice między badanymi grupami wskazują na przydatność zastosowanych testów i antygenów w różnicowaniu stadium choroby przewlekłej (rozsianej, grupy NB i LA) a postacią wczesną EM.

Dyskusja

W Europie istnieją co najmniej 3 patogenne genogatunki *B. burgdorferi*. Dlatego testy diagnostyczne wykrywające boreliozę z Lyme muszą uwzględniać heterogeność bakterii.

Dostosowanie diagnostyki serologicznej do obrazu klinicznego za pomocą testów ukierunkowanych na konkretny genogatunek okazało się być zawodne.

W badaniach własnych test EIA oparty na jednym genogatunku, nie wskazuje jednoznacznie na zakażenie jednym genogatunkiem, wykrywał też mniejszy odsetek wyników pozytywnych i poza testem opartym na *B. burgdorferi* s.s nie pozwolił na zróżnicowanie postaci wczesnych od późnych (tab. I).

Ustalenie optymalnego składu antygenowego testów diagnostycznych jest trudne. Wykonywane rutynowo w laboratoriach testy serologiczne w kierunku boreliozy dają wyniki niejednoznaczne i odbiegające od schematu opisywanego w przypadku innych chorób zakaźnych (6).

Wysokie miana testu ELISA nie zawsze odpowiadają stanowi klinicznemu. Stężenie przeciwciał nie może służyć do monitorowania choroby i podejmowania decyzji terapeutycznych. Zastosowanie testu Western blot, z udziałem antygenów „*in vivo*” wykrywających jednocześnie przeciwciała w klasie IgM i IgG w znacznym stopniu może ułatwić podjęcie decyzji terapeutycznych wskazując zróżnicowanie i nasilenie odpowiedzi odpornościowej przeciwko poszczególnym antygenom.

Poliklonalna produkcja przeciwciał w zakażeniu wirusem EBV, będąca źródłem wyników fałszywie dodatnich w teście ELISA, w zastosowanym teście Western-blot EcoLine, ujawnia takie przypadki (ryc. 2a), i przy obecności przeciwciał skierowanych przeciwko swoistym antygenom, w tym „*in vivo*” w klasie IgG ułatwia postawienie właściwego rozpoznania.

Rekomendacje dotyczące zastosowania testów diagnostycznych w boreliozie, zalecają początkowo test przesiewowy o dużej czułości i mniejszej swoistości, a następnie wykonanie testu metodą Western blot (WB). W warunkach europejskich powinien on, uwzględniać antygeny z trzech genogatunków (1,2). Należy wziąć pod uwagę, iż część rozwiązań usprawniających wykonywanie testów jak i pewne antygeny wprowadzone przez firmy diagnostyczne jest chroniona patentami i znakami firmowymi, co ogranicza wskazanie ich przez ośrodki referencyjne.

W wyniku podziału elektroforetycznego lizatu całych komórek *B. burgdorferi* udało się zidentyfikować ok. 30 różnych pasm białkowych mniej lub bardziej swoistych. Są to białka obecne w tej postaci bakterii jaka obecna jest w hodowli, otrzymane z lizatu. Procesy zmiany antygenowej rozpoczynają się przy kontakcie *B. burgdorferi* z krwią ssaka (7). Zatem uzyskane w ten sposób antygeny nie uwzględniają tych które pojawiają się po transmisji patogenu do krwi kręgowca. Aby włączyć je do testu, wymagają one syntezy za pomocą inżynierii genetycznej, tworząc grupę antygenów tzw „rekombinowanych”. Do białek zwanych „*in vivo*” gdyż pojawiają się naturalnie w środowisku ssaka należy antygen VlsE, BBA36, BBO323, Crasp3 i pG.

Wg Wilske zastosowanie VlsE zwiększa czułość metod diagnostycznych we wczesnym stadium choroby w którym badanie dwustopniowe potwierdza 20–50% zakażeń, w późniejszych (postacie rozsiane) 70–90%, w późnych, w przewlekłych 100%. Poprawa diagnostyki dotyczy wczesnych etapów choroby (1). Mając pewność rozpoznania klinicznego w postaci EM testy potwierdzające nie są zalecane. Test diagnostyczny staje się niezbędny gdy mamy kliniczne wątpliwości (EM ma charakter nietypowy lub go brak).

Z patogenyzy zakażenia *B. burgdorferi* wynika, iż pojawianie się lub też zanikanie wielu antygenów jest różne w różnych stadiach choroby (7). W badaniach własnych w teście Western blot (EcoLine), przeciwciała przeciw antygenom „*in vivo*” w klasie IgG były obecne w trzech badanych grupach chorych: z postacią wczesną *erythema migrans* oraz silniej wyrażone w postaciach późnych *Lyme arthritis* i *neuroboreliozy*. Zatem

test Western-blot złożony z wielu antygenów w tym tzw. „*in vivo*” daje więcej możliwości oceny reakcji odpornościowej w stosunku do stanu klinicznego.

Wyniki badań własnych testem Western blot EcoLine wykazały jednoczesne współistnienie przeciwciał w klasie IgM jak i IgG, we wczesnych jak i późnych stadiach boreliozy z Lyme. W oparciu o nie wykazano współistnienie przeciwciał w obu klasach przeciw białku VlsE. W opinii wielu autorów, przeciwciała przeciw VlsE są najbardziej miarodajnym wskaźnikiem serologicznym zakażenia *B. burgdorferi* (3,8,9,10).

VlsE jest powierzchniową lipoproteiną która podlega antygenowej zmienności i może odgrywać istotną rolę w odpowiedzi immunologicznej w przebiegu choroby z Lyme. Krystaliczna struktura rekombinowanego wariantu VlsE w pozycji 2.3 ujawnia sześć zmiennych regionów na powierzchni tego białka, tworzących pętle, okrywających alfa helikalny niezmienny region C6. Powierzchnowa lokalizacja zmiennych elementów (segmentów) aminokwasowych wydaje się chronić region konserwatywny przed działaniem układu odpornościowego (10).

Wg Wilske, Liang i wsp. konserwatywne epitopy VlsE, są wspólne dla genogatunków patogennych w Europie (1,9). Różnorodność części zmiennych VlsE jest generowana przez presję układu odpornościowego w gryzoniach i utrzymuje się w kolejnych stadiach kleszcza, jak i jest obecna w różnych etapach zakażenia człowieka (11,12,13).

Przetrwaniu bakterii mimo działania układu odpornościowego zakażonego ssaka, sprzyja zmienność morfologiczna *Borrelia burgdorferi* a także liczne mechanizmy adaptacyjne bakterii takie jak zmiana antygenów powierzchniowych i zmienność antygenowa (7). Bardzo liczne plazmidy, niespotykane u innych bakterii mogą tłumaczyć dużą zmienność w obrębie gatunku jak i cyklu życiowego *B. burgdorferi*, umożliwiając zdolność do adaptacji w zupełnie różnych warunkach środowiska (kleszcz – stałocieplny ssak) (7,14).

Ekspresja genów bardzo się różni w kleszczach, skórze i innych tkankach zakażonych ssaków, np. stawów czy serca. Zmienność antygenowa antygenów powierzchniowych, może zapewniać dłuższe utrzymanie się patogenu we krwi jak i może być odpowiedzialna za zróżnicowaną lokalizację narządową (7,14,15).

Wyniki badań porównawczych testów diagnostycznych prowadzone pod patronatem EUCALB i Nationales Referenzentrum für Borrelien, Munich, wskazują iż nie istnieje test, który we wszystkich przypadkach rozwiązywałby w pełni pojawiające się problemy diagnostyczne boreliozy (6).

Z badań własnych wynika, że najwyższy odsetek wyników dodatnich uzyskano w teście Western-blot, uwzględniając przeciwciała w klasie IgM i IgG w trzech badanych grupach chorych z boreliozą z Lyme. Zastosowane antygeny, które miały wpływ na zróżnicowanie postaci wczesnych od późnych to antygen VlsE w klasie IgM i IgG, a w klasie IgG: P83, BBA-36, BBO323, CRASP3 (tab. I).

Wyniki badań serologicznych w diagnozie boreliozy z Lyme stwarzają szereg problemów i zapytań interpretacyjnych m.in. takich jak odsetek wyników dodatnich u osób klinicznie zdrowych, przetrwanie przeciwciał po zakończeniu leczenia i ustąpieniu objawów chorobowych.

W badaniach własnych grupie osób z EM wynik pozytywny uzyskano w największym odsetku w teście Western blot EcoLine zawierającym w klasie IgM OspC i VlsE, a w grupie IgG VlsE i 4 antygeny rekombinowane tzw. „*in vivo*”. Wyniki własne wskazują iż przeciwciała te są wykrywane wcześniej w porównaniu do testu ELISA opartego na antygenach rekombinowanych z trzech genogatunków co wskazuje, iż pozwala na wcześniejsze uzyskanie wyniku pozytywnego u osób zakażonych. Biorąc pod uwagę iż rumień może nie pojawić się, być słabo widoczny lub nietypowy, test ten może mieć zastosowanie we wczesnej diagnozie boreliozy z Lyme, co wykazano już wcześniej w badaniach własnych (16).

Bacon i wsp. uważają iż test ELISA oparty na peptydzie C6 który odtwarza sekwencje niezmiennego regionu 6 w białku VlsE, jest czułym i swoistym testem użytecznym w serologicznej diagnozie choroby z Lyme. W badaniach autorów test wykrywający przeciwciała przeciw VlsE w klasie IgG u chorych z różnymi objawami boreliozy z Lyme był równoważny z wynikami badań dwustopniowych. W połączeniu z przeciwi-

ciałami w klasie IgM przeciwko OspC, przewyższał swoistością i czułością test dwustopniowy w grupie chorych z EM. W grupie chorych z postaciami późnymi, test dwustopniowy był równoważny z proponowanym połączeniem IgM przeciw OspC i IgG przeciw VlsE (11).

Wg McDowell, zmieniające się regiony głównej domeny VlsE w czasie zakażenia są wciąż immunogenne (17). Dodanie ich do panelu antygenowego w konstruowanych testach poprawia dokładność rozpoznania szczególnie w neuroboreliozie (18). Fingeerle i wsp. zastosowali konserwatywny i immunogeny epitop peptydu C6, do wykrycia przeciwciał IgG we wczesnej neuroboreliozie, zakładając że w Europie szczepy wywołujące neuroboreliozę są wysoce heterogenne. Na 36 badanych uzyskano 34 wyniki dodatnie i 2 wątpliwe (18). Wg, Schulte-Spechtel i wsp. zastosowanie w metodzie Western-blot białka VlsE i DbpA znacznie podwyższyło czułość bez utraty swoistości (19). Wg Johnsson czułość testu dwustopniowego we wczesnej ostrej boreliozie oceniana jest na 40%, natomiast test oparty na peptydzie C6 zwiększa czułość na tym etapie choroby do 60%. Połączenie C6 i jednego z testów z antygenem OspC zwiększa czułość do 95–99%. Czułość testu dwustopniowego we wczesnej neuroboreliozie, *Lyme arthritis* i późnej neuroboreliozie wg autora wynosi odpowiednio 87, 97 i 100% ze swoistością 99%, połączenie 2 testów opartych na C6 i OspC ma podobną czułość i swoistość (20).

Peltomaa i wsp. badali grupę chorych z neuroboreliozą pod postacią porażenia nerwu twarzowego. Porównywali test dwustopniowy z zastosowaniem ELISA sonicate i Western blot w obu klasach, ELISA IgG VlsE. W badaniu dwustopniowym (ELISA i Western blot), w klasie IgM uzyskali 87% zgodnych wyników pozytywnych, a w klasie IgG 65%, biorąc pod uwagę wszystkie wyniki wykonanych badań u danego chorego, wynik pozytywny co najmniej w 1 klasie, w jednym z testów uzyskano u 100% badanych. W teście ELISA IgG VlsE również w tej samej badanej grupie uzyskano 100%. Test dwustopniowy w tym badaniu wykazał się większą swoistością (uzyskano mniej wyników dodatnich w grupie kontrolnej). Przewaga jednak testu ELISA IgG VlsE w tej grupie badanych chorych polegała na wykonaniu 1 badania zamiast 4, kosztem nieco mniejszej swoistości, ale podobnej czułości (13). Crother i wsp. badali obecność i dynamikę utrzymywania się antygenów *B. burgdorferi* w skórze zakażonego królika. Antygeny OspA, OspB i OspC dominowały na początku zakażenia, OspA i OspB zniknęły po 5 dniach, OspC po 9 dniach. Eliminacja VlsE była równoległa z eliminacją krętków ze skóry w ciągu 7–21 dni (21). Phillip i wsp. obserwowali stężenie przeciwciał przeciw fragmentowi C6 białka VlsE u zakażonych małp, które szybko się zmniejszało się u leczonych antybiotykami co wg autorów może służyć do monitorowania skuteczności leczenia (14).

Wnioski

1. Uzyskane wyniki wskazują na użyteczność i potrzebę testów diagnostycznych opartych na białku VlsE, w diagnostyce wczesnej postaci boreliozy, gdy brak rumienia lub jego nietypowy wygląd budzą wątpliwości diagnostyczne.
2. Zastosowany test Western blot (EcoLine) uwzględniający przeciwciała przeciw VlsE w obu klasach oraz antygeny „in vivo” w klasie IgG może mieć zastosowanie jako test weryfikujący, we wczesnych jak i późnych postaciach boreliozy z Lyme. Ponadto jest użyteczny w różnicowaniu postaci wczesnych (EM) i późnych (LA i NB).
3. Testy EIA oparte na jednym gatunku patogennych bakterii *B. burgdorferi*, wydają się być mniej użyteczne w porównaniu do testów ELISA opartych na antygenach pochodzących z 3 genogatunków.

WESTERN-BLOT WITH VLSE PROTEIN AND „IN VIVO” ANTIGENS IN LYME BORRELIOSIS DIAGNOSIS

Summary

The aim of the study was the evaluation of the efficiency of Western blot (EcoLine) test detecting simultaneous presence of IgM and IgG antibodies against *B. burgdorferi* in diagnosis of early and late stage of Lyme borreliosis. The comparison of results achieved by performing test Western-blot, ELISA (based on recombinant antigens of three genospecies of *Borrelia*) and EIA (based on antigens of one *B. burgdorferi* genospecies). The tests Western blot: EcoLine (Virotech) with antigens „in vivo”, ELISA *Borrelia* IgM, IgG recombinant (Biomedica), EIA: *B. b. ss.* IgG, EIA *B. garinii* IgG, EIA *B. afzelii* IgG (TestLine) were used. Results showed efficacy of detecting IgM, IgG antibodies against VlsE simultaneously and IgG antibodies against „in vivo” antigens in diagnosis of early stages of Lyme disease when atypical picture skin lesions arise diagnostic doubts and in discerning early and late stage of disease. The EIA tests based on one *B. burgdorferi* genospecies seem less effective in comparison to ELISA tests based on 3 genospecies antigens.

Piśmiennictwo

1. Wilske B. Diagnosis of Lyme borreliosis in Europe-status report. IX International Conference on Lyme Borreliosis and other tick borne diseases 2002 Aug 18–22 New York, USA: Abstracts.
2. Wilske B. Diagnosis of Lyme boreliosis in Europe. Vector Borne Zoonotic Disease 2003;3:215–27.
3. Göttner G, Schulte-Spechtel U, Wilske B. Analysis of the heterogeneity of the Immunodominant Surface Protein VlsE among the Three European Genospecies of *Borrelia burgdorferi* s.l. VII International Potsdam Symposium on Tick Borne Diseases, 2003 Mar 13–14 Berlin, Germany. Abstracts.
4. Hofmann H, Lorenz I, Magyar E, i in. Diagnostic Value of a new C6 and C10 peptide ELISA for the serodiagnosis of Early Lyme Borreliosis – Comparison to the European Two-Step Protocol. VII International Potsdam Symposium on Tick Borne Diseases, 2003 Mar 13–14 Berlin, Germany. Abstracts.
5. Levin A, Talaska T, Kovalenko V. C6 peptide ELISA: Universal assay for detection of European Lyme Borreliosis. IX International Conference on Lyme Borreliosis and other tick borne diseases, 2003 Mar 13–14 Berlin, Germany. Abstracts.
6. Witecka-Knysz E, Klimczak M. Ewolucja odpowiedzi humoralnej na ekspozycję *Borrelia burgdorferi*. Rozprawa doktorska. Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej we Wrocławiu, Wrocław 2005.
7. Zajkowska JM, Hermanowska-Szapkowicz T. Nowe aspekty patogenetyczne boreliozy z Lyme. Przegl Epidemiol 2002;56:57–67.
8. Pannellius J, Lahdenne P, Saxen H, i in. Improved laboratory diagnosis of Lyme Neuroborreliosis with antibodies to recombinant proteins DbpA, BBK32 and OspC and VlsE IR6 protein. IX International Conference on Lyme Borreliosis and other tick borne diseases, 2002 Aug 18–22 New York, USA. Abstracts.
9. Liang FT, Aberer E, Cinco M, i in. Antigenic conservation of an immunodominant invariable region of the VlsE lipoprotein among European pathogenic genospecies of *B. burgdorferi*. J Infect Dis, 2000;182:1455–62.
10. Eicken C, Sharma V, Klabunde T, Lawrenz MB, Hardham JM, Norris SJ, Sacchettini JC. Crystal structure of Lyme disease variable surface antigen VlsE of *Borrelia burgdorferi*. J Biol Chem, 2002;14:21691–6.
11. Bacon RM, Biggerstaff BJ, Schriefer ME, i in. Serodiagnosis of Lyme disease by kinetic enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant VlsE1 or peptide antigens of *Borrelia burgdorferi* compared with 2-tiered test using whole-cell lysates. J Infect Dis, 2003;15187:1187–99

12. Lahdenne P, Pannellius J, Saxen H, i in. Improved serodiagnosis of erythema migrans using novel recombinat borrelial BBK32 antigens. J Med. Microbiol 2003;52:563-7.
13. Peltomaa M, McHugh, Steere AC. Persistence of the antibody response to the VlsE sixth invariant region (IR6) peptide of *Borrelia burgdorferi* after succesful antibiotic treatment of Lyme disease. J Inf Dis 2003;187:1178-86.
14. Phillip MT, Bowers LC, Fawcet PT, i in. Antibody response to IR6, a conserved immunodominant region of the VlsE lipoprotein, wanes rapidly after antibiotic treatment of *Borrelia burgdorferi* infection in experimental animals and in humans. J Infect Dis 2001;184.
15. Piesman J, Zeidner NS, Schneider BS. Dynamic changes in *Borrelia burgdorferi* populations in *Ixodes scapularis* during transmission :studies at the mRNA level. Vector Borne Zoonotic Dis.2003;3:125-132.
16. Zajkowska J, Kondrusik M, Pancewicz SA, i in. Laboratory diagnosis of early Lyme borreliosis – comparison of ELISA, Western blot (EcoLine) and PCR results. Int J Med Microbiol (w druku).
17. Mc Dowell J, Sung Sy, Hu LT, i in. Evidence that the variable regions of the central domain of VlsE are antigenic during infection with the Lyme disease spirochetes. IX International Conference on Lyme Borreliosis and other tick borne diseases, 2002 Aug 18-22 New York, USA. Abstracts.
18. Fingerle V, Schulte-Spechtel U, Levin A, i in. Evaluation of an ELISA based on the C6 peptide of VlsE for diagnosis of Early neuroborreliosis. IX International Conference on Lyme Borreliosis and other tick borne diseases, 2002 Aug 18-22 New York, USA. Abstracts.
19. Schulte-Spechtel U, Lehnert G, Wilske B, i in. Significant improvement of the recombinant *Borrelia* IgG immunoblot by addition of VlsE a DbpA homologue derived from *B. garinii* for diagnosis of early neuroborreliosis. IX International Conference on Lyme Borreliosis and other tick borne diseases, 2002 Aug 18-22 New York, USA. Abstracts.
20. Johnson B. Advantages and limitations of testing for antibodies to *B.burgdorferi* sensu stricto. IX International Conference on Lyme Borreliosis and other tick borne diseases, 2002 Aug 18-22 New York, USA. Abstracts.
21. Crother TR, Champion CI, Whitelegge JP, i in. Temporal analysis of the antigenic composition of *Borrelia burgdorferi* during infection in rabbit skin. Infect Immun 2004;72:5063-72.
22. Panelius J, Lahdenne P, Saxen H, i in. Diagnosis of Lyme borreliosis with antibodies to recombinant proteins DbpAm BBK32 and OspC and VlsE IR6 Peptide. J Neurol 2003;250:13-27.

Joanna Zajkowska¹, Elżbieta Malzahn², Maciej Kondrusik¹, Sambor Grygorczuk¹,
Sławomir S. Pancewicz¹, Justyna Kuśmierczyk¹, Piotr Czupryna¹, Teresa Hermanowska-Szpakowicz¹

ZACHOROWANIA NA KLESZCZOWE ZAPALENIE MÓZGU, A ZMIANY W ŚRODOWISKU

¹Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik Kliniki: prof. zw. dr hab. T. Hermanowska-Szpakowicz

²Instytut Badawczy Leśnictwa Zakład Lasów Naturalnych w Białowieży
Dyrektor Instytutu: prof. dr hab. A. Kłoczek

Wzrost zachorowań na choroby odkleszczowe wydaje się mieć związek ze zmianami środowiska, klimatycznymi jak i spowodowanymi działaniami człowieka.

Słowa kluczowe: kleszczowe zapalenie mózgu, epidemiologia, zmiana klimatu
Key words: tick-borne encephalitis, epidemiology, climatic change

Kleszczowe zapalenie mózgu jest chorobą endemicznie występującą w wielu krajach Europy. Wzrost zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu w ciągu ostatnich lat jest markerem wzrostu występowania chorób odkleszczowych (1). W Polsce przełomowym rokiem był rok 1993, w którym liczba zachorowań na tę wirusową chorobę była trzydziestokrotnie wyższa niż w latach poprzednich.

W kolejnych latach liczba zachorowań wśród ludzi w wielu krajach europejskich pozostaje nadal na znacznie wyższym poziomie w porównaniu do lat osiemdziesiątych (1,2). Podobne spostrzeżenia dotyczą boreliozy. Analiza przypadków leczonych w poradniach dermatologicznych zgłoszonych z objawami odpowiadającymi wczesnej boreliozie w postaci rumienia wędrującego (*erytema migrans*) w roku 1993 wykazała wzrost do ponad 400 przypadków w stosunku do niewielu w latach wcześniejszych (3). Kolejnym rekordowym rokiem znacznego wzrostu zachorowań na choroby odkleszczowe w Polsce był rok 2003. Podobne zjawisko obserwowano w krajach takich jak Litwa, Łotwa, Estonia, Norwegia, Szwecja, Włochy, Słowenia (1). Ponadto wzrosły nie tylko liczby przypadków, ale pojawiły się nowe ogniska ich występowania w Norwegii, Szwecji, Finlandii, Danii, Niemczech, Austrii i Szwajcarii (4,5).

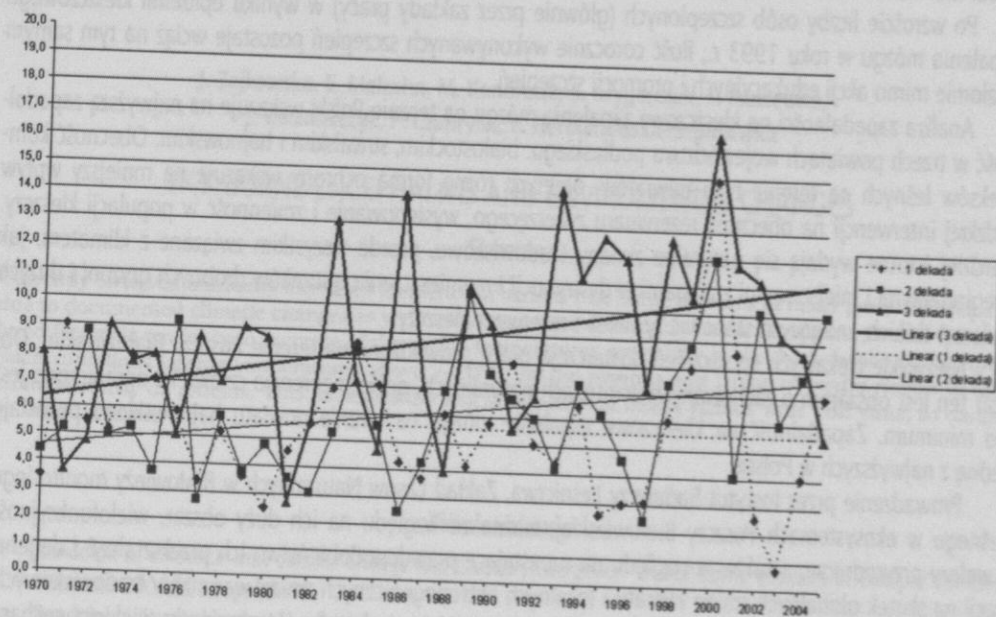
Ten zauważalny w Europie wzrost zachorowań na choroby odkleszczowe, którego nie można wytłumaczyć jedynie lepszą wykrywalnością i diagnostyką, skłania do poszukiwania czynników mogących wpływać na tę sytuację. Występowanie chorób odkleszczowych wśród ludzi wkraczających w biocenozę leśną jest efektem naturalnego krążenia patogenu w przyrodzie, które zapewnia rezerwuar patogenu (kręgowce) i wektor (kleszcz to też rezerwuar) a także warunki środowiska.

Zachorowania wśród ludzi są tylko czubkiem góry lodowej tego co się dzieje w środowisku (biocenoza leśnej), gdyż człowiek jest zakażany przypadkowo i nie bierze udziału w naturalnym krążeniu patogenu. Aktywność kleszczy (wektora) warunkują sezonowe zmiany klimatu, co wiąże się z sezonowością zachorowań u ludzi. Od kilku lat przedstawiane są dane dotyczące warunków meteorologicznych, wskazujących na zmiany klimatu i krajobrazu w wielu krajach europejskich (2).

Makroregion północno-wschodniej Polski posiada wybitne walory przyrodnicze i pełni ważne funkcje ekologiczne zarówno w skali europejskiej jak i krajowej. Na terenie tym skupione są utrzymujące się od lat ogniska endemiczne kleszczowego zapalenia mózgu z tendencją wzrostową od lat dziewięćdziesiątych takich wskaźników jak zapadalność i ekspansja terytorialna. Na terenach tych obserwuje się również wysoką zapadalność na boreliozę w porównaniu do reszty Polski (6). Powiaty o wysokiej zapadalności na kleszczowe zapalenie mózgu (białostocki, hajnowski, suwalski) charakteryzują się znacznie większym odsetkiem zalesienia w porównaniu z tymi bez występowania tej choroby (6).

Analiza czynników meteorologicznych, ważnych dla przeżycia kleszczy w badaniach własnych jak i podobnych prowadzonych w krajach sąsiednich wykazała istotny wzrost średnich temperatur miesięcznych w kwietniu, a szczególnie w jego trzeciej dekadzie (ryc. 1). Wiadomym jest, iż nimfy *Ixodes ricinus* rozpoczynają żerowanie wiosną przy wroście temperatury powyżej 7°C, natomiast larwy przy temperaturach powyżej 10°C.

Rycina 1. Wzrost temperatur w kolejnych dekadach kwietnia w okresie 1970–2004, Białystok
Fig. 1. Temperature growth in consecutive decades of April in 1970–2004, Białystok



Wzrost temperatur powyżej 10°C umożliwia zbieżny w czasie szczyt aktywności biologicznej larw i nimf na tych samych żywicielach, jakimi są drobne ssaki, w których wiramia utrzymuje się do 7 dni. Powoduje to wzrost odsetka zainfekowanych kleszczy, będących głównym czynnikiem determinującym występowania naturalnych ognisk kleszczowego zapalenia mózgu. Zatem wykazany trend wzrostowy średnich temperatur w trzeciej dekadzie kwietnia, sprzyja intensywniejszemu krążeniu patogenu wśród drobnych ssaków i endemicznemu utrzymywaniu się ognisk w biocenozie. Rok 1993 i 2003 był wyjątkowo ciepły w tym okresie czasu, a liczba zachorowań w tych latach wśród ludzi wyjątkowo duża (7).

Poza zmianami klimatu istnieje jednak szereg czynników antropogenicznych które wymagają wnikliwej uwagi. Zmiany w środowisku spowodowane przez człowieka, stwarzające środowisko dla kleszczy takie jak zalesianie nie uprawianych terenów rolniczych, osuszanie bagien mogą sprzyjać rozszerzaniu się obszarów

intensywnego występowania kleszczy. Znaczenie mogą mieć rekonstrukcje stad zwierząt (np. żubrów w Białowieskim Parku Narodowym) czy stad hodowlanych, poprzez zwiększanie rezerwuaru zwierzęcego, który umożliwia przetrwanie kleszczy.

Niewątpliwie istotnym czynnikiem wpływającym na wzrost zachorowań wśród ludzi są zmiany socjalne. Bardziej aktywny kontakt z lasem zapewnia wzrastająca liczba właścicieli działek leśnych. Starzenie się populacji, wzrost grupy emerytów, tradycyjnie zbierających grzyby, wzrost bezrobocia powoduje wzrost dorywczego zarobkowego zbierania owoców runa leśnego. Zmiany potwierdza analiza struktury demograficznej chorych hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku, jak też analiza demograficzna zgłoszonych do TSSE zachorowań osób na choroby odkleszczowe.

Niewątpliwie ważny wpływ na występowanie zachorowań na kleszczowe zapalenie mózgu miało wprowadzenie szczepień przeciw tej chorobie w zakładach pracy, w których pracownicy narażeni są na pokłucia przez kleszcze. Aktualnie liczba zachorowań w grupach leśników, straży przygranicznej, zmalała niemal do zera. Natomiast liczba osób szczepionych ze względu na pobyt w terenach endemicznych pozostaje nadal niewielka i niedostateczna.

Po wzroście liczby osób szczepionych (głównie przez zakłady pracy) w wyniku epidemii kleszczowego zapalenia mózgu w roku 1993 r., ilość corocznie wykonywanych szczepień pozostaje wciąż na tym samym poziomie mimo akcji edukacyjnych i promocji szczepień.

Analiza zapadalności na kleszczowe zapalenie mózgu na terenie Polski wskazuje na najwyższą zapadalność w trzech powiatach województwa podlaskiego: białostockim, suwalskim i hajnowskim. Obecność kompleksów leśnych na terenie tych powiatów, objętych różną formą ochrony wskazuje na mniejszy wpływ ludzkiej interwencji na obecność rezerwuaru zwierzęcego, występowanie i zmienność w populacji kleszczy. Bardziej istotne wydają się naturalne zmiany środowiskowe, przede wszystkim związane z klimatem, jak i regionalnymi i miejscowymi zmianami w dystrybucji i rozmieszczeniu gatunków drobnych gryzoni i dużych zwierząt dzikich, mogących stanowić żywicieli i rezerwuar kleszczy.

Niezwykle ciekawych spostrzeżeń dostarczają prace prowadzone na terenie Puszczy Białowieskiej. Obszar ten jest obszarem o zachowanych warunkach naturalnych, gdzie ingerencja człowieka ograniczona jest do minimum. Zapadalność na kleszczowe zapalenie mózgu na terenie powiatu hajnowskiego pozostaje jedną z najwyższych w Polsce.

Prowadzenie przez Instytut Badawczy Leśnictwa, Zakład Lasów Naturalnych w Białowieży monitoringu leśnego w ekosystemach Puszczy Białowieskiej, ważne ze względu na ich duży obszar, wielofunkcyjność i walory przyrodnicze, a także ze względu na narastające prawdopodobieństwo ich przekształceń i degeneracji na skutek globalnych zmian klimatu i lokalnych antropogenicznych zmian warunków środowiskowych, dostarcza niezwykle interesujących danych (8). Puszcza Białowieska charakteryzuje się wieloma cechami wyróżniającymi ją spośród lasów Polski i Europy. Miedzy innymi jest to: wysoki stopień naturalności, duża zwartość i rozległość kompleksu leśnego oraz występowanie wszystkich głównych siedlisk leśnych spotykanych na obszarze środkowej Europy – od skrajnie ubogich do wybitnie żyznych i od skrajnie suchych do bagiennych. Ranga Puszczy Białowieskiej na mapie obiektów chronionych w świecie rośnie, co było powodem, że w roku 1977 UNESCO uznało BPN za Rezerwat Biosfery, a w 1979 wpisało na listę Światowego Dziedzictwa UNESCO.

Analiza warunków klimatycznych w Puszczy Białowieskiej w latach 1950–2003 wykazała, że występują wyraźne zmiany w ilości dni w kategoriach temperatur. Stwierdzono powolne zmniejszanie się dni z temperaturami najniższymi przy jednoczesnym zwiększaniu się dni z temperaturami najwyższymi (8). Efektem tych zmian jest stopniowe podwyższanie się średniej rocznej temperatury powietrza wywołane głównie coraz cieplejszymi półroczami zimowymi, których wyższa temperatura powoduje także wcześniejsze topnienie śniegu i wcześniejsze odpływy wody. W analizowanym okresie średnia temperatura powietrza wzrosła

o 0,9°C w tym półroczach zimowych aż o 1,3°C, a w półroczach letnich o 0,6°C. Duże różnice zaobserwowano w terminach rozpoczęcia okresu wegetacji. Od 1989 r. występują coraz wcześniejsze terminy rozpoczęcia (24.03–13.05) okresu wegetacji (8).

Wyniki tych badań są komplementarne do wniosków wynikających z analiz własnych wskazujących, iż wczesna, wilgotna wiosna i wzrost średnich temperatur w końcu kwietnia wydają się być najbardziej istotne dla rozwoju kleszczy i krążeniu patogenów chorób odkleszczowych. Wydaje się że zmiany klimatyczne w postaci ocieplenia w okresie wiosny mają znacznie większe znaczenie niż jakiegokolwiek inne czynniki antropogeniczne na wzrost zachorowań u ludzi na choroby odkleszczowe.

Podziękowania

W pracy wykorzystano dane za dostarczenie których składamy serdeczne podziękowania Panu dr Krzysztofowi Niedziałkowskiemu z Zakładu Badania Ssaków PAN w Białowieży i Panu inż. Michałowi Wróblowi z Instytutu Badawczego Leśnictwa.

J. Zajkowska, E. Malzahn, M. Kondrusik, S. Grygorczuk, S. Pancewicz,
J. Kuśmierczyk, P. Czupryna, T. Hermanowska-Szpakowicz

TICK BORNE ENCEPHALITIS AND ENVIROMENTAL CHANGES

Summary

Currently observed markedly increased incidence of various tick borne diseases in many parts of Europe is due to documented climatic changes as well anthropogenic influence on habitat structure. One of the analyzed factors is tendency to increase of the spring temperatures, especially in the third decade of the April. Such conditions (spring temperatures above 7–10°C) let the nymphs and larvae of *Ixodes ricinus* to feed simultaneously on rodents. This increases the risk of infection of *Ixodes ricinus* with TBE virus, so dangerous for humans.

Piśmiennictwo

1. Randolph S. Evidence that climate change has caused „emergence” of tick-borne diseases in Europe? *Int Med Microbiol* 2004;293,suppl;5–15.
2. Randolph S. Predicting the risk of tick-borne diseases. *Int J Microbiol* 2002;33,Suppl 33:6–10.
3. Chodynicka B, Flisiak I. Epidemiology of erythema migrans in north-eastern Poland. *Rocz Akad Med Białymst.* 1998;43:271–7.
4. Broker M, i in. New foci of tick-borne encephalitis virus in Europe: consequences for travelers from abroad. *Travel Medicine and Infectious Diseases* 2003;1:181–4.
5. Talleklint L, Jaenson TG, i in. Increasing geographical distribution and density of *Ixodes ricinus* (*Acari: Ixodidae*) in central and northern Sweden. *J Med Entomol* 1998;35:521–6.
6. Stefanoff P. Factors influencing tick borne encephalitis endemicity In Poland. Abstract of a thesis presented to the Faculty of the University at Albany. SUNY, 2004.
7. Kondrusik M, Biedzińska T, Pancewicz S i in. Zachorowania na kleszczowe zapalenie mózgu (KZM) w województwie białostockim/podlaskim w latach 1993–2002. *Przegl Epidemiol* 2004;58:273–80.
8. Malzahn E. Ocena stanu środowiska leśnego w strefie małych zagrożeń. Dokumentacja badań. Białowieża, grudzień 2005.

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...
...the ... of ...

Instytut Żywności i Żywności, Al. Niepodległości 130, 01-582 Warszawa

WYKAZ PRACOWNIKÓW LABORATORIUM W KLINICE CHOROZACH NEUROINFEKCYJNYCH

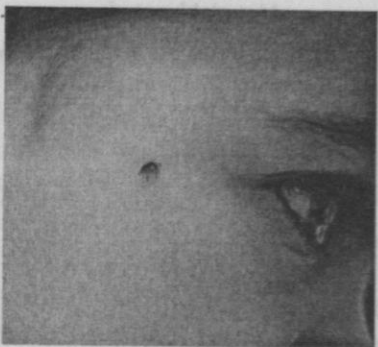
Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g



Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

Wzrost: 170 cm, Ciężar ciała: 65 kg, Ciężar serca: 250 g

ZASTOSOWANIE TESTU IMMUNOBLOT W DIAGNOSTYCE LABORATORYJNEJ BORELIOZY

Instytut Medycyny Wsi w Lublinie
Dyrektor: prof. dr hab. Jerzy Zagórski

Wstęp

Test immunoblot z rekombinantami antygenowymi został ostatnio wprowadzony do dwustopniowej diagnostyki laboratoryjnej boreliozy u ludzi.

Cel badań

Ocena korelacji wyników ELISA IgG i IgM i immunoblot u pacjentów z rozpoznaniem boreliozy.

Materiał i metody

53 surowice pacjentów z rozpoznaniem boreliozy zbadano w kierunku IgG i IgM testem ELISA (Bellco Biomedica, Austria) oraz testem recomBlot Borrelia (Mikrogen, Niemcy).

Wyniki badań

U 29 spośród 53 pacjentów wykryto swoiste przeciwciała IgM. U 26 spośród 29 w/w pacjentów zanotowano wyniki pozytywne w teście immunoblot, w tym w 23 przypadkach obserwowano silnie dodatnią reakcję we frakcji OspC. W przypadku przeciwciał IgM odpowiedź immunologiczna we frakcji OspC jest wysoce specyficzna, bardziej swoista niż we frakcji p41. Antygenowa frakcja OspC jest immunodominującym markerem we wczesnej odpowiedzi immunologicznej w zakażeniach *B. burgdorferi*. W 3 przypadkach dodatnie wyniki badań serologicznych nie zostały potwierdzone w teście recomBlotBorrelia IgM, co może sugerować fałszywie dodatnie wyniki uzyskane w teście ELISA IgM.

Spośród 53 ogółem zbadanych surowic pacjentów, przeciwciała klasy IgG wykryto w 31 przypadkach. Reakcje silnie dodatnie we frakcji VlsE obserwowano w 28 spośród 31 surowic. Przeciwciała charakterystyczne dla tej frakcji antygenowej wykrywane są głównie w przewlekłej postaci boreliozy.

Wnioski

Wyniki testu immunoblot mogą pomóc w rozwiązywaniu problemów związanych z diagnostyką boreliozy. Test może być stosowany jako test referencyjny.

Badania wykonano w ramach grantu ZPOD 086 29, finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Informatyzacji.

Mariusz Ciemerych, Piotr Czupryna, Aleksandra Ciemerych, Justyna Kuśmierczyk, Joanna Zajkowska

RÓŻNORODNOŚĆ POSTACI KLINICZNYCH NEUROBORELIOZY WŚRÓD PACJENTÓW HOSPITALIZOWANYCH W KLINICE CHORÓB ZAKAŻNYCH I NEUROINFEKcji W LATACH 2000–2005

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji

Kierownik: prof. zw. dr hab. Teresa Hermanowska-Szpakowicz

Cel pracy

Ocena częstości odchyień w badaniach klinicznych, biochemicznych i obrazowych u pacjentów leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku z rozpoznaniem neuroboreliozy w latach 2000–2005.

Materiał i metody

Analizie retrospektywnej poddano dokumentację 125 chorych (56 kobiet i 69 mężczyzn) w wieku 21–83 lat leczonych w latach 2000–2005 w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM z rozpoznaniem neuroboreliozy. Rozpoznanie było ustalone w oparciu o wywiad epidemiologiczny, obraz kliniczny oraz obecność przeciwciał przeciw *B. burgdorferi* w surowicy i/lub PMR oznaczanych metodą ELISA (*Borrelia* IgM, IgG rekombinant Biomedica). Przedmiotem szczegółowej analizy były dane demograficzne, objawy kliniczne w postaci subiektywnych skarg chorych, odchyień w badaniu neurologicznym i badaniach dodatkowych oceniających układ nerwowy a także wyniki badań PMR.

Wyniki i wnioski

Najczęstszymi objawami klinicznymi stwierdzanymi u chorych były: bóle głowy (70%), zawroty głowy (44%), objawy oponowe (20%), porażenia (27%) (w tym porażenie n. VII 22%). W PMR podwyższone stężenie białka występujące u 34% badanych, zwiększona cytoza u 37%. We wszystkich przypadkach w PMR wykryto obecność przeciwciał przeciw *B. burgdorferi* w mianie istotnym diagnostycznie. U 55% badanych stwierdzono obecność w surowicy krwi przeciwciał w klasie IgM, a u 76% w klasie IgG. U 17% pacjentów z neuroboreliozą towarzyszyła koinfekcja wirusem kzm. Wraz z objawami neurologicznymi, stanowiącymi podstawę rozpoznania, występowały objawy ogólne w postaci: osłabienia siły mięśniowej (35%), bólów kostno-stawowych (54%), nudności (17%).

Neuroborelioza w analizowanym okresie wystąpiła u 13% ogółu hospitalizowanych chorych z rozpoznaniem boreliozy z Lyme.

Aleksandra Ciemerych, Mariusz Ciemerych, Piotr Czupryna, Justyna Kuśmierczyk,
Joanna Zajkowska, Sambor Grygorczuk, Teresa Hermanowska-Szpakowicz

ZMIANY PRÓCHNICZE ZĘBÓW JAKO PRZYCZYNA POSOCZNICY WŚRÓD PACJENTÓW HOSPITALIZOWANYCH W KLINICE CHORÓB ZAKAŻNYCH I NEUROINFEKcji W LATACH 2000–2005

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik: prof. zw. dr hab. Teresa Hermanowska-Szpakowicz

Cel pracy

Celem pracy była ocena częstości występowania powikłań będących skutkiem posocznicy zębopochodnej u pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji w latach 2000–2005.

Materiał i metody

Analizie retrospektywnej poddano dokumentację 42 chorych w wieku 21–68 lat, leczonych w latach 2000–2005 w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji z powodu zębopochodnych zakażeń bakteryjnych i ich powikłań. Rozpoznanie było ustalane w oparciu o obraz kliniczny, wyniki badań dodatkowych oraz wyniki konsultacji stomatologicznych. Przedmiotem szczegółowej analizy były dane demograficzne, wyniki konsultacji stomatologicznych, a także objawy kliniczne w postaci subiektywnych skarg chorych i odchyłań w badaniu przedmiotowym oraz wyniki badań biochemicznych, obrazowych i usg.

Wyniki i wnioski

Wśród pacjentów dominowały osoby młode (67% do 40 r.ż.), 45% stanowili mieszkańcy dużych miast, 24% małych miast, 31% mieszkańcy wsi. Pracownicy fizyczni stanowili 38% chorych (w grupie tej 44% stanowili rolnicy), dużą grupę stanowiły osoby bezrobotne (21,5%). Najczęstszymi objawami stwierdzanymi u chorych były: gorączka u 69% (tor septyczny gorączki u 79% tych chorych), bóle głowy (61%), dreszcze (45%), tachykardia (38%), objawy oponowe (38%), nudności (26%), bóle mięśniowe i kostno-stawowe (24%), wymioty (14,5%), powiększone węzły chłonne podżuchwowe i szyjne (14,5%). W wykonanych posiewach krwi w 43% uzyskano wynik dodatni. Zmiany w PMR w postaci pleocytozy ($35-7800 \text{ kom./mm}^3$) i podwyższonego stężenia białka obecne były u 26% chorych. Podwyższone parametry ostrej fazy obecne były u 81% chorych. U 12% chorych stwierdzono obecność zmian pozapalnych w nerkach w badaniu USG, a erytrocyturię u 5%. U 5% chorych w badaniu MRI wykazano obecność ropni mózgu, u 5% ropnie okolicy L/S kręgosłupa. U 5% pacjentów stwierdzono *erythema nodosum*, u 5% rozpoznano infekcyjne zapalenie wsierdzia. Jeden pacjent zmarł w wyniku posocznicy zębopochodnej. W konsultacjach stomatologicznych stwierdzono *caries dentium* w 74%, przetrwałe korzenie zgorzelinowe (65%), zęby pozbawione żywej miazgi (21,5%), *granuloma simplex* (9,5%), *periodontitis chronica* (7%), *pulpitis* (5%), *abscessus submucosus* (5%). Tylko 9,5% pacjentów zgłaszało ból zęba. Patogenem najczęściej izolowanym z zębodołu był *Streptococcus viridans* – 66% wymazów. U 62% pacjentów zaistniała konieczność interwencji stomatologicznych w trakcie hospitalizacji, po których stan kliniczny chorych uległ znacznej poprawie.

Ewa Cisak, Jolanta Chmielewska-Badora, Anna Wóciak-Fatla

BADANIA NAD LOKALNYM ZRÓŻNICOWANIEM GATUNKÓW GENOMOWYCH *BORRELIA BURGdorFERI* W KLESZCZACH ZEBRANYCH Z RÓŻNYCH REGIONÓW LUBELSZCZYZNY

Instytut Medycyny Wsi w Lublinie
Dyrektor: prof. dr hab. Jerzy Zagórski

Cel badań

Ocena zakażenia trzema gatunkami patogennymi *Borrelia burgdorferi* kleszczy *Ixodes ricinus* występujących na terenach Lubelszczyzny.

Materiał i metody

Ogółem zbadano 791 kleszczy *Ixodes ricinus*, zebranych z sześciu powiatów województwa lubelskiego. Osobniki dorosłe badano pojedynczo, natomiast nimfy w pulach po 5, 6 lub 7 osobników i określano minimalny wskaźnik zakażenia. W celu wykazania w kleszczach DNA *Borrelia burgdorferi* sensu lato wykonano łańcuchową reakcję polimerazy (PCR), natomiast gatunek genomowy *Borrelia burgdorferi* sensu lato określono na podstawie wyników reakcji nested-PCR.

Wyniki badań

Spośród 791 ogółem zbadanych kleszczy obecność DNA *Borrelia burgdorferi* sensu lato stwierdzono u 63 sztuk (8,0%). Najwyższy odsetek zakażeń zanotowano u samic (14,6%), samce zakażone były w 8,4%, natomiast u nimf minimalny wskaźnik zakażenia wyniósł 3,2%. U 63 kleszczy *Ixodes ricinus*, u których stwierdzono DNA *Borrelia burgdorferi* s.l. przeważające było zakażenie pojedynczym gatunkiem genomowym. Reakcje z trzema parami primerów dla trzech odrębnych gatunków wykazały, że na większości przebadanych stanowisk leśnych w 6 powiatach woj. lubelskiego występują trzy patogenne gatunki genomowe *Borrelia burgdorferi* tj. *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia afzelii* i *Borrelia garinii*, a gatunkiem dominującym jest *Borrelia burgdorferi* sensu stricto (41,3% zakażeń).

Badania wykonano w ramach grantu 2P05D 054 27 finansowanego przez Ministerstwo Nauki i Informatyzacji.

Magdalena Dąbrowska, Piotr Witkowski, Anna Parfieniuk

WPŁYW KOINFEKCJI WIRUSAMI KLESZCZOWEGO ZAPALENIA MÓZGU ORAZ *BORRELIA BURGENDORFERI* NA PRZEBIEG ZAPALENIA OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Koło Studenckie przy Klinice Obserwacyjno-Zakaźnej AM w Białymstoku

Opiekun: dr hab. Anatol Panasiuk

Kierownik Kliniki: prof. zw. dr hab. Danuta Prokopowicz

Wstęp

W ostatnich latach na terenie Polski znacząco wzrosła zapadalność na tzw. choroby odkleszczowe, głównie boreliozę z Lyme i kleszczowe zapalenie mózgu (KZM). Borelioza jest wieloukładową chorobą, w 15-40% przypadków zachorowań rozwija się neuroborelioza (NB), której najczęstszą postacią jest zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (29-37% wszystkich przypadków NB). Wirusy KZM wywołują głównie zapalenie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), nie uszkadzając zwykle innych narządów. Na obszarach o dużej częstotliwości zachorowań na boreliozę i KZM zdarzają się przypadki jednoczesnego zakażenia OUN tymi patogenami.

Cel pracy

Wykazanie czy koinfekcja wirusem KZM i *Borrelia (B.) burgdorferi* ma wpływ na przebieg zapalenia OUN. Porównano grupy chorych z NB, KZM oraz koinfekcją wirusami KZM i *B. burgdorferi* (KZM+NB). Przeanalizowano stan kliniczny oraz wyniki badań laboratoryjnych przed i po leczeniu.

Materiał i metody

Obserwowano 64 pacjentów hospitalizowanych z powodu limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Chorych podzielono na 3 grupy: KZM (34 pacjentów), NB (15) oraz KZM+NB (15). Rozpoznanie choroby zostało ustalone w oparciu o badanie kliniczne, wyniki testów serologicznych w surowicy i PMR. Pacjentom wykonano badanie krwi oraz badanie PMR przed i po rozpoczęciu leczenia. Oceniono: OB, CRP i leukocytozę we krwi, pleocytozę, stężenie białka, chlorków, glukozy oraz odczyn Nonne-Apelta i Pandy'ego w PMR. Określono stan kliniczny przed i po leczeniu, według skali: I° - lekki, II° - średnio ciężki, III° - ciężki. Uwzględniono czas trwania hospitalizacji oraz rodzaj terapii. W analizie statystycznej użyto testu U Manna-Whitneya oraz korelacji porządku rang Spearmana. Za wartość istotną statystycznie uznano $p < 0,05$.

Wyniki

Badane grupy różniły się pod względem wieku (KZM: $42,85 \pm 12,80$ lat; NB: $41,33 \pm 15,80$; KZM+NB: $53,87 \pm 9,42$), czasu hospitalizacji (KZM: $23,91 \pm 9,59$ dni; NB: $22,33 \pm 9,99$; KZM+NB: $28,73 \pm 9,65$). W badaniu PMR przed leczeniem zaobserwowano znamienne niższą cytozę w przypadku KZM+NB ($61,0 \pm 47,75$ kom./mm³) niż w pozostałych grupach (KZM: $109,15 \pm 104,93$; NB: $110,8 \pm 135,59$). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stężeniu białka, jonów Cl⁻ i glukozy w PMR w analizowanych

grupach chorych. Nie zaobserwowano istotnych różnic ciężkości stanu klinicznego w przebiegu odkleszczowych schorzeń OUN. Niezależnie od etiologii choroby większość pacjentów przed leczeniem przedstawiała stan kliniczny II°. W grupie KZM+NB u znacznie większego odsetka pacjentów zaobserwowano obraz kliniczny III°. W przeciwieństwie do grupy z KZM oraz grupy z NB, u żadnego z pacjentów z KZM+NB nie stwierdzono przebiegu zapalenia OUN ze stanem klinicznym I°. Po leczeniu u wszystkich pacjentów z NB doszło do całkowitej remisji objawów, zaś w KZM u 96%, w KZM+NB – 93%.

Wnioski

Rodzaj czynnika etiologicznego nie ma zasadniczego wpływu na stan kliniczny pacjentów oraz przebieg odkleszczowej choroby OUN. Koinfekcja wirusem KZM i *B. burgdorferi* powoduje zaostrenie przebiegu choroby, wydłuża hospitalizację, wymaga dłuższego stosowania leków przeciwobrzękowych (deksametazon, mannitol). Cięższy przebieg kliniczny współistniejący z niższymi wartościami cytozy w PMR w przypadku koinfekcji sugeruje proces zapalny dotyczący w większym stopniu tkanki nerwowej OUN niż opon mózgowo-rdzeniowych. U chorych z objawami zapalenia OUN należy w badaniach diagnostycznych brać pod uwagę nakładające się infekcje odkleszczowe.

Ewa Duszczyk, Ewa Talarek, Beata Krynicka-Czech, Barbara Kowalik-Mikołajewska

ZAPALENIE OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH W PRZEBIEGU ŚWINKI

Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. Magdalena Marczyńska

Wojewódzki Szpital Zakaźny, Warszawa ul. Wolska 37
Dyrektor: dr n med. Andrzej Horban

Wstęp

Świnka jest ostrą chorobą zakaźną charakteryzującą się sezonowością i okresowością epidemiczną. Polska do 2004 roku należała do nielicznych krajów regionu europejskiego, w których nie prowadzono powszechnych szczepień przeciwko śwince. Co 4–5 lat obserwowano epidemiczny wzrost zachorowań i liczne hospitalizacje. W 1998 roku zarejestrowano 217.452 przypadki świnki. Hospitalizowano wówczas 10.147 osób, głównie z powodu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Od końca 2003 roku narastała liczba zachorowań na świnkę. W 2004 roku zarejestrowano 135.178 a w 2005 – 71.999 przypadków.

Cel pracy

Celem pracy była analiza przebiegu klinicznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci hospitalizowanych w 2004 i 2005 roku z powodu świnki.

Materiał i metody

Ogółem z powodu świnki hospitalizowano 310 dzieci w wieku od 11 miesięcy do 16 lat, w tym 215 (69,35%) chłopców i 95 (30,65%) dziewczynek. Rozpoznanie świnki opierano o typowy zespół objawów klinicznych, wywiad epidemiologiczny, badanie poziomu amylazy we krwi i w moczu. U dzieci, u których stwierdzono objawy oponowe badano płyn mózgowo-rdzeniowy.

Wyniki

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (zomr) rozpoznano u 75/310 dzieci, co stanowiło 24,19%, w tym u 53/75 chłopców (70,67%) i 22/75 dziewczynek (29,33%). Dominowały dzieci w wieku 7–12 lat. Gorączka, bóle głowy, wymioty oraz objawy oponowe występowały między 1 a 15 dniem od początku świnki, najczęściej między 5 a 7 dobą, zwykle w okresie ustępowania obrzęku ślinianek, po spadku gorączki. W chwili przyjęcia do szpitala stan dzieci był średnio dobry lub średni. Objawy oponowe były miernie wyrażone. U części dzieci stwierdzano cechy odwodnienia, a objawy oponowe ujawniły się po nawodnieniu dożylnym.

U trzech chłopców w wieku 12–15 lat rozpoznano zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenie jądra. U jednego z nich obserwowano ponadto objawy zapalenia mózgu. W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzano cytozę od 37 do 2800/mm³. Przeważały limfocyty od 85 do 100%. W leczeniu stosowano 20% mannitol, leki przeciwgorączkowe i przeciwzapalne. Nie wykonywano kontrolnych punkcji lędźwiowych. Hospitalizacja trwała od 5 do 14 dni, średnio 6,5 dnia.

Wnioski

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych stanowiło główną przyczynę hospitalizacji z powodu świnki. Znacznie częściej występowało u chłopców. Mimo że świnkowe zomr najczęściej przebiega bez trwałych następstw, nadal stanowi istotny problem zdrowia publicznego.

Elżbieta Gołąb¹, Magdalena Rosińska², Andrzej Zieliński², Tadeusz H. Dzbeński¹

WYSTĘPOWANIE PRZYPADKÓW TOKSOPLAZMOZY OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO U OSÓB Z AIDS W POLSCE

¹Zakład Parazytologii Lekarskiej, Państwowy Zakład Higieny, Warszawa
Kierownik: prof. dr hab. n.med. Tadeusz H. Dzbeński

²Zakład Epidemiologii, Państwowy Zakład Higieny, Warszawa
Kierownik: prof. dr hab. Andrzej Zieliński

Wstęp

Zakażenia *Toxoplasma gondii* u osób z immunosupresją prowadzą zazwyczaj do rozwoju zapalenia mózgu. Szacuje się, że toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego (TOUN) jest jedną z najczęściej występujących chorób u osób z AIDS pomimo wprowadzenia terapii przeciwwirusowej HAART.

Cel

Ocena częstości występowania TOUN oraz czynników sprzyjających pojawianiu się tej inwazji u chorych z AIDS w Polsce.

Materiał i metody

Analiza statystyczna 89 przypadków TOUN odnotowanych, jako choroba wskaźnikowa, w rejestrze zachorowań na AIDS w latach 1993–2004.

Wyniki

TOUN jako choroba wskazująca przy rozpoznaniu AIDS wystąpiła u 6,1% osób spośród 1455 badanych. Odsetek ten wykazywał tendencję wzrostową wynosząc 5,3% w latach 1993–2000 i 7,45% w latach 2001–2004. TOUN odnotowywano częściej w grupie kobiet niż mężczyzn (8,08% vs 5,96%) ($p = 0,62$) oraz wśród osób mieszkających na wsi (8,08%) niż w mieście (6,27%) ($p = 0,48$). Nie stwierdzono zachorowań u dzieci poniżej 15 roku życia. Prewalencja schorzenia była istotnie wyższa w grupie chorych ze znaczną immunosupresją w momencie rozpoznania AIDS, osiągając 9,44% gdy liczba komórek CD4 spadała poniżej 100 i 2,16% przy liczbie CD4 >100. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic częstości występowania TOUN wśród chorych, u których podjęto próby leczenia (6,58%) i tych, którzy nie byli poddawani terapii HAART (7,85%) ($p = 0,69$).

Wnioski

TOUN jest najczęściej występującym schorzeniem neurologicznym wśród chorych na AIDS w Polsce, a szczególnie w grupie pacjentów ze znacząco upośledzoną funkcją układu odpornościowego. Wzrost liczby rejestrowanych przypadków tej inwazji i brak różnicy w częstości zachorowań wśród osób, które poddawano, i tych, których nie poddawano terapii HAART, może świadczyć o wzroście liczebności grupy chorych na AIDS nie objętej opieką medyczną.

ANALIZA WYNIKÓW RETERAPII PO NIESKUTECZNYM LECZENIU INTERFERONEM ALFA (IFN) I RYBAWIRYNĄ (RBV) U CHORYCH Z MARSKOŚCIĄ WĄTROBY NA TLE ZAKAŻENIA HCV – OBSERWACJE WSTĘPNE

Poradnia Hepatologiczna, Szpital Specjalistyczny, Chorzów

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych, Chorzów

Kierownik: dr n. med. Marek Beniowski

Politechnika Opolska, Opole

Wstęp

Leczenie IFN+RBV chorych z marskością wątroby charakteryzuje się niską skutecznością. Terapią z wyboru dla chorych nie odpowiadających na leczenie IFN+RBV jest skojarzenie pegylowanego interferonu alfa (PEGIFN) i RBV.

Cel pracy

Jest ocena wyników reterapii PEGIFN α 2a oraz naturalnym leukocytarnym interferonem α (NLIFN) po nieskutecznym leczeniu IFN α 2b i RBV u chorych z marskością wątroby.

Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 16 chorych, śr. wiek 57,3 lat (8 kobiet i 8 mężczyzn, śr. wiek odpowiednio 58,8 i 55,9 lat). Genotyp 1b stwierdzono u 15, natomiast 3a u 1 pacjenta. W chwili rozpoczęcia leczenia wszyscy chorzy spełniali kryteria kl. A wg Child-Pugh. Leczenie prowadzono PEGIFN i RBV do 12 tyg. U chorych uzyskujących wczesną odpowiedź wirusologiczną (EVR) kontynuowano terapię do 48 tyg. tymi samymi preparatami, natomiast u nie spełniających kryteriów EVR prowadzono dalszą terapię NLIFN i RBV. Oceniono zależność pomiędzy wczesną odpowiedzią wirusologiczną a uzyskaniem trwałej odpowiedzi wirusologicznej (SVR) i efekty kontynuacji terapii u chorych nie uzyskujących EVR.

Wyniki

Pełną terapię PEGIFN+RBV przeprowadzono u 8 chorych, u 6 (brak EVR) kontynuowano terapię NLIFN+RBV, u 2 leczenie przerwano z powodu dekompensacji funkcji wątroby. W badanych grupach SVR osiągnął tylko 1 pacjent z genotypem 1b, u którego stwierdzono EVR, ale w 6 miesiącu konieczne było przerwanie leczenia z powodu dekompensacji. W grupie chorych z nawrotem po terapii IFN i RBV w porównaniu z pacjentami nie odpowiadającymi na leczenie nie potwierdzono większych szans na osiągnięciu SVR w terapii PEGIFN+RBV oraz przy zmianie schematu terapii na NLIFN+RBV. W obserwacji trwającej 18 miesięcy po zakończeniu leczenia stwierdzono objawy niewydolności wątroby i zgon u 1 chorego, który nie wykazywał cech dekompensacji w trakcie leczenia.

Wnioski

Skuteczność reterapii u pacjentów z marskością wątroby jest niska. Zmiana rodzaju interferonu w przypadku braku EVR wydaje się nie zwiększać szans na osiągnięciu SVR. Uzyskane dane wymagają potwierdzenia i uzupełnienia w badaniu większej grupy chorych.

BADANIA EEG U CHORYCH NA NEUROBORELIOZĘ – DONIESIENIE WSTĘPNE

Oddział Chorób Zakaźnych ŚAM, Bytom

Ordynator: dr med. Lucjan Kępa

Wstęp

Neuroborelioza stanowi istotny problem kliniczny, którego znaczenie wciąż rośnie. Choroba ta może prowadzić do ciężkiego uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, wystąpienia często trwałych zaburzeń neuropsychiatrycznych.

Cel pracy

Próba oceny zmian w badaniu elektroencefalograficznym (EEG) stwierdzanych u chorych na neuroboreliozę.

Materiał i metoda

W latach 2000–2005 leczono w tutejszym ośrodku 26 chorych na neuroboreliozę, potwierdzoną badaniami ogólnymi płynu mózgowo-rdzeniowego (pmr) oraz obecnością odpowiednich przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* w surowicy oraz w pmr. W grupie tej było 18 mężczyzn (69%) i 8 kobiet (31%); średnia wieku wynosiła ok. 43 lata.

Analizą objęto chorych, którzy krótko przed ustaleniem właściwego rozpoznania, przeniesieniem lub/i przyjęciem do tutejszego Oddziału, byli hospitalizowani w różnych oddziałach neurologicznych, gdzie w ramach diagnostyki było wykonane również badanie EEG, traktowane jako badanie I. Po 6 miesiącach od wypisu z Oddziału ambulatoryjnie wykonywano kontrolne – II badanie EEG.

Wyniki

Badanie I – zapis prawidłowy lub z pogranicza normy – 9 chorych, zapis nieprawidłowy – 17 chorych. Badanie II – zapis prawidłowy lub z pogranicza normy – 5 chorych, zapis nieprawidłowy – 21 chorych. W zapisach nieprawidłowych obserwowano zwolnienie rytmu alfa, spłaszczenie zapisu podstawowego, obecność fal wolnych theta, ogniskowe występowanie fal delta. Zmiany miały charakter uogólniony lub rzadziej ogniskowy (okolice skroniowe, ciemieniowe lub potyliczne). Nie stwierdzono związku pomiędzy zmianami w opisie EEG w badaniu I a odchyleniami od normy w ogólnym badaniu pmr i mianem przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* w surowicy i w pmr. Wszyscy chorzy z utrzymującymi się lub pojawiającymi się nieprawidłowymi zapisami EEG w badaniu II w momencie wypisu z Oddziału byli w dobrym stanie ogólnym, bez odchyleń w badaniu neurologicznym i z prawidłowym wynikiem badania pmr.

Wnioski

Utrzymujące się, pomimo leczenia, nieprawidłowe zapisy EEG u chorych z neuroboreliozą, a także pojawienie się patologicznych zapisów w badaniach kontrolnych, mogą wskazywać na utrzymujące się lub postępujące zmiany chorobowe w tkance mózgowej, zainicjowane zakażeniem *Borrelia burgdorferi*.

ODLEGŁE NASTĘPSTWA PRZEBYTEGO W DZIECIŃSTWIE PRZYŚWINKOWEGO ZAPALENIA MÓZGU

Oddział Chorób Zakaźnych ŚAM, Bytom
Ordynator: dr med. Lucjan Kępa

Wstęp

Nagminne zapalenie ślinianek przyusznych (świnka) pomimo możliwych powikłań ze strony ośrodkowego układu nerwowego, nadal jest uważane za chorobę stosunkowo łagodną, a wielu lekarzy neguje wręcz celowość szczepień przeciwko tej chorobie.

Cel pracy

Próba oceny następstw przebytego w dzieciństwie przyświnkowego zapalenia mózgu u dorosłych.

Materiał i metoda

Badania przeprowadzono u 14 osób (11 mężczyzn, 3 kobiety) w wieku od 20 do 32 lat. Wszyscy badani przebyli w okresie szkoły podstawowej przyświnkowe zapalenie mózgu i byli hospitalizowani w tutejszym Oddziale. W badaniu chorych zastosowano skalę Mini Mental State (MMS), skalę oceny depresji wg Hamiltona i własny kwestionariusz opracowany dla oceny klinicznej, a także badanie EEG.

Wyniki

Badanie neurologiczne nie wykazało odchyłań od stanu prawidłowego u żadnego z pacjentów. Obserwowano zaburzenia stanu neuropsychologicznego u 12 osób. Były to zaburzenia pamięci i zdolności do koncentracji uwagi, drażliwość oraz objawy depresyjne o różnym nasileniu. Na podstawie wywiadu i badań dodatkowych wykluczono związek tych dolegliwości z innymi schorzeniami mogącymi wystąpić po przebiegu przyświnkowego zapalenia mózgu. U wszystkich tych pacjentów obserwowano także nieprawidłowe zapisy EEG. Najczęściej stwierdzano dezorganizację zapisu podstawowego i jego labilność, w niektórych przypadkach ogniskowo pojawiały się fale wolne delta i theta. Z uzyskanych informacji wynikało, że bezpośrednio po wypisie z Oddziału u chorych występowały pogłębiające się trudności w nauce i zaburzenia behawioralne. W niektórych przypadkach spowodowały one nawet konieczność zmiany kierunku edukacji.

Wnioski

Przyświnkowe zapalenie mózgu u dzieci może prowadzić do trwałych następstw neuropsychologicznych, ujawniających się bezpośrednio po przechorowaniu i utrzymujących się w wieku dojrzałym, tj. u dorosłych.

Alvidas Laiškonis, Maria V. Bareišienė, Vida Joneliūnienė, D. Simanaitytė

ETIOLOGICZNA STRUKTURA NEUROINFEKЦИИ W REGIONIE KOWIEŃSKIM (LITWA) W ROKU 2000–2004

Kowieński Uniwersytet Medyczny, II Szpital Kliniczny w Kownie, Litwa
Ordynator: prof. dr hab. Alvidas Laiškonis

Cel

Przeprowadzić analizę etiologicznej struktury neuroinfekcji i dynamikę zmian w ciągu 5 lat (2000–2004) w regionie Kowieńskim, w którym mieszka 1079 tys. mieszkańców.

Metody

Przeprowadzono analizę retrospektywną 1610 dorosłych (w wieku od 15 lat) ostrych przypadków neuroinfekcji, diagnozowanych w Klinice Chorób Zakaźnych przy Uniwersytecie Medycznym w Kownie. Diagnoza była ustalona na podstawie klinicznych i epidemiologicznych danych, zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym, wyników badań bakteriologicznych (krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego) i immunologicznych (anti-FSME IgM, anti-*B. burgdorferi* IgM, anti-*HSV* IgM) oraz badań KT mózgu.

Wyniki

W ciągu 5 lat wśród 1610 diagnozowanych ostrych neuroinfekcji dominowało kleszczowe zapalenie mózgu – 55% (886) przypadków. Spowodowane przez bakterie (ropne) zapalenia mózgu i opon mózgowych stanowiły 11% (177), spowodowane przez inne wirusy (surowiczne) – 34% (547). Czynniki etiologiczne były ustalone tylko w 51 przypadkach spośród 177 (28,8%) zapaleń mózgu i opon mózgowych, spowodowanych przez bakterie (meningokoki – 25, pneumokoki – 20, gronkowce – 5) i 41 (*HSV*) z 547 (2,5%) o etiologii wirusowej.

Wnioski

W latach 2000–2004 w regionie Kowieńskim dominowały neuroinfekcje o etiologii wirusowej (89%). 61,8% z nich stanowiło kleszczowe zapalenie mózgu. Zachorowalność na kleszczowe zapalenie mózgu utrzymuje się na stabilnym poziomie, program wakcynacji prewencyjnej przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu w regionie nie jest prowadzony. Z powodu niedostatecznego wyposażenia laboratoryjnego nie jest możliwe wyjaśnienie etiologii innych neuroinfekcji. Częstość neuroinfekcji pochodzenia bakteryjnego nie zmieniła się przez ostatnie 5 lat.

Elżbieta Maciorkowska, Izabella Roszko, Maciej Kaczmarski

TRANSMISJA *HELICOBACTER PYLORI* W RODZINACH WOJEWÓDZTWA PODLASKIEGO

Zakład Pielęgniarstwa Pediatricznego AM w Białymstoku

Kierownik: dr hab. n. med. Elżbieta Maciorkowska

III Klinika Chorób Dzieci AM w Białymstoku

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maciej Kaczmarski

Wstęp

Najważniejszą i najbardziej prawdopodobną drogą szerzenia się *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) są kontakty międzyludzkie. Zakażenie *H. pylori* szerzy się szczególnie łatwo wśród członków rodziny. Najczęściej zakażeniu ulegają dzieci w wieku przedszkolnym. Uważa się, iż na częstość występowania zakażenia *H. pylori* w populacji oprócz uprzemysłowienia kraju, zamożności społeczeństwa, warunków socjoekonomicznych ma wpływ też liczba rodzeństwa, obecność zakażenia *H. pylori* u rodziców i rodzeństwa, spanie we wspólnym łóżku, warunki mieszkaniowe.

Cel pracy

Celem pracy jest ocena częstości występowania zakażenia *Helicobacter pylori* wśród członków rodzin województwa podlaskiego.

Materiał i metody

Przedmiot badań stanowiły dzieci i osoby dorosłe zamieszkujące wspólne gospodarstwa (rodziny), które zgłosiły się na badania prowadzone w ramach ogólnopolskiego projektu pt.: „Zakażenie *Helicobacter pylori* w Polsce – badania epidemiologiczne u dzieci i dorosłych z uwzględnieniem ryzyka choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy oraz raka żołądka” oceniającego rozpowszechnienie zakażenia *Helicobacter pylori* w Polsce na szczeblu gminy, powiatu i miasta wojewódzkiego u dzieci i dorosłych.

Badaniami objęto 205 rodzin – łącznie przebadano 563 osoby. Średnia liczba osób badanych w rodzinie wynosiła 3,07; średni wiek badanych wynosił – 16,6 lat. U wszystkich badanych oznaczono w surowicy miano przeciwciał przeciw *H. pylori* w klasie IgG metodą immunoenzymatyczną ELISA. Za dodatni wynik przyjęto stężenie IgG przeciwko *H. pylori* > 24 U/ml.

Wyniki

Wśród badanych rodzin u 143 (69,8%) stwierdzono istnienie zakażenia *H. pylori* w rodzinie; spośród nich było 47 (22,9%) rodzin w których u wszystkich badanych członków stwierdzono dodatni wynik przeciwciał IgG przeciwko *H. pylori*. W 62 rodzinach (30,2%) wszyscy badani członkowie mieli ujemny wynik przeciwciał, zaś w 96 rodzinach (46,8%) stwierdzono ujemne i dodatnie miano przeciwciał u ich członków. Badaniami objęto 97 matek, z których seropozytywnych było 75 (77,3%). Wśród badanych ojców (33 osoby) seropozytywnych było 27 osób (81,8%).

Wnioski

1. Spośród badanych zakażenie *Helicobacter pylori* stwierdzono u 69,8% rodzin.
2. Odsetek zakażonych matek i ojców w badanych rodzinach wynosił odpowiednio: 77,3% i 81,8%.

Elżbieta Maciorkowska, Justyna Cieśla, Maciej Kaczmarek

UWARUNKOWANIA SPOŁECZNO-EKONOMICZNE W ZAKAŻENIU *HELICOBACTER PYLORI* U DZIECI

Zakład Pielęgniarstwa Pediatricznego AMB
Kierownik: dr hab. n. med. Elżbieta Maciorkowska

III Klinika Chorób Dzieci AMB
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maciej Kaczmarek

Wstęp

Głównym rezerwuarem bakterii *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) jest przewód pokarmowy człowieka. Przeprowadzone badania epidemiologiczne wykazały, że do głównych czynników ryzyka zakażenia *H. pylori* zaliczamy okres wieku rozwojowego i niski status społeczno-ekonomiczny społeczeństwa. Nie ustalono do tej pory żadnej głównej drogi przenoszenia bakterii. Wydaje się jednak, że w krajach o wysokim standardzie życia oraz w odpowiednich nawykach higienicznych droga ustno-ustna jest najpowszechniejszą i najczęstszą drogą transmisji zakażenia *H. pylori* u dzieci i ludzi młodych. Natomiast w krajach o niskim statusie społeczno-ekonomicznym, w krajach rozwijających się oraz w krajach o niskim stopniu higieny, dominuje droga fekalno-oralna.

Cel pracy

Celem pracy jest ustalenie związku przyczynowego pomiędzy występowaniem zakażenia *H. pylori* a warunkami mieszkaniowymi i społeczno-ekonomicznymi badanych rodzin.

Materiał i metody

Badaniami objęto 604 dzieci w wieku do 14 roku życia. U wszystkich badanych przeprowadzono wywiad wg ujednoliconego kwestionariusza i pobrano krew celem oceny poziomu przeciwciał przeciwko *H. pylori* w klasie IgG w surowicy. Spośród badanych wyłoniono grupę dzieci z dodatnim mianem przeciwciał IgG przeciwko *H. pylori*; badanie testem przesiewowym „Recom Well Helicobacter IgG” firmy Mikrogen GmBH; metodą ELISA.

Wyniki

W przeprowadzonych badaniach odsetek dzieci z dodatnim IgG przeciwko *H. pylori* w surowicy krwi wynosił u 32,2% dzieci objętych badaniami kwestionariuszowymi. Odsetek dzieci zakażonych wśród badanych zamieszkujących obszar gminy wynosił 40,2%, miasta powiatowego 40,7%, miasta wojewódzkiego 19,0%. Odsetek dzieci zakażonych uczęszczających do szkoły podstawowej wynosił 56,7%. Najwyższy odsetek zakażeń stwierdzono w rodzinach, gdzie liczba osób zamieszkujących wynosiła 4 członków (25,7%) oraz 5 członków (22,6%). Dzieci zakażone *H. pylori* z rodzin których dochód przy rozliczeniu podatkowym mieścił się w pierwszej grupie podatkowej stanowiły 59,7% zaś w drugiej i trzeciej grupie po 0,5%. Na zakażenie miało wpływ: źródło ujęcia wody, sposób odprowadzania nieczystości.

Wnioski

1. Największy odsetek zakażonych *Helicobacter pylori* wśród dzieci do 14 roku życia stwierdzono wśród dzieci zamieszkujących w ośrodku gminnym i powiatowym.
2. Na częstość występowania zakażenia wpływ miało źródło ujęcia wody i sposób odprowadzania nieczystości.

J. Marciniak, Sławomir Pancewicz², Janusz Popko¹, Krzysztof Zwierz

EGZOGLIKOZYDAZY LIZOSOMALNE PŁYNU STAWOWEGO I SUROWICY W BORELIOZIE Z LYME (DONIESIENIE WSTĘPNE)

¹Zakład Biochemii Farmaceutycznej AM w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. Krzysztof Zwierz

²Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku
Kierownik: prof. zw. dr hab. Teresa Hermanowska-Szpakowicz

³Klinika Ortopedii i Traumatologii Dziecięcej AM w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. Janusz Popko

Wstęp

Borelioza z Lyme jest chorobą bakteryjną, uszkadzającą ośrodkowy układ nerwowy, układ krążenia i ruchu. W 1983 roku Amerykańskie Towarzystwo Reumatologiczne zaliczyło boreliozowe zapalenie stawów do IV grupy zespołów reumatologicznych, które towarzyszą bezpośrednio zakażeniom bakteryjnym wywołanym przez krętki. Rozwój boreliozowego zapalenia stawów wiąże się głównie z wpływem *Borrelia burgdorferi* na błonę maziową. Uwagę zwraca też zdolność krętka do aktywacji metaloproteinaz, które odpowiadają za destrukcję chrząstki i degradację kolagenu. W procesie degradacji chrząstki stawowej biorą również udział egzoglikozydazy lizosomalne.

Celem pracy była ocena aktywności egzoglikozydaz lizosomalnych w płynie stawowym i surowicy pacjentów z boreliozowym zapaleniem stawów.

Materiał i metody

W płynie stawowym i surowicy pobranych od 5 pacjentów z boreliozą oznaczono aktywność N-acetylo- β -D-heksozoaminidazy (HEX), β -glukuronidazy, β -galaktozydazy, α -mannozydazy i α -fukozydazy. Egzoglikozydazy oznaczano metodą Zwierza i wsp. Grupę kontrolną stanowił płyn i surowica 5 chorych z mechanicznymi urazami stawu kolanowego (uszkodzenie więzadeł, łąkotek).

Wyniki

W zapalnym płynie stawowym aktywność HEX wynosiła średnio 24,83 nmol/ml/min, β -glukuronidazy 15,19 nmol/ml/min, β -galaktozydazy 6,54 nmol/ml/min, α -mannozydazy 7,44 nmol/ml/min, a α -fukozydazy 7,11 nmol/ml/min. Natomiast w surowicy pacjentów z boreliozą aktywność HEX wynosiła średnio 15,59 nmol/ml/min, β -glukuronidazy 5,4 nmol/ml/min, β -galaktozydazy 2,24 nmol/ml/min, α -mannozydazy 2,75 nmol/ml/min, a α -fukozydazy 4,69 nmol/ml/min. Aktywność całkowita HEX w kontrolnym płynie stawowym wynosiła średnio 15,76 nmol/ml/min, β -glukuronidazy 6,79 nmol/ml/min, β -galaktozydazy 3,38 nmol/ml/min, α -mannozydazy 2,61 nmol/ml/min, a α -fukozydazy 4,57 nmol/ml/min. Natomiast w surowicy grupy kontrolnej aktywność HEX wynosiła średnio 13,8 nmol/ml/min, β -glukuronidazy 4,75 nmol/ml/min, β -galaktozydazy 1,38 nmol/ml/min, α -mannozydazy 1,61 nmol/ml/min, a α -fukozydazy 2,57 nmol/ml/min.

Wnioski

U chorych z boreliozowym zapaleniem stawów w surowicy i w płynie stawowym następuje wzrost aktywności egzoglikozydaz lizosomalnych. Oznaczanie aktywności enzymów lizosomalnych chorych z Lyme arthritis może być pomocne w ocenie przebiegu i leczenia boreliozowego zapalenia stawów.

SEROLOGICZNE BADANIA PORÓWNAWCZE W KIERUNKU BORELIOZY U PSÓW

Ośrodek Diagnostyki i Zwalczania Zagrożeń Biologicznych
Wojskowego Instytutu Higieny i Epidemiologii, Puławy

Wstęp

Pierwsze przypadki boreliozy u psów zostały opisane w USA. W Europie chorobę z Lyme u tego gatunku zwierząt stwierdzono w Belgii, Niemczech, Austrii, Hiszpanii, Bułgarii, Polsce oraz we Włoszech i Japonii. W Polsce badania nad występowaniem przeciwciał swoistych dla *Borrelia burgdorferi* u psów zostały zapoczątkowane w Wojskowym Instytucie Higieny i Epidemiologii w Puławach, który do 1996 r. był jedynym ośrodkiem prowadzącym tego typu badania.

Cel badań

Celem badań była ocena czułości wybranych komercyjnych testów używanych do badań serologicznych psów w kierunku boreliozy.

Materiał i metody

Badaniom poddano 45 surowic pobranych od psów z objawami klinicznymi wskazującymi na boreliozę. Zwierzęta poddano badaniom klinicznym obejmującym pomiar ciepłoty wewnętrznej ciała, badanie stawów w kierunku bolesności i podwyższenia ciepłoty miejscowej oraz zaburzeń ze strony centralnego układu nerwowego. U wszystkich psów stwierdzono wcześniejszą możliwość kontaktu z kleszczami. W badaniach zastosowano:

- test immunofluorescencji pośredniej Lyme spot (firmy Bio-Merieux);
- Antibody D-TEC BB-C Test Kit (produkcji Pitman-Moore);
- Canine *Borrelia burgdorferi* Antibody Test Kit (IDEXX, USA).

Ponadto przeprowadzono rozdział białek szczepu referencyjnego *Borrelia burgdorferi* ATCC35210 w 4% i 10% żelu poliakrylamidowym wg. metody Laemmli'ego. Przygotowane próbki rozcieńczone w buforze redukującym (0,125 M TRIS HCl o pH 6,8; 3% SDS; 10% glicerol; 4% B-merkaptotanol; 0,02% błękit bromofenolowy) ogrzewano przez 5 minut w temperaturze 95°C. Elektroforezę przeprowadzono w żelu poliakrylamidowym 4% – przy 50 V przez ok. 30 minut, zaś dla żelu 10% przy 120 V przez 1,5 godziny. Dla każdego żelu zastosowano marker masy cząsteczkowej od 21,5 do 97,4 kDa. Transfer białek na błonę nitrocelulozową (0,45 µm) przeprowadzono zgodnie z metodą Towbina i wsp. Błony poddawano blokowaniu przez ich inkubację w PBS z dodatkiem 1% BSA przez 2 godziny, w temperaturze 37°C, a następnie inkubowano z badanymi surowicami psów. Jako kontrolę użyto surowicę referencyjną dodatnią (miano 512) i ujemną. Surowice rozcieńczano 1:50. Szczep i surowice referencyjne otrzymano dzięki uprzejmości prof. Maxa Appela (Cornell University, USA). Jako koniugat zastosowano królicze anty-psy IgG znakowane fosfatazą alkaliczną (Sigma). Koniugat rozcieńczono 1:5000. Reakcję barwną wywoływano stosując jako substrat bromochloroindodyl phosphate/nitro blue tetrazolium (BCIP/NTB) wg metody Harlowa i Lane'a.

Wyniki

W 38 spośród 45 surowic analizowanych testem immunofluorescencji pośredniej stwierdzono obecność przeciwciał swoistych dla *Borrelia burgdorferi*. W przypadku zastosowania Antibody D-TEC BB-C Test Kit (produkcji Pitman-Moore) oraz Canine *Borrelia burgdorferi* Antibody Test Kit (IDEXX, USA) przeciwciała potwierdzono u 43 psów.

Wnioski

Wyniki badań wskazują na możliwość zastosowania wszystkich badanych zestawów do diagnostyki boreliozy u psów oraz dokumentują wyższą czułość testów Antibody D-TEC BB-C Test Kit (produkcji Pitman-Moore) oraz Canine *Borrelia burgdorferi* Antibody Test Kit (IDEXX, USA) w porównaniu do testu immunofluorescencji pośredniej (Lyme spot firmy Bio-Merieux).

A. Pisula, E. Janczewska-Kazek, A. Smolczyk, D. Meier

EFEKTY RETERAPII INTERFERONEM PEGYLOWANYM $\alpha 2A$ I RYBAWIRYNĄ PO NIESKUTECZNYM LECZENIU INTERFERONEM $\alpha 2B$ (IFN $\alpha 2B$) I RBV W RÓŻNYCH GRUPACH CHORYCH Z PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM WĄTROBY TYPU C (PWZWC)

Poradnia Hepatologiczna, Szpital Specjalistyczny, Chorzów

Katedra i Oddział Kliniczny Chorób Zakaźnych, Chorzów

Kierownik: dr n. med. Marek Beniowski

Politechnika Opolska, Opole

Wstęp

Leczeniem z wyboru u chorych z PWZWC uprzednio nieskutecznie leczonych interferonem rekombinowanym jest terapia skojarzona pegylowaną formą interferonu oraz RBV.

Cel pracy

Celem pracy była ocena skuteczności oraz czynników wpływających na efekty reterapii PegIFN $\alpha 2a$ i RBV po nieskutecznym leczeniu IFN $\alpha 2b$ i RBV.

Materiał i metody

Przedmiotem analizy było 41 chorych: 22 mężczyzn (śr. 50,4 lat) i 19 kobiet (śr. 55,4 lat). Czas pomiędzy zakończeniem leczenia IFN $\alpha 2b$ + RBV a rozpoczęciem terapii PegIFN $\alpha 2a$ + RBV wynosił w grupie chorych wyleczonych 17, a niewyleczonych 21 miesięcy. Genotyp 1b występował u 39, 3a u 2 pacjentów. Średnia wartość wirerii wynosiła $9,32 \times 10^5$ IU/ml. Włóknienie oceniano wg skali Scheuera: marskość rozpoznano u 17, włóknienie 3 pkt. u 10 pacjentów, 1 i 2 pkt. u 14 leczonych.

Wyniki

Skuteczność reterapii PegIFN $\alpha 2a$ + RBV wyniosła 21,9%. Skuteczność leczenia była nieznacznie wyższa w grupie kobiet niż mężczyzn (26,3% vs. 18,2%). Nie stwierdzono wpływu czasu upływającego od zakończenia pierwszej terapii na trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR) w reterapii ($16,7 \pm 12,6$ vs $21,3 \pm 14,6$). Wykazano znacząco wyższą skuteczność reterapii ($p = 0,00178$) wśród chorych z nawrotem zakażenia – „relapsers” (50%) w zestawieniu z chorymi nie odpowiadającymi uprzednio na leczenie – „non-responders” (7,41%). U pacjentów osiągających odpowiedź trwałą wirerii wynosiła średnio $5,6 \times 10^5$ IU/ml, a u nie odpowiadających $1,03 \times 10^6$ IU/ml (NS). Częstość SVR u chorych z zasięgiem włóknienia 1–2, 3 oraz 4 pkt. wynosiła odpowiednio 33,3%, 30% i 6,25%. Aktywność AIAT przed leczeniem nie korelowała ze skutecznością leczenia (SVR $109,6 \pm 66,8$; non-SVR $124,2 \pm 58,5$ U/l; NS).

Wnioski

Wśród analizowanych parametrów istotny wpływ na skuteczność reterapii miał rodzaj odpowiedzi na wcześniejszą terapię, a także marskość wątroby. Mniejsze zaawansowanie włóknienia nie miało wpływu na efekt terapii. Nie wykazano związku pomiędzy skutecznością reterapii, a płcią, wiekiem, czasem upływającym od zakończenia poprzedniej terapii, wysokością wirerii HCV, aktywnością AIAT przed terapią.

Ewa Talarek, Sabina Dobosz, Ewa Duszczyk

CAŁKOWITA GŁUCHOTA W PRZEBIEGU ŚWINKI

Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Magdalena Marczyńska

Wstęp

Głuchota jest rzadkim (0,5–5,0/100000), ale poważnym powikłaniem świnki. Na ogół jest jednostronna, może być przejściowa lub stała. Przedstawiamy 2 przypadki jednostronnej głuchoty nerwowej wywołanej przez wirusa świnki rozpoznanej w 2005 roku, w okresie epidemicznego wzrostu liczby zachorowań na świnkę (71999 zgłoszonych przypadków).

Przypadek 1. 10-letni chłopiec został przyjęty w 7. dobie świnki i 1. dobie wymiotów. Przy przyjęciu był w stanie ogólnym średnim, z cechami odwodnienia, zgłaszał bóle brzucha i zawroty głowy oraz prawostronną głuchotę, obserwowaną od pierwszej doby świnki. Badaniem przedmiotowym stwierdzono obrzęk obu ślinianek przyusznych i obu podzuchwowych. Zastosowano nawodnienie dożylnie i leczenie ostrej głuchoty (hydrokortyzon, winpocetyna, witaminy z grupy B, tlenoterapia). Stan ogólny chłopca poprawił się, ustąpiły bóle brzucha, wymioty, zawroty głowy, słuch nie uległ poprawie. Audiometria wykazała całkowitą prawostronną głuchotę odbiorczą. Przypadek 2. 10-letnia dziewczynka została przyjęta w 7. dobie świnki i 2. dobie bólów brzucha, wymiotów i zawrotów głowy. Przy przyjęciu była w stanie ogólnym dość dobrym, z cechami odwodnienia i obrzękiem obu ślinianek podzuchwowych. Nie słyszała prawym uchem od 2 dni. Otrzymała nawodnienie dożylnie oraz leczenie ostrej głuchoty (j.w.). Mimo leczenia audiometria wykazała prawostronną głuchotę. W obu przypadkach jednostronna głuchota była całkowita i stała.

Wnioski

Głuchota jest bardzo poważnym powikłaniem świnki, gdyż uszkodzenie nerwu słuchowego przez wirus świnki jest najczęściej nieodwracalne. Nie ma skutecznego leczenia. Zaleca się stałą opiekę audiologiczną i ewentualnie laryngologiczną, aby zapobiec stanom mogącym doprowadzić do pogorszenia słyszenia drugim uchem. Jedynym sposobem zapobiegania głuchocie poświnkowej jest szczepienie przeciw śwince.

PRZYPADEK NEUROBORELIOZY U 12-LETNIEJ DZIEWCZYNKI

Klinika Chorób Zakaźnych Wieku dziecięcego Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Magdalena Marczyńska

Wstęp

Zajęcie układu nerwowego w przebiegu boreliozy wystąpić może w fazie wczesnej i późnej zakażenia *Borrelia burgdorferi*. W fazie wczesnej najczęstszą manifestacją kliniczną neuroboreliozy u dzieci jest limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

Cel

Przedstawiamy przypadek neuroboreliozy u 12-letniej dziewczynki, u której 2 lata po zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu boreliozy wystąpiły ponownie dolegliwości, poprzedzone wielokrotnym wzrostem w surowicy krwi miana swoistych przeciwciał w klasie IgM.

Opis przypadku

12-letnia dziewczynka, 3 tygodnie wcześniej ukłuta przez kleszcza (rumienia wędrującego nie obserwowano) została przyjęta do szpitala z powodu stanów podgorączkowych, złego samopoczucia, bólów głowy i karku oraz nudności, w stanie ogólnym dobrym, z zapaleniem gardła, bez objawów oponowych. Z wymazu z gardła wyhodowano *Staphylococcus aureus* i włączono cefuroksym iv. W surowicy krwi wykryto przeciwciała przeciw *Borrelia burgdorferi* w klasie IgM. Wobec pogarszania się samopoczucia, nasilania bólów głowy i wzrostu temperatury $> 38^{\circ}\text{C}$, mimo ujemnych objawów oponowych, wykonano nakłucie lędźwiowe. Na podstawie badania ogólnego płynu mózgowo-rdzeniowego i obecności w pmr przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi* w klasie IgM w wysokim mianie rozpoznano limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu boreliozy. Zastosowano ceftriakson przez 2 tygodnie z dobrym efektem. Po leczeniu kontrolowano badania serologiczne. Obserwowano początkowo spadek, a następnie (po 1,5 roku) wielokrotny wzrost miana swoistych przeciwciał w klasie IgM w surowicy. W tym czasie dziewczynka sporadycznie zgłaszała bóle głowy, rozpoznane przez neurologa jako bóle napięciowe. Nie stwierdzano odchyłeń w badaniu neurologicznym, dno oczu było prawidłowe, badanie rezonansem magnetycznym głowy prawidłowe. Po ok. 3 miesiącach, mimo samoistnego obniżania się miana przeciwciał, pojawiły się dolegliwości: osłabienie, męczliwość, bóle głowy z nudnościami. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego było prawidłowe, ale na podstawie obecności w pmr przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi* w klasie IgM w wysokim mianie rozpoznano neuroboreliozę i zastosowano ceftriakson przez 4 tygodnie, uzyskując ustąpienie dolegliwości. Po leczeniu stwierdzono spadek miana swoistych przeciwciał w surowicy krwi.

Wnioski

1. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołane przez *B. burgdorferi* może przebiegać bez objawów oponowych.
2. Pacjent z rozpoznaną neuroboreliozą wymaga kontrolnych badań serologicznych, wzrost miana w klasie IgM może świadczyć o przetrwaniu zakażenia.

