

PL ISSN 0033-2100

PRZEGLĄD EPIDEMIOLOGICZNY

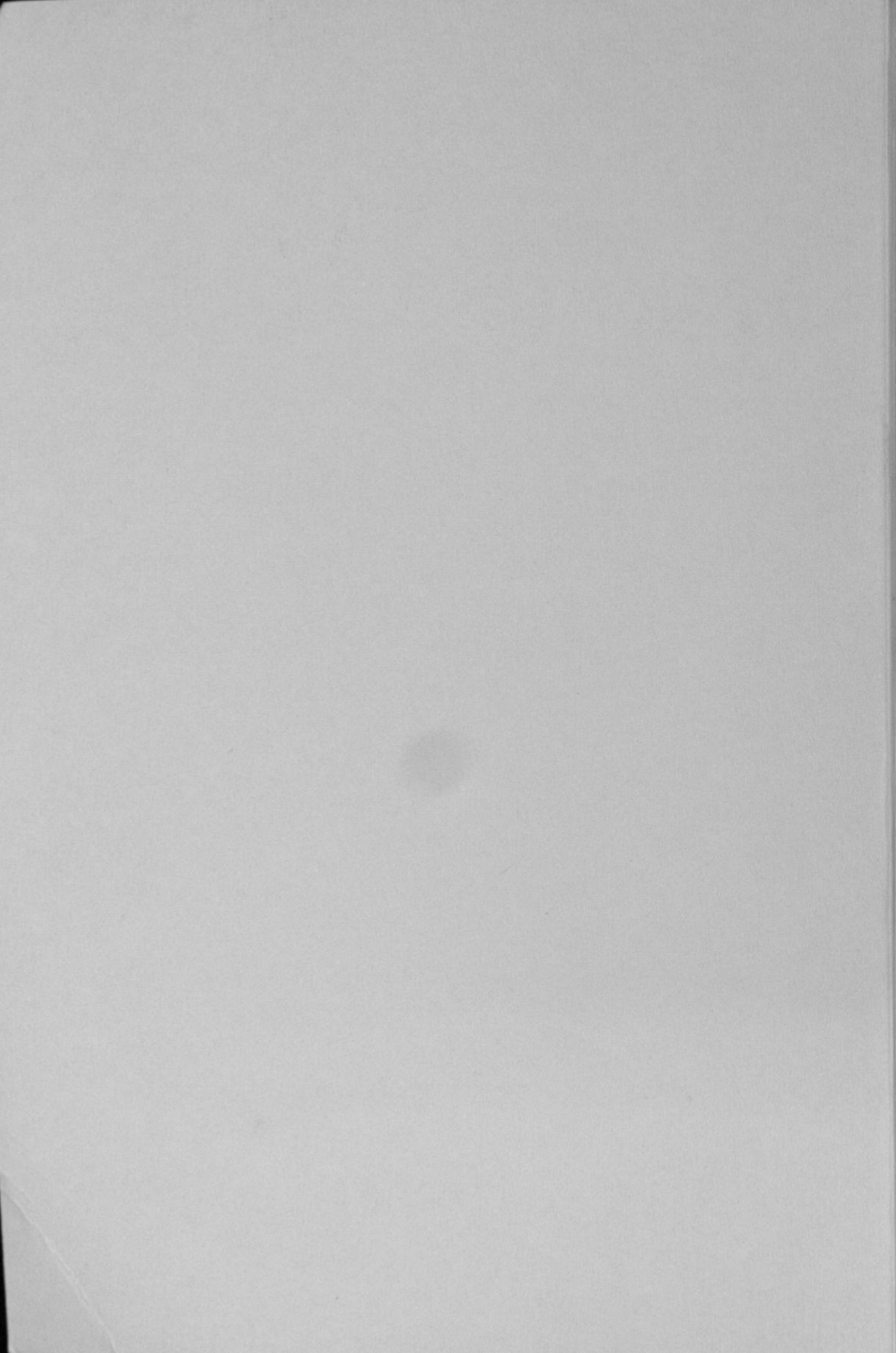
ORGAN
PAŃSTWOWEGO ZAKŁADU HIGIENY
I
POLSKIEGO TOWARZYSTWA EPIDEMIOLOGÓW
I LEKARZY CHOROÓB ZAKAŻNYCH

KWARTALNIK



SUPLEMENT 1

TOM 56 WARSZAWA ROK 2002
PAŃSTWOWY ZAKŁAD HIGIENY



PRZEGLĄD EPIDEMIOLOGICZNY

ORGAN
PAŃSTWOWEGO ZAKŁADU HIGIENY
I
POLSKIEGO TOWARZYSTWA EPIDEMIOLOGÓW
I LEKARZY CHOROÓB ZAKAŻNYCH

KWARTALNIK



SUPLEMENT 1

Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych
oraz
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku

IV Ogólnopolska Konferencja Naukowa nt. Neuroinfekcji
Białystok, 7 czerwca 2002 r.

Zbiór referatów oraz streszczeń przedstawionych podczas obrad
IV Ogólnopolskiej Konferencji Naukowo-Szkoleniowej
nt. Neuroinfekcji.

pod redakcją prof. dr hab. Teresy Hermanowskiej-Szpakowicz

KOMITET NAUKOWY

Przewodnicząca: prof. dr hab. Teresa Hermanowska-Szpakowicz

Członkowie: prof. dr hab. Anna Boroń-Kaczmarek
prof. dr hab. Agnieszka Borzuchowska
prof. dr hab. Waldemar Halota
prof. dr hab. Roma Modrzewska
prof. dr hab. Michał Pryszmont

KOMITET ORGANIZACYJNY:

Przewodnicząca: prof. dr hab. Teresa Hermanowska-Szpakowicz

Członkowie: dr n. med. Sambor Grygorczuk
dr n. med. Maciej Kondrusik
dr n. med. Waldemar Krupa
dr n. med. Jolanta Ostrowska
dr n. med. Sławomir A. Pancewicz
dr n. przyr. Renata Świerzińska
mgr. Joanna Wójcicka
dr n. med. Joanna M. Zajkowska
dr Krystyna Małyszko
dr Dżina Droń

- prof. dr hab. Tadeusz Kozłowski
- prof. dr hab. Anna Boroń-Lukomska
- prof. dr hab. Andrzej Komarowski
- prof. dr hab. Wiesław Halczyk
- prof. dr hab. Ryszard Matuszewska
- prof. dr hab. Mirosław Pyszczak

COMITTEE ORGANIZACYJNY

- prof. dr hab. Józef Hordziejewski
- dr n. med. Sławomir Czerwinski
- dr n. med. Andrzej Kozłowski
- dr n. med. Józef Kozłowski
- dr n. med. Józef Kozłowski
- dr n. med. Józef Kozłowski
- dr n. med. Józef Kozłowski
- dr n. med. Józef Kozłowski
- dr n. med. Józef Kozłowski
- dr n. med. Józef Kozłowski

Przygotowanie, druk, oprawa: PUP ARSPOL, 85-039 Bydgoszcz, ul. Hetmańska 11

Skład: Wydawnictwo WM sp. z o.o., 85-632 Bydgoszcz, ul. Świerkowa 5, tel./fax (0-prefix-52) 3401 806, e-mail: wm@poczta.neostrada.pl

Szanowni Państwo

Mimo, iż w ostatnim stuleciu wiele chorób zakaźnych zostało wyeliminowanych z rejestru, jednak na ich miejsce wpisały się nowe. Można tu wymienić między innymi zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności, encefalopatie gąbczaste, zakażenia wywołane przez priony. Wśród chorób o etiologii bakteryjnej, zakażenie krętkiem *Borrelia burgdorferi* staje się przedmiotem zainteresowania lekarzy licznych specjalności.

Szybki rozwój immunologii klinicznej pozwolił w wielu przypadkach, na wyjaśnienie, nieznanych dotychczas zawiłości patogenetycznych np. choroby z Lyme, a która była też tematem poprzednich trzech konferencji.

Neuroinfekcje stanowią ważną część chorób zakaźnych. Przebyte procesy zapalne w obrębie ośrodkowego układu nerwowego pozostawiają niejednokrotnie trwałe niepomysłne następstwa. Znane już są między innymi liczne zaburzenia psychiczne po przebyłym kleszczowym zapaleniu mózgu i neuroboreliozie. Mogą też być bezpośrednią przyczyną zgonu np. neurotoksoplazmoza, czy gruźlica ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia HIV.

Śledzenie zjawisk i zachodzących zmian w wybranych stanach zapalnych układu nerwowego i przedstawienie ich przez wybitnych polskich badaczy naukowych i klinicystów podczas obrad Konferencji, pozwoli poszerzyć wiedzę lekarską dla dobra pacjentów.

IV Konferencja, która stała się cyklicznym spotkaniem organizowanym przez Klinikę Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku, w roku bieżącym, poświęcona została patologii ośrodkowego układu nerwowego w następstwie jego procesów zapalnych.

Również narastający nie tylko w Polsce, ale i w Europie, trudny problem immunopatogenezy choroby z Lyme, a w szczególności jej przewlekłych postaci, prezentowany podczas obrad, z pewnością znajdzie szerokie zainteresowanie wśród: zakaźników, neurologów, dermatologów, reumatologów, pediatrów oraz, a może przede wszystkim lekarzy rodzinnych.

Jednym z osiągnięć w walce z chorobami zakaźnymi ostatniego stulecia jest szeroko pojęta profilaktyka, w postaci prowadzonych na świecie szczepień. Tej tematyce poświęcona jest sesja uwypuklająca korzyści płynące z ich propagowania i stosowania.

Mam nadzieję, iż dobór zagadnień przedstawionych przez wybitnych polskich naukowców zainteresuje wielu kolegów lekarzy z różnych specjalności.

Na koniec pragnę gorąco podziękować wszystkim Wykładowcom za wyrażenie zgody i przygotowanie wystąpień oraz trud przyjazdu do odległego Białegostoku.

Dziękuję również Panu prof. dr hab. Andrzejowi Zielińskiemu, Redaktorowi Naczelnemu Przeglądu Epidemiologicznego za udostępnienie łamów pisma do prezentacji nadesłanych prac i streszczeń, a Komitetowi Organizacyjnemu za przygotowanie Konferencji.

prof. dr hab. Teresa Hermanowska-Szpakowicz

Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AMB
15-540 Białystok
ul. Żurawia 14 E
e-mail: neuroin@kki.net.pl
tel./fax 7409 515
tel. 7409 514

HISTORIA NATURALNA ZAKAŻENIA HIV A ZMIANY W OŚRODKOWYM UKŁADZIE NERWOWYM.

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

Zakażenie ośrodkowego układu nerwowego (oun) następuje już w pierwszych dniach infekcji HIV. Oun uważa się za jeden z najważniejszych rezerwuarów wirusa w ustroju. Unikalne własności fizjologiczne oun sprawiają, że replikacja HIV w jego obrębie jest w pewnym stopniu niezależna i różna od jej mechanizmów ogólnoustrojowych. Autorzy przedstawiają historię naturalną zakażenia oun przez HIV oraz najczęstsze, związane z nim zaburzenia neurologiczne w odniesieniu do stadiów zakażenia oraz prawdopodobnych mechanizmów atakowania oun przez wirusa i wywoływania zmian neurodegeneracyjnych.

Zajęcie ośrodkowego układu nerwowego (oun) jest bardzo częstą manifestacją zakażenia HIV. Jednocześnie oun jest rozważany jako jeden z najważniejszych rezerwuarów zakażenia o unikalnych właściwościach.

Przyczyny uszkodzenia oun w HIV są wielorakie: zespoły pierwotnie związane z zakażeniem HIV, zakażenia oportunistyczne, zmiany zapalne, toksyczność leków. Ryzyko wystąpienia zaburzeń neurologicznych wzrasta wraz z postępowaniem choroby i upośledzeniem czynności układu immunologicznego. Jednocześnie mogą występować zmiany o różnej etiologii, nakładające się na siebie. Bardzo ważną jest szybka diagnoza przyczyny zaburzeń neurologicznych, gdyż wiele z nich można usunąć lub złagodzić (1).

Mechanizmy patogenetyczne zakażenia ośrodkowego układu nerwowego przez HIV.

HIV-1 osiąga oun wkrótce po zakażeniu; poprzez zainfekowane monocyty lub limfocyty, przechodzące przez barierę krew-płyn mózgowo-rdzeniowy, albo jako wolne cząstki wirusa, które wnikają do komórek śródbłonki spłotów naczyńiówkowych, przechodzą przez nie na drodze transcytozy, a następnie zakażają komunikujące się z tymi komórkami astrocyty (1,2).

Głównym rezerwuarem wirusa w oun są makrofagi i komórki mikrogleju, w nich zachodzi aktywna replikacja wirusa. HIV nie wywiera na nie efektu cytotopacyjnego, zatem stanowią one także latentny rezerwuár wirusa. Zakażenie tych komórek odgrywa dużą rolę w patogenezie zmian w oun wywoływanych bezpośrednio przez HIV (3). Stwierdzono, że monocyty zakażone HIV wykazują wzmożoną zdolność adherencji do neuronów i wywołują efekt neurotoksyczny (4). Rzadko zakażone są neurony i oligodendrocyty (1).

Ostatnie badania wskazują na znaczny udział zakażonych astrocytów w patogenezie zmian neurologicznych. Ten rodzaj gleju odgrywa główną rolę w utrzymywaniu homeostazy tkanki mózgowej oraz tworzeniu funkcjonalnej bariery krew-mózg, a jest ekspozycyjny na HIV w pierwszej kolejności. Astrocyty prawdopodobnie spełniają rolę przekaźników zakażenia do innych komórek oun, komunikujących się z nimi, a także produkują substancje chemotaktyczne, przyciągające komórki krwi wrażliwe na HIV. Zakażenie HIV może także zaburzać ich czynność i metabolizm tak, że przestają pełnić swoją funkcję ochronną i odżywczą dla neuronów, oraz indukować produkcję substancji neurotoksycznych (2).

W patogenezie zmian w mózgu wywoływanych bezpośrednio przez HIV postuluje się udział cytokin wydzielanych przez zakażone komórki, takich jak TNF- α , IL-1.

IL-6, TGF- β . Pod uwagę brane jest też działanie białek wirusowych, np. gp120, zwłaszcza w patogenezie zespołu otępiennego związanego z AIDS (4,5) oraz przełamania przez zakażenie bariery krew-mózg (6,7).

HIV-1 można wyizolować z płynu mózgowo-rdzeniowego (pmr) jeszcze przed wystąpieniem upośledzenia odporności, zarówno u pacjentów manifestujących objawy ze strony oun, jak i bez tych objawów. Zmiany stwierdzone w pmr obejmują niezbyt wysoką pleocytozę z przewagą limfocytów, wzrost stężenia białka, immunoglobulin oligoklonalnych. Miejscowo, w obrębie oun następuje produkcja przeciwciał anti-HIV, często ich poziom w pmr jest wyższy niż w surowicy krwi (1,6,8). Już we wczesnej fazie zakażenia stwierdza się obecność DNA prowirusowego w tkance mózgowej, a jego stężenie niekiedy może przekraczać wartości wykrywane w mononuklearach krwi obwodowej (peripheral blood mononuclear cells - PBMC). Podobnie, stopień replikacji HIV stwierdzany w pmr niekiedy jest wyższy niż w irymia badana w osoczu (9). Badania wykazują, że replikacja HIV w obrębie oun zachodzi niezależnie od replikacji w PBMC (10). Stwierdzono jednak, że występowanie zaburzeń neurologicznych bezpośrednio wywołanych przez HIV nie zawsze koreluje z wielkością replikacji wirusa (2). Charakterystyczne cechy replikacji HIV przebiegającej w oun w zależności od stadium zakażenia oraz związane z nimi typowe zaburzenia neurologiczne przedstawiono w tab. I.

Tab. I

Stadium zakażenia HIV a zachowanie się replikacji wirusa w oun

Status of the viral replication within CNS depending on the stage of HIV infection.

Stadium zakażenia	Cechy replikacji HIV
Pierwotna infekcja HIV	obecność materiału genetycznego i antygenów wirusa w pmr, niezależna replikacja HIV w pmr i krwi obwodowej
Wczesne stadium zakażenia (liczba CD4 ⁺ > 200 kom/mm ³)	Wzrost replikacji wraz ze spadkiem liczby CD4 ⁺ niezależna replikacja HIV w pmr i krwi obwodowej
Późne stadium zakażenia (CD4 ⁺ < 200 kom/mm ³) bez zaburzeń neurologicznych	Replikacja w pmr koreluje z replikacją we krwi obwodowej replikacja w pmr na poziomie 2-3 log ₁₀ kopii/ml
późne stadium zakażenia (CD4 ⁺ < 200 kom/mm ³) kryptokokowe zapalenie opon	replikacja w pmr wysoka (> 5 log ₁₀ kopii/ml) replikacja w pmr nie koreluje z replikacją we krwi obwodowej
późne stadium zakażenia z ADC lub HIV-encephalitis	replikacja w pmr wysoka (4-5 log ₁₀ kopii/ml) nasilenie zaburzeń wzrasta wraz ze wzrostem poziomu wirusa replikacja w pmr i krwi obwodowej niezależna

Wg Enting RH et al.: Antiretroviral drugs and the central nervous system. AIDS 1998, 12: 1941-1955 (zmodyfikowane)

Wykazano, że częstość występowania zapalenia mózgu o etiologii HIV koreluje z poziomem HIV-RNA w pmr, jest natomiast zupełnie niezależna od wirerii w krwi obwodowej. Jest to dowód na rolę niekontrolowanego przez mechanizmy ogólnoustrojowe rezerwuaru wirusa, jaką spełnia oun (11).

Powszechne występowanie wyżej wymienionych nieprawidłowości dowodzi, że zajęcie oun jest integralną składową patogenetyczną wczesnego okresu zakażenia HIV. Nie wiadomo natomiast, co jest przyczyną przejścia, u niektórych pacjentów, bezobjawowego zakażenia w zmiany objawowe i wywoływania przez HIV określonych zaburzeń neurologicznych (6).

W późnym, objawowym stadium zakażenia HIV występowanie zmian w oun jest bardzo częste; zaburzenia neurologiczne stwierdza się u 39-70% osób z AIDS, a w badaniach sekcyjnych organiczne uszkodzenie mózgu wykrywa się u 90% osób zmarłych z powodu AIDS. Obraz histopatologiczny obejmuje ogniska demielinizacji, nacieki z komórek jednojądrzastych, guzki utworzone z komórek mikrogleju oraz nacieki z komórek wielojądrzastych rozsiane w istocie szarej i białej. Obecność antygenów HIV wykazuje się w makrofagach, komórkach mikrogleju, oligodendroglu, astrocytach i komórkach śródbłonna naczyniowego. Zmian takich nie stwierdza się u osób z bezobjawowym zakażeniem HIV, zmarłych z innych przyczyn (1,7).

W około 30% przypadków AIDS stwierdza się zmiany związane pierwotnie z zakażeniem HIV, takie jak otępienie związane z AIDS (ADC), neuropatie, mielopatia wodniczkowa; występują one z trzykrotnie większą częstością niż zakażenia oportunistyczne oun (1).

Dowodem na związek patogenetyczny progresji upośledzenia odporności z rozwojem zmian neurodegeneracyjnych jest fakt, że skutecznie prowadzona wysoce aktywna terapia antyretrowirusowa (highly active antiretroviral therapy – HAART) znacznie zmniejsza częstość występowania zaburzeń neurologicznych, zwłaszcza zakażeń oportunistycznych (1).

Zmiany patologiczne oun a stopień upośledzenia odporności

Etiologia zaburzeń neurologicznych związana jest ściśle ze stadium rozwoju zakażenia HIV oraz stanem układu immunologicznego chorych. Na tej podstawie można odpowiednio ukierunkować diagnostykę różnicową stwierdzanych zmian (1,6). Związek stopnia upośledzenia odporności wyrażonego liczbą komórek CD4⁺ z typem i etiologią uszkodzenia oun przedstawiono w tab. II.

Tab. II

Korelacja pomiędzy zmianami w oun a liczbą limfocytów CD4⁺

Correlation between changes in the CNS and number of CD4⁺ lymphocytes.

Liczba limfocytów CD4 ⁺	Rodzaj zmian w oun
> 500 kom/mm ³	Aseptyczne zapalenie opon Zespół Guillain-Barré
200-500 kom/mm ³	Gruźlicze zapalenie opon
< 200 kom/mm ³	PML ADC
< 100 kom/mm ³	Toksoplazmoza Kryptokokoza CMV <i>encephalitis</i>
< 50 kom/mm ³	Pierwotny chłoniak mózgu

Wg Bartlett JG, Gallant JE: Medical management of HIV infection. 2001-2002 edition. Baltimore: Johns Hopkins University, 2001, 2

W czasie serokonwersji obserwuje się zmiany zapalne lub autoimmunologiczne, natomiast w późniejszych stadiach, z niedoborem odporności, dominują zespoły związane z samym zakażeniem HIV oraz zakażenia oportunistyczne (1).

W ciągu kilku pierwszych dni do kilku miesięcy po zakażeniu HIV stwierdza się zaburzenia neurologiczne wywołane prawdopodobnie pierwotną wysoką wiramią i dodatkowo miejscową replikacją HIV w obrębie oun, a także odpowiedzią zapalną na zakażenie lub mechanizmami autoimmunologicznymi. Niektóre stany patologiczne występują dość rzadko; są to: aseptyczne zapalenie opon lub opon i mózgu o dość łagodnym przebiegu, ostra mielopatia, ostre *meningoradiculitis*, zespół Guillaina-Barré, zmiany neurodegeneracyjne podobne do stwardnienia rozsianego, które prawdopodobnie wywołane są procesem autoimmunologicznym wyzwalanym przez zakażenie HIV. Przebiegają one z okresami zaostrzeń, remisji, często dobrze reagują na podawanie kortykosteroidów (6,8). Często natomiast obserwuje się tak nieswoiste objawy jak bóle głowy czy bóle pozagałkowe, występują one nawet do 45% przypadków świeżego zakażenia HIV. Objawy neurologiczne mogą pojawić się razem z innymi objawami ostrej choroby retrowirusowej, w ciągu kilku kolejnych tygodni, a nawet bez innych uchwytnych oznak ostrego zakażenia wirusowego. Zaobserwowanie takich zmian u osób z ryzykownymi zachowaniami w wywiadzie powinno skłonić do wykonania testów przesiewowych w kierunku zakażenia HIV (1,6).

W późnym stadium zakażenia HIV, przy pogłębionym stanie immunosupresji, oun jest bardzo podatny na powstawanie wielu zmian patologicznych. Przy liczbie limfocytów CD4⁺ poniżej 200 kom/mm³ obserwuje się neurodegenerację wywołaną przez samo zakażenie HIV, znacznie wzrasta także ryzyko wystąpienia toksoplazmozy, a poniżej 100 kom/mm³, czyli w stanie głębokiego upośledzenia funkcji układu immunologicznego, pojawiają się: postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia, kryptokokowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i inne zakażenia oportunistyczne, najczęściej rozsiane, a także chłoniak pierwotny mózgu (3). Są to schorzenia uznawane wg klasyfikacji CDC z 1993 r. za choroby definiujące pełnoobjawowy zespół AIDS (12).

Zmiany patologiczne stwierdzane w oun w przebiegu AIDS w dużym uproszczeniu można podzielić na procesy obejmujące swoim zasięgiem opony mózgowo-rdzeniowe i samą tkankę mózgową, te natomiast na zmiany rozlane i ogniskowe. Poza tym u osób zakażonych HIV stwierdza się też zmiany w naczyniach mózgowych o różnej etiologii.

Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych

Częstymi przyczynami zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych są: HIV, wywołujący aseptyczne zapalenie opon, oraz *Cryptococcus neoformans*; przyczyny rzadsze stanowią: *Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides*, *Listeria monocytogenes*, a także przerzuty nowotworowe do opon (6).

Stan zapalny opon wywołany bezpośrednio przez HIV może przebiegać w postaci ostrej i przewlekłej. Niekiedy odczyn zapalny stwierdza się w momencie serokonwersji, jednak częstszy jest on w późnym stadium zakażenia. Może być on powikłany porażeniami nerwów czaszkowych (6).

Najczęstszą przyczyną zapalenia opon jest *Cryptococcus neoformans*. Jest to trzecie co do częstości występowania zakażenie oun w AIDS; występuje u 6-10% chorych i często stanowi u nich pierwszą chorobę definiującą pełnoobjawowy AIDS. Z reguły związane jest z głębokim upośledzeniem odporności, obserwuje się je prawie wyłącznie przy liczbie limfocytów CD4⁺ poniżej 100 kom/mm³ (13). W wielu przypadkach jego przebieg jest dość łagodny, podostry (6). Zajmuje najczęściej opony podstawy mózgu; powikłaniem może być rozwój wodogłowia i nadciśnienie wewnątrzczaszkowe (7). W płynie mózgowo-rdzeniowym w barwieniu tuszem indyjskim można wykryć komórki grzyba, a we krwi stwierdza się obecność antygeny kryptokokowego (6).

Gruźlicze zapalenie opon jest dość rzadkie, ma przebieg podostry lub przewlekły; także zajmuje przede wszystkim opony u podstawy mózgu. Powikłania to wodogłowie i nadciśnienie wewnątrzczaszkowe, a także zapalenie naczyń, które może powodować powstanie zakrzepu i udar niedokrwienny. Występuje jednocześnie z lokalizacją płucną gruźlicy lub bez niej. W stanie głębokiej immunosupresji odczyn tuberkulinowy może być ujemny. Rzadko udaje się wykazać prątki w preparacie bezpośrednim z pmr, natomiast hodowla często daje wynik pozytywny (7). Gruźlicze zapalenie opon należy różnicować przede wszystkim z kryptokokozą; gruźlica występuje przy wyższej liczbie komórek CD4⁺, stwierdza się proces swoisty także o innej lokalizacji, przede wszystkim płucnej (6).

Zmiany rozlane

Rozlane uszkodzenie tkanki mózgowej może być nietypową postacią schorzeń wywołujących zazwyczaj zmiany ogniskowe, np. toksoplazmozy (jest to postać o ciężkim, piorunującym przebiegu) czy chłoniaka pierwotnego mózgu (1,6).

Mózg jest częstą lokalizacją zakażenia CMV, zazwyczaj uogólnionego; występuje ono w formie zapalenia mózgu o różnym nasileniu objawów. Jest to często powikłanie zapalenia siatkówki. Jest to zakażenie oportunistyczne, występujące w zaawansowanym zakażeniu HIV. Obraz płynu mózgowo-rdzeniowego jest podobny do ADC, a w badaniach obrazowych stwierdza się zmiany głównie o lokalizacji okołokomorowej (6,7). Rozlane zapalenie mózgu może mieć także etiologię HSV lub VZV. Objawy rozlanego uszkodzenia ośrodkowego są niecharakterystyczne, obejmują zaburzenia świadomości o różnym stopniu nasilenia oraz zaburzenia funkcji poznawczych i motorycznych, często bez ewidentnych deficytów ogniskowych. Ustalenia czynnika etiologicznego można dokonać poprzez wykrycie w płynie mózgowo-rdzeniowym materiału genetycznego wirusa (6).

Pierwotny chłoniak mózgu, występujący najczęściej w postaci zmiany ogniskowej, może także naciekać w sposób rozlany większy obszar mózgu, manifestuje się wówczas zaburzeniami poznawczymi i zaburzeniami świadomości, a nie objawami ogniskowymi (6).

Innymi uogólnionymi zaburzeniami czynności ośrodkowego są encefalopatie wtórne do innych chorób, np. zapalenia płuc z hipoksją czy posocznicy (6).

Szczególnością postacią rozlanego uszkodzenia mózgu jest zespół otępienny związany z AIDS (ADC - AIDS-dementia complex), zwany także otępieniem związanym z HIV (HAD - HIV-associated dementia) lub zespołem zaburzeń poznawczych i motorycznych związanym z HIV (HIV-associated cognitive/motor complex) (14). Jest on główną przyczyną zmian neuropsychologicznych. Schorzenie to jest etiopatogenetycznie powiązane bezpośrednio z zakażeniem HIV. Na podstawie dotąd przeprowadzonych badań wydaje się, że głównym czynnikiem sprawczym są aktywne przez zakażenie HIV makrofagi, które wydzielają substancje neurotoksyczne. Bierze się też pod uwagę udział w patogenezie antygeny gp 120 oraz przełamania bariery krew-mózg przez komórki zakażone HIV, w czym prawdopodobnie odgrywa rolę wydzielany przez nie TNF- α (5). ADC obserwowany jest we wszystkich stadiach zakażenia HIV, jednak najczęstszy w późniejszym okresie, przy liczbie limfocytów CD4⁺ poniżej 200 kom/mm³. Obraz kliniczny różni się od choroby Alzheimera, bardziej przypomina chorobę Parkinsona lub Huntingtona. Charakteryzuje się triadą objawów: zaburzeniami funkcji poznawczych, motorycznych i zachowania, które ulegają progresywnemu upośledzeniu (14). Pojawia się mniej więcej w tym samym czasie, co zakażenia oportunistyczne i nowotwory definiujące pełnoobjawowy AIDS, chociaż niekiedy jego objawy notuje się wcześniej przed innymi chorobami wskaźnikowymi. Najczęstsze objawy początkowo to: zaburzenia pamięci krótkotrwałej, uwagi i koncentracji, zaburzenia podzielności uwagi; poza tym drażliwość, apatia, zmniejszona potrzeba kontaktów społecznych; dodatkowo czasami towarzyszą zaburzenia chodu i koordynacji ruchowej kończyn górnych. Późniejszymi zmia-

nami są różnego rodzaju zaburzenia psychiatryczne, a następnie uogólnione otępienie, paraplegia, nietrzymanie moczu i stolca, mutyzm (1,6,14).

Badania obrazowe ujawniają uogólniony zanik tkanki mózgowej, z poszerzeniem bruzd półkul mózgowych i powiększeniem układu komorowego; zmniejszenie jąder podkorowych (4,6,7). Różni autorzy nie zgadzają się co do tego, czy rozległość zmian stwierdzanych w badaniach obrazowych ma związek z czasem trwania zakażenia i stopniem upośledzenia odporności. Najwcześniej pojawiają się w okolicy podnamiotowej, a wraz z postępem choroby rozprzestrzeniają się symetrycznie na dalsze obszary mózgowia, obejmując zwłaszcza okolice płatów czołowych i skroniowych (4).

W badaniu histopatologicznym stwierdza się rozplem tkanki glicyjowej, stan zapalny mózgu z naciekiem z komórek wielojądrowych oraz znaczny ubytek liczby neuronów (15). Makroskopowo widoczny jest zanik tkanki różnego stopnia, zajęta jest głównie istota biała i szara podkorowa, niekiedy obserwuje się także ogniskowe lub rozlane zmiany gąbczaste w obrębie istoty białej mózgowia (6). Białka i RNA wirusowe znajdowane są głównie w komórkach mikrogleju (1).

Do ostatecznego rozpoznania konieczne jest wykonanie biopsji mózgu, natomiast diagnozę prawdopodobną można postawić po wykluczeniu wszelkich innych przyczyn stwierdzanych deficytów neurologicznych i neuropsychologicznych (zakażeń, nowotworów, urazów głowy, chorób psychicznych, uzależnień) (4,14).

Ze względu na to, że rozpoznanie ADC jest diagnozą z wykluczenia, w różnicowaniu, zwłaszcza we wczesnym okresie choroby, należy wziąć pod uwagę wiele przyczyn zaburzeń funkcji poznawczych, które niekoniecznie muszą być bezpośrednio powiązane z zakażeniem HIV i towarzyszącymi mu schorzeniami. Różnego stopnia deficyty poznawcze stwierdza się u 30-55% osób zakażonych HIV, zwłaszcza z pełnoobjawowym AIDS (14). Rozważania co do przyczyny zaburzeń funkcji poznawczych powinny uwzględniać stadium zakażenia HIV. We wczesnym okresie przyczyna jest najczęściej niezwiązana bezpośrednio z HIV, raczej są to zaburzenia psychiczne lub efekt uzależnienia. Przy liczbie komórek CD4⁺ poniżej 200, a szczególnie poniżej 100/mm³ należy podejrzewać zakażenia oportunistyczne lub procesy nowotworowe, zwłaszcza gdy początek choroby jest ostry lub podosty. Także obecność ogniskowych objawów neurologicznych raczej nie wskazuje na demencję jako przyczynę zaburzeń poznawczych. Poza infekcjami oportunistycznymi i zmianami nowotworowymi zaburzenia funkcji poznawczych bywają wywołane przez zaburzenia metaboliczne, także te związane ze stosowanymi lekami, uzależnienia, choroby psychiczne, zmiany w naczyniach mózgowych (zwłaszcza przy stosowaniu inhibitorów proteazy) (1).

Dotychczasowe badania potwierdzają, że częstość występowania ADC znacznie się zmniejszyła po wprowadzeniu HAART do leczenia zakażenia HIV (6). Nie wiadomo jednak, czy jest to wynik rzeczywistego wpływu HAART na zmniejszenie neurodegeneracyjnego wpływu HIV, czy też jedynie opóźnienie rozwoju zaburzeń. Bezpośredni wpływ leków antyretrowirusowych na rezerwuar HIV w ośrodkowym mózgu jedynie w niewielkim stopniu. Prawdopodobne jest, że odsetek przypadków ADC w stosunku do innych zmian w ośrodkowym mózgu może się w przyszłości zwiększać przy skutecznej prewencji zakażeń oportunistycznych i wydłużeniu czasu przeżycia osób zakażonych HIV (5,15).

Zmiany ogniskowe

Przyczynami zmian ogniskowych są: toksoplazmoza, pierwotny chłoniak mózgu, postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia (PML – *progressive multifocal leukoencephalopathy*), gruźliczak, neurosyfilis, kryptokokoza, aspergilloza, nokardioza, zapalenie mózgu o etiologii VZV, HSV, zaburzenia naczyniowe (6). We wstępnej diagnostyce różnicowej zazwyczaj bierze się pod uwagę najczęstsze przyczyny, czyli toksoplazmozę, chłoniaka i PML. Ważną wskazówką diagnostyczną jest charakter

objawów początkowych i ich dalszego przebiegu. Nagły początek sugeruje naczyniowy charakter zaburzeń. Pozostałe zaburzenia rozwijają się wolniej, przy czym najszybciej toksoplazmoza – pełny obraz kliniczny obserwuje się w ciągu kilku dni od wystąpienia pierwszych objawów, PML postępuje wolniej – czas ten szacuje się w tygodniach, natomiast pierwotny chłoniak mózgu ma czas rozwoju objawów pośrednio długi (6).

Jednym z najczęstszych zakażeń oportunistycznych mózgu jest toksoplazmoza; notuje się ją w około 10% przypadków AIDS. Zazwyczaj jest to reaktywacja zakażenia latentnego, a w surowicy obecne są przeciwciała IgG w różnym mianie, nie pozwala to jednak często na stwierdzenie, czy jest to zakażenie aktywne (7,16). Toksoplazmoza daje zarówno objawy ogniskowe, jak i uogólnioną encefalopatię ze splątaniem i przymgleniem świadomości (6), a niekiedy piorunujące zapalenie mózgu. Zmiany w ośrodku często współistnieją z ogniskami chorobowymi o innej lokalizacji, najczęściej ocznej i płucnej. W większości przypadków toksoplazmozę stwierdza się przy głębokim upośledzeniu odporności. Rozpoznanie stawia się na podstawie charakterystycznego wyglądu zmian w badaniach neuroobrazowych. Zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym są bardzo niecharakterystyczne, a jedyne badanie pozwalające na definitywne ustalenie czynnika etiologicznego, jakim jest biopsja mózgu, jest obarczone dużym ryzykiem i nie zawsze możliwe do wykonania (16).

Czynnikiem etiologicznym PML jest wirus JC, atakujący komórki oligodendrogleju. Jego materiał genetyczny można wykryć w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych z PML. Schorzenie to dotyczy ok. 3% chorych na AIDS. W badaniu pośmiertnym mózgu stwierdza się duże ogniska demielinizacji bez stanu zapalnego, obejmujące wyłącznie istotę białą półkul mózgowych, mózdzku oraz pnia mózgu. W przebiegu PML obserwuje się najczęściej same deficyty ogniskowe, zwłaszcza na początku choroby (6,7). Ostatecznym potwierdzeniem rozpoznania może być jedynie biopsja mózgu, ale wykazanie w badaniu rezonansu magnetycznego zmian ogniskowych w istocie białej, bez wzmocnienia kontrastu, nie wykazujących efektu masy, w połączeniu z całością obrazu klinicznego, jest zazwyczaj wystarczające do rozpoznania. Nie ma specyficznego leczenia. Prowadzone badania wskazują, że skuteczna HAART dzięki znacznemu obniżeniu wirēmii i wzrostowi liczby limfocytów CD4⁺ przyczynia się w wielu przypadkach do poprawy stanu klinicznego i obrazu radiologicznego ośrodku chorych na PML. Niekiedy obserwuje się także spontaniczne remisje. Znajduje to odzwierciedlenie w wydłużeniu czasu przeżycia. U części pacjentów oprócz złagodzenia objawów klinicznych i zmian w badaniach obrazowych stwierdza się też brak materiału genetycznego wirusa JC w badaniu PCR płynu mózgowo-rdzeniowego, co przypisać należy poprawie stanu immunologicznego organizmu. Pomimo tych korzystnych zmian w przebiegu choroby, rokowanie jest wciąż niepomyślne (6,17,18).

Ośrodek jest najczęstszą lokalizacją chłoniaka u chorych na AIDS. Histologicznie jest to zazwyczaj chłoniak z komórek B, przynajmniej w części przypadków ma bezpośredni związek etiopatogenetyczny z zakażeniem EBV (19). Pierwotny chłoniak mózgu (PCNSL – *primary central nervous system lymphoma*) występuje w 9-14% przypadków AIDS, prawie zawsze w stanie głębokiej immunosupresji (liczba limfocytów CD4⁺ poniżej 50 kom/mm³) (20). Charakterystyczne dla tego nowotworu jest to, że w badaniach obrazowych widoczne są jedna lub dwie zmiany, natomiast w badaniu sekcyjnym wykrywa się wiele ognisk nowotworowych w mózgu. Zlokalizowane są one zazwyczaj głęboko w tkance mózgowej, ku przodowi od komór bocznych i szerzą się w sposób charakterystyczny pod wyściółką komór. Zajmują częściej istotę białą niż szarą, mogą obejmować też ciało modzelowate, jądra podkorowe i wzgórze (7). Wywołuje postępujące neurologiczne objawy ubytkowe. Objawia się podobnie do toksoplazmozy, ale rozwój choroby jest powolniejszy. Może także objawiać się uogólnio-

nymi zaburzeniami psychiki, kiedy wywołuje znaczący efekt masy lub ognisko nowotworowe zlokalizowane jest głęboko w okolicy czołowej lub okołokomorowej (6).

Rokowanie jest niekorzystne pomimo agresywnych schematów leczenia obejmujących radioterapię i chemioterapię. Podstawowym i najważniejszym elementem leczenia chłoniaka, podobnie jak innych chorób związanych z zakażeniem HIV jest wielolekowa terapia antyretrowirusowa, która wpływając na poprawę stanu układu immunologicznego, umożliwia skuteczniejszą kontrolę nad proliferacją komórek nowotworowych (20,21).

Rzadszymi przyczynami zmian ogniskowych w oun są zakażenia VZV, HSV-1 i HSV-2. VZV może występować w trzech formach: jako zmiany wieloogniskowe w istocie białej, przypominające PML, zapalenie naczyń mózgowych, które najczęściej jest powikłaniem półpaśca ocznego i wywołuje porażenie połowicze po przeciwległej stronie, mielopatia ze składową naczyniową i zajęciem tkanki nerwowej. Zmiany w oun mogą być powikłaniem półpaśca skórnoego lub pojawić się przy nieobecności zmian na skórze (6).

Kryptokokoma jest najczęściej powikłaniem kryptokokowego zapalenia opon mózgowych, występuje rzadko (6,13)

Bardzo rzadko w oun lokalizuje się mięsak Kaposiego. Charakteryzuje się szybkim rozwojem objawów ogniskowych. Badania obrazowe uwidaczniają liczne drobne ogniska z efektem masy (7).

Różnicowanie zmian ogniskowych

Podstawowym i niezbędnym badaniem w diagnostyce zmian ogniskowych w oun jest rezonans magnetyczny, czulszy i dokładniejszy niż tomografia komputerowa. Toksoplazmoza i chłoniak wywołują zmiany otoczone lokalnym obrzękiem i efekt masy oraz zmienne wzmocnienie obrazu, natomiast PML nie wykazuje efektu masy. Zmiany mnogie, zajmujące korę i jądra podkorowe, z efektem masy i miejscowym obrzękiem przemawiają za rozpoznaniem toksoplazmozy. Ropnie toksoplazmowe wykazują w obrazie MRI charakterystyczne obrączkowate wzmocnienie sygnału, ale zdarzają się też ogniska hypodensyjne o jednorodnym wysyceniu (6).

W diagnostyce różnicowej zmian ogniskowych należy uwzględnić także badania serologiczne i genetyczne oraz indywidualne uwarunkowania epidemiologiczne. Jak już wspomniano powyżej, w przypadku toksoplazmozy, jako reaktywacji infekcji nabytej w przeszłości, z reguły stwierdza się przeciwciała w klasie IgG w różnym mianie. Materiał genetyczny wirusa JC w pmr można stwierdzić metodą PCR. Metoda ta jest czuła w 85%. Obiecujące są wstępne wyniki badań nad przydatnością metody PCR w wykrywaniu materiału genetycznego EBV w pmr przy podejrzeniu PCNSL (6).

Z uwagi na trudności w diagnostyce różnicowej często stosuje się leczenie empiryczne na podstawie rozpoznania najbardziej prawdopodobnego. U pacjentów leczonych empirycznie z powodu toksoplazmozy należy unikać podawania kortykosteroidów, ze względu na to, że PCNSL może dobrze reagować na kortykosteroidy i wówczas trudno stwierdzić *ex iuvantibus*, co było przyczyną zmian w oun – toksoplazmoza czy chłoniak. Krótkotrwałe podawanie kortykosteroidów jest uzasadnione i konieczne w przypadkach narastającego efektu masy, zagrażającego wgłobieniu (6).

Diagnostyka zaburzeń oun powinna zawsze obejmować badania obrazowe, przy czym najbardziej zalecany jest rezonans magnetyczny z użyciem kontrastu gadolinowego, a także wykonanie nakłucia łądźwiowego, jeśli nie ma do niego przeciwwskazań. Przy podejrzeniu zakażeń oportunistycznych należy rozpocząć terapię empiryczną na podstawie całości obrazu klinicznego. W przypadku braku odpowiedzi na terapię i pogarszania się stanu neurologicznego pacjenta wskazane może być przeprowadzenie biopsji mózgu, której zastosowanie jest jednak bardzo ograniczone ze względu na dużą inwazyjność (7). Badanie to nie zawsze jest też rozstrzygają-

ce, gdyż pobrany biopiat może być zbyt mały do oceny, a materiał nie zawsze pochodzi z miejsca, w którym znajdują się zmiany patologiczne (16).

Choroby naczyń mózgowych

Zakażenie HIV zwiększa ryzyko udaru mózgu; w 8-34% przypadków w badaniach sekcyjnych mózgu stwierdza się zmiany patologiczne w naczyniach. Przyczyną może być zakrzep lub materiał zatorowy z serca, oba pochodzenia infekcyjnego. Niekiedy stwierdza się waskulopatie wywołane przez *T. pallidum*, *M. tuberculosis*, CMV, VZV, *C. albicans*, *A. fumigatus*, HIV-1. Innymi przyczynami zmian w oun pochodzenia naczyniowego są zaburzenia hematologiczne, prowadzące do nadkrzepliwości. Zaburzenia krzepnięcia wywołane trombocytopenią, mogą być przyczyną udarów krwotocznych (1).

W erze HAART, przy powszechnym stosowaniu zwłaszcza inhibitorów proteazy, nie należy zapominać o zaburzeniach metabolicznych wywoływanych przez te leki, mogących doprowadzać do przyśpieszonego rozwoju miażdżycy. Zmiany miażdżycowe mogą dotyczyć oczywiście między innymi naczyń mózgowych i prowadzić do występowania typowych objawów niedokrwienia oun.

Niezmiernie ważnym zagadnieniem w rozważaniach nad zakażeniem oun przez HIV są możliwości kontroli replikacji wirusa, a przez to ograniczanie jego bezpośredniego wpływu neurotoksycznego, a także niszczenie jego rezerwuaru w oun. Kontrolę tę można sprawować poprzez prowadzenie skutecznej terapii antyretrowirusowej. Niestety, ze względu na istnienie unikalnych funkcjonalnych barier: krew-mózg oraz krew-płyn mózgowo-rdzeniowy, stężenie leków antyretrowirusowych w oun jest znacznie niższe niż w innych farmakokinetycznych przedziałach ustroju. Penetracja leków do oun zależna jest od wielkości cząsteczki, rozpuszczalności w tłuszczach, stopnia wiązania z białkami. Dotychczasowe badania nad farmakokinetyką leków antyretrowirusowych wskazują, że największy stopień penetracji do oun wykazują azydotyminy i stawudyna wśród analogów nukleozydowych, spośród nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy newirapina i abakawir, a z inhibitorów proteazy indinawir. Mniejsze stężenia w pmr osiągają efawirenz, didanozyna, lamiwudyna i amprenawir (9,22).

Podsumowanie

Jak dowiodły dotąd przeprowadzone badania nad powiązaniem zakażenia HIV z czynnością i patologią ośrodkowego układu nerwowego, HIV i wywoływany przez tego wirusa deficyt odporności jest przyczyną poważnych zaburzeń oun. Ich czynniki sprawcze są wielorakie, nie zawsze, na obecnym poziomie wiedzy, możliwe do ostatecznego zdiagnozowania. Mogą one zajmować wszystkie struktury mózgowia i wywoływać wiele zespołów objawów klinicznych, począwszy już od pierwszego stadium zakażenia. Mechanizm wnikania wirusa do ośrodkowego układu nerwowego oraz wywoływania przez niego zmian neurodegeneracyjnych pozostaje wciąż niewyjaśniony do końca i postuluje się udział w tym procesie wielu różnych czynników. Wiadomo, że oun odgrywa ważną rolę w historii naturalnej infekcji HIV jako latentny rezerwuuar wirusa, w dużym stopniu niezależny od ogólnoustrojowych mechanizmów kontroli namnażania się HIV, jak również trudno dostępny dla leków antyretrowirusowych. Wraz z progresją upośledzenia odporności oun staje się celem ataku wielu drobnoustrojów chorobotwórczych i miejscem rozwoju innych patologii związanych z zakażeniem HIV.

A. Gładysz, A. Szymczak, K. Simon

NATURAL HISTORY OF THE HIV INFECTION AND CHANGES
IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM.

SUMMARY

Central nervous system (CNS) becomes infected in early days of primary HIV infection. It is concerned to be one of the most important reservoirs of HIV in the

human organism. It is also often affected by a number of conditions of different etiology, associated with HIV infection: opportunistic infections, neoplasms, disorders caused by HIV itself, adverse events of drugs, etc. These conditions appear in certain stages of HIV infection, connected with the state of the host's immunological system and degree of immunodeficiency. Unique physiological features of CNS cause that viral replication in CNS is to certain degree independent and different from systemic mechanisms of HIV infection. We overview the natural history of CNS HIV infection and common disorders of CNS associated with HIV regarding the stages of infection and possible mechanisms of viral entry to CNS and its progressive damage.

Piśmiennictwo:

1. Holloway RG, Kieburz KD. Neurologic manifestations of Human Immunodeficiency Virus infection. W: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R: Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases, 5th edition, Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000: 1432-1439.
2. Brack-Werner R. Astrocytes: HIV cellular reservoirs and important participants in neuropathogenesis. *AIDS* 1999; 13: 1-22.
3. Boswell SL. Pathophysiology and natural history. W: Libman H, Witzburg RA: HIV infection. A primary care manual. 3rd edition, Boston: Little, Brown and Company; 1996: 3-17.
4. Bencherif B, Rottenberg DA. Neuroimaging in the AIDS dementia complex. *AIDS* 1998; 12: 233-244.
5. Kaul M, Garden GA, Lipton S.A. Pathways to neuronal injury and apoptosis in HIV-associated dementia. *Nature* 2001; 410: 988-994.
6. Price RW. Management of the neurologic complications of HIV-1 infection and AIDS. W: Sande AM, Volberding PA. The medical management of AIDS, 6th edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999: 217-240.
7. Venna N. Neurologic manifestations. W: Libman H, Witzburg RA. HIV infection. A primary care manual. 3rd edition, Boston: Little, Brown and Company; 1996: 241-260.
8. Juszczak J, Gładysz A. AIDS. Epidemiologia, patogeneza, klinika, leczenie, zapobieganie, poradnictwo. Wrocław: Wydawnictwo Volumed; 1992: 246-266.
9. Enting RH, Hoetelmans RMW, Lange JMA, i in. Antiretroviral drugs and the central nervous system. *AIDS* 1998; 12: 1941-1955.
10. Garcia F, Niebla G, Romeu J, i in. Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA levels in asymptomatic patients with early stage chronic HIV-1 infection: support for the hypothesis of local virus replication. *AIDS* 1999; 13: 1491-1496.
11. Cinque P, Vago L, Ceresa D i in. Cerebrospinal fluid HIV-1 RNA levels: correlation with HIV encephalitis. *AIDS* 1998; 12: 389-394.
12. Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 41 (RR-17); 1992: 1-15.
13. Powderly WG. Cryptococcal meningitis and AIDS. *Clin Inf Dis* 1993; 17: 837-842
14. Łojek E: Neuropsychologia osób zakażonych wirusem HIV i chorych na AIDS. Wyd. 1. Warszawa: Oficyna Wydawnicza Medyk; 2001.
15. Kusdra L, McGuire D, Pulliam L. Changes in monocyte/macrophage neurotoxicity in the era of HAART: implications for HIV-associated dementia. *AIDS* 2002; 16:31-38.
16. Subauste CS, Remington JS. AIDS-associated toxoplasmosis. W: Sande AM, Volberding PA: The medical management of AIDS, 6th edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999: 379-398.
17. Miralles P, Berenguer J, de Viedma DG, i in. Treatment of AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy with highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1998; 12: 2467-2472.

18. Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, i in. Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *AIDS* 1998; 12: 1149-1154.
19. Hamilton-Dutoit SJ, Pallesen G, Franzmann MB, i in. AIDS-related lymphoma. Histopathology, immunophenotype and association with Epstein-Barr Virus as demonstrated by *in situ* nucleic acid hybridization. *Am J Pathol* 1991; 138:149-163.
20. Simon K. Cancer associated with AIDS. W: International Intensive Course in Oncology Erasmus'99. Recent advances in the knowledge of cancer. Wrocław: Akademia Medyczna; 1999: 201-210.
21. Hoffmann C, Tabrizian S, Wolf E, i in. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS* 2001; 15:2119-2127.
22. Bartlett JG, Gallant JE. Medical management of HIV infection. 2001-2002 edition. Baltimore: Johns Hopkins University; 2001: 138.

adres autora: prof. dr hab. n. med. Andrzej Gładysz, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM we Wrocławiu, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław

Lidia B. Brydak

NEUROLOGICZNE POWIKŁANIA ZAKAŻEŃ WYWOŁANYCH PRZEZ WIRUS GRYPY

Krajowy Ośrodek ds. Grypy

Samodzielna Pracownia ds. Grypy, Państwowy Zakład Higieny

Kierownik: prof. dr hab. L.B. Brydak

Celem pracy była prezentacja neurologicznych powikłań infekcji grypowej. Infekcje powodowane przez wirus grypy mogą być bardzo poważne, a nawet mogą prowadzić do śmierci na skutek powikłań poinfekcyjnych. Najczęściej występującymi powikłaniami są: zapalenia płuc, oskrzeli, oskrzeli-ków, mięśnia serca, ucha środkowego. Inną grupą są powikłania neurologiczne. Podstawowym sposobem zapobiegania grypie są szczepienia.

Na podstawie biologicznych, biochemicznych i strukturalnych podobieństw grypa zaklasyfikowana jest do 3 typów A, B i C i zaliczana jest do rodziny Ortomyksovirusów. Poszczególne typy wirusa grypy różnią się jednak znacznie między sobą pod względem mechanizmów epidemiologicznych i ewolucyjnych. I tak np. wirusy typu A występują w 15 podtypach antygenowych hemaglutynin (H1-H15) i 9 podtypach antygenowych neuraminidazy (N1-N9) wśród dzikich ptaków, głównie ptactwa wodnego (1). U ludzi występuje kilka z nich (H1-H3, N1, N2). Na podstawie licznych badań sugeruje się, iż to właśnie ten typ wirusa grypy uczestniczy w genetycznej reasortacji genów wirusów ludzkich i ptasich, w wyniku której pojawiają się nowe szczepy pandemiczne, powodujące tragiczne w skutkach zachorowania i zgonny (2,3). Sama tylko pandemia 1918 roku zwana „hiszpanką”, której sprawcą był wirus grypy typu A/H1N1/ spowodowała około 50 mln zgonów. W XX wieku oprócz „hiszpanki” miały miejsce jeszcze inne pandemie. I tak w 1957 r. pandemia zwana „azjatycką” wywołana przez wirus A/H2N2/, czy w 1968 r. „Hong Kong” wywołana przez wirus A/H3N2/ (4,5). W sumie razem nie były one tak tragiczne w skutkach jak pandemia w 1918 roku. Uzmysłowiły one jednak światu konsekwencje zakażeń spowodowanych przez wirus grypy (6).

Zakażenia wywołane przez wirus grypy powodują liczne powikłania pogrypowe, które niejednokrotnie kończą się zgonem.

Rozpoznanie grypy wyłącznie w oparciu o objawy kliniczne może być niejednokrotnie mylące, zwłaszcza wtedy gdy nie ma szczytu wzrostu zachorowań, który występuje podczas epidemii. Z tego względu, zwłaszcza obecnie kiedy mamy możliwość użycia szybkich testów diagnostycznych, powinniśmy z nich korzystać (4,5).

Nie ma kongresu międzynarodowego, zwłaszcza obecnie, na którym nie byłoby podkreślane znaczenie diagnostyki wirusologicznej infekcji układu oddechowego (6).

Postawienie wczesnej, prawidłowej i pełnej diagnozy w kierunku grypy ma znaczenie dla: uniknięcia antybiotykoterapii bez wskazań, podjęcia właściwego leczenia, a w konsekwencji skrócenia pobytu w szpitalu, dla podjęcia stosownych środków terapeutycznych w celu zapobieżenia szerzenia się zakażenia, a tym samym zmniejszenia leczenia powikłań, obalenia mitów związanych ze szczepieniami, prowadzących do ich unikania, właściwego użycia dostępnych już obecnie nowych inhibitorów neuraminidazy wirusa grypy takich jak zanamiwir (Relenza) czy oseltamiwir (Tamiflu) i jednocześnie zapobieżenia powstawaniu szczepów opornych na te inhibitory (7).

Od lat dysponujemy szybkimi testami diagnostycznymi, lecz bardzo rzadko włączamy je do naszej praktyki medycznej (5,8).

Przedstawione w tabeli I podstawowe objawy kliniczne i metody diagnostyczne rutynowo stosowane przy zakażeniach wirusowych jednoznacznie potwierdzają, iż niejednokrotnie trudno jest prawidłowo postawić diagnozę (9,10).

Tabela I

Podstawowe objawy kliniczne i metody diagnostyczne rutynowo stosowane w zakażeniach wirusami oddechowymi.

WIRUS	RODZINA	PODSTAWOWE OBJAWY KLINICZNE	METODY DIAGNOSTYCZNE
*grypa typ A, B, C	Orthomyxoviridae	dreszcze, gorączka, ból mięśni i głowy, zapalenie gardła, krtani, migdałków, katar, zapalenie spojówek	izolacja wirusa na zarodkach kurzych lub hodowli komórkowej, wykrywanie antygenu testem IF, ELISA, metody serologiczne OZHA, OWD, SRH, ELISA
*parainfluenza typ 1,2,3,4	Paramyxoviridae	gorączka, kaszel, chrypka (gł. typ 1, 2, 3), zapalenie oskrzeli i płuc (gł. typ 3), zapalenie górnych dróg oddechowych (gł. typ 4)	izolacja w linii ciągłej komórek ludzkich np. HeLa - efekt cytopatyczny po 2-10 dniach, wykrywanie antygenu testem IF, ELISA, metody serologiczne OWD, ELISA, OZHA,
*RSV	Paramyxoviridae	gorączka, zapalenie oskrzeli, płuc, zapalenie górnych dróg oddechowych	izolacja w linii ciągłej komórek ludzkich np. HeLa - efekt cytopatyczny po 2-10 dniach, wykrywanie antygenu testem IF, ELISA,
adenowirusy	Adenoviridae	dreszcze, osłabienie, podwyższona temperatura, katar, suchy kaszel, zapalenie węzłów chłonnych szyjnych	izolacja wirusa w komórkach HeLa lub Hep-2 zwykle wykrywanie antygenu testem IF

Diagnostyka laboratoryjna grypy oparta jest na potwierdzeniu obecności antygeny wirusa lub wykryciu przyrostu poziomu przeciwciał. Wirusa grypy można wyizolować z materiału pobranego od pacjenta w postaci wymazu z nosa, wymazu z nosogardzieli, popłuczyn z gardła, aspiratu odessanego z nosowej części gardła, popłuczyn oskrzelowych, bądź płynu mózgowo-rdzeniowego (4,9).

- Podstawowe, szybkie diagnostyczne testy immunofluorescencyjne (IF) dla tzw. zespołu oddechowego pozwalają na pełne badanie 7 wirusów (wynik otrzymujemy w ciągu paru godzin): wirusa grypy typu A i B, parainfluenzy typu 1, 2 i 3, adenowirusów, wirusa RS.
- Serologiczną diagnostykę grypy stwierdzamy na podstawie wykrywania przyrostu przeciwciał w surowicy pacjenta. Z tego względu wymaga to równoległych badań w przynajmniej dwóch próbkach surowicy chorego, pobranych w ostrym i rekonwalescencyjnym okresie choroby.

Podstawowe powikłania po zakażeniu grypą przedstawiono w tabeli II.

Tabela II. Powikłania pogrypowe.

<i>Ze strony układu oddechowego:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie płuc i oskrzeli • wtórne bakteryjne zapalenie płuc, wywołane głównie przez <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> i <i>Haemophilus influenzae</i> • zapalenie oskrzelików u niemowląt i dzieci
<i>Ze strony innych układów:</i>
<ul style="list-style-type: none"> • zapalenie ucha środkowego • zapalenie mięśnia serca i osierdzia • drgawki gorączkowe • zespół wstrząsu toksycznego • zapalenie mięśni i mioglobinuria, mogąca prowadzić do niewydolności nerek • powikłania neurologiczne, w tym zespół Guillain-Barré, poprzeczne zapalenie rdzenia, zapalenie mózgu i opon mózgowych • większa częstość występowania schizofrenii w przypadku zakażenia wewnątrzmacicznego w czasie ciąży • zakażenia meningokokowe

Brydak LB, 2001

Oprócz klasycznych powikłań pogrypowych przedstawionych powyżej w literaturze pediatrycznej mówi się także o innych komplikacjach. Częstość występowania powikłań u dzieci przedstawia tabela III.

Tabela III. Rodzaj i częstość występowania powikłań u dzieci.

- dysfunkcja receptora słuchowego, częściowa utrata słuchu, a nawet głuchota: 25%-67%
- zaostrzenie astmy
- zaostrzenie mukowiscydozy: 4% -13%
- drgawki gorączkowe: u 20% do 50% dzieci hospitalizowanych z powodu grypy
- bóle brzucha: jako przyczyna hospitalizacji dominują zaburzenia żołądkowo-jelitowe, objawiające się bólami brzucha, biegunką, wymiotami, niejednokrotnie imitują zapalenie wyrostka robaczkowego
- bóle mięśniowe dotyczące kończyn dolnych i grzbietu; zapalenie mięśni (oraz mioglobinuria z lub bez niewydolności nerek) jest rzadkim powikłaniem, w większości przypadków pojawiającym się podczas powrotu do zdrowia. Zapalenie mięśni jest spowodowane zakażeniem wirusem grypy przede wszystkim typu B; zwykle pojawiają się bóle kończyn dolnych i uczucie tkliwości przy ucisku mięśni, które utrzymują się od 1 do 5 dni.
- zespół Reye'a: prawdopodobnie z powodu zmniejszenia częstości stosowania salicylanów u dzieci obserwuje się ostatnio w USA i Anglii tendencję wskazującą na spadek przypadków zależności infekcji grypowej a pojawianiem się syndromu Reye'a.

Brydak LB, 2001

Jak już wspomniano wcześniej grypa może wywołać zaburzenia w układzie oddechowym, sercowo-naczyniowym, neurologiczne, psychiatryczne i inne schorzenia systemowe (11,12). W polskim piśmiennictwie medycznym mało uwagi poświęca się komplikacjom neurologicznym jakie pojawiają się po zakażeniu wirusem grypy.

W tabeli IV przedstawiono powikłania neurologiczne po infekcji grypowej.

Tabela IV. Powikłania neurologiczne.

Zaburzenia neurologiczne

- otępienie, zaburzenia padaczkowe, choroby naczyniowe mózgu.
- u pacjentów tych obserwuje się trudności z wydzielaniem w nosogardzieli i zaburzenia nerwowo-mięśniowe, stanowiące czynnik ryzyka w zachorowaniu na zapalenie płuc.

Powikłania ośrodkowego układu nerwowego

- drgawki gorączkowe,
- toksyczna encefalopatia, zapalenie mózgu
- poinfekcyjne zapalenie mózgu i opon mózgowych
- wzrost przypadków choroby Parkinsona
- zespół Reye'a.

Schorzenia naczyniowe mózgu

- podpajęczynówkowe wylewy.

Śpiączkowe zapalenie mózgu

- śpiączkowe zapalenie mózgu.

Powikłania psychiatryczne

- ostre psychozy, niektóre ze słuchowymi lub wzrokowymi halucynacjami, schizofrenia.

Brydak LB, 2002

Powikłania neurologiczne mogą przybierać wiele postaci, począwszy od encefalopatii poprzez zaburzenia neurologiczne, schorzenia naczyń mózgowych, śpiączkowe zapalenie mózgu, hemibalizm czy powikłania psychiatryczne oraz prowadzić do zgonu pacjenta (9, 10, 11). Dane zebrane w okresie pandemii w latach 1957-1958 sugerują, że powikłania związane z ośrodkowym układem nerwowym (z wyjątkiem drgawek gorączkowych) są dość częste i mogą występować w postaci toksycznej encefalopatii, wirusowego zapalenia mózgu, wtórnego bakteryjnego zapalenia opon mózgowych i przypadków psychiatrycznych. Zaburzenia neurologiczne takie jak: otępienie, zaburzenia padaczkowe, choroby naczyniowe mózgu, trudności z wydzielaniem w nosogardzieli i zaburzenia nerwowo-mięśniowe stanowią czynnik ryzyka w zachorowaniu na zapalenia płuc. Natomiast ryzyko zachorowania na grypę w przewlekłych zaburzeniach ośrodkowego układu nerwowego (OUN) nie jest zbyt przekonujące. Jednakże liczba zgonów z powodu zapalenia płuc i grypy wśród ludzi z chorobą Parkinsona jest trzy do czterech razy większa niż w ogólnej populacji, z powodu ich ograniczonego poruszania się, szczególnie w zaawansowanych stanach. Podczas epidemii 1989-1990 przewlekłe zaburzenia neurologiczne okazały się czynnikiem ryzyka jako przyczyna zgonów z powodu grypy, ale nie zwiększały hospitalizacji. Obecnie istnieje coraz więcej danych stwierdzających, że zarówno po pandemii z 1918 roku spowodowanej przez wirus podtypu A/H1N1/, pandemii „azjatyckiej” z 1957-1958 r. wywołanej przez podtyp A/H2N2/, czy pandemii A/H3N2/ z 1968 roku obserwowano powikłania neurologiczne typu śpiączkowego zapalenia mózgu, encefalopatii, czy encefalitów (13, 14). W konsekwencji tych powikłań rejestrowano wzrost liczby chorych z powodu choroby Parkinsona. Powikłania neurologiczne nie są częste, wyłączając drgawki gorączkowe u dzieci. U pacjentów z neurologicznymi powikłaniami związanymi z grypą A/H1N1/, A/H3N2/ i grypą B drgawki są najczęstszą komplikacją ze strony OUN (14, 15). Występują one u około jednej piątej dzieci hospitalizowanych z powodu grypy. Podwyższona temperatura ciała, niedotlenienie krwi i zaburzenia pH, które towarzyszą grypie mogą być odpowiedzialne za toksyczną encefalopatię u niektórych pacjentów. U innych pacjentów może wystąpić wirusowe zapalenie mózgu, immunologicznie stymulowana parainfekcja mózgu, czyli poinfekcyjne zapalenie mózgu i opon mózgowych lub zespół Reye'a (13). W 1995 roku epidemia grypy w Japonii była wyjątkowo neurowirulentna i w wielu przypadkach grypa kończyła się śmiercią. Wzrost zachorowań na infekcje wywołane meningokokami po wybuchu epidemii grypy w latach 1989-1990 w Anglii spowodował podjęcie prac naukowo-badawczych. W grupie pacjentów ze schorzeniami meningokokowymi było czterokrotnie więcej zakażonych grypą A niż w grupie kontrolnej. Jednakże proporcja schorzeń meningokokowych przypadkowo związanych z grypą jest mała. Schorzenia naczyniowe mózgu mogą być również konsekwencją przebytego zakażenia wirusem grypy. I tak np. możliwość przypadkowego powiązania grypy i wylewów podpajęczynówkowych sugerowały obserwacje w 1978 roku. Stwierdzono bowiem czterokrotny wzrost przeciwciał przeciw wirusowi grypy A u pacjentów z podpajęczynówkowym wylewem w porównaniu do kontrolnej grupy neurologicznej odpowiadającej wiekiem i płcią grupie badanej. Ogólnoświatowa pandemia śpiączkowego zapalenia mózgu, po którym obserwowano wzrost przypadków choroby Parkinsona, była wiązana z pandemią grypy w latach 1918 – 1920. Stwierdzano również wzrost encefalopatii lub zapalenia mózgu po krążeniu wirusów A/H2N2/ i A/H3N2/ po 1957 roku (9, 10).

Jak donoszą badania japońskie w ostatnich latach w Japonii rejestruje się wzrost encefalopatii i zapalenia mózgu po zakażeniu podtypem A/H3N2/ (15). Izolowali oni wirus grypy A/H3N2/ nie tylko z wymazu z gardła lecz również z płynu mózgowo-rdzeniowego pacjentów. Uzyskane wyniki sugerują, iż komplikacje neurologiczne powstały wyniku zakażeń spowodowanych przez wirus grypy A/H3N2/. Badania Sugaya i Miura potwierdzają również zgony dzieci poniżej 10 roku życia w wyniku

neurologicznych komplikacji po zakażeniu wirusem grypy (16). Ostatnio, w 1999 roku, japońscy badacze izolowali z płynu mózgowo-rdzeniowego 6-letniej dziewczynki również wirus grypy typu B, co potwierdziły badania przeprowadzone przy pomocy technik biologii molekularnej (17). Zapalenie mózgu lub encefalopatia powstająca w wyniku zakażenia wirusem grypy jest poważną chorobą występującą częściej u dzieci i charakteryzuje się wysoką temperaturą, drgawkami, jak również wymiotami oraz biegunką. Śmiertelność w przypadku encefalopatii lub zapalenia mózgu jest wysoka, a ponadto w wielu przypadkach mają miejsce następstwa zmian neurologicznych (16). Bardzo często w surowicach tych pacjentów rejestrowany jest wysoki poziom aminotransferaz i glukozy. W wielu przypadkach liczba komórek w pobranym do badań płynie mózgowo-rdzeniowym nie odbiega od poziomu obserwowanego u osób zdrowych. Wyniki badań tomografii komputerowej mózgu mogą tu być zróżnicowane i tak możemy obserwować prawidłowe obrazy mózgu aż do obrzęku mózgu. Z tego względu, o ile to możliwe, powinniśmy wykonać badanie wirusologiczne, np. izolację, IF, OZHA czy PCR. Jednym z powikłań neurologicznych po infekcji grypowej jest hemibalizm. Hemibalizm jest skrajnie rzadkim przypadkiem jaki występuje u pacjentów z ostrą encefalopatią (11) Hemibalizm- to zespół chorobowy, zwykle połowiczny, w którym ustawiczne ruchy mimowolne, głównie w kończynach, podobne do płasawicznych, odznaczają się gwałtownością i szybkością. Występuje w uszkodzeniach jądra niskowzgórzowego (Luysa). W 1999 roku japońscy badacze Yoshikawa i Oda opisali przypadek hemibalizmu u chłopczyka w wieku 2 lat i 3 miesięcy życia w następstwie zakażenia wirusem grypy podtypu A/H3N2/ (11). Dziecko to rozwijało się normalnie. Przyjęte zostało do szpitala z objawami infekcji górnych dróg oddechowych po trwającej 3-dniowej temperaturze wynoszącej 40,6°C. Izolowany z gardła wirus należał do podtypu A/H3N2/, a oznaczony poziom przeciwciał mierzony testem OZHA był wysoki (x256). Aby stwierdzić możliwość udziału innych wirusów wykonano również badania w kierunku wirusów: Herpes simplex, Human herpes virus-6, Human parvo B19, Epstein-Barr i wirus odry, które dały wyniki negatywne. Za pomocą chromatografii i spektrografu masowego przeprowadzono również skryningowe badania metaboliczne, włączając aminokwasy, jak również kwasy organiczne. Ich wyniki okazały się być prawidłowe. Ostra encefalopatia jest jedną z poważnych komplikacji neurologicznych spowodowaną zakażeniem wirusem grypy typu A (11). Może być ona sklasyfikowana na szereg podtypów, takich jak syndrom Reye'a, ostra martwiczca encefalopatia (ANE-acute necrotizing encephalopathy), ostre rozsiane zapalenie mózgu i rdzenia, syndrom encefalopatii, szok krwotoczny (13, 18). Oprócz wspomnianych powikłań neurologicznych po zakażeniu wirusem grypy opisywane są powikłania psychiatryczne np. ostre psychozy, niektóre ze słuchowymi lub wzrokowymi halucynacjami występujące od 2 do 10 dni po grypie (16).

Obecnie istnieje coraz więcej informacji na temat realnego związku pomiędzy prenatalną ekspozycją na grypę a z późniejszym rozwojem schizofrenii u dzieci, choć świat medyczny nie jest w tych opiniach do końca zgodny (20). Prowadzone w jednym z ośrodków naukowych na początku 1986r. obserwacje stwierdzały, że grupa wczesnych i późnych zgonów płodów rejestrowana wśród ciężarnych, u których serologicznie potwierdzano skutki przebytej infekcji grypowej była większa niż w grupie kontrolnej.

Na całym świecie, oprócz zaleceń jakie wydaje Komitet Doradczy ds. Szczepień (ACIP) (34), Medyczne Towarzystwa Naukowe świadome zagrożenia, jakie niesie zakażenie wirusem grypy we wszystkich grupach wiekowych, same prowadzą działalność dotyczącą profilaktyki grypowej, co ilustruje tabela V.

Tabela V. Rekomendacje dotyczące szczepień przeciw grypie.

- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)
- American Academy of Pediatrics (AAP)
- American Academy of Family Physicians US (AAFP)
- Preventive Services Task Force (USPSTF US.)
- The American College of Physicians
- The American Society of Internal Medicine
- Infectious Diseases Society of America (IDSA)
- The Canadian Task Force on the Periodic Health Examination
- American Cancer Society
- American College of Obstetrics and Gynecology
- Chief Medical Officer of the Department of Health (UK)
- European Scientific Working Group on Influenza (ESWI)

Brydak LB, 2002

Badania przeprowadzone przez Beyera, Palache i Osterhaus z Instytutu Wirusologii Erazma w Rotterdamie metodą metaanalizy wykazują, że szczepionki „split” (z rozszczepionym wirionem) i „subunit” (podjednostkowe) są immunologicznie równocenne (19).

W Polsce zarejestrowanych jest sześć inaktywowanych szczepionek przeciw grypie występujących w dwóch rodzajach, co ilustruje tabela VI.

Tabela VI. Szczepionki przeciw grypie zarejestrowane w Polsce.

Szczepionki inaktywowane z rozszczepionym wirionem
<ul style="list-style-type: none">➤ Vaxigrip (Aventis, F, atest wydany w 1992 r.)➤ Fluarix (SmithKline Beecham Biologicals, B, atest wydany w 1994 r.)➤ Begrivac (Chiron Behring, D, atest wydany w 1997 r.)
Szczepionki podjednostkowe, zawierające izolowane antygeny powierzchniowe: hemaglutyninę i neuraminidazę
<ul style="list-style-type: none">➤ Influvac (Solvay Biologicals, NL, atest wydany w 1995 r.)➤ Fluvirin (Evans Medical, GB, atest wydany w 1998 r.)➤ Isiflu Zonale (Istituto Sierovaccinogeno Italiano, atest wydany w 1999 r.)

Zalecenia Komitetu Doradczego ds. Szczepień (ACIP), WHO z 2000 roku wprowadzają zmiany w porównaniu z zaleceniami z 1999 roku, które dotyczą (20):

- obniżenia wieku osób dorosłych, którym zaleca się powszechne szczepienie z 65 do 50 lat,
- dodatkowych informacji przemawiających za zakwalifikowaniem w przyszłości dzieci w wieku <5 lat do docelowej grupy szczepień przeciwko grypie,
- zasad stosowania nowej generacji inhibitorów neuraminidazy wirusów grypy A i B, tj. zanamiwiru i oseltamiwiru,
- dodatkowych działań zmierzających do zwiększenia odsetka osób zaszczepionych przeciwko grypie wśród personelu placówek ochrony zdrowia.

Rekomendacje ACIP do szczepień przeciwko grypie obejmują wskazania kliniczne i epidemiologiczne, co ilustruje tabela VII (21).

Tabela VII. Zalecenia Komitetu Doradczego ds. Szczepień (ACIP) WHO, 2001. Docelowe grupy szczepień

Wskazania kliniczne wystąpienia powikłań grypy:

Grupa dużego ryzyka

- osoby w wieku 50 lat i więcej;
- pensjonariusze domów spokojnej starości oraz innych ośrodków opieki zdrowotnej, w których przebywają przewlekle chorzy (bez względu na wiek);
- dorośli i dzieci chorzy na przewlekle choroby układu sercowo-naczyniowego lub oddechowego, w tym na astmę;
- dorośli i dzieci, którzy w minionym roku podlegali regularnym kontrolom lekarskim i często przebywali w szpitalu z powodu chorób metabolicznych (w tym cukrzycy), niewydolności nerek, hemoglobinopatii lub niedoborów odporności (w tym spowodowanych leczeniem immunosupresyjnym);
- dzieci i młodzież (od 6 miesiąca życia do 18 lat), leczone przewlekle aspiryną, co zwiększa u nich ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a w razie zachorowania na grypę;
- kobiety, które w czasie najbliższego sezonu epidemicznego grypy będą w II lub III trymestrze ciąży.

Wskazania epidemiologiczne:

Osoby mogące stanowić źródło zakażenia dla osób z grupy wysokiego ryzyka. Chorzy na grypę, jak również osoby z bezobjawowo przebiegającym zakażeniem mogą stanowić źródło zakażenia osób z grupy wysokiego ryzyka. Skuteczność działań zmierzających do zapobiegania zachorowaniom na grypę i zgonom z tego powodu w grupie wysokiego ryzyka wzrośnie jeśli zmniejszy się zachorowalność wśród opiekujących się takimi osobami. W tym celu zaleca się także szczepienie:

- lekarzy, pielęgniarek i pozostałego personelu szpitali i ośrodków leczenia otwartego (w tym personelu pogotowia ratunkowego);
- pracowników domów spokojnej starości oraz ośrodków przewlekłej opieki medycznej, którzy kontaktują się z pensjonariuszami lub chorymi;
- pracowników ośrodków dla osób w podeszłym wieku wymagających stałej pomocy w codziennych czynnościach oraz innych instytucji dla osób z grupy wysokiego ryzyka;
- osób zapewniających opiekę domową pacjentom z grup wysokiego ryzyka;
- współlokatorów (w tym także dzieci) osób z grupy wysokiego ryzyka.

Szczepienie przeciw grypie

Jak już wspomniano wcześniej zarówno Komitet Doradczy ds. Szczepień oraz 11 prestiżowych Towarzystw Naukowych rekomenduje szczepienia przeciw grypie dla dzieci, zwłaszcza tych z grup podwyższonego ryzyka. Od lat dyskutowana jest na forum międzynarodowym sprawa powszechnego programu szczepień dzieci (20). Szczepienie małych dzieci przeciw grypie po pierwsze ochrania je przed infekcją spowodowaną wirusem grypy, a po drugie redukuje transmisję wirusa członkom rodziny, przedszkola, szkoły i społeczności, w której żyją. Wiele badań potwierdza, iż niemowlęta i małe dzieci są szczególnie efektywne w rozprzestrzenianiu wirusa (22). Obecnie ACIP mając na uwadze szereg danych klinicznych i ekonomicznych, np. skutki zapalenia ucha środkowego, twierdzi iż istnieje wiele danych, które przemawiają za zakwalifikowaniem w przyszłości do szczepień obowiązkowych dzieci w wieku poniżej 5 roku życia (20).

Badania przeprowadzone w USA przez Monto i wsp. w sezonie epidemicznym 1968/69 wykazały, że zaszczepienie 85% dzieci w wieku szkolnym w jednym z miast w USA w stanie Michigan zmniejszyło o jedną trzecią zachorowania osób dorosłych w sąsiadującej populacji (24). Szczepienie dzieci przeciwko grypie w wieku szkolnym zapewnia ochronę im samym i redukuje liczbę zgonów wśród starszej populacji, jak również i pacjentów z grup podwyższonego ryzyka (24, 25).

Uwzględniając ogólnoswiatowe wysiłki Światowej Organizacji Zdrowia służące do optymalizacji szansy uzyskania każdego roku odpowiedniej antygenowej zgodności między szczepionką a epidemicznymi szczepami grypy, jak również dostępne naukowe dane dotyczące inaktywowanych szczepionek przeciwko grypie, powinno się zapewnić pacjentom grup wysokiego ryzyka coroczną immunizację przeciwko tej chorobie. Najnowsze badania opublikowane w 2001 roku przeprowadzone przez grupę badaczy amerykańsko-japońsko-francuskich jeszcze raz udowodniły, iż szczepienie dzieci przeciwko grypie w wieku szkolnym zapewnia ochronę im samym i redukuje liczbę zgonów wśród starszej populacji, jak również i pacjentów z grup podwyższonego ryzyka (25).

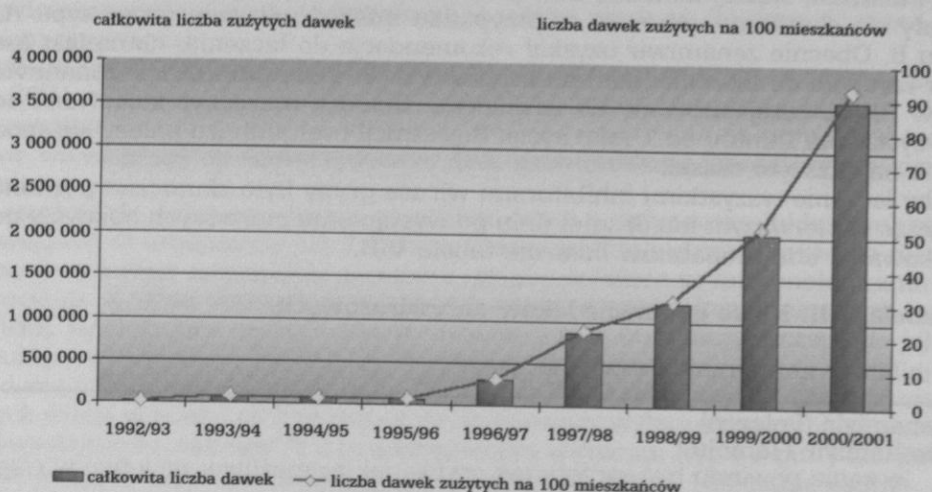
Większość związanych z grypą przypadków powikłań zdrowotnych, czy nawet zgonów, dotyczy ludzi w starszym wieku i to bez względu na ich stan zdrowia. Dlatego zaleca się, by osoby te poddawały się corocznym szczepieniom ochronnym przeciwko grypie (26). Krajowy Ośrodek ds. Grypy w Polsce prowadzi wraz z klinicystami badania oceny odpowiedzi humoralnej na szczepienia przeciw grypie dzieci należących do grup podwyższonego ryzyka. Pacjentom z grup podwyższonego ryzyka, cierpiącym na różnego rodzaju choroby przewlekłe, często nie proponuje się tej formy profilaktyki przeciwgrypowej.

Polskie badania nad oceną odpowiedzi humoralnej po szczepieniu przeciw grypie dzieci i dorosłych z grup podwyższonego ryzyka obejmowały dorosłych skoszarowanych (28), skoszarowanych studentów WAM (29), pacjentów przewlekłe chorych (30), dorosłych pacjentów z białaczką w trakcie leczenia (31), dzieci i dorosłych zakażonych HIV (32), kobiety po mastektomii (33), pacjentów z nowotworem tarczycy (34), dorosłych po allogenicznej transplantacji nerek (35) dorosłych i dzieci i z niewydolnością nerek leczonych dializą otrzewnową lub hemodializą (36), pacjentów z zespołem nerczycowym (37), niemowlęta i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną (38), z różnymi postaciami hemofilii (39), z ostrą białaczką limfoblastyczną w różnym okresie po zakończeniu chemioterapii oraz w trakcie leczenia, którzy byli szczepieni po raz pierwszy lub powtórnie (40), po splenektomii (41).

W związku z ogólnopolską akcją oświatową mającą na celu szerzenie wiedzy na temat profilaktyki grypy oraz zagrożeń jakie niosą infekcje spowodowane tym wirusem, prowadzoną przez Krajowy Ośrodek ds. Grypy, obalone zostały częściowo panujące mity na temat szczepień, a zainteresowanie społeczeństwa profilaktyką grypy wzrasta z sezonu epidemicznego na sezon. I tak zaowocowało to 178,8-krotnym (92,4 dawek na tys. mieszkańców) wzrostem zużycia szczepionki w Polsce w sezonie epidemicznym 2000/01 w porównaniu z sezonem epidemicznym 1992/93 (0,52 dawek na tys. mieszkańców), co ilustruje ryc. 1

Ryc. 1

Zużycie szczepionki przeciwko grypie w Polsce w sezonach epidemicznych 1992/93 - 2000/2001



Pomimo prawie 179-krotnego wzrostu liczby zużytych dawek szczepionki przeciw grypie w Polsce, szczepieniom w sezonie 2000/2001 poddało się jedynie 9,28% populacji. Zgodnie z zaleceniami ACIP i WHO z 2000 i 2001 roku osoby, którym zaleca się powszechne szczepienie, tzn. po 50 roku życia, powinny w Polsce obejmować 34,04% populacji (8). Osoby powyżej 65 roku życia i przewlekle chore na schorzenia układu oddechowego i krążenia, rezydenci domów opieki społecznej, domów dla przewlekle chorych i tym podobnych instytucji są narażone na ryzyko komplikacji pogrypowych i winny być włączone do specjalnych programów szczepień. Proporcja osób wysokiego ryzyka wzrasta wraz z wiekiem. Tylko ze względu na wiek ryzyko u osób starszych wzrasta dziesięciokrotnie. Sensowność regularnego, zwłaszcza w tej grupie, stosowania szczepień ochronnych przeciwko grypie była przedmiotem naukowej debaty przez wiele lat. Najnowsze badania prospektywne, krytyczne przeglądy istniejących opracowań tej problematyki oraz metaanalizy dostępnych danych dostarczyły solidnych naukowych podstaw dla polityki corocznych szczepień pacjentów z grup podwyższonego ryzyka.

Jednym z zadań Krajowych Ośrodków ds. Grypy WHO uczestniczących w Międzynarodowym Programie Nadzoru nad Grypą w Świecie jest uświadamianie społeczeństwa o skutkach i zagrożeniach zdrowotnych oraz społeczno-ekonomicznych spowodowanych przez infekcje grypowe, jak również popularyzacja działań profilaktycznych.

Regularne szczepienia są zatem jedną z decyzji, jaką należy podjąć dla zabezpieczenia przed potencjalnym ryzykiem powikłań i dlatego winny one stanowić część rzetelnej informacji przekazywanej pacjentom.

Grupy pacjentów, które nie mogą być zaszczepione lub z pewnych względów nie chcą, są kandydatami do podawania substancji antywirusowych - antygrypowych. W 1999 r. medycyna otrzymała dwa selektywne inhibitory neuraminidazy, tj. jednej z podjednostek glikoproteinowego wirusa grypy. W rekomendacjach Komitetu Doradczego ds. Szczepień (ACIP) z 2000 r. (20) po raz pierwszy pojawiły się zalecenia na temat dawkowania dwóch selektywnych inhibitorów neuraminidazy wirusa grypy zanamiviru (Relenza) i oseltamiviru (Tamiflu) (42). Jednakże, tak jak wspomniano wcześniej, postawienie wczesnej, prawidłowej i pełnej diagnozy w kierunku grypy ma bardzo duże znaczenie z wielu względów. W tym jednak przypadku jest istotne do zapobieżenia powstawaniu szczepów opornych na te inhibitory.

W 1999 r. inhibitory neuraminidazy wirusa grypy, tj. zanamivir (Relenza) i oseltamivir (Tamiflu), zostały zarejestrowane w niektórych państwach zachodnich, m.in. USA, Australii, Nowej Zelandii, Szwajcarii, czy Wielkiej Brytanii (42). Oba te leki okazały się skuteczne, zarówno w przypadku infekcji wirusem grypy typu A, jak i typu B. Obecnie zanamivir uzyskał rekomendacje do leczenia, natomiast oseltamivir zarówno do leczenia, jak i do profilaktyki. W kwietniu 2001 r. zanamivir został w Polsce zarejestrowany do lecznictwa. Relenza może być stosowana od 12 roku życia, zaś Tamiflu od 1 roku życia. Rejestracji oseltamiviru należy się spodziewać w najbliższym czasie.

Aby leczenie wszystkimi inhibitorami wirusa grypy było skuteczne powinno się je zacząć w pierwszym lub drugim dniu po wystąpieniu pierwszych objawów grypy. Dawkowanie obu preparatów ilustruje tabela VIII.

Tabela VIII. Nowa generacja leków antywirusowych.

Inhibitory neuraminidazy wirusa grypy.

Zanamivir (Relenza) Oseltamivir (Tamiflu)
leczenie powinno być zaczęte tak szybko jak to możliwe, najlepiej w ciągu 36 godzin od wystąpienia pierwszych objawów.
Dawkowanie zanamiviru (Relenza) Dopuszczony do leczenia od 12 roku życia:
<ul style="list-style-type: none"> - 20 mg leku na dobę, tj. 2 inhalacje po 5 mg każda dwa razy dziennie przez okres 5 dni, - inne leki podawane w formie inhalacji (np. do stosowania w astmie) powinny być podane przed zastosowaniem zanamiviru, - nie ma konieczności zmiany dawkowania u osób z upośledzoną funkcją nerek lub wątroby, czy u osób w podeszłym wieku.
Dawkowanie oseltamiviru (Tamiflu)
Dawkowanie w przypadku leczenia od 12 roku życia:
<ul style="list-style-type: none"> - dzieci - 2 mg/kg m.c. (oseltamivir w formie zawiesiny) dwa razy na dobę przez 5 dni, - dorośli - 75 mg (1 kapsułka) dwa razy na dobę przez 5 dni, - w przypadku osób z klirenssem kreatyniny < 30ml/min. konieczne jest zmniejszenie dawki do 75mg/dzień.
Dawkowanie w celach profilaktycznych:
<ul style="list-style-type: none"> - profilaktyka krótkoterminowa (po kontakcie) – 75 mg (1 kapsułka) jeden raz na dobę przez 7 dni, - profilaktyka długoterminowa - 75 mg (1 kapsułka) jeden raz na dobę do 42 dni.

Brydak LB, 2001

Cytując wypowiedź wybitnego uczonego, humanisty, wspaniałego człowieka Prof. Roberta Webstera z USA można podkreślić, iż mimo, że „*Świat otrzymał dwa nowe inhibitory neuraminidazy wirusa grypy, nie należy ich traktować jako substytutu szczepionki przeciwko grypie, ale jako dodatkową wspaniałą broń do walki z grypą*” (Genewa, 1999 r.). Obecnie za wcześnie jeszcze oceniać ich działanie na szeroką skalę. Należy jednak pamiętać, iż skutki grypy w każdym sezonie należy rozpatrywać w kategoriach nie tylko zdrowotnych, ale i ekonomicznych, liczonych w milionach (43).

Podsumowanie:

- o wskazaniach do szczepień decyduje lekarz
- 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 r., 2000 r. i 2001 r. informują, iż szczepienia powinny być zaoferowane osobom nie zaszczepionym nawet gdy stwierdzamy wzrost zachorowań na grypę oraz izolujemy wirus grypy w społeczeństwie, tzn. potwierdzamy laboratoryjnie krążenie wirusa
- przeciwciała ochronne (antyhemaglutyninowe i antyneuraminidazowe) są wytwarzane w organizmie już 7 dnia po zaszczepieniu i utrzymują się do roku
- 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”) lub podjednostkowymi (typu „subunit”). Szczepić możemy nawet 100-letnie osoby
- istnieje ponad 150 różnych typów wirusów oddechowych – grypa jest jednak najgroźniejsza
- 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 i dlatego 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 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
- oferowanie i organizowanie szczepień przeciwko grypie, zwłaszcza osobom z grup podwyższonego ryzyka, uważać należy za etyczną powinność.

Dr Kevin Sullivan z Emory University, Atlanta, USA, powiedział „Grypę określa się jako ostatnią niekontrolowaną plagę ludzkości”.

L.B. Brydak

NEUROLOGICAL COMPLICATIONS OF INFLUENZA INFECTIONS.

SUMMARY

The aim of this study was to present neurological complications of influenza infections. Infections caused by influenza viruses can be very serious and may lead even to death resulted from the post-infectious complications. The most often occurring complications are pneumonia, bronchitis, bronchiolitis, myocarditis and otitis media. The other group is neurological post-influenza complications, including dementia, epileptic disorders, cerebrovascular disease, febrile convulsions, toxic encephalopathy, encephalitis, meningitis, subarachnoid hemorrhages, lethargic encephalitis, psychosis or increase in the number of cases of Parkinson's disease. The first way of prevention of influenza is vaccination that results in healthy, social and economic benefits.

Piśmiennictwo

1. Webster RG, Bean WI, Gorman OT, i in. Evaluation and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992;56:152-179.
2. Cox NJ, Bender C. The molecular epidemiology of influenza viruses. *Seminars in Virology*, 1995;6:359-370.
3. Brydak LB. Grypa i jej profilaktyka. Warszawa: Springer-PWN;1998: 20-29.
4. Brydak LB. Nadzór nad grypą i jej profilaktyka. *Pol. Archiw. Med. Wew.* 2001;CV:321-8.
5. Brydak LB. Zdążyć przed grypą w sezonie epidemicznym 2001/02. *Przewodnik Lekarza* 2001;7-8(31-32):61-67
6. Brydak LB. Grypa – postępowanie diagnostyczne i profilaktyka u dzieci. *Standardy Medyczne* 2001;2(12):16-29.
7. Brydak LB, Machała M: Inhibitory neuraminidazy wirusa grypy. *Przewodnik Lekarza* 2001;7-8(31-32):55-60.
8. Brydak LB. Diagnostyka i profilaktyka grypy niezbędna w praktyce lekarza rodzinnego. *Standardy Medyczne* 2001;2(12):16-29.
9. Yoshinori I, Takashi I, Hiroshi K, i in. Detection of influenza virus RNA by reverse transcription-PCR and proinflammatory cytokines in influenza-virus-associated encephalopathy. *J Med Virol* 1999;58:420-5
10. Rovenholt RT, Foege WH. 1918 influenza, encephalitis lethargica, parkinsonism. *Lancet* 1982;2:860-4.
11. Yoshihiko H, Oda Y. Hemiballismus associated with influenza A infection. *Brain Dev* 1999;21:132-4.
12. Chan CH, Wu MC, Huang CT, i in. Genetic characterization of the hemagglutinin of two strains of influenza B virus co-circulated in Taiwan. *J Med Virol* 1999;59:208-214.
13. Reye RDK, Morgan C, Baral J, i in. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: a disease entity in childhood. *Lancet* 1963;ii:749-752.
14. Horner FA. Neurologic disorders after Asian influenza. *New Engl J Med* 1958;258:983-5
15. Lindstrom SE, Hiromoto Y, Nerome R, i in. Phylogenetic analysis of the entire genome of influenza A/H3N2/ virus from Japan: evidence for genetic reassortment of the six internal genes. *J Virol* 1998;72:8021-31.
16. Sugaya N, Miura M, i in. Amantadine therapy for influenza type A – associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 1999;181:831-7.
17. Shiraishi K, Lindstrom SE, Saito T, i in. Genetic analysis of an influenza B virus isolated from a patient with encephalopathy in Japan. *J Med Virol* 2001;65:590-7.
18. Mizuguchi M, Abe J, Mikkaichi K, i in. Acute necrotizing encephalopathy of childhood: a new syndrome presenting with multifocal, symmetric brain lesions. *J Neurol Neurosur Ps* 1995;58:555-561.
19. Beyer WEP, Palache AM, Osterhaus ADME: Comparison of serology and reactivity between influenza subunit vaccines and whole virus or split vaccines. A review and meta-analysis of literature. *Clin Drug Invest* 1998;15(1):1-12.
20. Morbidity and Mortality Weekly Report. Prevention and Control of Influenza. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2000;49(RR-3):1-38.
21. Morbidity and Mortality Weekly Report. Prevention and Control of Influenza. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2001;50(RR-4):1-46.
22. Barnett E. Influenza immunization for children. *New Engl Med* 1998;338:1459-61.
23. Clements DA, Langdon L, Bland C i in. Influenza A vaccine decreases the incidence of otitis media in 6- to 30- month-old children in day care. *Arch Pediat Adol Med* 1995;149:1113-7.

24. Monto AS, Davenport FM, Naoier JA. Modification of an outbreak of influenza in Tecumsch by vaccination of schoolchildren. *J Infect Dis* 1998;170(122):16-25.
25. Reichert TA, Sugaya N, Fedson DS, i in. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *New Engl J Med* 2001;334:889-96.
26. Beyer WEP, Palache AM, Sprenger MJW, i in. Effects of repeated annual influenza vaccination sero-response in young and elderly adults. *Vaccine* 1996; 14: 1331-9.
27. Beyer WE, de Bruijn IA, Palache AM, i in. Protection against influenza after annually repeated vaccination: meta-analysis of serologic and field studies. *Arch Intern Med* 1999;159:182-8.
28. Brydak LB, Machała M: Humoral immune response to influenza vaccination in patients from high-risk groups. *Drugs* 2000;60(1):35-53.
29. Brydak L, Gall W, Semkow R. Comparative anti-influenza vaccination of some groups of the population with vaccine differing in virus purification level. *Arch Immunol et Ther Exp* 1987;35:201-6.
30. Brydak L, Białek J, Rudnicka H, i in. Seroconversion assessment in billeted military medical university student group after antiinfluenza subunit vaccinations in 1993/1994 in Poland. *Antiinfect Drug Chemother* 1997;15(1):13-6.
31. Brydak L, Ordyńska E, Wasilewski B, i in. Immunogenicity of trivalent subunit influenza vaccine in elderly people with chronic medical conditions vaccinated in 1993 in Poland. *Antiinfect Drug Chemother* 1997;15(1):9-12.
32. Brydak B, Całbecka M: Immunogenicity of influenza vaccine in patients with hemato-oncological disorders. *Leukemia Lymphoma* 1999;32(3-4):369-74.
33. Marczyńska M., Brydak LB, Machała M, i in. Influenza vaccination in HIV-infected children. *Acta Paediatr* 2001;90(1-2):466-7.
34. Brydak LB, Guzy J, Starzyk J, i in. Humoral immune response after vaccination against influenza in patients with breast cancer. *Support Care Cancer* 2000;9:65-8.
35. Brydak LB, Kowalska A, Machała M, i in. Antibody response to influenza vaccination in patients with thyroid carcinoma. *Options for the Control of Influenza IV*; 2000 Sep 23-28; Hersonisssons, Crete, Greece.
36. Brydak LB, Wyzgał J, Machała M, i in. Ocena odpowiedzi humoralnej na szczepienia przeciw grypie u pacjentów po allogeniczej transplantacji nerek (w przygotowaniu do druku).
37. Brydak LB, Roszkowska-Blaim M, Machała M, i in. Immunological response to influenza vaccination in children with renal failure. *Nephrol Dial Transpl* 2001; 16(3):643-4.
38. Brydak LB, Rajkowski T, Machała M, i in. Humoral antibody response following influenza vaccination in patients with nephrotic syndrome. *Antiinfect Drug Chemother* 1998;16(2):151-5.
39. Brydak LB, Frącka M, Machała M, i in. Antibody response to influenza vaccine in children with bronchopulmonary dysplasia. *Infection* 2001;29:1-2.
40. Brydak LB, Rokicka-Milewska R, Klukowska A, i in. Antibody kinetics in children with hemophilia immunized with influenza vaccine in 1993 in Poland. *Int J Pediat Hema Onc* 1998;5(1):13-9.
41. Brydak LB, Rokicka -Milewska R, Machała M, i in. Studies on the humoral immune response to hemagglutinin of influenza vaccine in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy treatment. *Int J Pediat Hem Onc* 2000;7(1):29-40.
42. Brydak LB, Rokicka-Milewska R, Łaguna P, i in. Immunogenicity of trivalent split influenza vaccine in patients after splenectomy. *Brit J Haematol* 1998;102:1.
43. Mossad SB. Prophylactic and symptomatic treatment of influenza. *Postgrad Med* 2001;109:197-205.

44. Nicholson KG. Socioeconomics of influenza and influenza vaccination in Europe. *Pharmacoeconomics* 1996;9 Suppl (3):75-78.

adres autora: prof. dr hab. Lidia B. Brydak, Państwowy Zakład Higieny,
00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24

*Halina Bartosik-Psujek, Ewa Belniak, Krystyna Mitosek-Szewczyk,
Zbigniew Stelmasiak*

PROBLEMY NEUROLOGICZNE W CHOROBACH PRZENOSZONYCH PRZEZ KLESZCZE – ASPEKTY KLINICZNE I DIAGNOSTYCZNE

Katedra i Klinika Neurologii AM w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Z. Stelmasiak

Choroby przenoszone przez kleszcze często prowadzą do powikłań neurologicznych. Najczęściej spotykane choroby o takiej etiopatogenezie to kleszczowe zapalenie mózgu i borelioza. W pracy przedstawiono kliniczne aspekty KZM i boreliozy ze szczególnym uwzględnieniem różnorodnej symptomatologii neurologicznej. Jednocześnie omówiono aktualne zasady diagnostyki tych schorzeń głównie w oparciu o badanie serologiczne.

Wstęp

Choroby przenoszone przez kleszcze wywołując zespoły kliniczne o bardzo bogatej i wielonarządowej symptomatologii stanowią problem interdyscyplinarny. Stosunkowo często w chorobach o tej etiologii spotykane są objawy neurologiczne. Stanowią one najpoważniejsze powikłania, ich wystąpienie pogarsza stan kliniczny i stanowi bardzo niekorzystny czynnik rokowniczy.

Najczęściej spotykane choroby przenoszone przez kleszcze prowadzące do powikłań neurologicznych to borelioza i kleszczowe zapalenie mózgu (KZM)

Borelioza (choroba z Lyme, Lyme Boreliosis)

Borelioza jest przewlekłą chorobą wieloukładową z symptomatologią dotyczącą skóry, układu nerwowego, stawów, rzadziej gałek ocznych, nerek czy wątroby. Obecnie jest uważana za najczęstszą infekcję pochodzenia kleszczowego w Europie i Ameryce Północnej. Pierwsze opisy skórnej postaci tej choroby pojawiły się już na początku XX wieku, kiedy to Afzelius powiązał wystąpienie rumienia wędrującego z ukłuciem przez kleszcza *Ixodes ricinus*. W 1941 Bannwarth opisał kliniczny zespół limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, któremu towarzyszą porażenia nerwów czaszkowych oraz bolesny zespół wielokorzeniowy i połączył te objawy z wcześniejszym ukąszeniem przez kleszcze. W połowie lat 70 pojawiły się kolejne opisy tej choroby w odniesieniu do chorych na młodzieńcze zapalenie stawów. Wszyscy pochodzili z miejscowości Old Lyme w USA, a prowadzone poszukiwania czynnika patogennego doprowadziły do wyizolowania Gram -ujemnego krętka. W 1983 roku bakteria została zidentyfikowana i dokładnie opisana przez Burgdorfera jako czynnik patogenny odpowiedzialny za występującą w Ameryce Północnej Lyme disease. Od nazwiska odkrywcy otrzymała nazwę *Borrelia burgdorferi*. W późniejszym okresie również w Europie wyizolowano krętki od chorych z chorobami o podobnej symptomatologii.

Etiologia

Choroba wywołwana jest przez krętka *Borrelia burgdorferii*, bakterię z rodziny *Spirochetaceae*. Obecnie wyróżnia się kilka odmian uwarunkowanych geograficznie, o zróżnicowanych właściwościach inwazyjnych i patogennych. W Europie częściej izolowany jest *Borrelia garinii* i *Borrelia afzelii*, w Ameryce Północnej *Borrelia burgdorferi sensu stricto*. U chorych z neuroboreliozą najczęściej stwierdzano obecność *Borrelia burgdorferi sensu stricto* i *Borrelia garinii* (1).

Epidemiologia

Choroba występuje w Europie, Ameryce Północnej, w Azji Środkowej i Japonii. Na ludzi przenoszona jest przez kleszcze (w Europie przez *Ixodes ricinus*, w Azji przez *Ixodes persulcatus*, w Ameryce Północnej przez *Ixodes pacificus* i *Ixodes scapularis*) przebywające w środowisku leśnym lub w innych skupiskach drzew i krzewów, o umiarkowanej temperaturze i dużej wilgotności. Rezerwuarem krętków są małe gryzonie, czasami duże ptaki i ssaki.

Patofizjologia

Przez pewien czas po wnikięciu bakterii do skóry infekcja utrzymuje się lokalnie dookoła miejsca ukłucia. Następnie może zatrzymać się na tym etapie i ulec samowyleczeniu lub rozproszyć się do wielu organów i układów. Dystrybucja krętków następuje głównie naczyniami krwionośnymi i zwraca uwagę duży neurotropizm bakterii. Dokładny patomechanizm uszkodzenia tkanek mózgu nie jest znany, ale bierze się pod uwagę kilka mechanizmów. W obrębie opon mózgowo-rdzeniowych tworzą się limfocytarne nacieki zapalne. Początkowo są one zlokalizowane głównie u podstawy płatów skroniowych, w późniejszym okresie mogą ulegać rozszerzeniu. Prowadzą do powstania objawów zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i uszkodzenia nerwów czaszkowych. Może wystąpić bezpośrednie uszkodzenie komórek nerwowych z jednoczesnym uruchomieniem mediatorów zapalenia. Stwierdzono selektywne łączenie się z oligodendrocytami, co może prowadzić do niszczenia mielin i zmian w istocie białej. Nerwy obwodowe mogą ulegać uszkodzeniu w wyniku bezpośredniego działania czynnika infekcyjnego wywołującego reakcję zapalną, jak i w wyniku wtórnych prawdopodobnie reakcji troficznych spowodowanych angiopatią. Zmiany mają charakter mieszany – demielinizacyjno-aksonalny. W biopsjach obwodowych nerwów czuciowych stwierdzano zwyrodnienie wallerowskie i obecność nacieków okołonaczyniowych (2, 3).

Objawy kliniczne

Krętek po wnikięciu do organizmu człowieka wywołuje szereg zaburzeń ze strony różnych układów i narządów. Pojawiają się objawy skórne, mięśniowo-stawowe, sercowo-naczyniowe i neurologiczne. Zazwyczaj najwcześniej występują objawy skórne, później pojawiają się objawy stawowe, sercowo-naczyniowe i neurologiczne. Nie istnieje jednakże ścisła kolejność pojawiania się objawów i mogą one rozwijać się w dowolnej kolejności i sekwencji, współlistnieć ze sobą, jak również mogą pojawić się jako zespół objawów uszkodzenia tylko jednego układu czy narządu. Najczęściej w przebiegu boreliozy wyróżnia się trzy okresy (4).

Okres I – borelioza zlokalizowana, wczesna.

Okres inkubacji wynosi od kilku do 30 dni. W miejscu ukłucia przez kleszcza pojawia się czerwona plamka lub grudka, która rozszerzając się na obwód tworzy obrączkowaty twór o nieregularnych kształtach (rumień wędrujący – *erythema migrans*). Jest on najczęściej niebolesny, dobrze ucieplony. Zmiana może osiągać bardzo duże rozmiary ale może też być trudno zauważalna. Zlokalizowany jest najczęściej na skórze kończyn, oszczędzając dłoniowe powierzchnie rąk. Występuje u około 60% przypadków, częściej u dorosłych niż u dzieci. Niekiedy występuje *Borrelia lymphocytoma* – niebiesko-czerwona zmiana wielkości kilku cm, utworzona z grudek chłonnych zawierających krętka. Zlokalizowana jest najczęściej na płatku usznym (głównie u dzieci), brodawce sutkowej czy mosznie. W tym okresie chorzy mogą

skarżyć się ponadto na objawy grypopodobne- zmęczenie, bóle mięśniowe, dreszcze, gorączkę, bóle głowy. Rzadziej pojawia się uogólniona limfadenopatia, powiększenie węzłów chłonnych i śledziony.

Okres II – borelioza rozsiana wczesna.

Ten okres jest wynikiem rozsiewu krętków do innych tkanek, a obraz kliniczny zależy od lokalizacji narządowej. Chorzy skarżą się na objawy grypopodobne, często są one bardzo nasilone. Bóle i obrzęki stawowe występują u większości chorych (10-90%). Zmiany dotyczą jednego lub kilku dużych stawów (najczęściej kolanowego) i mają charakter nawracający. U około 10% chorych dochodzi do zapalenia mięśnia sercowego co objawia się blokiem przedsionkowo-komorowym (5). Objawy neurologiczne pojawiają się u 15-30% chorych. Zwykle występują kilka miesięcy po ustąpieniu rumienia wędrującego, ale mogą pojawiać się praktycznie w każdym stadium choroby. Najczęściej spotykamy radikulopatie, uszkodzenia nerwów czaszkowych, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ma charakter zapalenia limfocytarnego. Początkowo zlokalizowane jest na podstawie mózgu (głównie u podstawy płatów skroniowych). Najbardziej typowym objawem są bóle głowy połączone z objawami ogólnymi, takimi jak bóle stawowe, mięśniowe, zmęczenie, rzadziej wzrost temperatury. Objawy oponowe występują rzadziej, często są minimalne i krótkotrwałe. Najczęściej w trakcie trwania zapalenia opon (między 3 tygodniem a 3 miesiącem po zakażeniu) mogą dołączyć się objawy porażenia nerwów czaszkowych i radikulopatie. Niekiedy objawy zapalenia są minimalne a cechy uszkodzenia nerwów czaszkowych dominują w obrazie klinicznym. Najczęściej stwierdza się obwodowe porażenie n. VII jedno- lub obustronne z zaoszczędzeniem smaku, co wskazuje na uszkodzenie nerwu dystalnie od odejścia struny bębenkowej. Znajdowano również uszkodzenie n. wzrokowego, nerwów gałkoruchowych (głównie VI), n. przedsionkowo-słuchowego oraz nerwów IX-XII. Porażenia nerwów czaszkowych znajdowano u około 70% chorych. Bóle korzeniowe, cechy radikulo- i neuropatii występują u 30-85% chorych, częściej w Europie niż w Ameryce Północnej (3,6). Są one wynikiem bezpośredniej inwazji krętków do korzeni rdzeniowych i zmian o typie *radiculitis*. Neuropatie mają częściej charakter zmian aksonalnych na podłożu zaburzeń immunologicznych. Bóle korzeniowe o typie parzenia, pieczenia lub klucia, często połączone z przeczulicą mogą trwać tygodnie lub miesiące. Występują zwykle na tułowiu lub kończynach, ale często zmieniają swoją lokalizację i mogą mieć charakter bólu napadawego. W kilka dni lub tygodni pojawiają się wiotkie niedowładności lub porażenia. Są zwykle niesymetryczne i najbardziej nasilone w okolicy bólowej. Mogą im towarzyszyć zaburzenia czucia. Objawy mogą objąć korzenie rdzeniowe, sploty (barkowy i lędźwiowy) lub pojedyncze nerwy obwodowe. Opisywano również rozległe postępujące zespoły przypominające ostrą zapalną poliradikulopatię (zespół Guillain-Barré) (5,6,7). Zapalenie mózgu i rdzenia jest najcięższą postacią neuroboreliozy. Występuje u około 35% chorych i może pojawić się w każdym okresie zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych lub być jedynym objawem. Najczęściej stwierdza się zaburzenia świadomości (od senności do głębokiej śpiączki), zaburzenia psychiczne (halucynacje, zespół paranoidalny, katatonia), różnorodne objawy ogniskowe, drgawki. Obserwowano również ruchy mimowolne – drżenie, atetozę, dystonię i ruchy płasawicze. Zapalenie rdzenia może wystąpić na każdej wysokości. W płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) zmiany pojawiają się zwykle między 3 tygodniem a 3 miesiącem od zakażenia. Pojawia się pleocytoza jednojądrzasta (100-200/mm³, rzadko do 4000/mm³), wzrost poziomu białka (100-300mg/dL, rzadko >1000mg/dL) oraz prawidłowy lub obniżony poziom cukru. Podwyższony jest poziom IgM i IgG, u niektórych chorych stwierdza się oligoklonalne pasma IgG. W CT mózgu stwierdza się ogniska ischemiczne w korze i ogniska hipodensyjne w istocie białej odpowiadające zmianom demielinizacyjnym. MRI wykazuje najczęściej rozsiane ogniska hiperintensywne.

Okres III – borelioza późna

Częściej występuje w Ameryce Północnej niż w Europie. Najczęściej rozpoznaje się ją u chorych u których dolegliwości stawowe i neurologiczne przekształciły się w postać przewlekłą. Spotyka się zmiany zapalne dużych stawów, najczęściej kolannowego, które nawracają przez okres wielu lat, pod postacią trwających od kilku tygodni do miesięcy napadów bólowych połączonych z obrzękiem. W tym okresie może pojawić się zapalenie dystalnych części kończyn – *acrodermatitis chronica atrophicans*. Rozwija się najczęściej u starszych kobiet, początkowo jako zespół zapalny trwający kilka lat i stopniowo prowadzący do zaniku skóry. Objawy neurologiczne odmiennie manifestują się w Europie i Ameryce Północnej. Pochodzenie tych różnic nie jest do końca jasne, najprawdopodobniej wynika z faktu zakażeń innymi odmianami krętka w Europie i Ameryce Północnej. W Europie najczęściej występuje przewlekłe postępujące zapalenie mózgu i rdzenia. Choroba postępuje bardzo powoli, niekiedy w sposób skokowy. Jeśli nie jest poprzedzona wcześniejszymi postaciami boreliozy może naśladować przejściowe ataki ischemiczne OUN. Obserwuje się niedowłady kończyn, zaburzenia mowy, objawy mózdkowe, zaburzenia pola widzenia, drgawki i zaburzenia świadomości z postępującym otępieniem. Objawy rdzeniowe najczęściej manifestują się postępującą tetra- lub paraparezą z zaburzeniami zwieraczy. Mogą wystąpić uszkodzenia nerwów czaszkowych – najczęściej VII (jednostronnie), VIII (powodują zwykle obustronną głuchotę) oraz nerwów IX-XII. Opisywano także uszkodzenie korzeni i splotów rdzeniowych (3,5,6,8). W płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdza się wzrost komórek jednojądrzastych (zwykle 100-300/mm³, do ponad 2000/mm³), podwyższony poziom białka (100-200mg/dl) oraz obniżony lub prawidłowy poziom glukozy. Wzrasta poziom intratekalnie syntetyzowanych IgA, IgG i IgM, obecne są oligoklonalne pasma IgG. W CT mózgu znajduje się hipodensyjne ogniska w istocie białej okołokomorowej a także cechy wodogłowia, zaniku mózgu i niekiedy zwąpnień. MRI mózgu i rdzenia wykazuje rozlane lub rozlane hiperintensywne zmiany. W Ameryce Północnej borelioza przebiega najczęściej pod postacią encefalopatii. Pacjenci skarżą się na postępujące zmęczenie, zaburzenia koncentracji i pamięci. Zazwyczaj nie mają objawów ogniskowego uszkodzenia OUN. Zespół postępuje powoli przez wiele lat i zwykle towarzyszy polineuropatia. Zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym są podobne jak w postaci europejskiej ale znacznie słabiej wyrażone. Badanie tomograficzne zwykle nie wykazuje odchyień od normy, w badaniu MRI stwierdza się rozlane hiperintensywne ogniska w istocie białej.

Rozpoznanie

Do laboratoryjnego potwierdzenia rozpoznania klinicznego powszechnie używane są testy serologiczne wykrywające w surowicy i PMR swoiste przeciwciała *p/B burgdorferi*. Ze względu na liczne reakcje krzyżowe z przeciwciałami dla innych gatunków bakterii wykrycie przeciwciał bez objawów klinicznych nie jest podstawą do rozpoznania boreliozy. W praktyce najczęściej stosowana jest metoda immunoenzymatyczna ELISA oceniająca ilościowo stężenie przeciwciał w klasie IgM i IgG. W pierwszych tygodniach choroby wynik serologiczny może być negatywny. Miano przeciwciał powinno rosnąć wraz z czasem trwania zakażenia. We wczesnym okresie pojawiają się przeciwciała klasy IgM, później klasy IgG. Dla zwiększenia swoistości badania zalecane jest dwuetapowe badanie serologiczne – najpierw test o małej swoistości, ale bardzo czuły (test ELISA, test fluorescencji pośredniej), w drugim etapie wynik dodatni lub wątpliwie dodatni, potwierdza się metodą Western Blot celem wykrycia przeciwciał klasy IgG i IgM przeciwko określonym antygenom krętkowym. Wyniki fałszywie dodatnie mogą pojawiać się w kile, gorączce reumatycznej czy w chorobach autoimmunologicznych. Wyniki fałszywie ujemne są najczęściej spowodowane niskim poziomem przeciwciał w próbce lub występują u osób z upośledzoną odpornością czy leczonych immunosupresyjnie. Odsetek osób zakażonych a seronegatywnych oceniany jest na 7-15% (7). Badanie bezpośrednie

próbek materiału pobranego od pacjenta (PMR, płyn stawowy itp.) wyjątkowo rzadko wykazuje obecność krętków, podobnie jak hodowanie krętków na podłożu Barbour'a-Stoener'a -Kelly'ego. Bardzo wartościową i najbardziej czułą metodą diagnostyczną potwierdzającą czynnik etiologiczny jest polimerazowa reakcja łańcuchowa.

Różnicowanie

Neuroboreliozę rozsianą wczesną należy różnicować ze: stwardnieniem rozsianym (rozsiane objawy neurologiczne, podobny obraz w MRI), z początkowym etapem procesów rozrostowych zlokalizowanych na podstawie czy okołokorzeniowo oraz z wstępnym okresem SLA. Neuroboreliozę późną różnicujemy z przejściowymi atakami ischemicznymi oraz z zespołami otępiennymi różnego pochodzenia.

Kleszczowe zapalenie mózgu (KZM)

Kleszczowe zapalenie mózgu jest wywołane przez arbowirusy. Są to wirusy RNA pochodzące z różnych rodzin, przenoszone do organizmu człowieka przez stawonogi. Na całym świecie zidentyfikowano ponad 20 arbowirusów powodujących zapalenie mózgu u ludzi. Są one najpowszechniejszą przyczyną epidemicznego zapalenia mózgu, chociaż mogą pojawiać się jako sporadyczne przypadki. (9).

Epidemiologia

Złożone cykle rozwojowe pomiędzy nosicielami-stawonogami a ich naturalnymi gospodarzami wyjaśniają geograficzne i sezonowe występowanie tych infekcji (10). W KZM wyróżniamy dwie jednostki: zapalenie kleszczowe wiosenno-letnie albo centralno-europejskie i zapalenie rosyjskie, dalekowschodnie, które przekazywane są ludziom poprzez ukąszenie kleszcza *Ixodes ricinus* w Europie Środkowej i *Ixodes persulcatus* na wschodzie. Drugie wrota zakażenia może stanowić przewód pokarmowy, do którego wirus wnika z zakażonym mlekiem kóz czy krów.

Patofizjologia

Rezultatem zakażenia jest wiremia i rozszanie wirusa do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) przez krwioobieg. Najpierw pojawia się odczyn oponowy, który zanika, w miarę rozwoju zmian mózgowych. W OUN następuje rozprzestrzenianie się wirusa od komórki do komórki. Zainfekowane są przede wszystkim neurony, a inne komórki dotknięte są w różnym stopniu. Infekcja powoduje zmiany cytopatyczne w komórkach OUN oraz zmiany zapalne, w tym infiltrację komórkami jednojądrzastymi opon miękkich i przestrzeni okołonaczyniowych. Arbowirusy mogą powodować apoptozę neuronów w mózgu ich gospodarza (11, 12). U ludzi największe zmiany w OUN w przebiegu kleszczowego zapalenia mózgu obserwowano w obrębie śródmózgowia, półkul mózgowych, pnia mózgu i mózdzku. Często też stwierdzano uszkodzenie wzgórza i śródmózgowia na poziomie istoty czarnej. Występuje również znaczne uszkodzenie rdzenia szyjnego i lędźwiowego (13).

Objawy kliniczne

Arbowirusy zwykle powodują niejawne infekcje lub łagodne nieswoiste choroby, ostre zapalenie mózgu rozwija się u mniejszej części pacjentów. Jak wszystkie zapalenia wywołane arbowirusami choroba ma przebieg dwufazowy. Zaczyna się ostrą gorączką nawet do 40°C, z ogólnym roz biciem, bólami mięśni, światłowstrętem, bólem głowy, nudnościami i wymiotami oraz objawami nieżytowymi. Występują także objawy wegetatywne. Po kilku dniach następuje spadek gorączki i okres względnego zdrowia, po czym wzrost temperatury pojawia się ponownie łącznie z objawami neurologicznymi. Zmiany zapalne mogą rozwinąć się w mózgu, rdzeniu lub oponach mózgowo-rdzeniowych. Zapalenie opon jest rzadsze niż zapalenie mózgu. Występują zazwyczaj zaburzenia świadomości; od senności do śpiączki, zaburzenia psychiczne, napady drgawkowe uogólnione lub ogniskowe, które mogą występować w sposób ciągły - padaczka Kożewnikowa (*epilepsia partialis continua*). Ogniskowe objawy neurologiczne są wynikiem zmian w mózgu i rdzeniu. Dość często stwierdza się polineuropatię, rzadko zajęte są nerwy czaszkowe (12, 14). Wyodrębniono trzy typy kliniczne KZM: postać mózgową, postać rdzeniowo-opuszkową

i zespół porażenia wstępującego Landry'ego (13, 14). Postać mózgowa przebiega z zaburzeniami świadomości, napadami padaczkowymi (padaczka Kożewnikowa), oraz objawami piramidowymi. Występują różnorodne zespoły ruchów mimowolnych. W postaci rdzeniowo-opuszkowej na pierwszy plan wysuwają się zaburzenia połykania, krążenia, obwodowe uszkodzenia nerwów czaszkowych oraz uszkodzenie korzeni rdzeniowych najczęściej szyjnych. Wyjątkowo występuje izolowane porażenie nerwu twarzowego. Zespół porażenia wstępującego Landry'ego ma ciężki przebieg. Pojawiają się zmiany zapalne zwojów międzykręgowych, korzeni i rdzenia. Osłabienie mięśni postępuje od stóp w kierunku dosiebnym. Może wystąpić rozlany niedowład wiotki lub nawet porażenie kończyn dolnych i górnych. Zajęte są wówczas mięśnie tułowia i mięśnie oddechowe. Znacznie rzadziej występują inne postaci, np. mózdzkowa czy parkinsonopodobna oraz przebieg z objawami rozsianymi. Przebiec KZM może pozostawić trwałe następstwa choroby w postaci poli-neuropatii, uszkodzenia spłotów barkowych czy porażenie nerwów czaszkowych (twarzowego i statyczno-słuchowego). Mogą utrzymywać się subiektywne dolegliwości jak bóle głowy, mniejsza tolerancja wysiłku, zaburzenia snu czy zaburzenia w sferze psychicznej pod postacią zaburzeń treści i toku myślenia, nastroju, uwagi i pamięci (9, 12, 14).

Rozpoznanie

Etiologiczne rozpoznanie KZM jest możliwe po wykonaniu badań dodatkowych w surowicy krwi i PMR. W rutynowych badaniach krwi w pierwszym okresie choroby i okresie bezobjawowym występuje leukopenia, a w stadium zapalenia opon i mózgu - leukocytoza z limfocytozą, podwyższone OB i obecność swoistych przeciwciał klasy IgM i IgG. W PMR stwierdza się pleocytozę jednojądrzastą do 200 w 1 mm³, podwyższone stężenie białka 50-200mg% i prawidłowe stężenie glukozy. Większość infekcji arbowirusowych jest rozpoznawana serologicznie. W tym celu stosowane są testy wiązania dopełniacza, hamowania hemaglutynacji, lub neutralizacji. Test wiązania dopełniacza ma niską czułość. Przeciwciała, które wiążą dopełniacz mają krótki okres półtrwania i stąd ich oznaczanie ma szczególne znaczenie gdy wykonywane jest w fazie infekcji. Test hamowania hemaglutynacji w diagnostyce wirusów Toga jest bardziej specyficzny grupowo a mniej specyficzny dla typu wirusa. Przeciwciała hamujące hemaglutynację pojawiają się zwykle wcześniej niż przeciwciała wiążące dopełniacz czy przeciwciała neutralizujące i znikają szybciej niż przeciwciała neutralizujące. Brak specyficzności zmniejsza użyteczność tego testu, gdy w danej lokalizacji geograficznej występuje więcej niż jeden typ wirusa. Test neutralizacji ocenia zdolność przeciwciał surowicy do neutralizacji lub inaktywacji infekcyjności samego żywego wirusa. Ten test jest najbardziej wiarygodny, najbardziej specyficzny i najłatwiejszy do interpretacji. Niestety jest on jednocześnie najtrudniejszy do przeprowadzenia i zwykle nie może być wykonywany rutynowo. Wymagany jest bank specyficznych wirusów oraz środki ostrożności przy pracy z potencjalnie niebezpiecznymi patogenami i zainfekowanymi zwierzętami. Rzadziej stosowane testy to podwójna dyfuzja na żelu Ouchterlony'ego, immunoelektroforeza, oraz techniki fluorescencji pośredniej i bezpośredniej. We współczesnej diagnostyce kleszczowego zapalenia mózgu stosowany jest test immunoenzymatyczny (ELISA), przy pomocy którego wykrywane są swoiste przeciwciała IgM (w początkowym okresie choroby) oraz IgM i IgG (w fazie z objawami ze strony układu nerwowego). Testy te są bardziej czułe i swoiste w porównaniu ze stosowanymi wcześniej odczynem wiązania dopełniacza i hamowania hemaglutynacji (15). Czasami rozpoznanie jest ustalane na podstawie jednorazowego określenia podwyższonego poziomu przeciwciał, lecz zwykle ustala się je na podstawie stwierdzenia minimum czterokrotnego wzrostu stężeń przeciwciał przeciwvirusowych w trakcie trwania infekcji, pobierając surowice w fazie ostrej oraz po okresie 2 do 6 tygodni. Powodem takiego postępowania jest fakt, że prawie wszystkie arbowirusy mogą

powodować infekcję bez objawów chorobowych. Ponadto w znacznej części populacji mogą występować przeciwciała przeciw określonemu wirusowi bez przechorowania określonej choroby. W szczególności dotyczy to osób narażonych zawodowo na kontakt z wirusem KZM, np. pracowników leśnictwa, rolników, zbieraczy runa leśnego, myśliwych (16). W rutynowej diagnostyce laboratoryjnej potwierdzenie początku czynnej infekcji spowodowanej wirusem kleszczowego zapalenia mózgu, uzyskuje się wykazując jednoczesną obecność w surowicy krwi swoistych przeciwciał IgG i IgM. Przy interpretacji wyników badań PMR należy wziąć pod uwagę możliwość uszkodzenia bariery krew-mózg (17). Wirus KZM może być wyizolowany z krwi, tylko w okresie wirerii, która trwa krótko (maksymalnie do tygodnia od zakażenia). Bardzo rzadko można wyizolować wirusy z PMR czy wymazów z gardła (12). W przypadkach śmiertelnych można dokonać próby namnożenia lub przepasazowania na zwierzęta doświadczalne wirusów z mózgu i rdzenia kręgowego, rzadziej z wątroby czy śledziony. Jeżeli czynnik patologiczny jest przepasazowany i wyizolowany można go oznaczać metodami serologicznymi i wirusologicznymi. Rzadko rozpoznanie kleszczowego zapalenia mózgu stawiane jest na podstawie biopsji mózgu. Przy wykrywaniu wirusowego RNA w PMR lub tkance mózgowej może być użyteczna analiza przy użyciu amplifikacji reakcji łańcuchowej polimerazy (18, 19).

Gorączka Kolorado

Gorączka Kolorado wywoływana jest przez wirus *gorączki Kolorado* (arbowirus), który jest przenoszony przez kleszcza *Dermacentor andersoni*. Wirus może być również przeniesiony podczas transfuzji krwi oraz przez gryzonie (myszy, szczury). Choroba ta występuje w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie w rejonie gór Rocky Mountains z największą częstością zachorowań między kwietniem a czerwcem. Wirus ten ma predyspozycję do zajmowania szpiku kostnego i prekursorów erytrocytów. Okres wylegania wynosi 3-6 dni, a choroba ma przebieg dwufazowy i trwa 5 do 10 dni. Zażycie układu nerwowego występuje w 1-10% przypadków i może obejmować łagodne zapalenie opon aż do ciężkiego zapalenia mózgu.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych to leukopenia i trombocytopenia. W przypadku zajęcia ośrodkowego układu nerwowego, obserwuje się zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym typowe dla zapalenia opon i mózgu. Izolacja wirusa z krwi (szczególnie z erytrocytów) potwierdza rozpoznanie (20).

H. Bartosik-Psujek, E. Belniak, K. Mitosek-Szewczyk, Z. Stelmasiak
NEUROLOGIC PROBLEMS IN TICK BORNE DISEASES - CLINICAL
AND DIAGNOSTIC ASPECTS

SUMMARY

Tick carried illnesses frequently lead towards neurological complications. The tick-borne encephalitis and borreliosis are the most frequently encountered illnesses having such aetiopathogenesis. In the study there are presented clinical aspects of tick-borne encephalitis and borreliosis with special consideration of various neurological symptomatology. Simultaneously there are discussed current diagnostic rules of the diseases, mainly on the basis of serologic investigation.

Piśmiennictwo:

1. Balmelli T, Piffaretti JC. Association between different clinical manifestations of Lyme disease and different clinical species of *Borrelia burgdorferi* sensu lato. *Res Microbiol* 1995; 146(4): 329-340.
2. Garcia-Monco JC. Pathomechanisms of neuroborreliosis. *Wien. Med Wochenschr* 1995; 145 (7-8): 174-177.
3. Halperin JJ. Lyme Neuroborreliosis. *Resident & Staff Physician* 1995; 8: 33-41.

4. Stanek G, O'Connel S, Cimmino M, i in. European Union concerted action on risk assessment in Lyme borreliosis: clinical case definitions for Lyme borreliosis. *Wien Klin Wochenschr* 1996; 108: 741-7.
5. Sigal LH. Lyme Disease: a clinical update. *Hosp Prac* 2001; 36: 31-2.
6. Steere AC. Lyme Disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 115-25.
7. Zajkowska J, Pancewicz S, Hermanowska-Szpakowicz T. Neuroborelioza. *Neur Neurochir Pol* 1998; 32(1): 11-24.
8. Hercogova J, Brzonova I. Lyme disease in central Europe. *Curr Opin Infect Dis* 2001; 14: 133-7.
9. Johnson RT. Acute encephalitis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 219-24.
10. Komar N, Spielman A. Emergence of eastern encephalitis in Massachusetts. *Ann N Y Acad Sci* 1994; 740: 157-68.
11. Jackson AC, Rossiter JP. Apoptotic cell death is an important cause of neuronal injury in experimental Venezuelan equine encephalitis virus infection of mice. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997; 93: 349-53.
12. Jackson AC. Acute viral infections. *Curr Opin Neurol* 1995; 8: 170-4.
13. Osetowska E. *Neuropatologia zapaleń mózgu wirusowych i alergicznych*, PZWL Warszawa 1974.
14. Jackson AC, Johnson RT. Aseptic meningitis and acute viral encephalitis. In: Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans HL, eds. *Handbook of clinical neurology*, Volume 56: Viral disease. Amsterdam: Elsevier, 1989:125-148.
15. Huang C, Chatterjee NK, Grady LJ. Diagnosis of viral infections of the central nervous system. *N Engl J Med* 1999; 340: 483-4.
16. Cisak E, Sroka J, Zwoliński J, i in. Ocena narażenia na zakażenie wirusem kleszczowego zapalenia mózgu osób zawodowo ekspozowanych na kontakt z kleszczami. *Wiadomości Parazytologiczne* 1999; 3: 375-80.
17. Cisak E. Dynamika zmian poziomu swoistych przeciwciał w przebiegu kleszczowego zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych. *Med Og* 2000; 2: 162-8.
18. Goodpasture HC, Poland JD, Franczy DB, i in. Colorado tick fever: clinical, epidemiologic, and laboratory aspects of 228 cases in Colorado in 1973-1974. *Ann Intern Med* 1978; 88: 303-10.
19. Tomazic J, Poljak M, Popovic P. i in. Tick-borne encephalitis: possibly a fatal disease in its acute stage. PCR amplification of TBE RNA from postmortem brain tissue. *Infection* 1997; 25: 41-3.
20. Scheld WM. *Infections of the Central nervous System. Arthropode-born encephalitides*. Raven Press NY: 87-113.

adres autora: dr n. med. H. Bartosik-Psujek, Katedra i Klinika Neurologii AM w Lublinie, 20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8.

Dariusz Juchnowicz, Inessa Rudnik, Andrzej Czernikiewicz, Joanna Zajkowska, Sławomir A. Pancewicz**

ZABURZENIA PSYCHICZNE WYSTĘPUJĄCE W PRZEBIEGU CHOROBY Z LYME I W KLESZCZOWYM ZAPALENIU MÓZGU

Klinika Psychiatrii AM w Białymstoku, kierownik: dr hab. med. A. Czernikiewicz,
 *Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku,
 kierownik: prof. dr hab. T. Hermanowska-Szpakowicz

W latach 1999-2000 zbadaliśmy psychiatrycznie, z wykorzystaniem narzędzi psychometrycznych, 51 pacjentów z kleszczowym zapaleniem mózgu i 174 chorych z boreliozą z Lyme. U większości pacjentów stwierdziliśmy wy-

stępowanie zaburzeń psychicznych w postaci zaburzeń depresyjnych i zaburzeń funkcji poznawczych.

Wstęp

Województwo podlaskie, z uwagi na rozległe obszary leśne, w których licznie występują kleszcze *Ixodes ricinus* jest terenem szczególnie dużego ryzyka zachorowania zarówno na chorobę z Lyme jak i kleszczowe zapalenie mózgu (kzm).

Coraz częściej zwraca się uwagę na występowanie zaburzeń psychicznych w przebiegu obu tych chorób.

Zaburzenia psychiczne o podłożu infekcyjnym mają atypowy przebieg, charakteryzuje je brak w wywiadzie rodzinnego obciążenia chorobą psychiczną, nietypowy dla określonych zaburzeń psychicznych wiek zachorowania, mniejsza skuteczność i gorsza tolerancja leczenia psychotropowego [16].

W polskiej literaturze brak jest kompleksowego opracowania występowania zaburzeń psychicznych zarówno w chorobie z Lyme jak i kleszczowym zapaleniu mózgu, co najwyżej można spotkać opisy pojedynczych przypadków [9].

Wg danych PZH w roku 1999 w Polsce zarejestrowano 892 przypadki choroby z Lyme i 101 zachorowań na kzm. W roku 2000 ilość zachorowań na terenie Polski wzrosła do 1850 na boreliozę i 142 na kzm.

BORELIOZA Z LYME

Borelioza z Lyme jest chorobą przewlekłą, wielonarządową, o fazowym przebiegu, wywoływana przez krętek *B. burgdorferi* i gatunki pokrewne. W literaturze światowej coraz częściej pojawiają się prace omawiające występowanie zaburzeń psychicznych w przewlekłej fazie choroby z Lyme [2, 5, 7, 12, 13, 17, 18]. Są to: encefalopatia, objawy neurasteniczne, zaburzenia depresyjne, napady paniki, jadłowstręt objawowy, zaburzenia snu, majaczenie, zespół paranoidalny, zespół przewlekłego zmęczenia.

Wg Nielsa i wsp. objawy psychiatryczne zwykle występują w późnym okresie choroby z Lyme w różnych jej postaciach [16]. Obecność w początkowym okresie choroby zespołu przewlekłego zmęczenia, bolesności stawów, objawów neurologicznych, zaburzeń pamięci w połączeniu z wywiadem epidemiologicznym w kierunku pokłucia przez kleszcze, powinno nasuwać podejrzenie boreliozy z Lyme.

Encefalopatia charakteryzująca się zaburzeniami osobowości lub sprawności intelektualnej spowodowanymi organicznymi zmianami w OUN, jest najczęściej opisywanym objawem neuropsychiatrycznym występującym w boreliozie z Lyme. Autorzy wielu publikacji określają ją jako łagodną, przewlekłą encefalopatię [2, 5, 13].

Encefalopatia oznacza zmianę utrwalonych wzorców przedchorobowego zachowania się, a dotyczy głównie ekspresji emocji, potrzeb i popędów, w mniejszym zaś stopniu upośledza również funkcje poznawcze.

W encefalopatii spowodowanej krętkiem *B. burgdorferi* objawy są niespecyficzne. Pacjenci mogą skarżyć się na drażliwość, zmianę osobowości, senność, ubytki pamięci, zaburzenia artykulacji, trudności w skupieniu uwagi, zwolnienie toku myślenia, gorszą sprawność umysłową. Nasilenie objawów bywa różne i zmienne. Są okresy bez wyżej wymienionych zaburzeń, po czym w ciągu następnych kilku dni pojawiają się one i to z dużym nasileniem [5].

KLESZCZOWE ZAPALENIE MÓZGU

Kleszczowe zapalenie mózgu (kzm) jest neuroinfekcją wywoływaną przez wirus kleszczowego zapalenia mózgu. Zaburzenia psychiczne są istotnym elementem obrazu klinicznego kzm i mogą pojawiać się w każdym okresie choroby będąc zarówno jej zwiastunami, częścią ostrego okresu jak też w okresie rekonwalescencji. Zaburzenia te są zwykle mało swoiste i zmienne, a ich obraz zależy między innymi od postaci klinicznej kzm i ciężkości jego przebiegu, a także od współwystępowania innych schorzeń szczególnie oon, cech osobniczych pacjenta i wieku. Częściej występują one w cięższych postaciach klinicznych kzm, szczególnie, gdy rozpoznawa-

ne jest zapalenie mózgu. W okresie inkubacji częste są objawy prodromalne w postaci zaburzeń neurastenicznych, takich jak: zwiększona męczliwość psychofizyczna, drażliwość, zaburzenia koncentracji uwagi, obniżenie pamięci świeżej, zaburzenia snu i obniżenie łaknienia [6, 9].

Wielu autorów zwraca uwagę, że najczęściej występującymi zespołami psychopatologicznymi w kleszczowym zapaleniu mózgu są ilościowe i jakościowe zaburzenia świadomości [1, 3, 14]. Rzadziej opisywane są zaburzenia depresyjne, katatoniczne, urojeniowe, zaburzenia procesów poznawczych, pamięci i uwagi [9, 15, 21].

W ostatnich latach zwraca się uwagę na obniżenie sprawności intelektualnej i zaburzenia depresyjne występujące zarówno w ostrym okresie kleszczowego zapalenia mózgu, jak i utrzymujące się nawet do kilkunastu lat po ustąpieniu ostrych objawów. Opisywane zaburzenia psychiczne mogą w znacznym stopniu wpływać na pogorszenie funkcjonowania i obniżenie jakości życia pacjentów [9, 10, 11].

Materiał i metody

W Klinice Psychiatrii i w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AMB w latach 1999-2000 przeprowadzono badania, których celem była ocena częstości występowania zaburzeń psychicznych w postaci stawowej boreliozy z Lyme, rumieniu wędrującym, i neuroborelioze przebiegającej jako zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz analiza ich dynamiki pod wpływem stosowanej antybiotykoterapii. Badaniem objęto 77 osób z postacią stawową boreliozy z Lyme, 20 osób z neuroboreliozą i 26 osób z postacią skórną choroby z Lyme.

Pierwsze badanie przeprowadzono przed włączeniem antybiotykoterapii, drugie zaś 5-6 miesięcy po leczeniu antybiotykiem.

Badaniem objęto także 51 pacjentów hospitalizowanych w latach 1999-2000 w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku oraz w Oddziałach Obserwacyjno-Zakaźnych w Hajnówce i Bielsku Podlaskim z rozpoznaniem kleszczowego zapalenia mózgu. Badanie psychiatryczne przeprowadzono w pierwszym - drugim tygodniu hospitalizacji, a ponowne po upływie około trzech miesięcy od ustąpienia objawów klinicznych i zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym. Grupę kontrolną stanowiło 31 zdrowych osób - ochotników, dobranych odpowiednio do grupy badanej pod względem wieku, płci i wykształcenia.

Dla oceny stanu psychicznego badanych z boreliozą z Lyme i z kzm zastosowano: Krótką Skalę Oceny Ośpienia (Mini Mental State Examination - MMSE), Inwentarz Objawów Depresyjnych Becka, Skalę Depresji wg Hamiltona, Test Łączenia Punktów A i B wg Reitana, Skalę Łęku wg Hamiltona, Test Oceny Pamięci wg Choynowskiego i Kwestionariusz Objawów.

Do obliczeń statystycznych zastosowano test niezależności χ^2 Fishera, test U Manna-Whitney'a, test kolejności par Wilcozona, współczynniki korelacji liniowej Pearsona, test t Studenta dla współczynników korelacji.

Wyniki

Jak wynika z tabeli I w postaci stawowej boreliozy zaburzenia psychiczne przed włączeniem antybiotykoterapii występowały u 89,6% badanych pod postacią łagodnych zaburzeń procesów poznawczych (37,7%), epizodów depresji (15,6%), organicznych zaburzeń nastroju (14,3%), ośpienia lekkiego (9,1%), neurastenii (7,8%), zaburzeń lękowych (5,2%). Osoby bez zaburzeń psychicznych stanowiły 10,4% badanych.

Tabela I

Stwierdzone zaburzenia psychiczne w badaniu 1 i 2 w postaci stawowej boreliozy z Lyme (n – 77)

Mental disorders in the course of Lyme borreliosis in 1 and 2 examination.

	Badanie 1	Badanie 2
Epizody depresji	12 (15,6%)	4 (5,2%)
Neurastenia	6 (7,8%)	3 (3,9%)
Zaburzenia lękowe	4 (5,2%)	1 (1,3%)
Organiczne zaburzenia nastroju	11 (14,3%)	58 (75,3%)
Łagodne zaburzenia procesów poznawczych	29 (37,7%)	0 (0%)
Otępienie lekkie	7 (9,1%)	5 (6,5%)
Bez zaburzeń psychicznych	8 (10,4%)	6 (7,8%)

W drugim badaniu zaburzenia psychiczne utrzymywały się i wzrosły do 92,2%. Były to głównie organiczne zaburzenia nastroju (75,3%), otępienia lekkie (6,5%), epizody depresji (5,2%), neurastenia (3,9%), zaburzenia lękowe (1,3%). 7,8% badanych nie wykazywało zaburzeń psychicznych.

W neuroboreliozie wszystkie osoby zarówno przed, jak i po antybiotykoterapii przejawiały problemy psychiczne. W pierwszym badaniu były to: łagodne zaburzenia procesów poznawczych (55%), organiczne zaburzenia nastroju (25%), otępienie lekkie (10%), epizody depresji (5%) i zaburzenia lękowe (5%).

Badanie drugie wykazało organiczne zaburzenia nastroju (80%), otępienie lekkie (15%) i neurastenię (5%). Nie stwierdzono natomiast łagodnych zaburzeń procesów poznawczych i zaburzeń lękowych (tab. II).

Tabela II.

Stwierdzone zaburzenia psychiczne w badaniu 1 i 2 w neuroboreliozie (n – 20)

Mental disorders in the course of neuroborreliosis in 1 and 2 examination.

	Badanie 1	Badanie 2
Epizody depresji	1 (5%)	0 (0%)
Neurastenia	0 (0%)	1 (5%)
Zaburzenia lękowe	1 (5%)	0 (0%)
Organiczne zaburzenia nastroju	5 (25%)	16 (80%)
Łagodne zaburzenia procesów poznawczych	11 (55%)	0 (0%)
Otępienie lekkie	2 (10%)	3 (15%)
Bez zaburzeń psychicznych	0 (0%)	0 (0%)

W rumieniu wędrującym przed podaniem leczenia, zaburzenia psychiczne występowały rzadziej niż w postaci stawowej boreliozy oraz neuroboreliozie i stwierdzono je u 50% badanych. Były to: neurastenia (26,9%), epizody depresji (7,7%), zaburzenia lękowe (7,7%) oraz łagodne zaburzenia procesów poznawczych (7,7%). W drugim badaniu zaburzenia w sferze psychicznej utrzymywały się jeszcze u 23,1% badanych. U 19,2% rozpoznano neurastenię, a u 3,8% - organiczne zaburzenia nastroju (tab. III).

Tabela III

Stwierdzone zaburzenia psychiczne w badaniu 1 i 2 w rumieniu wędrującym (n – 26)

Mental disorders in the course of Lyme borreliosis in 1 and 2 examination.

	Badanie 1	Badanie 2
Epizody depresji	2 (7,7%)	0 (0%)
Neurastenia	7 (26,9%)	5 (19,2%)
Zaburzenia lękowe	2 (7,7%)	0 (0%)
Organiczne zaburzenia nastroju	0 (0%)	1 (3,8%)
Łagodne zaburzenia procesów poznawczych	2 (7,7%)	0 (0%)
Otępienie lekkie	0 (0%)	0 (0%)
Bez zaburzeń psychicznych	13 (50%)	20 (77,0%)

Z przeprowadzonych badań wynika, że większość chorych z kzm przejawiała zaburzenia psychiczne zarówno w ostrym okresie choroby (60,8%), jak i w trzy miesiące po jej ustąpieniu (72,5%). Do najczęstszych zaburzeń należały: łagodne zaburzenia procesów poznawczych – 35,3% w pierwszym badaniu, 21,6% w drugim i zaburzenia afektywne w postaci organicznych zaburzeń depresyjnych - 21,6% w pierwszym badaniu i 33,3% w drugim. Otępienie bliżej nieokreślone rozpoznano u 3,9% osób w obu badaniach, zespół po zapaleniu mózgu u 9,8% w drugim badaniu, a organiczną chwiejność afektywną (astenię) u 3,9% w drugim badaniu. (tab.IV)

Tabela IV.

Stwierdzane zaburzenia psychiczne u 51 chorych z kleszczowym zapaleniem mózgu (badanie 1 i 2)

Mental disorders in the course of TBE in 1 and 2 examination.

		Badanie 1	Badanie 2
Bez zaburzeń psychicznych	N	20	14
	%	39,2	27,5
Organiczne zaburzenia depresyjne F06.32	N	11	17
	%	21,6	33,3
Łagodne zaburzenia procesów poznawczych F06.7	N	18	11
	%	35,3	21,6
Ośpienie bliżej nieokreślone F03	N	2	2
	%	3,9	3,9
Organiczna chwiejność afektywna (astenia) F06.6	N	0	2
	%	0	3,9
Zespół po zapaleniu mózgu F07.1	N	0	5
	%	0	9,8
Razem występujące zaburzenia psychiczne	N	31	37
	%	60,8	72,5

U chorych z kzm i boreliozą z Lyme stwierdzono także występowanie zaburzeń poznawczych w postaci obniżenia pamięci bezpośredniej, trwałej i wzrokowej, zmniejszonej zdolności uczenia się i zaburzeń koncentracji uwagi. Po trzech miesiącach od ustąpienia ostrych objawów neuroinfekcji, obserwowano złagodzenie zaburzeń funkcji poznawczych (tab. V).

Tabela V

Występowanie zaburzeń depresyjnych i zaburzeń funkcji poznawczych w badanej grupie chorych z kzm i boreliozą z Lyme.

Depressive symptoms and cognitive dysfunction in the course of Lyme borreliosis and TBE in 1 and 2 examination.

		Borelioza z Lyme							
		KZM		Postać stawowa		Neuroborelioza		Postać skórna	
		1 badanie	2 badanie	1 badanie	2 badanie	1 badanie	2 badanie	1 badanie	2 badanie
Bez zaburzeń	N	11	8	8	6	0	0	13	20
	%	21,6	15,7	10,4	7,8	0	0	50	76,9
Depresja (x > 17 punktów w HDRS)	N	11	17	23	62	6	16	2	1
	%	21,6	33,3	29,9	80,5	30	80	7,7	3,8
Zaburzenia funkcji poznawczych	N	29	2,6	36	5	13	3	2	0
	%	56,9	51,0	46,8	6,5	65	15	7,7	0

Dyskusja

Choroba z Lyme skupia uwagę lekarzy różnych specjalności, w tym także psychiatrów. Może przebiegać nietypowo. Jej obraz kliniczny jest bardzo zróżnicowany i zależy od czasu, jaki upłynął od zakażenia oraz zajęcia poszczególnych układów. Wzrost zachorowalności na nią i liczne następstwa stanowią problem kliniczny [5, 7, 13, 17]. Poważny problem diagnostyczny powstaje wówczas, gdy w obrazie klinicznym występują zaburzenia psychiczne. Szybkie zastosowanie kuracji daje dobre efekty terapeutyczne. Zatrzymuje postęp choroby, a także zapobiega różnym następstwom, w tym również następstwom psychiatrycznym.

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że niewielu badaczy zajmowało się oceną stanu psychicznego pacjentów z boreliozą z Lyme. Zaledwie nieliczne prace informują o objawach lub zespołach zaburzeń psychicznych głównie w neuroboreliozie. Pojawiają się pojedyncze prace kazuistyczne opisujące zaburzenia psychiczne w chorobie z Lyme [7, 9].

Wyniki przeprowadzonych własnych badań potwierdzają istnienie zaburzeń psychicznych w znacznym odsetku zarówno u chorych z postacią stawową boreliozy, jak i u chorych z neuroboreliozą. W mniejszym stopniu zaburzenia psychiczne stwierdzono u chorych z postacią skórną choroby z Lyme. W badanych grupach chorych zaburzenia psychiczne występują zarówno w ostrym okresie choroby, jak i w fazie przewlekłej.

We wszystkich analizowanych grupach nie stwierdzono możliwości istnienia innych czynników poza infekcyjnym mogących mieć wpływ na ujawnianie się zaburzeń psychicznych. Wszyscy pacjenci byli zdrowi somatycznie, w związku z tym stan somatyczny nie miał wpływu na ujawnienie się zaburzeń psychicznych.

Najczęściej opisywanym objawem neuropsychiatrycznym występującym u pacjentów z boreliozą z Lyme jest encefalopatia, zwykle określana jako łagodna, przewlekła encefalopatia [2, 5, 13]. Zaburzenie to opisywane było i w postaci neurologicznej, ale też i stawowej [7]. Encefalopatia – zaburzenie osobowości lub sprawno-

ści intelektualnej spowodowane organicznymi zmianami w OUN, ogólnie charakteryzuje się gorszą sprawnością umysłową [2, 7].

Wg Kaplana nie wszyscy pacjenci z wywiadem choroby z Lyme cierpiący z powodu encefalopatii mają objawy infekcji OUN, a przyczyną zaburzeń poznawczych bez widocznej aktywnej infekcji OUN może być toksyczno-metaboliczny mechanizm infekcji układowej, depresja oraz możliwa reakcja immunologiczna [12]. Część autorów natomiast neguje istnienie encefalopatii uważając, że mogą to być przetrwałe objawy związane z niespecyficznymi czynnikami spowodowanymi chorobą przewlekłą [20].

W badaniach wstępnych w postaci stawowej łagodne zaburzenia procesów poznawczych stwierdzono u 37,7% osób, a w badaniu powtórnym utrzymywały się jeszcze u 6,5%. Nie stwierdziliśmy otępienia umiarkowanego ani ciężkiego. W neuroboreliozie łagodne zaburzenia procesów poznawczych stwierdzono u 55% osób, otępienie lekkie zaś u 10% badanych. Podobnie jak w postaci stawowej nie stwierdziliśmy otępienia umiarkowanego i ciężkiego. W kontrolnym badaniu u 15% badanych utrzymywały się łagodne zaburzenia procesów poznawczych. W postaci skórnej choroby z Lyme zaledwie u 7,7% osób rozpoznano łagodne zaburzenia procesów poznawczych, a których w badaniu kontrolnym już nie potwierdziliśmy. W badaniach własnych również wykazaliśmy współistnienie zaburzeń depresyjnych z zaburzeniami organicznymi. Jedynie nie obserwowano ich w postaci skórnej boreliozy z Lyme. Popławska zaburzenia organiczne w neuroboreliozie rozpoznała u 36,7% badanych.

W badanej grupie osób z boreliozowym zapaleniem stawów wraz z zaburzeniami funkcji intelektualno – mnesticznych współistniały zaburzenia w sferze emocjonalno – popędowej, drażliwość, dysforia, spadek zainteresowań, obniżenie witalności. Dominowały zaburzenia w sferze motywacji, popędów i postępowania. U pacjentów z neuroboreliozą objawy te były bardziej nasilone niż w postaci stawowej boreliozy z Lyme, natomiast u pacjentów z postacią skórną występowały rzadziej.

Zmianę zachowania, zaburzenia emocji, drażliwość w przebiegu boreliozy z Lyme podkreślają Logigian i wsp. i Fallon i wsp. [5, 13].

Wg Fallona i wsp. drażliwość w przebiegu choroby z Lyme bywa szczególnie uciążliwa, więc można mówić o zmianie osobowości. Logigian i wsp. stwierdzali ją u 26% badanych z chorobą z Lyme [13].

Finkel i wsp., Halperin i wsp., Zajkowska i wsp. również zauważyli, że obok zaburzeń pamięci, zaburzeń przypominania, koncentracji uwagi, artykulacji, szybkości myślenia (aż do otępienia) w chorobie z Lyme obserwuje się zmiany osobowości, drażliwość i wzmogoną senność [7].

We własnych badaniach subiektywne skargi dotyczące zaburzeń funkcji intelektualno – mnesticznych i zaburzeń procesów poznawczych były liczne w grupie szczególnie z postacią stawową boreliozy z Lyme. Były to głównie: skargi na poczucie braku energii, trudności z pamięcią, drażliwość, uczucie lęku bez wyraźnego powodu, trudności w zasypianiu, uczucie pustki myślowej, trudności w skupieniu uwagi, wczesne budzenie się, niespokojny, przerywany sen, zaburzenia koncentracji, trudności w zapamiętywaniu bieżących wydarzeń, upośledzenie przypominania, zaburzenia artykulacji. Podobne skargi, ale o większym nasileniu zgłaszali pacjenci z neuroboreliozą, natomiast u pacjentów z postacią skórną były one mniej liczne.

Subiektywne skargi pacjentów z *Lyme arthritis* zostały potwierdzone obiektywnie w badaniu neuropsychologicznym. Stwierdzono obniżenie tempa operacji wzrokowo-motorycznych, większe obniżenie funkcji w zakresie pamięci krótkotrwałej oraz operacji wytwarzania konwergencyjnego jednostek, systemów i relacji figuralnych, obniżenie funkcji uwagi, trudności w opracowaniu odpowiedniej strategii pamięciowej rozwiązania problemu kategoryzacji w warunkach zmieniających się bodźców w modalności wzrokowej, zaburzenia w zakresie wydolności funkcji pojęciowych. Subiektywne skargi pacjentów z neuroboreliozą również zostały potwierdzo-

ne obiektywnie w badaniu neuropsychologicznym, jednak w porównaniu z postacią stawową stwierdzone zaburzenia miały bardziej nasilony charakter. Natomiast w postaci skórnej choroby z Lyme w porównaniu z postacią stawową badanie neuropsychologiczne potwierdziło tylko sporadyczne występowanie powyższych problemów.

Popławska opisała podobne skargi subiektywne u pacjentów chorych z neuroboreliozą głównie zaburzenia koncentracji uwagi, trudności w zapamiętywaniu bieżących wydarzeń, upośledzenie przypominania, zaburzenia artykulacji, szybkości myślenia, drażliwość. Stwierdziła deficyty w krótkotrwałej pamięci słuchowej, uczeniu się skojarzeń i pamięci trwałej [24]. Z piśmiennictwa wynika, że zaburzenia depresyjne mogą towarzyszyć objawom klinicznym wczesnego oraz późnego stadium boreliozy z Lyme, a także mogą wystąpić po przebytej chorobie [2, 5, 13]. Zaburzenia te są zazwyczaj poprzedzone objawami ogólnej infekcji organizmu lub typowymi objawami jednej z postaci choroby z Lyme. Depresja może przejść w manię, mieć charakter nawracający. Może wystąpić z lękiem, bądź napadami paniki. Ustąpienie objawów po antybiotykoterapii może świadczyć o tym, że zaburzenia te są częścią procesu infekcyjnego wywołanego przez krętek *B. burgdorferi* [5, 13].

Nawracające zaburzenia nastroju mogą przybierać postać zaburzeń endogennych. Według Fallona wówczas nie są one wyrazem przetrwałej infekcji, a krętek jest tu jedynie czynnikiem wyzwalającym objawy zespołu depresyjnego. W tych zaburzeniach nawracających wskazana jest terapia lekami przeciwdepresyjnymi [5, 8].

We własnych badaniach istnienie zaburzeń depresyjnych potwierdziliśmy przy pomocy analizy wyników Skali Depresji Becka i Skali Depresji Hamiltona zarówno w fazie ostrej w badaniu wstępnym, jak i po okresie 6 miesięcy od stosowanej antybiotykoterapii. W badaniu wstępnym subiektywnej oceny zaburzeń depresyjnych u chorych z boreliozowym zapaleniem stawów przed wdrożeniem antybiotykoterapii depresję ciężką rozpoznano u 16,9%, umiarkowaną u 6,5%, a łagodną u 40,3%.

Po przeprowadzonej drugiej ocenie (6 miesięcy od zakończenia antybiotykoterapii) objawy depresyjne uległy istotnemu zmniejszeniu. Postać ciężką depresji demonstrowało 6,5% badanych, depresję umiarkowaną stwierdzano u 5,2%, a depresję łagodną u 10,4%.

Natomiast neuroborelioza w tym zestawieniu charakteryzowała się w początkowym badaniu bardzo wysokim odsetkiem osób z depresją ciężką – 55%, która w miarę cofania się ostrego zapalenia opon mózgowo – rdzeniowych ustępowała a po 6 miesiącach od pierwszego badania stwierdzono ją u 10% badanych.

Najmniejszy odsetek zmian depresyjnych demonstrowali badani z postacią skórną boreliozy z Lyme. Jedynie w badaniu wstępnym u chorych z rumieniem wędrującym rozpoznano depresję ciężką u 3,8%, umiarkowaną u 7,7%, a łagodną u 15,4%.

W porównaniu z innymi opisywanymi zaburzeniami psychicznymi w przebiegu choroby z Lyme depresja jest opisywana dość często. Wielu autorów uważa, że obok encefalopatii i zaburzeń snu jest ona typową dla choroby z Lyme [5, 12, 13]. Logigian stwierdzał ją u 33% badanych [13]. Najczęściej jej występowanie u chorych z chorobą z Lyme ocenia się od 26% do 66% [5]. Popławska zaburzenia depresyjne w następstwie przebytej neuroboreliozy rozpoznała u 26,7% badanych [24]. W 1989 roku Pachner, Duray i Steere opisali przypadek współistnienia boreliozy z Lyme oraz depresji i anorexia nervosa [17]. W 1993 roku Fallon i wsp. opisali trzy przypadki zaburzeń depresyjnych występujących w przebiegu choroby z Lyme. [5].

Ostre stany zakaźne mogą być czynnikiem wyzwalającym pierwszą fazę lub nawroty psychoz endogennych, a więc chorób afektywnych, jak i schizofrenii.

W badaniach własnych nawracające zaburzenia depresyjne stwierdzono u 3,9% osób z boreliozowym zapaleniem stawów i u 5% osób z neuroboreliozą. Pierwszy epizod depresji wystąpił w ostrej fazie choroby z Lyme. Objawy tych epizodów były charakterystyczne dla nawracających zaburzeń depresyjnych, tj. objawów zespołu

depresyjnego, przebiegającego cyklicznie z depresją zimową, a ze stanami wyrównanego nastroju latem, nadmierną sennością, zwiększoną drażliwością.

W piśmiennictwie dość często opisywanym objawem jest zespół przewlekłego zmęczenia w przebiegu choroby z Lyme. Występować on może w każdej postaci choroby i w każdym jej okresie. Najczęściej opisywanym jest w postaci stawowej choroby z Lyme [8, 13].

Z badań własnych wynika, że neurastenia w badaniu wstępnym najczęściej występowała w postaci skórnej (26,9%) podczas gdy w grupie chorych z *Lyme arthritis* dotyczyła ona 7,8% badanych. Nie obserwowano jej u chorych z neuroboreliozą.

W największym też odsetku utrzymywała się u badanych po 6 miesiącach w grupie osób, które przebyły rumień wędrujący (19,2%). Skargi pacjentów dotyczyły wzmoczonego zmęczenia po wysiłku umysłowym, obniżenia sprawności zawodowej, efektywności w wykonywaniu codziennych prac, trudności w koncentracji, mniej efektywnego myślenia, uczucia osłabienia i wyczerpania po wysiłku nawet niewielkim. Część skarżyła się na bóle głowy, drażliwość, niestrawność, zaburzenia snu, nadwrażliwość na bodźce. Objawy neurastenii występujące w przebiegu boreliozy z Lyme mogą też być psychologiczną reakcją na stres, jakim jest tu fakt zachorowania na przewlekłą, trudną do wyleczenia chorobę. Przyczyną powstawania tego typu zaburzeń mogą być indywidualne cechy osobowości, tj. słaby napęd, brak energii i inicjatywy, szybkie zniechęcanie się i rezygnacja z zamierzeń.

W piśmiennictwie nie są rzadkie także opisy występowania zaburzeń lękowych i napadów paniki w przebiegu boreliozy z Lyme. Fallon stwierdził je u 32% osób z późną postacią boreliozy [5]. Zaburzenia lękowe są wyrazem reakcji organizmu na niebezpieczeństwo, a więc obawa o skutki przechorowania boreliozy z Lyme. Organizm reaguje na te bodźce objawami dyskomfortu w postaci napięcia, trwogi, niepokoju, strachu, obaw i lęku. Objawy te wykraczają ponad prawidłowe reakcje na działanie stresu. Poważnie zakłócają samopoczucie i społeczne zachowania chorego. W przypadku boreliozy z Lyme wystąpienie napadów lęku wiąże się z obawą o własne zdrowie i życie. Pacjenci lękowo oczekują na niekorzystne wydarzenia, jakie mogą powstać po przechorowaniu choroby z Lyme.

Badani przez nas pacjenci, u których postawiono rozpoznanie zaburzeń lękowych skarżyli się głównie na nagłe kołatanie serca, bóle w klatce piersiowej, duszność, zawroty głowy, strach przed śmiercią i przed chorobą. Obawiali się pozostać sami, bali się kolejnego napadu, odczuwali lęk przed wyjściem z domu, lęk bez wyraźnego powodu, lęk przed poruszaniem się środkami komunikacji i lęk przed pozostaniem w domu. Tego typu zaburzenia w postaci stawowej w badaniu wstępnym wystąpiły u 5,2% badanych. Podobny odsetek stwierdziliśmy w neuroboreliozie. Natomiast u chorych z rumieniem wędrującym wystąpiły one u 7,7%. Po miesięcznej antybiotykoterapii zaburzenia lękowe w kolejnym badaniu stwierdzono tylko w postaci stawowej u 1,3% badanych.

Potwierdza to badanie Fallona, który efekt leczniczy antybiotykiem uważa za moment diagnostyczny co do czynnika wywołującego chorobę [5]. Wg Greenberga i wsp. zaburzenia snu występują w każdej fazie i postaci choroby z Lyme. Towarzyszą zazwyczaj wszystkim zaburzeniom psychicznym, bądź też mogą stanowić jedyny problem chorego na boreliozę.

Badania własne potwierdziły występowanie zaburzeń snu. Były problemem towarzyszącym innym zaburzeniom psychicznym. Nie występowały jako odrębny objaw. Najczęściej zgłaszane skargi subiektywne dotyczyły trudności w zasypianiu, wczesnego budzenia się, niespokojnego i przerywanego snu.

Autorzy opisujący zaburzenia psychiczne w przebiegu zakażenia krętkiem *B. burgdorferi* są zgodni, że najczęściej występującym objawem jest encefalopatia niezależnie od postaci klinicznej choroby [2, 5, 7, 12, 13].

Patogeneza tych zaburzeń nie jest jednak dokładnie poznana. Mechanizm uszkodzenia tkanek, w tym i OUN jest złożony [20]. Po dostaniu się do organizmu krętek z miejsca wniknięcia szybko atakuje inne tkanki. Nie wzbudza on wielkiej reakcji zapalnej, nie produkuje toksyn. Niewielka ich liczba jest zdolna do indukcji niszczenia tkanek poprzez działanie bezpośrednie, toksyczne (kwas chinolinowy przenika przez nieuszkodzoną barierę krew – mózg) oraz poprzez mechanizmy autoimmunizacji i autoagresji [20]. Te złożone mechanizmy prowadzą do powstania encefalopatii u części pacjentów po przechorowaniu boreliozy z Lyme. Istotne znaczenie w powstawaniu zaburzeń organicznych ma wyjściowy stan OUN przed zachorowaniem oraz osobowość pacjentów. Być może jest to „toksyczno – metaboliczna” encefalopatia, bez uszkodzenia OUN, podobnie jak w innych chorobach układowych lub objawy te są wynikiem bezpośredniego działania infekcji [7].

W badaniach własnych stan przedchorobowy pacjentów był trudny do określenia. Opieraliśmy się na wywiadzie, głównie na ewentualnie występujących zaburzeniach psychicznych u chorego i jego rodziny przed zachorowaniem. Analizowana grupa pacjentów nie przejawiała żadnych zaburzeń psychicznych w okresie przedchorobowym. Nie potwierdzali również obciążeń rodzinnych chorobą psychiczną. W przypadku zaburzeń organicznych nie stwierdza się pozytywnego wpływu antybiotykoterapii. Natomiast we własnych obserwacjach widoczny był korzystny wpływ stosowanych i niekiedy powtarzanych kuracji antybiotykami.

Wg Sigala nadal utrzymujące się objawy po zakończonej antybiotykoterapii mogą być skutkiem oporności organizmu na podawany lek. Mogą też być następstwem przetrwania krętków w uprzywilejowanych miejscach unikając skuteczności antybiotyków i eliminacji immunologicznej. Późne następstwa choroby mogą być skutkiem przetrwania zakażenia, wynikłego z niewyjaśnionych do końca zaburzeń odpowiadzi immunologicznej [20].

Większość dotychczasowych badań dotyczących następstw przechorowania kzm dotyczyła powikłań neurologicznych. Według wielu autorów ciężkość przebiegu klinicznego kzm i jego następstw wzrasta wraz z wiekiem. U starszych pacjentów częściej obserwowano występowanie objawów neurologicznych i psychopatologicznych [15, 23].

W badanej przez nas grupie chorych z kzm nie stwierdzono zależności ciężkości przebiegu klinicznego kzm od wieku chorych, jednak obserwowano dodatnią korelację między wiekiem badanych a nasileniem objawów depresyjnych i zaburzeń funkcji poznawczych.

Do stosunkowo często opisywanych zaburzeń psychicznych w przebiegu kzm należą zaburzenia świadomości. Hermanowska-Szpakowicz i wsp. opisywali występowanie zaburzeń świadomości między 5 a 15 dniem kzm [9, 18]. Jeżyna i wsp. stwierdzali zespoły pomrocne u 33% chorych z kzm [11]. W badaniach Migdalskiej-Kassurowej zaburzenia świadomości w trakcie pierwszych dni ostrego okresu neuroinfekcji występowały u 9,3% pacjentów [14]. Gudel-Trochimowicz oceniając pacjentów w 3-4 tygodniu ostrego okresu kzm, nie obserwowała występowania zaburzeń świadomości, co wiązała, między innymi, z niską średnią wieku pacjentów (\bar{x} =39,3 lat) i brakiem w tej grupie ciężkiego przebiegu klinicznego kzm [6].

Wśród ocenianych przez nas pacjentów, w trakcie badania u żadnego z nich nie stwierdzono zaburzeń świadomości. U dwóch chorych (3,9%) wywiad wskazywał na wcześniejsze występowanie krótkotrwałych zaburzeń świadomości typu pomrocznego. Wyniki uzyskane w badaniach własnych w Kwestionariuszu Objawów, Inwentarzu Objawów Depresyjnych Becka i Skali Depresji Hamiltona, wskazują na istotnie częstsze występowanie objawów depresyjnych wśród chorych z kzm niż w grupie kontrolnej a jednocześnie obserwowano ich większe nasilenie po trzech miesiącach niż w ostrym okresie kzm.

Gudel-Trochimowicz także obserwowała narastanie organicznych zaburzeń depresyjnych wraz z upływem czasu od przechorowania ostrego kzm, natomiast zaburzenia depresyjne i łagodne zaburzenia procesów poznawczych utrzymywały się z jednakowym nasileniem [6].

W przeprowadzonych badaniach własnych dla oceny funkcji poznawczych, które są często zaburzone w organicznym uszkodzeniu ośrodkowego układu nerwowego, zastosowano Krótką Skalę Oceny Ośpienia (MMSE) i wybrane podskale Skali Pamięci Choynowskiego. Średnie wyniki w Krótkiej Skali Oceny Ośpienia (MMSE), były u wszystkich pacjentów istotnie gorsze w porównaniu z grupą kontrolną i to zarówno w ostrym okresie kzm, jak i po jego ustąpieniu. Średnie wyniki uzyskane w podskalach Skali Pamięci Choynowskiego, wskazują na obniżenie pamięci bezpośredniej wśród pacjentów w drugim badaniu w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki Testu Łączenia A i B Reitana pozwalały na identyfikację zaburzeń koncentracji uwagi. Występowały one istotnie częściej w grupie chorych z kzm w obu badaniach. Wyniki wymienionych wyżej testów świadczą o występowaniu u chorych z kzm zaburzeń poznawczych w postaci obniżenia pamięci bezpośredniej, trwałej i wzrokowej, zmniejszonej zdolności uczenia się i zaburzeń koncentracji uwagi. Po trzech miesiącach od ustąpienia ostrych objawów neuroinfekcji, obserwowano złagodzenie zaburzeń funkcji poznawczych. Mimo zauważalnej poprawy, wyniki uzyskiwane przez pacjentów po trzech miesiącach, były istotnie gorsze niż w grupie kontrolnej.

Hermanowska-Szpakowicz i wsp. w ocenianej grupie rozpoznali po roku od przebycia kzm: zaburzenia depresyjne u 15,5%, ośpienie u 12%, zaburzenia osobowości u 5,2%, zaburzenia lękowe u 5,2%. Autorzy podkreślili, że przebycie kzm jest predyktorem wystąpienia ośpienia. Według autorów 37,9% pacjentów wymagało specjalistycznego leczenia psychiatrycznego [9]. Pancewicz i współpracownicy po dwóch latach od przebycia kzm stwierdzali zaburzenia depresyjne u 40% badanych, zaburzenia procesów poznawczych u 30%, zaburzenia lękowe u 15% badanych. Przy tym zauważyli, że opisywane objawy narastają z upływem czasu [18, 19].

Według niektórych autorów zaburzenia depresyjne we wczesnym okresie po przebyciu kzm mogą być reakcją na zaburzenia funkcjonowania pacjenta spowodowane utrzymującymi się powikłaniami neurologicznymi [15]. Zaburzenia zachowania pacjenta - drażliwość, wybuchowość, brak wytrwałości i konsekwencji w postępowaniu - mogą stanowić początek rozwoju zmian ośpiennych [9, 18].

Z przeprowadzonych badań własnych wynika, że większość pacjentów chorych z kzm przejawia zaburzenia psychiczne zarówno w ostrym okresie choroby, jak i w trzy miesiące po jej ustąpieniu. Najczęściej występują: organiczne zaburzenia depresyjne i łagodne zaburzenia procesów poznawczych. Zaobserwowano wzrost częstości i nasilenia organicznych zaburzeń depresyjnych w zależności od ciężkości przebiegu klinicznego neuroinfekcji. Przeprowadzone przez nas badania potwierdzają wcześniejsze nasze doniesienia o braku wyraźnego związku między ciężkością przebiegu klinicznego kzm, a występowaniem zaburzeń psychicznych w ostrym okresie choroby. Jednak wskazują, że ciężki przebieg kliniczny kzm, powoduje narastanie objawów depresyjnych po ustąpieniu ostrych objawów neuroinfekcji.

Wydaje się, że organiczne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego w kzm jest przyczyną występowania depresji, przy czym trzeba brać pod uwagę podnoszoną przez niektórych autorów hipotezę, że procesy zapalne w ośrodkowym układzie nerwowym nie kończą się wraz zakończeniem ostrego okresu neuroinfekcji i mogą w fazie subklinicznej prowadzić do postępującego uszkodzenia oun [9, 15].

Wnioski

Zarówno w przebiegu boreliozы oraz kzm u większości chorych występują zaburzenia psychiczne w ostrym okresie choroby jak i kilka miesięcy później. Do najczęstszych zaburzeń psychicznych w obu chorobach odkleszczowych należą; zabu-

rzenia depresyjne w postaci organicznych zaburzeń nastroju lub epizodów depresji oraz zaburzenia funkcji poznawczych.

Przeprowadzone badania potwierdziły brak wyraźnego związku między ciężkością przebiegu klinicznego kzm a występowaniem zaburzeń psychicznych w ostrym okresie choroby. Jednak ciężki przebieg kliniczny kzm, predysponuje do narastania objawów depresyjnych po ustąpieniu ostrych objawów neuroinfekcji.

Zaburzenia psychiczne są ważnym elementem obrazu klinicznego kleszczowego zapalenia mózgu i boreliozy z Lyme, a ich właściwa ocena i terapia powinna być istotną częścią procesu diagnostyczno - terapeutycznego. Każdy chory z boreliozą i kleszczowym zapaleniem mózgu powinien być konsultowany przez psychiatrę zarówno w ostrym okresie choroby, a przede wszystkim po jej ustąpieniu. Wczesne zastosowanie leczenia psychotropowego, głównie leków przeciwdepresyjnych i nootropowych może w istotny sposób wpłynąć na poprawę wyników leczenia, rokowanie oraz osiągnięcie lepszego poziomu funkcjonowania pacjentów i jakości ich życia.

D. Juchnowicz, I. Rudnik, A. Czernikiewicz, J. Zajkowska, S. A. Pancewicz
MENTAL DISORDERS IN THE COURSE OF LYME BORRELIOSIS AND TICK BORNE ENCEPHALITIS

SUMMARY

Background: Lyme borreliosis is a chronic, multisystem disease, of prolong course with three consecutive stages, caused by a tick – transmitted spirochete *Borrelia burgdorferi*. Tick Borne Encephalitis (TBE) is neuroinfection caused by Tick Borne Encephalitis Virus (TBEV).

Objective: We evaluated the occurrence of psychiatric manifestations in the early phase of borreliosis- erythema migrans and neuroborreliosis as well as in its late phase – in arthritis and in the Tick-Born Encephalitis. The aim of the study was to single out the most frequent psychiatric symptoms and psychopathological syndroms and to determine their dynamics.

Methods: The study was carried out between 1999 and 2000 and comprised 174 patients of the Department of Psychiatry and Department of Infectious and Neuroinfectious Diseases of Medical Academy in Białystok. Seventy seven patients diagnosed with arthritis, 20 with neuroborreliosis, 26 with skin manifestation- erythema migrans and 51 with KZM participated. All subjects underwent psychiatric evaluation twice – during hospitalization and six month after discharge. Mental status examinations included general psychiatric examination and battery of scales and tests: Mini Mental State Examination, Beck Depression Inventory, Hamilton Depression Rating Scale, Hamilton Anxiety Rating Scale, Reitan's Trail Making Test, Choynowsky Memory Scale, Symptoms Inventory and neuropsychological testing.

Results: Both in the course of TBE and Lyme borreliosis the majority of patients experienced psychiatric problems in the acute phase of disease as well as in the late phase – 3, 6 months after the onset of the disease. The most common psychiatric manifestations were depressive disorders - episodes of depression or organic mood disorders, and cognitive deficits which manifest themselves as mild cognitive disorder or dementia.

Conclusion: Psychiatric assessment is important in early stage of kzm and borreliosis but first of all after termination of acute symptomatology.

Piśmiennictwo

1. Abczyńska M, Termińska K. Objawy psychopatologiczne w przebiegu nietypowego, kleszczowego zapalenia mózgu. *Psychiat. Pol.* 1995; 29: 4, 547-9.
2. Benke T, Gasse T, Hittmair – Delazer M, Schmutzhard E. Lyme encephalopathy: long-term neuropsychological deficits years after acute neuroborreliosis. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 353-60.

3. Dekonenko EP, Umanskij KG. Posledstvija razlichnykh klinitskich form ostrovo perioda kleshchevogo entsefalita. Zh. Nevropatol. Psikhiatr. 1999; 984: 84, 202-8
4. Dziubek Z Zakażenia przenoszone przez kleszcze. *Pediatr. Pol.* 1995; 70: 5, 383-93
5. Fallon B A The neuropsychiatric manifestations of Lyme borreliosis. *Psychiatric - Q*, 1992; 63: 1, 95-117.
6. Gudel-Trochimowicz I. Zaburzenia psychiczne po przebytych kleszczowym zapaleniu mózgu. Praca doktorska, AMB; 1998.
7. Halperin JJ. Lyme Neuroborreliosis. *Resident & Staff Physician.* 1995; 8: 33-38
8. Hermanowska – Szpakowicz T. Borelioza z Lyme. AM w Białymstoku. 1999
9. Hermanowska – Szpakowicz T, Pancewicz S, Kondrusik M, Siwak E, Łukjan W. Selected aspects of Tick – Borne Encephalitis in North-Easstern Poland. *Acta Medica Lituanica* 1997; 1: 22-5.
10. Jaroszyński J. Zespoły zaburzeń psychicznych. Instytut Psychiatrii i Neurologii. Warszawa 1993.
11. Jeżyna Cz, Ciesielski T. Odległe następstwa neurologiczne po przebytych kleszczowym zapaleniu mózgu wśród ludności województwa olsztyńskiego. *Neur. Neuroch. Pol.* 1977; 11: 505-18.
12. Kaplan RF, Meadows ME, Vincent LC, Logigian EL, Streere AC. Memory impairment and depression in patients with Lyme encephalopathy: comparison with fibromyalgia and nonpsychotically depressed patients. *Neurology* 1992; 42: 1263-7.
13. Logigian EL, Kaplan RF, Streere AC. Chronic neurologic manifestations of Lyme disease. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323: 21, 1438-44.
14. Migdalska-Kassurowa B. Analiza 54 przypadków kleszczowego zapalenia mózgu. *Przegl Epidemiol* 1973; 27: 1, 77-82.
15. Migdalska-Kassurowa B. Późne następstwa i pozostałości po kleszczowym zapaleniu mózgu i opon i końskim zapaleniu mózgu i rdzenia. *Pol. Tyg. Lek.* 1977; 32: 5, 189-96.
16. Niels JA, Fallon BA. Differential diagnosis and tretment of Lyme Disease, with special reference to psychiatric practice. *Directions in Psychiatry.* Lesson 13.
17. Pachner A, Duray P, Steere AC. Central nervous system manifestations of Lyme disease. *Arch. Neurol.* 1989; 46: 790-5.
18. Pancewicz S, Hermanowska-Szpakowicz T. Analiza epidemiologiczna kleszczowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (kzm) w 1993 roku na terenie województwa białostockiego. *Przegl Epidemiol* 1994; 28: 4, 457-60.
19. Pancewicz S. Epidemiologia kleszczowego zapalenia mózgu. W: Hermanowska – Szpakowicz T (red.): *Kleszczowe zapalenie mózgu.* Białystok. 1996.
20. Sigal LH. Anxiety and persistence of Lyme disease. *Am. J. Med.* 1995; 98: suppl 4A, 74.
21. Siwak E. Obraz kliniczny kleszczowego zapalenia mózgu (kzm). W: Hermanowska-Szpakowicz T, (red.): *Kleszczowe zapalenie mózgu.* Białystok. 1996; 60.
22. Stein SL, Solvason HB, Biggart E, Spiegel D A 25-year-old woman with hallucinations, hypersexuality, nightmares, and a rash [clinical conference]. *Am. J. Psych.* 1996; 153: 4, 545-51.
23. Żabicka J. Zapalenia opon mózgowo – rdzeniowych i zapalenia mózgu w 1995 roku. *Przegl Epidemiol* 1997; 51: 1-2.
24. Popławska R, Szulc A, Zajkowska JM, i in. Neuroborelioza – problem psychiatryczny? *Psych Pol* 1999; 33: 241-50.

adres autora: dr n. med. Dariusz Juchnowicz, Klinika Psychiatrii AM w Białymstoku, Plac Brodowicza 1, 16-070 Choroszcz.

TOKSYCZNE I ALERGICZNE DZIAŁANIE WYDZIELINY GRUCZOŁÓW ŚLINOWYCH KLESZCZY (ACARI: IXODIDA)

Katedra i Zakład Biologii i Parazytologii Wydziału Lekarskiego AM w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. A. Buczek

W pracy omówiono rolę bioaktywnych substancji wydzielanych przez kleszcze w patogenezie miejscowych i ogólnych reakcji żywiciela. Podczas pobierania pokarmu w gruczołach ślinowych wytwarzane są prekursorzy futerału cementowego, enzymy i inhibitory enzymów, antagoniści i agoniści histaminy, czynniki działające antykoagulacyjnie i antyagregacyjnie, prostaglandyny i toksyny. Opisano także zmiany skórne i reakcje immunologiczne u żywiciela po żerowaniu przedstawicieli Argasidae i Ixodidae.

Wstęp

Kleszcze są szeroko rozprzestrzenionymi w świecie pasożytami zwierząt z różnych grup systematycznych, a także człowieka. Duże znaczenie medyczne tych stonogów wiąże się z wywoływaniem miejscowych i ogólnoustrojowych reakcji w organizmie żywiciela, które są spowodowane przez bioaktywne substancje wprowadzane wraz z wydzieliną gruczołów ślinowych podczas pobierania krwi. Jednocześnie ze śliną w czasie ssania krwi lub z zawartością jelita w trakcie regurgitacji mogą być transmitowane do żywiciela drobnoustroje chorobotwórcze zlokalizowane w narządach wewnętrznych kleszczy. Z bezpośrednich skutków szkodliwego oddziaływania kleszczy szczególne zainteresowanie lekarzy, toksykologów i farmakologów wzbudzają reakcje alergiczne i toksykozy, a wśród nich porażenie kleszczowe.

PRZEBIEG ŻEROWANIA KLESZCZY

Człowieka mogą atakować wszystkie stadia rozwojowe kleszczy. Najczęściej jednak do skóry przyczepiają się nimfy i osobniki dorosłe. Po znalezieniu dogodnego do żerowania miejsca kleszcze przecinają chelicerami skórę i wprowadzają w jej głąb hypostom uzbrojony w skierowane do tyłu zęby. W pierwszej fazie żerowania trwającej od kilku do kilkunastu dni u przedstawicieli rodziny *Ixodidae*, kleszcze pobierają małą ilość krwi. Masa ich ciała wzrasta w tym czasie 10-krotnie. W drugiej fazie w ciągu 12-24 godzin kleszcze pochłaniają dużą ilość krwi, na skutek czego masa ciała zwiększa się nawet 100-krotnie (1). Na przykład masa ciała samic *Ixodes ricinus* (L.) wzrasta z 25 do 250 mg (2), zaś *Dermacentor reticulatus* (Fabr.) średnio z $4,33 \pm 1,02$ do $292 \pm 112,05$ mg (3). Gatunki z rodziny *Argasidae* po nassaniu zwiększają masę ciała 10-25-krotnie (1). U samic *Argas reflexus* (Fabr.) obserwowano wzrost masy ciała po żerowaniu na gołębiach z średnio $7,36 \pm 3,68$ mg do $76,10 \pm 19,44$ mg (3). Przedstawiciele rodziny *Ixodidae* i *Argasidae* różnią się także długością żerowania. I tak np. samice *Ixodes ricinus* pobierają krew przez 5-8 (średnio $6,42 \pm 0,71$) dni, podczas gdy *Argas reflexus* przez 0,5-1 godzinę (4).

Przebywanie kleszczy w skórze żywiciela i pobieranie krwi przez kilka dni stało się możliwe dzięki wytwarzaniu antyagregacyjnych i antyzapalnych substancji oraz wykształceniu mechanizmów opóźniających reakcje immunologiczne w organizmie żywiciela, które mogą powodować szybsze odczepienie kleszcza od żywiciela. U większości gatunków wokół hypostomu z substancji wydzielanych przez gruczoły ślinowe tworzy się futerał cementowy, którego podstawową funkcją poza umocowaniem kleszcza w skórze żywiciela jest ograniczenie litycznego działania śliny do jego podstawy i zapobieganie rozwojowi reakcji zapalnych w wyniku mechanicznego drażnienia przez narządy gębowe. Warstwa cementowa nie ma własności antygenowych (5), co ma duże znaczenie ze względu na długie przebywanie kleszczy na ciele żywiciela. Kształt

tego futerału jest charakterystyczny dla kleszczy należących do poszczególnych rodzajów, a nawet gatunków i zależy od budowy ryjka i biologii kleszcza (m.in. długości żerowania, gatunku żywiciela) (6, 7).

SUBSTANCJE WYDZIELANE PRZEZ GRUCZOŁY ŚLINOWE

Dynamika wydzielania poszczególnych związków przez gruczoły ślinowe kleszczy zmienia się w różnych fazach żerowania. Największa ilość bioaktywnych substancji występuje w ślinie kleszczy w okresie szybkiego pobierania krwi żywiciela, a mianowicie u obrzęków od 0,5-1 godziny po przyczepieniu do skóry, zaś u kleszczy właściwych pod koniec żerowania, np. u *Ixodes ricinus* po 4-5 dniach po przyczepieniu do skóry. W tym czasie ilość protein w gruczołach ślinowych samic *Ixodidae* zwiększa się 25-krotnie (8). Podczas pobierania pokarmu komórki gruczołów ulegają zmianom morfologicznym, gromadzą się w nich liczne ziarnistości kwaso- lub zasadochłonne (9, 10). Natomiast w czasie przekształcania się jednego stadium w drugie i w okresie długiego głodowania obniża się wydzielanie i aktywność biologicznie czynnych substancji wytwarzanych w gruczołach ślinowych kleszczy.

W ślinie wydzielane są liczne bioaktywne peptydy i proteiny o różnym działaniu (11, 12, 13). Na przykład inhibitor czynnika X_a o masie cząsteczkowej 7 kDa wykryto u *Ornithodoros moubata* (Murray) (11), inhibitor trombokinazy u *Ixodes holocyclus* Neumann (12), substancję działającą antykoagulacyjnie o masie cząsteczkowej 65 kDa u *Rhipicephalus appendiculatus* Neumann (13).

W ślinie kleszczy wyizolowano różne enzymy: esterazy, aminopeptydazy, proteazy, fosfatazę kwaśną, fosfatazę zasadową, hialuronidazy, lipazy, oksydazę fenolową, monoaminooksydazę, kinazy.

Hialuronidaza hydrolizuje wiązania B-glikozydowe w kwasie hialuronowym, który jest składnikiem substancji międzykomórkowej w skórze. Zmiany te ułatwiają wnikanie do organizmu człowieka innych aktywnych związków zawartych w ślinie.

Esterazy poprzez rozkład estrów cholesterolu i kwasów tłuszczowych znajdujących się w ścianie naczyń krwionośnych zwiększają ich przepuszczalność (14). Uszkodzenie błon komórek tucznych prowadzi do uwolnienia z nich mediatorów reakcji alergicznych, m.in. histaminy.

U kleszczy, takich jak *Rhipicephalus sanguineus* Latreille i *Haemaphysalis spinigera* Neumann wykryto substancje blokujące histaminę i w ten sposób opóźniające rozwój reakcji zapalnych w skórze żywiciela (15). U tych kleszczy występują także substancje o działaniu agonistycznym w stosunku do histaminy (16). Ich obecność jest korzystna dla trawienia krwi pobranej w fazie szybkiego żerowania, gdy wzrasta wysięk plazmatyczny w miejscu przyczepienia kleszczy.

Kinaza powoduje dezaktywację bradykininy w miejscu żerowania kleszczy. Działanie biologiczne bradykininy polega na rozszerzeniu naczyń włosowatych, zwiększeniu ich przepuszczalności, co jest przyczyną obrzęków. Odgrywa ona także rolę w wywoływaniu bólu. Bradykinina bierze udział w odczynach zapalnych, uczuleniowych i wstrząsie. Zmniejszenie szkodliwego oddziaływania bradykininy przez kinazy opóźnia reakcje żywiciela, które prowadzić mogłyby do skrócenia okresu żerowania kleszczy i szybszego odpadnięcia od jego skóry.

Prostaglandyny PGE_2 , PGF_2 i PGD_2 są syntezowane z kwasu arachidonowego przy udziale cyklooksygenazy i innych enzymów (17, 18). Ich wydzielanie rozpoczyna się w momencie połączenia dopaminy z receptorami błon komórkowych. PGE_2 powodują rozszerzenie i wzrost przepuszczalności naczyń oraz wylewy. Prostaglandyny mają także działanie immunosupresyjne. Hamują one wydzielanie interleukiny-1 i czynnika martwicy nowotworu a oraz wydzielanie przez limfocyty T interleukiny-2 i γ -interferonu. PGE_2 powodują zahamowanie degranulacji mastocytów i uwolnienie mediatorów reakcji zapalnych, a więc wykazują działanie antyzapalne.

Najbardziej toksycznymi składnikami wydzieliny gruczołów ślinowych są proteiny wywołujące toksykozy, a przede wszystkim porażenia kleszczowe. Masa cząsteczkowa toksyn, różni się u poszczególnych gatunków kleszczy i wynosi od 40-100 kDa (19, 20, 21). Poziom toksyn wzrasta w czasie żerowania kleszczy i osiąga szczyt w okresie intensywnego pobierania pokarmu, tj. około 5-6 dnia od początku żerowania. Wówczas w komórkach „b” gruczołów ślinowych syntetyzujących te proteiny pojawiają się najliczniejsze ziarnistości. W końcowej fazie żerowania kleszczy u żywicieli występują największe porażenia.

Zdolność do wywoływania porażen ma około 50 gatunków kleszczy (18). Najgroźniejszymi z nich są *Dermacentor variabilis* (Say) na południowych i wschodnich obszarach USA, *Dermacentor andersoni* (Stiles) w północno-zachodnich rejonach USA i w południowo-zachodniej Kanadzie oraz *Ixodes holocyclus* na wybrzeżach Australii. Na terenie Polski porażenia kleszczowe może wywołać kilka gatunków, a mianowicie kleszcz pospolity - *Ixodes ricinus*, kleszcz jeżowy - *Ixodes hexagonus* Leach, kleszcz lisi - *Ixodes crenulatus* Koch, kleszcz punktowany - *Haemaphysalis punctata* Can. et Fanz. i obrzeżek gołębi - *Argas reflexus* (22).

Okres inkubacji porażenia kleszczowego wynosi od 3-7 dni, najczęściej 5 dni. Jego długość zależy od rodzaju i ilości toksyny wprowadzonej do organizmu żywiciela. Mechanizm działania toksyn różni się u poszczególnych gatunków kleszczy (23). W porażeniu kleszczowym spowodowanym przez *Dermacentor andersoni* zmniejsza się przewodnictwo w włóknach ruchowych i czuciowych (24), co jest spowodowane zakłóceniem uwalniania acetylocholino w połączeniach nerwowo-mięśniowych bez zahamowania jej syntezy (25). Toksyny *Ixodes holocyclus* natomiast nie wpływają na amplitudę potencjału nerwowego. Zahamowanie wydzielania acetylocholino lub zablokowanie acetylocholinesterazy wywołuje toksyna przedstawicieli rodzaju *Argas*. W wyniku tych zaburzeń dochodzi do uszkodzeń w nerwach szkieletowych lub synapsach nerwowo-mięśniowych (22).

U człowieka w pierwszym okresie choroby pojawiają się: złe samopoczucie, zmęczenie, gwałtowne bóle głowy i chłustające wymioty, później porażenia w kończynach dolnych przesuwające się do górnych części ciała, tj. tułowia, rąk, pleców i twarzy. U pacjentów nie ma koordynacji ruchowej, występuje ataksja (dysmetria i asynergia) i osłabienie mięśni. W niektórych przypadkach nie obserwuje się osłabienia mięśniowego (26). W porażeniu kleszczowym mogą pojawić się także trudności w połykaniu, żuciu, mówieniu, oddychaniu i oczopląs, czasem tachykardia i tachypnea. Temperatura ciała jest zwykle normalna, czasem wzrasta do 37,8°C.

ZMIANY SKÓRNE I REAKCJE IMMUNOLOGICZNE U ŻYVICIELA PODCZAS ŻEROWANIA KLESZCZY

Spośród około 850 znanych gatunków kleszczy aż 112 należących do 12 rodzajów może powodować zmiany skórne u człowieka (27).

W czasie żerowania kleszczy dochodzi do uszkodzenia tkanek żywiciela. Zasięg zmian w skórze i skład nacieku zależą przede wszystkim od gatunku i stadium rozwojowego kleszcza, długości żerowania oraz od gatunku i odporności immunologicznej żywiciela. Pasożytowanie postaci dojrzałych kleszczy wywołuje przeważnie większe zmiany w tkance żywiciela niż stadiów młodocianych.

W Europie, w tym także w Polsce najczęściej atakują ludzi dwa kleszcze, a mianowicie synantropijny obrzeżek gołębi (*Argas reflexus*) i kleszcz pospolity (*Ixodes ricinus*) rozpowszechniony w przyrodzie (lasach, parkach i innych miejscach rekreacyjnych). W miejscu ukłucia *Argas reflexus* pojawia się swędzący pęcherzyk wypełniony płynem surowiczym, a wokół niego silne zaczerwienienie i obrzęk (28, 29). Zmiany te nasilają się po kolejnych atakach. Mogą one utrzymywać się przez długi okres, nawet przez 1,5 roku (29). Towarzyszą im podwyższona temperatura ciała do 39°C, podenerwowanie, niepokój, brak apetytu, nudności, zawroty i bóle głowy, przyspieszenie tętna i oddechu, duszności, a nawet utrata przytomności (29,

30). Doniesienia o atakowaniu ludzi przez obrzeżki pochodzą z różnych regionów Europy (31, 32, 33, 34, 35). W Polsce odnotowywane one były w wielu miastach, najwięcej na terenie Górnego Śląska (36, 37, 38).

Często zmiany skórne u człowieka pojawiają się pod wpływem składników wydzieliny *Ixodes ricinus*. Jednakże w piśmiennictwie jest mało dobrze udokumentowanych opisów takich przypadków (39, 40). Więcej uwagi poświęcano natomiast reakcjom skórnym pojawiającym się w boreliozie.

W czasie inwazji *Ixodes ricinus* w obrazie histopatologicznym dominują zmiany ropne z tworzeniem ropni. W nacieku zapalnym występują makrofagi, zaś na obwodzie tych zmian gromadzą się eozynofile. Zmianom tym towarzyszy proliferacja naczyń włosowatych. Odczyny zapalne po inwazji *Ixodes ricinus* nie przekraczają granicy skórno-mięśniowej. Po reinwazji *Ixodes ricinus* strefa zapalna zwiększa się blisko 5-krotnie w porównaniu ze zmianami obserwowanymi podczas pierwszej inwazji tego gatunku kleszcza. W warstwie mięśniowej rozwijają się rozległe zmiany ropne o charakterze ropowiczym. Występują także wylewy z naczyń włosowatych. W strefie odczynu zapalnego pojawiają się makrofagi, bazofile, a na obrzeżach zmian ropnych nacieki kwasochłonne i limfocyty. Włókna mięśniowe ulegają atrofii i hialinizacji (41).

Slina kleszczy zawiera proteiny, które wywołują odpowiedź immunologiczną żywiciela. Zidentyfikowane zostały już antygeny wielu gatunków kleszczy. Na przykład masa cząsteczkowa antygenów *Amblyomma americanum* wynosi 20 kDa (5), zaś *Hyalomma marginatum marginatum* 13-14, 20, 25, 29, 165 i 210 kDa (42). Antygeny z kilku tkanek i homogenatu całego ciała *Ixodes ricinus* są glikoproteinami o masie 41, 65 i 81 kDa (43). Z odpowiedzią immunologiczną żywiciela związane są substancje odgrywające dużą rolę w patogenezie miejscowych i ogólnych reakcji żywiciela. W reakcjach immunologicznych uczestniczą komórki prezentujące antygen, przeciwciała, komplement, T-limfocyty, B-limfocyty, bazofile, komórki tuczne, eozynofile i liczne bioaktywne substancje.

Antygeny kleszczy wywołują jednocześnie odpowiedź immunologiczną typu humoralnego i komórkowego. W odpowiedzi typu komórkowego z antygenem reagują limfocyty T, które wydzielają cytokiny oddziałujące na makrofagi i granulocyty (44, 45, 46). Natomiast w odpowiedzi typu humoralnego biorą udział wolne przeciwciała występujące we krwi, chłonce i w płynach tkankowych oraz na powierzchni komórek (przeciwciała cytofilne). W odpowiedzi pierwotnej na wnikaający antygen kleszczy jako pierwsze uwalniane są IgM. Po ponownym kontakcie z antygenem tych pasożytów dochodzi do odpowiedzi wtórnej, w której przeciwciała mają większą swoistość. Wśród nich jest więcej IgG, IgA, IgE, zaś mniej IgM. IgE wiążą się z receptorami na komórkach tucznych, w wyniku czego dochodzi do ich degranulacji, co jest podstawą anafilaksji. Reakcje anafilaktyczne obserwowane są po atakowaniu człowieka przez przedstawicieli *Argasidae* (29, 32, 47) i *Ixodidae* (48, 49, 50). Na terenie Polski opisano przypadek wstrząsu anafilaktycznego po czwartym zaatakowaniu 42-letniego mieszkańca Sosnowca przez obrzeżka gołębiego (29). Po pierwszym ukłuciu w nogę pojawiło się zaczerwienienie wokół ranki i obrzęk, po drugim silne swędzenie w obrębie kończyn, złe samopoczucie, wymioty, parcie na stolec, zaś po trzecim oprócz podobnych objawów wystąpiła także utrata przytomności. Częściej po atakach obrzeżków i kleszczy właściwych u pacjentów opisywane są reakcje alergiczne skóry (28, 29, 30, 33, 34, 35, 51). W surowicy tych pacjentów wykazano przeciwciała IgE.

Wzrost populacji kleszczy w ostatnich latach spowodowany korzystnymi dla rozwoju tych stawonogów warunkami klimatycznymi i zmiana zachowań ludzi (większa aktywność, turystyka) sprzyjają atakom kleszczy. Z powyższych względów wynika potrzeba rozszerzenia badań nad skutkami bezpośredniego pasożytnictwa kleszczy i nad metodami ich ograniczenia, a także badań nad rolą tych roztoczy w przenoszeniu czynników chorobotwórczych.

A. Buczek

TOXIC AND ALLERGIC ACTION OF TICK SALIVA COMPONENTS

SUMMARY

The paper presents the role of bioactive components secreted by ticks in pathogenesis local and general reactions in the host. The salivary glands of ticks produce cement, enzymes and their inhibitors, histamine agonists and antagonists, antihemostatic factors, prostaglandins, and toxins. Tick feeding induces host inflammatory lesion and host immune responses.

Piśmiennictwo

1. Balashov Y. Bloodsucking ticks (Ixodoidea)- vectors of diseases of man and animals. *Misc Publ Entomol Soc Amer* 1972;8:161-376.
2. Lees AD. The role of cuticle growth in the feeding process of ticks. *Proc Zool Soc (London)* 1952;121:759-72.
3. Buczek A, Buczek L, Kuśmierz A, i in. Przystosowania kleszczy do warunków środowiskowych. W: Buczek A, Błaszak Cz, red. *Stawonogi- pasożyty i nosiciele*. Lublin KGM;2001:65-75.
4. Buczek A. Charakterystyka *Argas reflexus* (Fabricius, 1794) (Acari: Ixodida: Argasidae) pospolitego pasożyta na Górnym Śląsku. *Wiad Parazytol* 1991;37:375-80.
5. Brown S, Askenase PW. *Amblyomma americanum*: physiolochemical isolation of a protein derived from the salivary gland that is capable of inducing immune resistance in guinea pigs. *Exp Parasitol* 1986;62:40-50.
6. Kemp DH, Stone BF, Binnington KC. Tick attachment and feeding: role of the mouthparts, feeding apparatus, salivary gland secretions and the host response. W: Obenchain FD, Galun R, red. *Physiology of ticks*. Pergamon Press, Oxford;1982:119-68.
7. Buczek A, Buczek L, Kuśmierz A, i in. Zmiany w skórze żywicieli spowodowane przez kleszcze (Acari: Ixodida). W: Buczek A, Błaszak Cz, red. *Stawonogi pasożytnicze i alergogenne*. Lublin KGM;2000:171-82.
8. McSwain JL, Essenberg RC, Sauer JR. Protein changes in the salivary glands of the female lone star tick, *Amblyomma americanum*, during feeding. *J Parasitol* 1982;68:100-6.
9. Binnington KC. Sequential changes in salivary glands structure during attachment and feeding of the cattle tick, *Boophilus microplus*. *Int J Parasitol* 1978;8:97-115.
10. Binnington KC, Stone BF. Developmental changes in morphology and toxin content of the salivary glands of the Australian paralysis tick *Ixodes holocyclus*. *Int J Parasitol* 1981;11:343-51.
11. Waxman L, Smith DE, Arcuri KE, i in. Tick anticoagulant peptide (TAP) is a novel inhibitor of blood coagulation factor X_a. *Science* 1990;248:593-6.
12. Anastopoulos P, Thurn MJ, Broady KW. Anticoagulant in the tick *Ixodes holocyclus*. *Austr Vet J* 1991;68:366-7.
13. Limo MK, Voigt WP, Tumbo-Oberi AG, i in. Purification and characterization of anticoagulant from the salivary glands of the ixodid tick *Rhipicephalus appendiculatus*. *Exp Parasitol* 1991;72:418-29.
14. Geczy F, Naughton MA, Clegg JB, i in. Esterases and a carbohydrate-splitting enzyme in the saliva of the cattle tick, *Boophilus microplus*. *J Parasitol* 1971;57:437-8.
15. Chinery WA, Ayitey-Smith E. Histamine blocking agent in the salivary gland homogenate of the tick *Rhipicephalus sanguineus sanguineus*. *Nature* 1977;265:366-7.
16. Chinery WA. Observation on the saliva and salivary gland extract of *Haemaphysalis spinigera* and *Rhipicephalus sanguineus sanguineus*. *Nature* 1981;265:366-7.

17. Ribeiro JM, Evans PM, McSwain JL, i in. *Amblyomma americanum*: characterization of salivary prostaglandins E2 i F2 α by RP- HPL/ bioassay and gas chromatography – mass spectrometry. *Exp Parasitol* 1992;74:112-6.
18. Sauer JR, McSwain JL, Bowman AS, i in. Tick salivary gland physiology. *Annu Rev Entomol* 1995;40:245-67.
19. Stone BF, Comins MA, Kemp OH. Artificial feeding of the Australian paralysis tick, *Ixodes holocyclus* and collection of paralyzing toxin. *Inter J Parasitol* 1983;13:447-54.
20. Viljoen GJ, Bezuidenhout JD, Oberem PT, i in. Isolation of a neurotoxin from the salivary glands of female *Rhipicephalus evertsi evertsi*. *J Parasitol* 1986;72:865-74.
21. Viljoen GJ, Van Wyngaardt S, Gothe R, i in. The detection and isolation of a paralysis toxin present in *Argas (Persicargas) walkerae*. *Onderstepoort J Vet Res* 1990;57:163-8.
22. Gothe R, Kunze K, Hoogstraal H. The mechanisms of pathogenicity in the tick paralyzes *J Med. Entomol* 1979;16:357-69.
23. Buczek A, Sadowska H, Magdoń T. Porażenie kleszczowe – przyczyna, objawy i zapobieganie. W: Buczek A, Błaszak Cz, red. *Stawonogi pasożytnicze i alergogenne*. Lublin KGM;2000:183-90.
24. Cherington M, Snyder R. Tick paralysis, neurophysiologic studies. *N Engl J Med*. 1968;278:95-7.
25. Emmons P, McLennan H. Failure of acetylcholine release in tick paralysis. *Nature* 1959;183:474-5.
26. Lagos J, Thies RE. Tick paralysis without muscle weakness. *Arch Neur* 1969;21:471-4.
27. Krinsky WL. Dermatoses associated with the bites of mites and ticks (Arthropoda: Acari). *Int J Dermatol* 1983;33:75-91.
28. Dusbabek F, Rosicky B. Argasid ticks of Czechoslovakia *Acta Sci Nat Brno* 1976;10:1-43.
29. Buczek A, Solarz K. Atakowanie ludzi przez *Argas (A.) reflexus* (Ixodida, Argasidae) - groźne pasożyty człowieka i zwierząt. *Pol Tyg Lek* 1993; 47:238-9.
30. Kemper H, Reichmuth W. Die Taubenzecke als Parasit des Menschen. II. Beitrag: Über die Wirkung des Zeckestiches auf die menschliche Haut. *Z Hyg Zool* 1941:14-193
31. Miadonna A, Tedeschi A, Leggieri E. i in. Anaphylactic shock caused by allergy to the venom of *Argas reflexus*. *Ann Allergy* 1982;49:293-4.
32. Dautel H, Kahl O, Knülle W. The soft tick *Argas reflexus* (F.)(Acari, Argasidae) in urban environments and its medical significance in Berlin (West). *J Appl Entomol* 1991;111:380-90.
33. Veraldi S, Barbareschi M, Zerboni R, i in. Skin manifestations caused by pigeon ticks (*Argas reflexus*). *Cutis* 1998;61:38-40
34. Basset-Sthéme D, Couturier P. Urticairé geante par piqure d'Argas reflexus: a propos d'un cas. *Aller Immunol* 1999;31:61-2.
35. Lavaud F, Bouchet F, Mertes PM, i in. Allergy to the bites of haematophalic insects: clinical manifestations. *Allert Immunol* 1999;31:311-6.
36. Siuda K. Kleszcze Polski (Acari-Ixodida). Część II. Systematyka i rozmieszczenie. *Pol Tow Parazytol Warszawa* 1993:1-375.
37. Buczek A, Barańska E, Gołowiej E. Zagrożenie zdrowia ludności Górnego Śląska kleszczami (Acari: Ixodida). *Ann Acad Med Siles* 1997;33:187-203.
38. Buczek A, Magdoń T. The pigeon tick *Argas reflexus* (Fabr.) in urban environments of Poland. *Acta Parasitol* 2000;45:215.
39. Kwiatkowska-Kawecka Z. Kleszcz pastwiskowy (*Ixodes ricinus* L.) jako pasożyt powieki ludzkiej. *Klin Oczna* 1964;44:1293-5.

40. Wilmer A, Kaatz M, Mentzel, i in. Lymphangioendothelioma after a tick bite. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:126-8.
41. Buczek A, Karczewski P, Stobiński M, i in. Histological Changes in rabbit skin after invasion and reinvasion of *Ixodes ricinus* (Linnaeus, 1758) (Acari: Ixodida: Ixodidae). *Wiad Parazytol* 1998;44:379.
42. Tikki N, Rhalem A, Sadak A, Sahibi H. Female tick *Hyalomma marginatum marginatum* salivary glands: preliminary study on protein changes during feeding process and antigens recognized by repeatedly infested. *Parasite* 1999;6:303-9.
43. Uhlir J, Grubhoffer L, Borský I, i in. Antigens and glycoproteins of larvae, nymphs and adults of the tick *Ixodes ricinus*. *Med. Vet Entomol* 1994;8:141-50.
44. Ferriera BR, Silva JS. Saliva of *Rhipicephalus sanguineus* tick impairs T cell proliferation and IFN-gamma-induced macrophage microbicidal activity. *Vet Immunol Immunopathol* 1998;64:279-93.
45. Schoeler GB, Manweiler S.A., Wikel SK. *Ixodes scapularis*: effects of repeated infestations with pathogen-free nymphs on macrophage and T lymphocyte cytokine responses of BALB/c and C3H/HeN mice. *Exp Parasitol* 1999;92:239-48.
46. Schoeler GB, Manweiler S.A., Wikel SK. Cytokine responses of CH/HeN infested with *Ixodes scapularis* or *Ixodes pacificus* nymphs. *Parasite Immunol* 2000;22:39-48.
47. Bessot JC, Kopferschmitt MC, De Blay F, i in. Chocs anaphylactiques après morsure de tiques de pigeon (*Argas reflexus*). À propos de douz cas. *Rev Fr Allergol* 1997;37:431-7.
48. Brown AF, Hamilton DL. Tick bite anaphylaxis in Australia. *J Accid Emerg Med.* 1998;15:111-3.
49. Moneret- Vautrin DA, Beaudouin E, Kanny G, i in. Anaphylactic shock caused by ticks (*Ixodes ricinus*) (letter). *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:144-5.
50. Fernandez-Soto P, Davila I, Laffond E, i in. Tick-bite-induced anaphylaxis in Spain. *Ann Trop Med. Parasitol* 2001;95:97-103.
51. Gauci M. Stone BF, Thong YH. Detection in allergic individuals of IgE specific for Australian paralysis tick, *Ixodes holocyclus*. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1988; 85:190-3.

adres autora: prof. dr hab. Alicja Buczek, Katedra i Zakład Biologii i Parazytologii Wydziału Lekarskiego AM w Lublinie, ul. Radziwiłłowska 11, 20-080 Lublin

Joanna Maria Zajkowska, Teresa Hermanowska-Szpakowicz

NOWE ASPEKTY PATOGENETYCZNE BORELIOZY Z LYME

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. T. Hermanowska-Szpakowicz

*W patogenezie boreliozy z Lyme ważną rolę odgrywają środowiskowe uwarunkowania wpływające na zmianę postaci morfologicznych krętka *B.burgdorferi* (forma *L*, blebs), a szczególnie na zmienność antygenów powierzchniowych. Również składniki śliny kleszcza mają wpływ na inokulację i dystrybucję krętków. W patogenezie istotne znaczenie mają interakcje krętka z komórkami śródbłonna, udział limfocytów *T*, cytokin, cząsteczek adhezyjnych. Molekularna mimikra niektórych antygenów krętka i pewnych antygenów człowieka może być źródłem zjawisk autoimmunologicznych istotnych w patogenezie boreliozy z Lyme.*

Borelioza z Lyme, jest chorobą wielonarządową, wieloukładową, wywołaną nie tylko bezpośrednim działaniem krętka *B. burgdorferi*, jego antygenami, ale i zmianami w układzie immunologicznym chorego. Wieloletni często przebieg, liczne postaci kliniczne choroby jak i trudności diagnostyczne skupiają uwagę badaczy na poszukiwaniu mechanizmów patogenetycznych związanych z krętkiem *B. burgdorferi*. Początkowa niewielka ilość bakterii wzbudza aktywację komórek śródbłonna, potrafi uruchomić i zwielokrotnić lub zainicjować zwielokrotnienie mechanizmów zapalnych. Jednocześnie bakterie te cechuje zdolność do okrycia się białkami gospodarza, zmienność antygenowa, a także zmiana postaci morfologicznej. Jednym z ważnych aspektów boreliozy z Lyme jest kontynuacja procesu chorobowego mimo niekiedy długotrwałego leczenia antybiotykiem.

W patogenezie boreliozy z Lyme coraz większą uwagę przykuwa znaczenie zmienności morfologicznej krętka *B. burgdorferi* jak i zmiana ekspresji jego antygenów pod wpływem środowiska. Wyniki prac nad genomem *B. burgdorferi* sugerują, że krętki mają jedynie szczątkowe mechanizmy własnego metabolizmu i są niemal całkowicie uzależnione od gospodarza w: przemianie tłuszczów, białek, węglowodanów, aminokwasów i żelaza [1]. Z uwagi na różne środowiska, na które napotykają na swojej drodze (kleszcz i stalcieplny ssak) krętki muszą się adoptować do tych odmiennych warunków poprzez ekspresję nie tylko powierzchniowych białek ale dopasowują swój metabolizm do zupełnie innych substancji odżywczych. Brak w środowisku niezbędnych składników powoduje przejście form ruchliwych, spiralnych w nieruchome, mało aktywne metabolicznie postaci sferyczne-cysty (sferoplasty, formy L) [1,2]. W niekorzystnych warunkach tworzą się również pęcherzyki zwane „blebs” (gemmae) [3].

Borrelia burgdorferi w postaci wegetatywnej jest mikroaerofilną, Gram ujemną bakterią o kształcie spiralnym. Z peryplazmatycznymi wiciami ma długość 8-22 μm , szerokość 0,25-0,3 μm , tworzy ok. 3-10 zwojów. Potrafi być bardzo ruchliwa. W budowie tego krętka dotąd zidentyfikowano: białka powierzchniowe Osp (Outer surface protein): A, B, C, D, E, F i G; białko o masie cząsteczkowej 41-kDa flagellinę, oznaczane flg E, a także białka o masie 58 kDa, 66kDa, HSP (heat shock protein) tzw. białka szoku termicznego, grupę białek Vsp-s-variable small proteins, i Vmps-variable major proteins. Ponadto wyizolowano białka o masie 22 kDa, 39 kDa, 55 kDa, 66 kDa, 66-73 kDa - niektóre z nich należą również do białek szoku termicznego oraz białko 93 kDa. *B. burgdorferi* wykazują podobne, ale jednak różniące się białka powierzchniowe skojarzone z genogatunkiem. Natomiast dotychczasowe badania nie wykazały typowych lipopolisacharydów w błonie komórkowej tego krętka [3,4].

Obecność zakaźnych ziarnistości w tkankach w przebiegu krętkowic opisywano już na początku XX wieku. Klingeberger nadała takim postaciom bakterii w 1935 r. nazwę formy - L (od Instytutu im. Listera), określenie dość szerokie i raczej historyczne. Pozbawione mureiny bakterie Gram ujemne nazywane są formami sferoplastycznymi. Obecnie proponowana jest dla bakterii pozbawionych ściany komórkowej nazwa CWDB cell wall deficient/defective bacteria.

B. burgdorferi nie potrafią syntetyzować kwasów tłuszczowych *de novo*. Utrzymanie krętków w postaci wegetatywnej, spiralnej wymaga obecności w środowisku kwasów tłuszczowych i lipidów. W warunkach hodowli ich obecność zapewnia w płynie hodowlanym dodanie surowicy [1]. Szereg interesujących doświadczeń nad zmiennością postaci *B. burgdorferi* przeprowadzili Brorson i Brorson. Obserwowali przejście jej spiralnej postaci w formy cyst w wodzie destylowanej, w płynie mózgowo-rdzeniowym, w środowisku ubogim w kwasy tłuszczowe (podłoże BSK bez dodatku surowicy), jak i w obecności niektórych antybiotyków. Obserwowano ponowny powrót do form ruchliwych po dodaniu do BSK surowicy króliczej [5].

Mursic i wsp. również opisali morfologiczne warianty i atypowe formy krętka, wykazując ich obecność u 60-80% pacjentów leczonych antybiotykami [2]. Cysty w tkankach obserwowali Hulinska i wsp. [6]. Zmiany morfologiczne krętków po-

wstawały *B. burgdorferi* pod wpływem antybiotyku, a formy granularne odnajdywano między włóknami kolagenu. Pod wpływem penicyliny, ceftriaksonu i doksycyliny obserwowano zwiększony „blebbing” jak i stopniowe tworzenie ziarnistych i granularnych cyst. Nie ma pewności czy postać sferoplastyczna jest postacią rozwojową bakterii, czy prowadzącą do śmierci jej formą terminalną [1].

Antygenowość cyst różni się od form wegetatywnych. Wykazano, że nie reagują one z przeciwciałami przeciwko flagelinie [1]. Jest prawdopodobne, że krętki w postaci nieaktywnej, ale immunogennej mogą być odpowiedzialne za utrzymującą się antygenową stymulację, powodując objawy przewlekłej boreliozy. Wydaje się, że obecnością bakterii w postaci cyst w ludzkim organizmie, można tłumaczyć długie okresy latencji w przebiegu boreliozy z Lyme, okresy jej nawrotów, oporność na pewne antybiotyki, negatywne wyniki serologiczne i niską czułość badania metodą PCR.

Forma sferoplastyczna L, pozbawiona ściany komórkowej, uniemożliwia eliminację krętków w tej postaci antybiotykami, działającymi na jej syntezę, a znacznie mniejsza ilość protein powierzchniowych uniemożliwia skuteczne działanie niektórych swoistych przeciwciał. Powstanie więc takich form bakterii ułatwia przetrwanie jej w niekorzystnych warunkach, pozwala unikać wykrycia przez układ odpornościowy jak i działanie antybiotyku.

Skuteczność antybiotyku wymaga aktywnego metabolizmu bakterii. Wytworzone już cysty wykazują nikłą aktywność metaboliczną. Jednak przejście formy spiralnej w formę nieaktywną cysty wiąże się ze wzmożoną syntezą białka. W badaniach *in vitro* można zakłócić ich powstawanie podając antybiotyk hamujący syntezę białek, np. metronidazol.

Obecność granularnych form L przez niektórych autorów wiązana jest z zachowaniem na stwardnienie rozsiane. Liczne badania Steinerja prowadzone już od lat 50, jak i kontynuowane przez Martina i wsp. wskazują na związek demielinizacji z obecnością patogenów w postaci cyst w OUN [7]. W badaniach Brorson i Brorson struktury odpowiadające cystom znaleziono we wszystkich próbkach PMR chorych ze stwardnieniem rozsianym, natomiast nie wykryto ich w grupie kontrolnej. Z 2/10 badanych płynów mózgowo-rdzeniowych wyhodowano struktury odpowiadające krętkom *B. burgdorferi*. Ich obecność w postaci cyst wykazano trzema niezależnymi metodami [8]. Krętki w postaci *B. burgdorferi* znaleziono w badaniu autopsyjnym chorego z chorobą Alzheimera.

Krętki *B. burgdorferi* znajdujące się w środowisku ssaka niekorzystnym dla ich rozwoju, mogą produkować otoczone błoną pęcherzyki „blebs”, znacznie mniejsze niż formy sferoplastyczne, zawierające DNA krętka, łącznie z DNA kodującym Osp. Natomiast błona komórkowa otaczająca je posiada na swojej powierzchni białka Osp choć w ograniczonym zakresie, odpowiadające żywym krętkom, z tymi samymi własnościami immunogennymi. Pęcherzyki te są zdolne do łączenia się z komórkami endotelialnymi wykazując przy tym zdolność aktywacji limfocytów B [3].

Opisywane pęcherzyki, „blebs”, zwane też „gemmae” powstają jako reakcja na fizjologiczny stres jakim jest: zmiana pH, starzenie się, brak pewnych metabolitów, obecność antybiotyków. Niewiele wiadomo o ich fizjologicznej roli. W przeciwieństwie do cyst, „blebs” nie mają zdolności do powrotu w ruchome wegetatywne formy krętka. Jedną z hipotez zakłada, że mogą być eliminowaną poza komórkę wyprodukowaną w nadmiarze błoną komórkową, której bakteria nie potrafi sama przetworzyć („recycling”) [9]. Hulinska, sugeruje że liczne „blebs” oddzielając się, mogą „przykrywać” antygeny powierzchniowe, osłaniając je przed działaniem układu odpornościowego [6]. Wg Sigala, mogą odgrywać istotną rolę w patogenezie, gdyż nieaktywne metabolicznie stanowią długotrwałe źródło stymulacji antygenowej [3].

Beerman i wsp. wykazali iż zjawisko zrzucania „blebs” przez krętki *B. burgdorferi* ma miejsce nie tylko *in vitro* ale również w tkankach. Autorzy stwierdzili po-

chlbianie „blebs” przez komórki dendrytyczne, fibroblasty, limfocyty T i B, bez udziału fagoctozji. Pochłonięte struktury prezentowane były następnie przez cząsteczki MHC I limfocytom CD8, powodując generowanie puli limfocytów cytotoksycznych, mogących niszczyć komórki zawierające „blebs”, lub prezentujące antygeny wspólne dla tych struktur i *B. burgdorferi* na cząsteczkach MHC I [9].

Wraz ze zmianą środowiska *B. burgdorferi* ulega metamorfozie, łącznie ze zmianami w ekspresji wielu różnych lipoprotein. W jelicie kleszcza krętki pozostają nieaktywne, „uśpione” jeszcze przez okres 24–48 godzin od chwili wypełnienia się go krwią. Następnie mnożą się i migrują przez ścianę jelita do płynu otaczającego organy żerującego kleszcza by osiąść w jego gruczołach ślinowych. W czasie mnożenia się i przemieszczania, krętki zmieniają swój płaszcz antygenowy [3,10]. Ekspresja Osp A i B - widoczna jest w trakcie pobytu krętka w jelitach kleszcza, zmniejsza się natomiast po przejściu do organizmu ssaka. OspC jest niewykrywalny w jelitach kleszcza, natomiast pojawia się w tkankach ssaka. Badania *in vitro* wskazują, iż pewną rolę odgrywa tu temperatura środowiska. Bardziej przekonujące jest jednak wyjaśnienie, iż środowisko krwi ssaka nie zawiera guaniny niezbędnej do syntezy DNA, podczas gdy w kleszczu jest jej dostatek. Gen zawiadujący jej syntezą znajduje się w plazmidzie kołowym, tuż obok genu odpowiedzialnego za syntezę Osp C. Stąd aktywacja genu przebiega z aktywacją genu z sąsiedztwa, dając w efekcie wzrost ekspresji Osp C [10]. Pojawiają się też Osp E, spF, OspEF-related proteins oznaczone jako Erps. Scharakteryzowano nowe białka pojawiające się na krętku w środowisku ssaka Rev, DbpA, VraA i Epp. Ponadto zidentyfikowano białka Vmps (variable major proteins), i grupę białek Vsps-(variable small proteins) - mogących być białkiem OspC [4].

Zmiana antygenów powierzchniowych krętka umożliwia w początkowym okresie zakażenia uniknięcie jego eliminacji. Prezentacja innych antygenów w zmienionych warunkach, nawet, gdy geny zlokalizowane są na tym samym plazmidzie, np. pG i BapA, może utrudniać rozpoznanie przez układ odpornościowy [10]. OspA wykazuje małą heterogenność gdyż podlega stosunkowo małej presji immunologicznej w organizmie kręgowca. Z kolei słabo prezentowany w hodowli jak i ciele kleszcza OspC, a intensywnie w ciele ssaka staje się znacznie bardziej polimorficzny w sekwencjach i immunoreaktywności w porównaniu do OspA. Zmienność antygenowa OspC, może zapewniać dłuższe utrzymanie się patogenu we krwi jak i być odpowiedzialną za zróżnicowaną lokalizację narządową [10].

Wg Jonnsson Osp są ważnymi proteinami biorącymi udział w rozwoju zakażenia. Zablockowanie proteiny OspA może spowodować hamowanie łączenia i przylegania krętka do komórek zakażonego ustroju. Autorka rzadko w początku zakażenia stwierdziła obecność przeciwciał przeciw OspA i B. Wyniki jej badań sugerują, że zmienność antygenowa OspA i B nie jest konieczna w inwazji i ustalaniu się przewlekłego zakażenia. Jonnson sugeruje, iż rolą białek powierzchniowych może być osłona białek błonowych krętka, przed przeciwciałami zawartymi we krwi ssaka [10].

Interesującym zjawiskiem jest utrudnianie dostępu przeciwciał do niektórych białek błonowych krętka przez inne jego białka powierzchniowe. Przykładem jest integralne białko błonowe P66, z regionem uwypuklającym się ponad powierzchnię błony zewnętrznej. W obecności opornego na proteazy OspA nie jest ono osiągalne dla swoistych przeciwciał i działania proteaz. Przeciwciała, które mogłyby unieruchomić komórkę bakteryjną nie wywołują efektu, a proteazy nie są w stanie odciąć wrażliwej na nie wystającej pętli P66. W warunkach *in vivo* gdy działanie osłaniającego OspC jest mniej skuteczne niż OspA, dochodzi do interakcji między białkiem P66 a swoistymi przeciwciałami, nie obserwowanej *in vitro*.

Kleszcz w trakcie żerowania wstrzykuje ślinę bogatą w składniki hamujące rozwój reakcji zapalnych i koagulujących. Efektem jest miejscowe obniżenie produkcji cytokin, a także hamowanie fagoctozji.

Zawartość gruczołów ślinowych kleszczy jest jednym z ważniejszych czynników mających wpływ na przebieg zakażenia. W czasie żerowania kleszczy dochodzi do pojawienia się nowych protein w zawartości śliny, mogących odgrywać ważną rolę w modulacji odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Zeidner i wsp. wykazali obniżenie zdolności makrofagów pod wpływem śliny kleszczy do produkcji IL-1 i TNF- α , obniżenie stężenia IL-2 i IFN- γ w limfocytach eksponowanych na lizat gruczołów ślinowych kleszczy [11]. Zidentyfikowano białko znajdujące się w ślinie *Ixodes scapularis*, łączące się z IL-2. Składniki śliny *I. scapularis* hamują proliferację limfocytów T stymulowaną konkawaliną A i fitohemaglutyniną, obniżają produkcję IL-2 przez limfocyty T proporcjonalnie od ich ilości. Składniki śliny hamują również produkcję tlenu azotu przez makrofagi. Ten immunosupresyjny efekt utrzymuje się przez 4-5 dni [11]. Nakładające się skutki obserwowanych zjawisk mogą obniżyć skuteczność początkowej reakcji obronnej poprzez obniżenie skuteczności prezentowania antygeny regulowanej przez IFN- γ , mogą zmniejszyć odpowiedź cytotoksyiczną limfocytów T, jak również zmniejszyć początkową produkcję immunoglobulin [11].

Przemieszczanie się krętków z miejsca wniknięcia do miejsc wtórnej infekcji może następować: drogą hematogeną, limfatyczną lub przez ciągłość w wyniku aktywowania przez krętki plazminogenu. Nie wyklucza się też ich wędrówki po przez nerwy obwodowe. Zmiany zapalne stawów, jak i nerwów obwodowych występują częściej po stronie pokłutej co wskazuje, iż rozsiew tkankowy odgrywa większą rolę niż hematogeny.

Większość autorów podkreśla obecność pozakomórkową *B. burgdorferi* w zakażonym organizmie, głównie we wczesnej postaci choroby z możliwością przetrwania w miejscach immunologicznie uprzywilejowanych takich jak mózg, oko. Wewnątrzkomórkowa lokalizacja krętków wykazana została głównie w późnej lub przetrwałej fazie zakażenia, w fibroblastach, śróbłonku, komórkach maziówki.

Hulinska obserwowała fagocytozę krętków przez leukocyty wielojądrzaste (PMN). Fagocytoza następowała szybko, prawdopodobnie niezależnie od opsonin. Opsonizowane bakterie wydzielały otoczone błoną pęcherzyki, które były przyłączane i fagocytowane przez PMN. Wiadomym jest że spiralna jak i konwencjonalna fagocytoza może mieć miejsce w tej samej komórce. Wg autorki fagocytoza spiralna może być jednym z mechanizmów przetrwania *B. burgdorferi* w zakażonym organizmie [6].

W badaniach *in vitro* *B. burgdorferi* przylegają do fibrocytów, wpuklając się głęboko w powierzchnię komórki. Dzięki ruchom skrętnym owijają się w ich błonę komórkową, nie wnikając do wnętrza. Ukrycie takie pozwala uchronić się przed rozpoznaniem komórkowym jak i humoralnym. Interakcja krętków z fibrocytami tłumaczy również predyspozycje do tkanki łącznej i udział w procesie zapalnym w *Lyme arthritis*.

Dorward obserwował cytopatyczne działanie krętków *B. burgdorferi* na limfocyty B i T. Inkubacja krętków z limfocytami powodowała przyłączenie się krętków, a następnie lizę atakowanych komórek. Jednocześnie autor zaobserwował zjawisko zdolności wykorzystywania przez krętki płaszcza antygenowego pochodzącego z ludzkich limfocytów B. Powodowało to utrudnienie łączenia się krętków z przeciwciałami skierowanymi przeciw ich głównym białkom powierzchniowym. Takie „osłanianie” się przed działaniem swoistych przeciwciał, utrudniało również eliminację krętków z udziałem komplementu. Autor sugeruje iż w warunkach *in vivo* zjawisko to może uniemożliwiać rozpoznanie i niszczenie krętków przez swoiste przeciwciała [12]. Bartak i wsp. wykazali obecność zjawiska apoptozy w skórze pobranej z *erythema migrans* co wskazuje na wagę procesów immunologicznych w patogenezie wczesnej zlokalizowanej boreliozy z *Lyme* [13].

B. burgdorferi mają zdolność przyłączania się do płytek krwi poprzez swoistą integrynę $a_{11b}b_3$, a do komórek śródbłonka przez integryny a_vb_3 i a_5b_1 . W dystrybucji patogenu również ma znaczenie zdolność łączenia się krętków z glikozaminoglikanami (GAG): heparyną, siarczanem heparyny, siarczanem dermatanu. Różne glikozaminy umożliwiają przyłączanie się do różnych komórek: siarczan heparanu pośredniczy w przyłączaniu się do komórek śródbłonka, podczas gdy siarczan heparanu i siarczan dermatanu biorą udział w przyłączaniu do komórek gleju. Dekoryna jest proteoglikanem macierzy pozakomórkowej związanym z kolagenem w skórze i innych tkankach dobrze rozpoznawaną przez lipoproteiny DbpA i DbpB (decorin binding protein) obecne na powierzchni krętka w czasie spirochetemii.

Krętek w hodowli preferuje podłoże z dodanymi tkankami z ścięgna, komórek nerwowych mózgu i komórek śródbłonka. Prawdopodobnie posiada on receptor dla NAG (N-acetyl glucosamina) składnika wchodzącego w skład tkanki łącznej człowieka jak i chityny kleszcza. Mogłoby to tłumaczyć pewien tropizm narządowy, jaki wykazuje bakteria [14].

Wiązanie się krętków z białkami gospodarza takimi jak: IgM, urokinaza czy fibrynogen może również wpływać na zmniejszoną ich eliminację przez układ immunologiczny. Ten mechanizm ułatwiający zdolność przetrwania międzykomórkowego, utrudniającego kontakt z podawanymi antybiotykami, może prowadzić do rozwoju przewlekłego procesu chorobowego. Inną rolę, chroniącą krętka odgrywiają przeciwciała klasy IgG4, które opłaszczają bakterię i uniemożliwiają aktywację dopełniacza [3].

Inwazja krętków wymaga interakcji i penetracji przez śródbłonek naczyń. Udowodniono, że komórki endotelium w sposób bezpośredni i aktywny biorą udział w rozwoju choroby z Lyme [15].

Wykazano, że Osp A jest stymulatorem, aktywacji czynnika jądrowego kappa B (NF- κ B) w komórkach śródbłonka, który jest jednym z aktywatorów genów dla cytokin, m.in. TNF- α , IL-6, IFN- γ , cząsteczek adhezyjnych: E-selektyny, VCAM-1, ICAM-1 oraz szeregu białek ostrej fazy. Wykazano zdolność do transcytozy krętków przez komórki śródbłonka [15]. Osp A zwiększając ekspresję śródnaczyniowych cząsteczek adhezyjnych w zależności od czasu i dawki bakterii powoduje zwiększoną migrację neutrofilów jak i limfocytów T. Ta wewnętrzznacyniowa adhezja krążących leukocytów do ściany naczynia może powodować częściowe ich przedostanie się do tkanki okołonaczyniowej. Wg Sellatiego i wsp., to gromadzenie się nacieku leukocytarnego w tkance okołonaczyniowej jest głównym elementem w patogenezie przewlekłych stanów zapalnych wywołanych przez *B. burgdorferi*. Zamknięcie światła naczyń w przebiegu choroby z Lyme, spowodowane może też być hyperproliferacją komórek mięśni gładkich a także rozrostem tkanki łącznej. W badaniach doświadczalnych na myszach, mających zredukowane funkcje PMN obserwowano postępujący destrukcyjny przebieg choroby ze zwiększoną ilością krętków w miejscu zapalenia. Wykazano też, że OspA ma zdolność aktywacji markerów neutrofilów zwiększając ich migrację do zakażonych tkanek i uwalnianie molekuł niszczących tkanki. Iżycka u chorych z boreliozą z Lyme wykazała znamienne obniżenie zdolności do fagocytozy i chemotaksji w porównaniu z grupą osób zdrowych [16].

W zjawiskach zapalnych, regeneracji uszkodzonych tkanek oraz w mechanizmie krzepnięcia krwi udział biorą monocyty krwi i makrofagi tkankowe. W patogenezie choroby z Lyme istotną rolę mogą odgrywać toksyczne produkty komórek żernych, degradacyjne enzymów proteolitycznych i metalloproteinaz. Wykrycie obecności metalloproteinazy w PMR u chorych z neuroboreliozą, wskazuje na użyteczność jej pomiaru jako markera zakażenia OUN. Dzięki uruchomieniu procesów zależnych i niezależnych od udziału tlenu dochodzi do zabijania sfagocytowanych drobnoustrojów. Powstające na drodze tlenozależnej jony O_2^- , H_2O_2 , tlen singletowy, wolne rodniki tlenowe (O i OH) oraz związki chlorowcopochodne są głównymi czynnikami

bakteriobójczymi. W mechanizmie bójczym niezależnym od udziału tlenu uczestniczą kwaśne i obojętne enzymy hydrolityczne zawarte w lizosomach fagocytów. Mechanizmy obronne zwalczające drobnoustroj stają się również bronią przeciwko gospodarzowi. Być może to właśnie tlenek azotu, jako jeden z uwalnianych wolnych rodników wykazuje działanie cytotoksyczne, wazodilatacyjne w ośrodkowym układzie nerwowym, będąc ważnym czynnikiem w rozwoju ostrej i przewlekłej postaci neuroboreliozy. W encefalopatii to one mogą być przyczyną zaburzeń metabolizmu komórki nerwowej bez wzbudzania odpowiedzi zapalnej [3].

Fagocytoza drobnoustrojów przez monocyty/makrofagi oraz ich kontakt z produktami bakterii może prowadzić do uwalniania przez monocyty/makrofagi cytokin, przede wszystkim IL-1, IL-6 i TNF- α [17].

Makrofagi aktywowane interferonem gamma zdolne są do zwiększonej przemiany L-tryptofanu z następowym wzrostem poziomu kwasu chinolinowego (QUIN) oraz metabolitów: kwasu kinureninowego i L-kinureniny. QUIN, agonista receptorów N-metyl-D-asparaginianowych pojawiający się w nadmiarze może niszczyć neurony. Podwyższony poziom kwasu chinolinowego w PMR u chorych z postacią boreliozy z Lyme nie dotyczącą układu nerwowego pojawiający się prawdopodobnie w wyniku biernej dyfuzji przez barierę krew-mózg, może powodować zmiany w mózgu mimo braku lokalnej infekcji. Wydaje się, że powyższym patomechanizmem można by tłumaczyć pojawianie się encefalopatii w przebiegu np. Lyme arthritis [3].

Niezwykle istotna jest rola cytokin w patogenezie choroby z Lyme. Lokalnie uwalniane cytokiny przyczyniają się między innymi do nasilenia ekspresji cząsteczek adhezyjnych na komórkach śródbłonna sprzyjając napływowi komórek fagocytujących do miejsca zakażenia, a także do zwiększenia aktywności bójczej tychże komórek. Cytokiny mają potencjalnie duży wpływ na indukcję i przebieg odpowiedzi immunologicznej, a ich uwalnianie towarzyszy prawie każdej reakcji odpornościowej. Ich też obecnością tłumaczy się objawy odczuwane przez chorego takie, jak: bóle kostno-stawowe, gorączka, zmęczenie, uczucie rozbicia, brak apetytu, chudnięcie. Wachlarz produkowanych cytokin związany jest z aktywacją zróżnicowanych funkcjonalnie limfocytów T zaangażowanych w odpowiedź odpornościową [17].

W patogenezie boreliozy z Lyme podkreśla się istotną rolę zróżnicowanych funkcjonalnie limfocytów CD4, subpopulację Th1, która determinuje dominację odpowiedzi komórkowej. Cytokiny produkowane przez subpopulację Th1 oraz limfocyty cytotoksyczne CD8 towarzyszą rozwojowi choroby. Istotną rolę odgrywają komórki dendrytyczne, uważane za istotne w inicjowaniu odpowiedzi typu Th1, poprzez produkcję IL-12 [18,19].

Poznanie subpopulacji limfocytów Th różniących się wachlarzem wydzielanych cytokin pozwala na głębsze zrozumienie obserwowanego od dawna pewnego antagonizmu pomiędzy odpowiedzią typu komórkowego i humoralnego. Optymalnemu rozwojowi odpowiedzi typu humoralnego towarzyszy na ogół brak odpowiedzi typu komórkowego i na odwrót. Może to wynikać z faktu, że wydzielany przez limfocyty Th1 IFN- γ hamuje proliferację i czynność limfocytów Th2, a z kolei uwalniana przez limfocyty Th2 IL-10 hamuje produkcję cytokin przez limfocyty Th1 które razem z IL-4 mogą hamować wspomaganą przez limfocyty Th1 odpowiedź typu komórkowego [18].

Zwiększona liczba komórek produkujących IFN- γ predysponuje do cięższego przebiegu Lyme arthritis, a limfocyty T CD8+ wydają się być głównym źródłem tej cytokiny. Na rolę komórek cytotoksycznych CD8 wskazuje również zwiększony wzrost w surowicy chorych z boreliozą, rozpuszczalnego receptora CD8 [19]. Wykazano również znaczny udział odpowiedzi komórkowej w przewlekłych postaciach boreliozy z Lyme u chorych z brakiem obecności przeciwciał p/ko *B. burgdorferi*. Prozapalny typ odpowiedzi Th1 z produkcją IFN- γ w boreliozie z Lyme ma kluczową rolę

w indukowaniu i podtrzymywaniu choroby, choć mniejszą w niszczeniu mieliny i aksonów [18].

Zakażenie *B. burgdorferi* u większości chorych wzbudza odpowiedź immunologiczną, niekiedy jednak może ona być opóźniona. U niektórych chorych serokonwersja następuje około 8 tygodnia po inokulacji, natomiast u części z nich nie udaje się wykryć przeciwciał metodą ELISA wcale. Wyjaśnienie tego zjawiska jest trudne. Może wynikać ono między innymi z ograniczenia metod diagnostycznych, jak i związania przeciwciał w kompleksach immunologicznych. Badania Schutzer'a i wsp. wykazały obecność kompleksów immunologicznych w PMR u chorych z chorobą z Lyme przy braku wolnych przeciwciał p/ko *B. burgdorferi* [20]. *B. burgdorferi* łącząc się z niespecyficznymi IgM tworzy amorficzne depozyty które mogą utrzymywać stan zapalny a jednocześnie umożliwić antygenom *B. burgdorferi* uniknięcie eliminacji. Seroreaktywność z obecnością IgM może przetrwać przez długi czas nawet po leczeniu pacjenta. W odpowiedzi immunologicznej przeciwko *B. burgdorferi* powstające przeciwciała mają rolę opsonizacyjną i uruchamiają dopełniacz zarówno drogą klasyczną i alternatywną [3].

Wielu badaczy poszukiwało udziału autoprzeciwciał w immunopatogenezie boreliozy z Lyme. Wykazano je przeciw takim strukturom jak: białko neurofilamentów, podstawowe białko mieliny, ludzkie białko aksonalne SP60, kardiolipina, gangliozydy, komórki wyścielające maziówkę [3].

Obecność podobieństwa immunologicznego potwierdzono pomiędzy białkiem *B. burgdorferi* *OspA* a ludzkim antygenem limfocytów (hLFA-1-human lymphocytic antigen) znajdującym się na limfocytach jak też między białkiem flagelliny, a składnikami aksonu nerwów obwodowych [21].

Jednak w wielu zjawiskach zachodzących w boreliozie z Lyme nie zdołano uzyskać jeszcze odpowiedzi. Nadal nie jest rozstrzygnięta kwestia czy *Lyme synovitis* jest odpowiedzią na czynnik zapalny jakim jest krętek *B. burgdorferi*, czy raczej samopodtrzymującą się reakcją autoimmunologiczną.

Badania Gross i wsp. wskazują na związek czasowy między początkową fazą boreliozowego zapalenia stawu i reaktywnością krzyżową: *Osp A* i białkiem hLFA1 znajdującym się na limfocytach T. Autorzy sugerują, że zjawisko to jest ogniwem łączącym zakażenie i autoimmunizację [21].

Rozpoczęty przez krętki *B. burgdorferi*, i ich białko *Osp A*, proces zapalny stawu z udziałem limfocytów Th1, kontynuowany jest przez podobną w budowie własną cząsteczkę hLFA-1 (tzw integryna CD11/CD18) już po eradykacji patogenu [21].

Wykrycie przeciwciał w PMR, reagujących z podstawowym białkiem mieliny, jak i obecność komórek T produkujących TNF- α może być przykładem autoimmunologicznej odpowiedzi występującej po uszkodzeniu tkanki. Uwolnione antygeny neuronalne stanowiące cel dla układu odpornościowego stają się przyczyną dalszych uszkodzeń neurologicznych w neuroboreliozie. Stąd wynikają trudności w odróżnieniu późnej neuroboreliozy od innych procesów demielinizacyjnych [3]. Liczne apoptotyczne melanocyty sugerują wysokie powinowactwo *B. burgdorferi* do tkanek neuroektodermalnych [13]. Donta poszukiwał toksyn, które pojawiałyby się w przebiegu boreliozy z Lyme analogicznie do innych chorób zakaźnych. Stosując metodę PCR zidentyfikował neurotoksynę produkowaną przez *B. burgdorferi*, nazywając ją Bbtox1 [22].

Predyspozycje krętków do układu nerwowego wynikają z jednej strony z neurotropowości szczepu jak i specyficznej odmiennej immunologicznie sytuacji OUN zwanej immunitetem immunologicznym polegającym na pewnej separacji tkanki nerwowej od reszty płynów ustrojowych zapewnianej przez barierę, krew płyn mózgowo-rdzeniowy (kompartmentalizacja) oraz modyfikowaniu reakcji immunologicznej przez własne, specyficzne środowisko mózgowia.

Zmiany zachodzące w OUN mogą być nie tylko efektem bezpośredniego uszkodzenia przez krętki, ale efektem zjawisk zachodzących w czasie procesu zapalnego jak i skutkiem działania układu immunologicznego skierowanego przeciw własnym tkankom.

Niemal wszystkim postaciom klinicznym boreliozy z Lyme towarzyszyć mogą objawy w postaci bólów głowy, zaburzeń koncentracji, pamięci, jak i w różnym stopniu nasilone objawy encefalopatyczne. Wydaje się, że zjawiska te mogą być następstwem działania toksyczno-metabolicznego jak i efektem wędrówki limfocytów przez tkankę nerwową mózgowia. Hickey opisuje możliwość przenikania przez nieuszkodzoną barierę krew płyn mózgowo-rdzeniowy zaktywowanych limfocytów [23]. Limfocyty T zaktwowane w tkance limfatycznej w odpowiedzi na czynnik zakaźny lub inny środowiskowy bodziec, krążąc w organizmie przechodzą również przez OUN. Wykazano, że aktywowane w innej części organizmu, np. w przebiegu *erythema migrans* czy *Lyme arthritis* limfocyty T mogą wnikać do OUN zanim rozwinie się w nim proces zapalny. Przemieszczające się przez OUN limfocyty w stanie aktywacji, skierowanej na swoisty antygen, nie znajdując go, mogą produkować cytokiny prozapalne [23].

Wydaje się, że zjawiskiem tym można by tłumaczyć zmiany encefalopatyczne, zaburzenia psychiczne obserwowane w chorobie z Lyme. Aktywna inwazja naczyń mózgowych przez krętki jak i zdolność przylegania ich do ściany, może być źródłem zarówno ogniskowego jak i rozlanego procesu zapalnego naczyń mózgowia, w postaci ostrych zmian zapalnych jak i łagodnej angiopatii. Obecność krętków w tkance zębującej jak i pozanaczyniowe gromadzenie się leukocytów może powodować uszkodzenie naczyń od *perivascularitis* do *endarteritis obliterans*, które towarzyszy przewlekłym procesom zapalnym. Calabrese potwierdza, iż krętki *B. burgdorferi* stanowią jedną z przyczyn zapalenia naczyń w ośrodkowym układzie nerwowym [24].

W przypadku *encephalitis* i *leukoencephalitis* w boreliozie z Lyme, prawdopodobny jest udział przeciwciał antyaksonalnych i antyglikosfingolipidowych. U części chorych z neuroboreliozą wykryto obecność przeciwciał IgM i IgG przeciw kwasym gangliozydym będących ważnym elementem w strukturze mózgowia. Przeciwciała antyaksonalne mogą zakłócać sprawność aksonów nie zawsze powodując ich zniszczenie [3]. Uszkodzenie istoty białej uwidaczniane w badaniu metodą rezonansu, niezwykle podobne do zmian występujących w stwardnieniu rozsianym, może być związane z uszkodzeniem komórek produkujących mielinę, prawdopodobnie przez przeciwciała, powstałe wskutek reakcji krzyżowej [25].

Sigal podejmuje próbę wyjaśnienia kolejności zjawisk immunopatogenetycznych w przebiegu boreliozy z Lyme. Dzieli je jako miejscowe, gdy krętki są jeszcze żywe w miejscu wtargnięcia „live in situ”, wówczas zjawiska immunopatogenetyczne przebiegają z udziałem komplementu, PMN oraz makrofagów i odpowiedzi limfocytów T, połączonej z miejscową produkcją cytokinową. W postaciach gdzie obecne są nieaktywne krętki (postacie atypowe, latentne) lub fragmenty zdegradowanych krętków, istotną rolę odgrywają antygeny stanowiące nadal cel dla układu immunologicznego. Powodują powstanie kompleksów immunologicznych, miejscowe zapalenie naczyń, miejscową produkcję cytokin jak i stwarzają możliwość powstania molekularnej mimikry sprzyjając przedłużaniu się procesu chorobowego [3].

J. Zajkowska, T. Hermanowska-Szpakowicz

NEW ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF LYME DISEASE.

SUMMARY

Morphological changes of *B. burgdorferi* as well as changes in expression of surface proteins caused by environmental determinants are essential in pathogenesis of Lyme disease. Cysts, spherical form (spheroplasts, L-form) and „blebs” (gemmae)

can be responsible for long lasting antigenic stimulation, signs of chronic borreliosis, and even probably connected with MS and Alzheimer disease.

Mechanisms to avoid elimination and persistence in the host include: expression of low heterogenic Osp A, B replaced by polymorphic in sequence and antigenic reactivity OspC, the hindrance of access to some membrane proteins by other proteins on the spirochete's surface, effects of tick saliva proteins action. Hiding of spirochetes is possible by invagination into fibrocytes membrane as well as, coating by antigens derived from lymphocytes B. Distribution of spirochetes is facilitated by binding to platelets through integrin $\alpha_{IIb}\beta_3$, and to the endothelial cells through integrins $\alpha_v\beta_3$ i $\alpha_5\beta_1$, recognition of decorin by lipoproteins DbpA i DbpB, receptor for NAG (N-acetyl glucosamina).

Endothelial cells, toxic products of granulocytes, monocytes, macrophages as well as phagocytosis counterpart in pathogenesis. Induced cytokines are connected with activation subsets of T lymphocytes involved in inflammatory response. Cytokines produced by Th1 as cytotoxic CD8 accompany the disease. Important are also dendritic cells regarded as initiators of Th1 response with participation of IL-12.

In pathogenesis of Lyme disease participation of autoimmunity is notified, especially molecular similarities between OspA and human lymphocytic antigen (hLFA-1). Neurotoxin, produced by *B. burgdorferi* Bbtox1 was identified. Encephalopathy signs in Lyme borreliosis could be result of releasing toxico-metabolic products, ability of spirochetes to pass the blood-brain barrier as well as, effect of lymphocytes migration. Active invasion of brain endothelium as ability to adherence to endothelial wall could be the source of focused or disseminated inflammation of brain vessels. Anti-axonal antibodies could disturb axon conduction without damaging. But damage of white matter could be connected with damage of myelin production cells, probably by antibodies, induced in cross reaction.

Piśmiennictwo

1. Alban PS, Johnsson PW, Nelson DR. Serum starvation induced changes in protein synthesis and morphology of *Borrelia burgdorferi*. Microbiology 2000; 146:119-127.
2. Mursic VP, Wanner G, Reinhardt S i in. Formation and cultivation of *Borrelia burgdorferi* spheroplast form variants. Infection 1996;24:218-226.
3. Sigal LH. Lyme disease: A review of aspects of its immunology and immunopathogenesis. Annu Rev Immunol 1997;15:63-92.
4. Haake DA. Spirochetal lipoproteins and pathogenesis. Microbiology 2000; 146:1491-1504.
5. Brorson O, Brorson SH. Transformation of cystic forms of *Borrelia burgdorferi* to normal, mobile spirochetes. Infection 1997;4:240-5.
6. Hulinska D, Basta J, Murgia R i in. Intracellular morphological events observed by electron microscopy on neutrophil phagocytosis of *Borrelia garinii*. JSTD,1995;2:82-6.
7. Martin R, Gran B, Zhao Y i in. Molecular mimicry and antigen-specific T cell responses in Multiple Sclerosis and chronic CNS Lyme Disease. J Autoimmunity 2001;16:187-192.
8. Brorson O, Brorson SH, Henriksen TH, i in. Association between multiple sclerosis and cystic structures in cerebrospinal fluid. Infection 2001;29:315-319.
9. Beerman C, Wunderli-Allenspach H, Groschuth P i in. Lipoproteins from *B. burgdorferi* applied in liposomes and presented by dendritic cells induce CD8⁺ T lymphocytes *in vitro*. Cell Immunol 2000;201:124-131.
10. Jonsson M. Contribution of the outer surface proteins of *Borrelia burgdorferi* to the pathogenesis of Lyme disease. 1994. Praca doktorska Umea Univeristy.
11. Zeidner N, Mbow ML, Dolan M i in. Effects of *Ixodes scapularis* and *Borrelia burgdorferi* on modulation of the host immune response; induction of a Th2

- cytokine response in *Lyme disease*-susceptible (C3H/HeJ) mice but not in disease resistant (Balb/c) mice. *Infect Immun* 1997;65:3100-3106.
12. Dorward D, Fischer ER, Brooks DM. Invasion and cytopathic killing of human lymphocytes by spirochetes causing *Lyme disease*. *Clin Inf Dis* 1997;25 (suppl): S2-8.
 13. Bartak P, Hulinska D. Apoptosis in the morphology of *Lyme borreliosis*. *Cas Lek Cesk* 1997;136:146-7.
 14. Grier T. The difficulty of culturing spirochetes. *Spotlight on Lyme* 1999;1/2:5-19.
 15. Burns MJ, Furie MB. *Borrelia burgdorferi* and IL-1 promote the transendothelial migration of monocytes *in vitro* by different mechanisms. *Infect Immun* 1998;66:4875-4883.
 16. Iżycka A. Ocena wybranych funkcji granulocytów obojętnochłonnych (PMN) krwi obwodowej osób z boreliozą. Praca doktorska, AM Białystok 1998.
 17. Kondrusik M, Świerzińska R, Zajkowska JM i in. Stężenie cytokin prozapalnych IL-1, IL-6, IL-8, TNF-alfa oraz receptora IL-6 R w boreliozie z *Lyme*. *Pol Merk Lek* 1999;7:218-220.
 18. Zajkowska JM, Hermanowska-Szpakowicz T, Pancewicz SA, i in. Wybrane zagadnienia z immunopatogenezy choroby z *Lyme* *Pol Merk Lek* 2000;9:579-83.
 19. Zajkowska JM, Hermanowska-Szpakowicz T. Concentration of soluble CD4, CD8 and CD25 in early localized and early disseminated *Lyme borreliosis*. *Infection* 2000;29:71-4.
 20. Schutzer SE, Coyle PK, Reid P i in. *Borrelia burgdorferi*-specific immune complexes in acute *Lyme disease*. *JAMA* 1999;282:1942-6.
 21. Gross DM, Huber BT. Cellular and molecular aspects of *Lyme arthritis*. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:1562-9.
 22. Donta SM, Martin SE, Cartwright MJ. A novel toxin (Bbtox1) of *B. burgdorferi*. W: Abstract Book. VIII International Conference on *Lyme borreliosis* and other Emerging Tick Borne Diseases, Munich, Germany, June 20-24, 1999, 099.
 23. Hickey WF. Leukocyte traffic in the central nervous system: the participants and their roles. *Semin Immunol* 1999;11:125-137.
 24. Calabrese LH, Duna GF, Lie T. Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum* 1997;40:1180-1201.
 25. Pachner AR, Schaefer H, Amemiya K, i in. Pathogenesis of *neuroborreliosis* - lessons from a monkey model. *Wien Klin Wochenschr* 1998;110:870-3.

adres autora: dr n. med. Joanna Zajkowska, Klinika Chorób Zakaźnych i Neroinfekcji w Białymstoku, 15-345 Białystok, ul. Żurawia 5

Anna Kuryliszyn-Moskal

IMMUNOPATOGENEZA ZAPALENIA STAWÓW: LEKCJA PŁYNĄCA Z CHOROBY Z LYME I REUMATOIDALNEGO ZAPALENIA STAWÓW

Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych AM w Białymstoku
Kierownik Kliniki: dr hab. med. S. Sierakowski

*Zapalenie stawów jest częstym objawem późnej choroby z Lyme i może rozwijać się w kierunku nadżerkowego zapalenia, zbliżonego histopatologicznie do zmian w przebiegu r.z.s. Rozwój przetrwałego zapalenia stawów, a w niekiedy nadżerek w obrębie chrząstki i kości spowodowany jest zaburzeniami autoimmunologicznymi, rozwijającymi się po kontakcie z *Borrelia burgdorferi*.*

dorferi. Przedstawiono analizę interakcji między organizmem a patogenem w przebiegu Lyme arthritis.

Wstęp

Pierwszy opis choroby z Lyme pochodzący z 1975 r. określa to schorzenie jako młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów poprzedzone zmianami skórными o typie rumienia wędrującego (1). Kolejne opisy, wskazujące na pozastawową manifestację tego schorzenia (2) a także związek przyczynowy z zakażeniem krętkiem *Borrelia burgdorferi* w wyniku ukłucia przez kleszcza (3,4), pozwoliły na wyodrębnienie nowej jednostki chorobowej określanej jako borelioza z Lyme (5). Dopiero jednak rozwój nowych technik badawczych z dziedziny biologii molekularnej umożliwił bliższe poznanie zaburzeń ze strony układu immunologicznego, które są odpowiedzialne za wielonarządowy charakter tego schorzenia (6-8).

Zapalne choroby stawów rozwijające się w odpowiedzi na czynnik infekcyjny stanowią doskonały model badawczy umożliwiający ocenę komórkowych i humoralnych mechanizmów immunologicznych prowadzących do rozwoju stanu zapalnego w przebiegu schorzeń o wciąż niejasnej etiologii jak np. reumatoidalne zapalenie stawów (r.z.s.). Jednocześnie, z klinicznego punktu widzenia, niezmiernie istotne znaczenie ma udzielenie odpowiedzi na pytanie, dlaczego u części chorych w przebiegu boreliozy z Lyme (ok. 10%) dochodzi do rozwoju różnych form przewlekłego zapalenia stawów, w tym także r.z.s.(9). Wykazano bowiem, iż w badaniu histopatologicznym błona maziowa u tych chorych jest identyczna jak w przebiegu r.z.s. (10, 11). Co więcej, w obu jednostkach chorobowych w tkankach okołostawowych dominują limfocyty CD4+ (11), zaś w obrębie chrząstki stawowej obserwowane są nadżerki (9,10). Przy założeniu, że zapalenie stawów w przebiegu boreliozy jest jedynie wynikiem obecności czynnika patogennego w obrębie stawu, należałoby oczekiwać cofnięcia się zmian zapalnych po zastosowanej antybiotykoterapii. Jednakże wyniki badań przeprowadzonych za pomocą polimerazowej reakcji łańcuchowej (PCR) wskazują, że pomimo eliminacji krętka z przestrzeni stawowej obserwuje się nadal kliniczne cechy przetrwałego procesu zapalnego (12). Stąd też zainteresowania wielu ośrodków badawczych ogniskują się wokół wyjaśnienia mechanizmów immunopatogenetycznych odpowiedzialnych za rozwój procesu zapalnego stawów w przebiegu boreliozy z Lyme (6-8).

Mechanizmy odporności nieswoistej

Rozsiew krętków *B. burgdorferi* z miejsca wniknięcia do miejsc wtórnej infekcji odbywa się drogą naczyń krwionośnych, limfatycznych lub przez ciągłość w wyniku aktywacji plazminogenu. Krętki mogą łączyć się ze składnikami białek macierzy pozakomórkowej (glikozaminoglikany, kolagen, fibronektyna) a także z glikosfingolipidami na powierzchni komórek neuronalnych (7). Wiązanie się krętków z białkami gospodarza, takimi jak np. urokinaza, biorąca udział w aktywacji plazminogenu poprzez zwiększenie ilości aktywnej plazminy, ułatwia penetrację krętków przez komórki endotelialne i ich rozsiew w organizmie gospodarza (7).

Wyniki najnowszych badań płynów stawowych od chorych na boreliozę wskazują na 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 (13). Aczkolwiek samo zwiększenie aktywności tych enzymów nie jest wystarczającym bodźcem do destrukcji chrząstki, to zdolność *B. burgdorferi* do wiązania niewielkich ilości plazminogenu prowadzi do takiej aktywacji metaloproteinaz, w wyniku której dochodzi do zwiększonego uwalniania glikozaminoglikanów, hydroksyproliny i aktywacji enzymatycznej kaskady uszkodzenia chrząstki (13). W mechanizmie uszkodzenia chrząstki nie można pomijać udziału innych komórek odgrywających rolę w produkcji MMPs, bądź uwalniających cytokiny indukujące MMP, takich jak neutrofile, makrofagi, czy też limfocyty T. Wydaje się, że interakcja *B. burgdorferi* z komórkami w obrębie

stawu odgrywa wiodącą rolę w rozwoju nawracającego, przetrwałego stanu zapalnego w obrębie stawów. Chondrocyty wraz z komórkami linii makrofagów wykazują szereg form aktywności metabolicznej, m.in. sekrecji metaloproteinaz, cytokin, aktywatorów plazminogenu takich jak np. urokinaza (14). W przebiegu r.z.s., metaloproteinazy uwalniane przez chondrocyty i synowioocyty odgrywają istotną rolę w rozwoju stanu zapalnego (15). Fakt, iż hamowanie aktywności metaloproteinaz *in vitro*, zapobiega degradacji chrząstki spowodowanej przez *B. burgdorferi* (13) pozwala mieć nadzieję na rozwój nowych metod terapeutycznych. Badania dotyczące różnic w aktywacji metaloproteinaz w płynach stawowych od chorych nie leczonych oraz z przetrwałym zapaleniem stawów w przebiegu boreliozy wskazują na odmienne mechanizmy odgrywające rolę w rozwoju *Lyme arthritis* (16). A mianowicie, w płynach stawowych od chorych, u których stwierdzono obecność DNA dla *B. burgdorferi* wykazano zwiększoną ekspresję MMP-1 i MMP-3, zaś od pacjentów z przetrwałym zapaleniem stawów – podwyższone stężenie MMP-8 i MMP-9, których synteza nie jest indukowana bezpośrednio obecnością krętka. Znamienne korelacje MMP-8 i MMP-9 z liczbą leukocytów w płynach stawowych od tych chorych sugeruje, że za podwyższone stężenie tych metaloproteinaz odpowiedzialne są komórki zapalne, bądź bezpośrednio, bądź poprzez sekrecję cytokin (16). Ostatnie badania wskazują, że aktywacja monocytów przez *B. burgdorferi* odbywa się na drodze interakcji między lipoproteinami krętka a markerem powierzchniowym CD14 (17). Kompleks ten reagując z receptorami toll-like TLR-2 prowadzi do aktywacji sygnału niezbędnego do uwalniania mediatorów zapalenia (18). Ta droga stymulacji komórek układu immunologicznego i przekazywania sygnałów wiodących do produkcji szeregu cytokin prozapalnych, odgrywa istotną rolę w regulacji odpowiedzi na antygeny w przebiegu szeregu chorób o podłożu autoimmunologicznym.

Istotną rolę w obronie organizmu przeciwko drobnoustrojom odgrywają komórki fagocytyczne, do których należą granulocyty obojętnochłonne (PMN), zdolne do niszczenia patogennych mikroorganizmów na drodze fagocytozy. Ocena aktywności fagocytarnej związanej z wybuchem tlenowym granulocytów obojętnochłonnych u chorych z boreliozą z *Lyme* wykazała obniżenie zdolności do fagocytozy i chemotaksji w ostrej fazie choroby w porównaniu z grupą osób zdrowych oraz normalizację badanych parametrów po sześciu miesiącach od zakończenia leczenia. Autorzy sugerują, że obserwowane zmiany uwarunkowane są obecnością krętka *Borrelia burgdorferi* (19).

Fagocytoza dronoustrojów przez monocyty/makrofagi oraz aktywacja komórek prezentujących antygen prowadzi do ekspresji na ich powierzchni szeregu molekuł warunkujących sekrecję cytokin i chemokin takich jak IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8, odpowiedzialnych za dalszy rozwój procesu zapalnego (21).

Przewlekły i nawrotowy charakter zmian zapalnych stawów wyjaśnia również możliwość przetrwania krętków w ludzkich fibroblastach (7).

ŚRÓDBŁONEK JAKO REGULATOR ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ W PRZEBIEGU PROCESU ZAPALNEGO

Lokalizacja śródbłonna naczyń krwionośnych między tkankami a krążącą krwią określa jego strategiczną rolę w regulacji ruchu komórek i cząsteczek do tkanek. Aktywny udział śródbłonna w procesie zapalnym polega nie tylko na przekazywaniu informacji lecz także na bezpośredniej zdolności do reagowania na mediatory zapalenia. Umożliwia to z jednej strony zdolność komórek śródbłonna do ekspresji receptorów powierzchniowych dla cytokin wytwarzanych przez komórki układu immunologicznego, z drugiej zaś – do samodzielnej syntezy i ekspresji cytokin oraz cząsteczek adhezyjnych w odpowiedzi na uwalniane pod wpływem zapalenia mediatory, jak np. IL-1, TNF- α , IFN- γ , leukotrieny (LTB₄), składniki komplementu czy też endotoksyny (20). Wykazano, że komórki śródbłonna bezpośrednio biorą aktywny udział w rozwoju choroby z *Lyme* (21, 22). Pod wpływem *B. burgdorferi* docho-

dzi do aktywacji komórek śródbłonka i ekspresji na ich powierzchni cząsteczek adhezyjnych, takich jak E-selektyna, VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) czy ICAM-1 (intercellular adhesion molecule 1) (22). Ponadto wykazano, że białko powierzchniowe OspA (outer surface protein) jest stymulatorem aktywacji czynnika jądrowego kappa B (NFκB) w komórkach śródbłonka, który pełni rolę aktywatora genów dla cytokin prozapalnych, takich jak TNF-α, IL-6, wymienionych poprzednio cząsteczek adhezyjnych oraz białek ostrej fazy (23). Interakcja krwinek białych z aktywnym śródbłonkiem prowadzi do transendotelialnej migracji leukocytów, ich interakcji z białkami macierzy pozakomórkowej (laminina, fibronektyna), a następnie powstawania nacieku leukocytnego w tkance okołonaczyniowej. Rozwój stanu zapalnego w wyniku aktywacji komórek śródbłonka naczyniowego, wiedzie w konsekwencji do ich uszkodzenia, proliferacji komórek mięśni gładkich, zamknięcia światła naczyń i rozrostu tkanki łącznej (22). Mechanizmy te odgrywają także istotną rolę w rozwoju procesu zapalnego w przebiegu r.z.s. (24).

UDZIAŁ KOMÓRKOWYCH I HUMORALNYCH MECHANIZMÓW ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ W ROZWOJU PROCESU ZAPALNEGO

Zarówno w patogenezie choroby z Lyme jak i r.z.s. bierze udział szereg wspólnych mechanizmów immunopatogenetycznych, odpowiedzialnych za rozwój przewlekłego procesu zapalnego (8).

Przypuszcza się, że odpowiedź immunologiczna limfocytów Th1 na białko powierzchniowe OspA odgrywa wiodącą rolę w patogenezie zapalenia stawów w przebiegu choroby z Lyme (25). W wyniku stymulacji białkiem OspA obserwowano wzmożoną aktywność limfocytów Th1 krwi obwodowej i płynu stawowego od chorych z boreliozą, przejawiającą się wzmożoną produkcją IFN-γ (26). Uważa się, że ta wzmożona odpowiedź limfocytów Th1, często współistniejąca z obecnością antygenów HLA-DR4, może być przyczyną przewlekłego utrzymywania się stanu zapalnego stawów i oporności na chemioterapeutyki (27).

Przypuszcza się, że białko OspA odgrywa również rolę w poliklonalnej aktywacji limfocytów B (28) oraz prawdopodobnie stanowi bezpośredni sygnał kostymulacyjny dla limfocytów T (29). Ponadto zdolność krętków do stymulacji limfocytów T γδ może prowadzić do pośredniego niszczenia pewnych populacji limfocytów T CD4+, co przejawia się upośledzeniem odpowiedzi immunologicznej gospodarza (30). Jednocześnie we krwi chorych wykazano zmniejszenie subpopulacji limfocytów T CD4+, CD8+, CD3+ HLA-DR+ oraz NK w odniesieniu do osób zdrowych, co z jednej strony może być konsekwencją akumulacji tych komórek w miejscu zapalenia, z drugiej zaś – wynikać z bezpośredniego destrukcyjnego ataku *Borrelia burgdorferi* wobec populacji komórek biorących udział w aktywacji odpowiedzi immunologicznej (31).

Podsumowanie

Przetrwale zapalenie stawów w przebiegu boreliozy może odzwierciedlać proces mimikry antygenowej, co przy zmianie antygenowości własnych białek (na skutek wpływu cytokin na ekspresję antygenów HLA klasy II, ekspresji białek szoku cieplnego, udziału wolnych rodników) powoduje przełamanie tolerancji na własne antygeny oraz aktywację autoreaktywnych limfocytów T wiodącą do indukcji autoimmunizacji. W rozwoju stanu zapalnego odgrywają również rolę krążące kompleksy immunologiczne, zawierające antygeny *Borrelia burgdorferi* oraz specyficzne przeciwciała klasy IgM, izolowane z surowicy chorych na boreliozę (32). Autorzy sugerują, że ocena stężenia tych kompleksów, będących źródłem antygeny i przeciwciał może być przydatna do monitorowania terapii choroby z Lyme, szczególnie w przypadku braku reakcji na antybiotyki (32).

Aczkolwiek badania wykonane za pomocą techniki *western-blot* nie potwierdzają udziału *Borrelia burgdorferi* w etiopatogenezie r.z.s (33), to jednak postęp w dziedzinie biologii molekularnej pozwolił na dostrzeżenie szeregu wspólnych ele-

mentów w immunopatogenezie zapalenia stawów w przebiegu choroby z Lyme i procesu reumatoidalnego. Jednakże mechanizmy odpowiedzialne za przetrwały stan zapalny stawów oraz oporność na stosowaną chemioterapię u chorych z boreliozą pozostają wciąż problemem otwartym, wymagającym dalszych badań.

A. Kuryliszyn-Moskal

IMMUNOPATHOGENESIS OF INFLAMMATORY ARTHRITIS: LESSON FROM LYME AND RHEUMATOID ARTHRITIS

SUMMARY

Arthritis is a common manifestation of late Lyme disease and can develop into an erosive arthritis with histopathologic similarities to rheumatoid arthritis (RA). The development of persistent arthritis and in some cases cartilage and bone erosion is the result of autoimmune phenomena that develop after contact with *Borrelia burgdorferi*. Analysis of the host-pathogen interaction and immunopathogenic factors in Lyme arthritis are presented in this study.

Piśmiennictwo

1. Steere A, Malawista SE, Snyderman DR, i in. Lyme arthritis. An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three Connecticut communities. *Arthritis Rheum* 1977;20:7-17.
2. Steere A. Lyme disease. *N Engl J Med* 1989;321:586-96.
3. Steere A, Grodzicki RL, Kornblatt AN, i in. The spirochetal etiology of Lyme disease. *N Engl J Med* 1983;308:733-40.
4. Benach J, Bosler EM, Hanrahan JP, i in. Spirochetes isolated from the blood of two patients with Lyme disease. *N Engl J Med* 1983;308:740-2.
5. Johnson R, Schmid GP, Hyde FW, i in. *Borrelia burgdorferi* sp. Nov.: etiologic agent of Lyme disease. *Int J Syst Bacteriol* 1984;34:496-7.
6. Lahesmaa R, Shanafelt M-C, Steinman L, i in. Immunopathogenesis of human inflammatory arthritis: lessons from Lyme and reactive arthritis. *J Infect Dis* 1994; 170:978-5.
7. Sigal LH. Lyme disease: a review of aspects of its immunology and immunopathogenesis. *Annu Rev Immunol* 1997; 15:63-92.
8. Zajkowska JM, Hermanowska-Szpakowicz T, Pancewicz SA, i in. Wybrane zagadnienia immunopatogenezy choroby z Lyme. *Pol Merk Lek* 2000;9(50):579-83.
9. Steere AC, Gibofsky A, Patarroyo ME, i in. Chronic Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1979;90:896-901.
10. Steere AC, Schoen RT, Taylor E. The clinical evolution of Lyme arthritis. *Ann Intern Med* 1987;107:725-31.
11. Steere AC, Duray PH, Butcher EC. Spirochetal antigens and lymphoid cell surface markers in Lyme arthritis: comparison with rheumatoid synovium and tonsillar lymphoid tissue. *Arthritis Rheum* 1988;31:487-95.
12. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, i in. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid in Lyme arthritis. *N Engl J Med* 1994;330:229-34.
13. Hu LT, Eskildsen MA, Masgala C, i in. Host metalloproteinases in Lyme arthritis. *Arthritis Rheum* 2001;44:1401-10.
14. Summers KL, O'Donnell JL, Hoy MS, i in. Monocyte-macrophage antigen expression on chondrocytes. *J Rheumatol* 1995;22:1326-34.
15. Saito S, Katoh M, Masumoto M, i in. Involvement of MMP-1 and MMP-3 in collagen degradation induced by IL-1 in rabbit cartilage explant culture. *Life Sci* 1998;62:PL359-65.
16. Lin B, Kidder M, Noring R, i in. Differences in synovial fluid levels of matrix metalloproteinases suggest separate mechanisms of pathogenesis in Lyme arthritis before and after antibiotic treatment. *J Infect Dis* 2001;184:174-80.

17. Wooten RM, Morrison TB, Weis JH, i in. The role of CD 14 in signaling mediated by outer membrane lipoproteins of *Borrelia burgdorferi*. *J Immunol* 1998;160:5485-92.
18. Hirschfeld M, Kirschning CJ, Schwandner R, i in. Cutting edge: inflammatory signaling by *Borrelia burgdorferi* lipoproteins is mediated by toll-like receptor 2. *J Immunol* 1999;163:2382-6.
19. Iżycka A, Jabłońska E, Zajkowska J, i in. Bakteriobójcze właściwości granulocytów obojętnochłonnych (PMN) krwi obwodowej u chorych z boreliozą z Lyme. *Med Dośw Mikrobiol* 2000;52:165-171.
20. Kaul A, Blake DR, Pearson JD, Vascular endothelium, cytokines and the pathogenesis of inflammatory synovitis. *Ann Rheum Dis* 1991;50:828-32.
21. Burns MJ, Sellati TJ, Teng EI, i in. Production of interleukin-8 (IL-8) by cultured endothelial cells in response to *Borrelia burgdorferi* occurs independently of secreted IL-1 and tumor necrosis factor alpha and is required for subsequent transendothelial migration of neutrophils. *Infect Immun* 1997;65:1217-22.
22. Sellati TJ, Burns MJ, Ficazzola MA, i in. *Borrelia burgdorferi* upregulates expression of adhesion molecules on endothelial cells and promotes transendothelial migration of neutrophils in vitro. *Infect Immun* 1995;63:4439-47.
23. 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.
24. Paleolog E. Vascular endothelium: target – effector role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Pol J Immunol* 1995;20:75-95.
25. Kamradt T, Lengel-Janssen B, Strauss AF, i in. Dominant recognition of a *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A peptide by T helper cells in patients with treatment-resistant Lyme arthritis. *Infect Immunol* 1996;64:1284-9.
26. Chen J, Field JA, Glickstein L, i in. Association of antibiotic treatment-resistant Lyme arthritis with T cell responses to dominant epitopes of outer surface protein A of *Borrelia burgdorferi*. *Arthritis Rheum* 1999;42:1813-22.
27. Steere AC, Dwyer E, Winchester R. Association of chronic Lyme arthritis with HLA-DR4 and HLA-DR2 alleles. *N Engl J Med*. 1990;323:219-23.
28. Weis J, Ma Y, Erdile LF, i in. Biological activities of native and recombinant *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A: dependence on lipid modification. *Infect Immun* 1994;62:4632-6.
29. Simon M, Nerz G, Kramer MD, i in. The outer surface lipoprotein A of *Borrelia burgdorferi* provides direct and indirect augmenting co-stimulatory signals for the activation of CD4+ and CD8+ T cells. *Immunol Lett* 1995;48:137-42.
30. Vincent MS, Roessner K, Sellati T, i in. Lyme arthritis synovial gamma/delta T cells respond to *Borrelia burgdorferi* lipoproteins and lipidate hexapeptides. *J Immunol* 1998;161:5762-71.
31. Zajkowska JM, Hermanowska-Szpakowicz T. Subpopulations of the peripheral lymphocytes in the early clinical form of Lyme disease. *Med. Sci Monit* 2000;6:278-84.
32. Brunner M, Sigal LH. Immune complexes from serum of patients with Lyme disease contain *Borrelia burgdorferi* antigen and antigen-specific antibodies: potential use for improved testing. *J Infect Dis* 2000;182:534-9.
33. Chary-Valckenaere I, Guillemin F, Pourel J, i in. Seroreactivity to *Borrelia burgdorferi* antigens in early rheumatoid arthritis: a case-control study. *Br J Rheumatol* 1997;36:945-9.

adres autora: dr hab. med. Anna Kuryliszyn-Moskal, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych AM w Białymstoku, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-276 Białystok

CZUŁOŚĆ TECHNIKI PCR W WYKRYWANIU DNA *BORRELIA BURGENDORFERI* SENSU LATO W RÓŻNYCH IZOLATACH

¹Katedra Genetyki Wydziału Nauk Przyrodniczych, Uniwersytet Szczeciński
Kierownik: prof. dr hab. B. Skotarczak

²Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. T. Hermanowska-Szpakowicz

Z uwagi na brak w Polsce standaryzacji metody PCR do amplifikacji DNA *Borrelia burgdorferi* s. l., w prezentowanej pracy zastosowano trzy różne pary primerów: dla genu *fla*, dla 16S rRNA oraz dla przestrzeni pomiędzy 5S i 23S rRNA oraz dwie różne polimerazy. Porównano ich skuteczność w detekcji DNA *Borrelia burgdorferi* s. l. we krwi obwodowej pacjentów podejrzanych o boreliozę oraz w izolatach z jelit kleszczy *Ixodes ricinus*. Stwierdzono, że wyniki badań prowadzonych metodą PCR zależą od doboru markera genetycznego do wykrywania DNA i od metody izolacji DNA. Na czułość metody PCR znacząco wpływa rodzaj stosowanej polimerazy.

Wstęp

Borelioza z Lyme jest najczęściej występującą ludzką chorobą przenoszoną przez kleszcze w Europie i w USA (1, 2, 3, 4). Choroba ta jest wielosystemowa i jest wywoływana przez krętki *Borrelia burgdorferi sensu lato*. Przypadki boreliozy oraz izolaty krętków z kleszczy zostały zidentyfikowane w większości krajów Europy Północnej (5, 6, 7, 8), również w Polsce (9-23). Rozmieszczenie przypadków tej choroby jest związane z dystrybucją kleszczy z rodzaju *Ixodes*, a w Europie jest to *I. ricinus* (24). Ten gatunek kleszcza jest znany jako obficie występujący w Polsce (22, 25-29), u którego zakażenie *B. burgdorferi* s. l. waha się od kilku do kilkadziesiąt procent w różnych regionach kraju (16, 23, 25, 26, 28, 30-32). Stwarza to szczególne niebezpieczeństwo zakażenia ludzi przede wszystkim w tzw. grupach ryzyka.

W Polsce, boreliozę rozpoznaje się przede wszystkim na podstawie objawów klinicznych, wywiadu epidemiologicznego oraz testów serologicznych. Natomiast z danych z piśmiennictwa zagranicznego wynika, iż w wielu przypadkach w różnych fazach boreliozy metodami jednoznacznie pozwalającymi ustalić infekcję *Borrelia burgdorferi* są metody molekularne opierające się na detekcji i analizie DNA bakterii, na co wskazuje również wielu klinicystów polskich. Obecnie, w diagnostyce choroby z Lyme wzrasta zastosowanie techniki PCR (Polymerase Chain Reaction) jako metody bezpośredniego poszukiwania DNA patogennych dla człowieka gatunków *B. burgdorferi sensu lato*.

Z uwagi na brak standaryzacji metody PCR w Polsce, w prezentowanej pracy do amplifikacji DNA *Borrelia burgdorferi* s. l. zastosowano trzy różne markery genetyczne oraz różne polimerazy i porównano ich skuteczność w detekcji DNA tych bakterii we krwi obwodowej pacjentów oraz w izolatach z kleszczy *Ixodes ricinus*.

Material i metody

Izolację DNA z 30 prób krwi obwodowej od pacjentów z Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku podejrzanych o boreliozę przeprowadzono gotowym zestawem odczynników QIAamp® DNA Mini Kit (Qiagen). Izolację treści jelitowej i DNA ze 100 kleszczy *I. ricinus* odłowionych w parku miejskim w Szczecinie prowadzono procedurą opisaną wcześniej (33). Oczyszczone DNA przechowywano w -70°C do czasu analiz.

Do identyfikacji DNA *B. burgdorferi* s. l. z krwi oraz z kleszczy zastosowano łańcuchową reakcję polimerazy (PCR). Zastosowano trzy niezależne zestawy starterów:

1. FLA1 i FLA2 komplementarne do obszaru genu *fla* konserwatywnego dla wszystkich 5 europejskich gatunków *B. burgdorferi* s. l., dające produkt długości 482 par zasad (pz) (23).
2. SC1 i SC2 komplementarne do obszaru genu 16S rDNA kodującego sekwencję rRNA dla małej podjednostki rybosomu *B. burgdorferi* s. l., dające produkt wielkości 325 pz (34).
3. RS1 i RS2 komplementarne do obszaru niekodującego między genami kodującymi 5S rRNA (*rrfA*) i 23S rRNA (*rrlB*) dla dużej podjednostki rybosomu *B. burgdorferi* s. l., dające łańcuch DNA długości 180-270 pz (35).

Reakcję amplifikacji DNA z każdym zestawem primerów przeprowadzano dwukrotnie stosując dwie polimerazy - Taq DNA recombinant (MBI Fermentas, Litwa) z buforem do reakcji PCR (10x stężonym) o składzie: 750 mM Tris-HCl (pH 8,8 w 25°C), 200 mM $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 0,1% Tween 20 oraz polimerazę Taq DNA (Qiagen, Niemcy) z buforem reakcyjnym (10x stężonym) zawierającym: Tris-HCl (pH 8,7 w 20°C), KCl, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, 15 mM MgCl_2 .

Amplifikację DNA przeprowadzano w termocyklerach T-gradient (Biometra, Austria) i Peltier Thermal Cycler 200 (MJ Research, USA). Przebieg reakcji PCR: denaturacja wstępna w 94°C przez 3 min., 35 cykli obejmujących: denaturację w 94°C przez 30 s, przyłączanie primerów w 54°C (dla primerów FLA1 i FLA2), w 64°C (dla primerów SC1 i SC2) lub w 48°C (dla primerów RS1 i RS2) przez 45 s i wydłużanie łańcucha w 72°C przez 45 s, wydłużanie końcowe w 72°C przez 7 min.

Produkty wszystkich reakcji rozdzielano na 2% żelu agarozowym (ICN) z dodatkiem bromku etydyny (Sigma-Aldrich). Do oceny wielkości produktu zastosowano marker masowy MW501 (Polgen, Łódź).

Wyniki

Wyniki wykrywania DNA *Borrelia burgdorferi* s. l. we krwi pacjentów oraz w izolatach z jelit kleszczy przedstawia tabela. Stosując primery dla genu *fla* i dwie różne polimerazy nie uzyskano wyniku dodatniego z reakcji PCR w żadnej z badanych próbek krwi. W 23 próbkach krwi spośród 30 badanych uzyskano wyniki dodatnie z reakcji PCR z primerami dla fragmentu genu kodującego 16S rRNA dla małej podjednostki rybosomu i z polimerazą Taq DNA firmy Qiagen, a w pięciu z tymi samymi primerami i polimerazą Taq DNA recombinant z firmy Fermentas. Wyniki dodatnie z reakcji PCR z primerami dla DNA z przestrzeni pomiędzy genami *rrf-rrl* były z 6 próbek krwi i była to krew od tych samych pacjentów, u których dodatni wynik uzyskano z primerami dla 16S rRNA. Jednakże wyniki dodatnie były tylko w reakcji z polimerazą z firmy Qiagen.

Jak przedstawia tabela, najczulszym zestawem odczynników do amplifikacji DNA *Borrelia burgdorferi* s. l. z izolatów z kleszczy były primery FLA1 i FLA2 dla genu *fla* z polimerazą Taq DNA recombinant (MBI Fermentas). Uzyskany produkt reakcji z primerami FLA1 i FLA2 miał zawsze tę samą długość, nie występowały produkty niespecyficzne, które pojawiły się w reakcji z pozostałymi zestawami primerów.

Dyskusja

Markerami genetycznymi wykorzystywanymi do identyfikacji DNA *B. burgdorferi* przez wielu autorów na przełomie lat osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych były najczęściej fragmenty genów plazmidowych kodujących białka powierzchniowe, głównie Osp A i Osp C (36-38). Jednakże dokładne badania sekwencji tych genów wykazały ich dużą zmienność delecyjną i w związku z tym małą przydatność do identyfikacji tych krętków (38, 39).

Analiza DNA *B. burgdorferi* s. l. wykazała, że gatunek ten jest heterogeny i zróżnicowany na dziesięć genogatunków, z których patogenne dla człowieka i występujące w Europie są trzy: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii* i *B. afzelii* (= VS 461). Heterogenność dotyczy między innymi genów plazmidowych kodujących powierzchniowe białka OspA i OspB. Stwierdzono także, że trzy genogatunki

B. burgdorferi posiadają wysoce konserwatywne zewnętrzne sekwencje DNA dla genu *fla* kodującego białko rzęskowe flagelinę. Stwarza to możliwość jednoczesnego zidentyfikowania wszystkich trzech genogatunków. Białka flageliny są jednym z głównych czynników stymulujących wczesną odpowiedź immunologiczną u pacjentów z boreliozą, co daje dodatkową możliwość skorelowania wyników badań uzyskanych metodą PCR z wynikami badań immunologicznych. Gen ten jest często wykorzystywany do identyfikacji DNA *B. burgdorferi* s. l., w tym do różnicowania genogatunków *B. burgdorferi* s. l. izolowanych z kleszczy (15, 22, 23, 40,41), jak i z materiałów biologicznych od pacjentów (42, 43). Jednakże nasze ostatnie badania wykazały, że gen *fla* nie jest dobrym markerem genetycznym do wykrywania DNA borelii w ludzkiej krwi, natomiast bardzo przydatnym do izolatów z kleszczy *I. ricinus* (Tabela). Prawdopodobnie to różne metody izolacji DNA z kleszczy i z krwi pacjentów sprawiły, iż gen *fla* nie był dostępny dla komplementarnych primerów w obu izolatach. DNA z kleszczy izolowaliśmy metodą amoniakalną, którą powszechnie stosuje się w badaniach przesiewowych kleszczy, jako skuteczną i bardzo ekonomiczną. Jednak metoda ta nie jest skuteczna do izolacji DNA borelii z krwi.

Borrelia burgdorferi DNA kodujący rybosomalny RNA należy do klasy cząsteczek o bardzo wysokiej konserwatywności, jednakże region pomiędzy genami dla 23S rRNA (*rrlA* i *rrlB*) i dla 5S rRNA (*rrfA* i *rrfB*) akumuluje znaczne różnice w sekwencjach pomiędzy poszczególnymi gatunkami, ponieważ sekwencje te nie kodują żadnego funkcjonalnego produktu (3, 35, 44). Wykorzystując sekwencje z przestrzeni pomiędzy *rrlA-rrlB*, Postick i wsp (35) opracowali PCR do szybkiego i równoczesnego wykrywania wszystkich trzech europejskich patogennych gatunków *B. burgdorferi*, z wysoką czułością w próbkach materiałów biologicznych od pacjentów z różnymi klinicznymi objawami choroby z Lyme. Test PCR z primerami specyficznymi gatunkowo dla regionu *rrlA-rrlB* okazał się szczególnie przydatny w diagnostyce trzech najczęściej występujących w Europie odmian boreliozy, tj. w skórnej, stawowej i neuroboreliozie. W naszych badaniach użyliśmy pary primerów komplementarnych do zewnętrznych konserwatywnych fragmentów DNA z przestrzeni pomiędzy *rrlA-rrlB* (35), a więc pozwalających na równoczesne wykrywanie wszystkich trzech gatunków (*B. burgdorferi sensu stricto*, *B. garinii*, *B. afzelii*). Wyniki dodatnie z naszych badań, z reakcji PCR z primerami dla DNA z przestrzeni pomiędzy genami *rrf-rrl* były z 6 próbek krwi i tylko z jedną z użytych polimeraz. Czułość PCR z tymi primerami w wykrywaniu DNA *B. burgdorferi* s. l. izolowanego z kleszczy też nie była zadawalająca (Tabela).

Tabela

Czułość PCR w wykrywaniu DNA *Borrelia burgdorferi* s. l. we krwi pacjentów oraz w izolatach z *I. ricinus* z primerami dla trzech markerów (1-3) i z dwoma polimerazami (F, Q)

Table

Sensitivity of PCR in detection *Borrelia burgdorferi* s. l DNA in patients blood and in *I. ricinus* isolates with primers of three markers (1-3) and two polymerases (F, Q)

Marker	Krew n=30		Kleszcze n=100	
	Blood n=30		Ticks n=100	
	F	Q	F	Q
1	-	-	25	5
2	5	23	-	20
3	-	6	12	10

1 - *fla*, 2 - 16S rRNA, 3 - 5S rRNA i 23S rRNA, F - polimeraza DNA recombinant z firmy Fermentas, Q - polimeraza Taq DNA z firmy Qiagen

1 - *fla*, 2 - 16S rRNA, 3 - 5S rRNA and 23S rRNA, F - DNA recombinant polymerase from Fermentas, Q - Taq DNA polymerase from Qiagen

W pracach licznych autorów dotyczących diagnostyki boreliozy najczęściej można spotkać opis metody PCR z zastosowaniem primerów dla fragmentu genu kodującego 16S rRNA dla małej podjednostki rybosomu (4, 45-47). Zastosowane przez nas primery SC1 i SC2 komplementarne do obszaru genu 16S rDNA i dające produkt wielkości 325 pz (34) wykazały wysoką czułość w detekcji DNA *B. burgdorferi* s. l. izolowanego z krwi pacjentów, ale niższą z kleszczy. Podsumowując, trzeba podkreślić, że wyniki badań prowadzonych metodą PCR zależą m. in. od doboru markera genetycznego do wykrywania DNA i od metody izolacji DNA oraz, że na czułość metody PCR wpływa rodzaj użytej polimerazy i dlatego warunki PCR wymagają dalszego doskonalenia.

Stosując PCR i każdą inną technikę do detekcji DNA *B. burgdorferi* w kleszczach czy w materiale klinicznym, należy brać pod uwagę możliwość koinfekcji dwoma lub nawet trzema różnymi patogenami. Ostatnio wykryliśmy współistnienie u *I. ricinus* DNA *B. burgdorferi* s. l. oraz DNA tzw. czynnika ludzkiej granulocytarnej ehrlichiozy (HGE) i DNA *Babesia microti* (41).

Wnioski

1. Wyniki badań prowadzonych metodą PCR zależą od doboru markera genetycznego do wykrywania DNA i od metody izolacji DNA.
2. Na czułość metody PCR wpływa rodzaj stosowanej polimerazy
3. Warunki PCR do wykrywania DNA *B. burgdorferi* s. l. wymagają dalszego doskonalenia.

B Skotarczak, B Wodecka, T. Hermanowska-Szpakowicz
SENSITIVITY OF PCR METHOD FOR DETECTION OF DNA OF BORRELIA
BURGDORFERI SENSU LATO IN DIFFERENT ISOLATES
SUMMARY

Objective and methods: Because of lack of standardization of PCR method in Poland to amplify *Borrelia burgdorferi* s. l. DNA in this case we applied three different primer sets for amplification of: *fla* gene, 16S rRNA small subunit gene as well as 5S-23S rRNA intergenic spacer and two different polymerases. We compare the efficacy of *Borrelia burgdorferi* s. l. detection in whole blood from borreliosis suspected patients and isolates of intestine contents of *Ixodes ricinus* ticks. A quality of polymerase is also important in sensitivity of PCR method. **Results:** The best sensitivity of PCR was in blood with primers complementary to 16S rRNA gene, then in ticks isolates with primers complementary to *fla* gene. **Conclusion:** We affirm that results of PCR detection depend on genetic markers employed to DNA detection and DNA isolation method.

Piśmiennictwo

1. Priem S, Rittig M, Kamradt T, i in. An Optimized PCR Leads to Rapid and Highly Sensitive Detection of *Borrelia burgdorferi* in Patients with Lyme Borreliosis. J Clin Microbiol 1997;35:685-90.
2. Schnarr S, Hopf S, Zeidler H, Hammer M. Nachweis von Borrelien-DNA im Urin mittels Polymerase-Kettenreaktion in der rheumatologischen Labordiagnostik der Lyme-Borreliose. Z Rheumatol 1998; 57:82-8.
3. Lünemann J, Zarmas S, Priem S. i in. Rapid Typing of *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato Specimens from Patients with Different Manifestations of Lyme Borreliosis. J Clin Microbiol 2001;39:1130-3.

4. Ornstein K, Berglund J, Nilsson I, i in. Characterization of *Lyme Borreliosis* Isolates from Patients with *Erythema Migrans* and Neuroborreliosis in Southern Sweden. *J Clin Microbiol* 2001;39:1294-8.
5. Adam T, Gassman G, Rasiah C, Göbel U. Phenotypic and genotypic analysis of *Borrelia burgdorferi* isolates from various sources. *Infect Immun* 1991;59: 2579-85.
6. Baranton G, Postic D, Saint Girons I, i in. Delineation of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto, *Borrelia garinii* sp. nov., and group VS461 associated with Lyme borreliosis. *Int J Bacteriol* 1992; 42:378-3.
7. Busch U, Hizo-Teufel C, Böhmer R, i in. *Borrelia burgdorferi* sensu lato strains isolated from cutaneous Lyme borreliosis biopsies differentiated by pulsed-field gel electrophoresis. *Scand J Infect Dis* 1996;28:583-9.
8. Hubalek Z, Halouzka J. Distribution of *Borrelia burgdorferi* sensu lato groups in Europe, a review. *Eur J Epidemiol* 1997;13:951-7.
9. Tylewska-Wierzbowska S, Kruszewska D. Serologic evaluation of occurrence in Poland of Lyme disease caused by infection with *Borrelia burgdorferi*. *Med Dosw Mikrobiol* 1993;45:487-91.
10. Dziubek Z. Lyme borreliosis. *Przegl Epidemiol* 1994;4: 385-90.
11. Dziubek Z. Tick-borne diseases. *Pediatr Pol.* 1995;5:383-8.
12. Pancewicz SA, Januszkiewicz A, Hermanowska-Szpakowicz T. Detection of *Borrelia burgdorferi* among inhabitants of north-eastern Poland. *Przegl Epidemiol* 1996; 50:375-81.
13. Pancewicz SA, Zajkowska J, Kondrusik M, Snarska-Furla I, i in. Detection of antibodies to *Borrelia burgdorferi* among forestry workers in North - Eastern Poland. *Med Pr* 1998;49:253 -9.
14. Pancewicz SA, Kondrusik M, Zajkowska J, Hermanowska-Szpakowicz T. Epidemiology of Lyme boreliosis. *Med Pr* 1999; 50:315-20.
15. Skotarczak B, Wodecka B. Występowanie krętków *Borrelia burgdorferi* s. l. u kleszczy *Ixodes ricinus* w lasach województwa szczecińskiego. *Wiad Parazytol* 1998;2: 227-32.
16. Skotarczak B, Wodecka B. Using Polymerase Chain Reaction to DNA of *Borrelia burgdorferi* sensu lato in screening study. *Folia Med Cracoviensis.* 2000; 3-4:35-2.
17. Zajkowska JM, Hermanowska-Szpakowicz T. Subpopulations of the peripheral lymphocytes in the clinical forms of Lyme disease. *Med. Sci Monit* 2000;2:278-4.
18. Zajkowska J, Hermanowska -Szpakowicz T, Kondrusik M, Pancewicz S. Neurologiczne postaci choroby z Lyme. *Pol Merk Lek* 2000;50:5 84-8
19. Zajkowska J, Hermanowska-Szpakowicz T, Pancewicz S, Kondrusik M. Wybrane zagadnienia z immunopatogenezy choroby z Lyme. *Pol Merk.Lek* 2000;50:579-3.
20. Zajkowska J, Hermanowska-Szpakowicz T, Świerzbńska R. Concentration of soluble CD4, CD8 and CD4 receptors in early localised and early disseminated Lyme borreliosis. *Infection* 2001; 23:71-4
21. Stańczak J, Kubica-Biernat B, Racewicz M, Kruminis-Lozowska W, Kur J. Detection of three genospecies of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in *Ixodes ricinus* ticks collected in different regions of Poland. *Int J Med Microbiol* 2000; 290:559-66.
22. Stańczak 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.
23. Wodecka B, Skotarczak B. Genetyczna zmienność *Borrelia burgdorferi* s. l. u kleszczy *Ixodes ricinus* zebranych w północno-zachodniej Polsce. *Wiad parazytol* 2000;4: 475-85.
24. Jaenson T. The epidemiology of Lyme borreliosis. *Parasitol. Today* 1991;7:39-45.
25. Wegner Z, Racewicz M, Kubica - Biernat B, i in. The prevalence of *Ixodes ricinus* ticks (Acari, Ixodidae) in the forested areas of Gdańsk, Sopot, and Gdynia

- and their infection rate with *Borrelia burgdorferi* spirochetes. *Przegl Epidemiol* 1997;51:11-20.
26. Skotarczak B. Wykrywanie DNA *Borrelia burgdorferi sensu lato* w kleszczach *Ixodes ricinus* metodą łańcuchowej reakcji (PCR), *Wiad.parazytol.* 2000;1:93-9.
 27. Skotarczak B, Wodecka B. Występowanie *Ixodes ricinus* na wybranych terenach rekreacyjnych b. województwa szczecińskiego. Część II. *Wiad parazytol* 2000;2:265-72.
 28. Skotarczak B, Soroka M, Wodecka B. Występowanie *Ixodes ricinus* na wybranych terenach rekreacyjnych województwa Szczecińskiego. Część I. *Wiad parazytol* 1999;45:507-17.
 29. Skotarczak B, Cichočka A. Ribosomal DNA Probe for Detection of *Babesia microti* by Polymerase Chain Reaction in Ticks. *Folia Biol* 2001;49:247-50.
 30. Wegner Z, Stańczak J, Racewicz M, i in. The etiological agent of Lyme disease, *Borrelia burgdorferi*, in ticks (Acari:Ixodidae) from eastern Poland. *Zentralbl Bakteriol* 1997;286:93-6.31.
 31. Kubica - Biernat B, Stańczak J. Prevalence of *Borrelia burgdorferi* in selected tick population in different areas of Poland. *Wiad Parazytol* 1998;44:387.
 32. Skotarczak B, Wodecka B, Cichočka A. Coexistence DNA of *Borrelia burgdorferi sensu lato* and *Babesia microti* in *Ixodes ricinus* ticks from north-western Poland. *Ann Agric Environ Med* 2002, in press.
 33. Skotarczak B, Cichočka A. The occurrence DNA of *Babesia microti* and *Babesia divergens* in ticks *Ixodes ricinus* in the forest areas of Szczecin. *Ann Agric Environ Med* 2001;8:187-9.
 34. Marconi R, Garon C. Phylogenetic analysis of the genus *Borrelia*: a comparison of North American and European isolates of *Borrelia burgdorferi*. *J Bacteriol* 1992;174:241- 4.
 35. Postic D, Assous M, Grimont P, Baranton G. Diversity of *Borrelia burgdorferi sensu lato* evidenced by restriction fragment length polymorphism of rrf/5S/ rrl /23S/ intergenic spacer amplocons. *Int Syst Bacteriol* 1994;44:743-2
 36. Bergström S, Bundoc V, Barbour A. Molecular analysis of linear plasmid Encoded major surface proteins, OspA and OspB, of the Lyme disease spirochete *Borrelia burgdorferi*. *Mol.Microbiol.* 1989; 3:478-6.
 37. Persing D, Teleford S, Barthold S. Detection of *Borrelia burgdorferi* infection in *Ixodes dammini* ticks with the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1990;28:566-2.
 38. Schwan T, Schrupf M, Karstens R, i in. Distribution and Molecular Analysis of Lyme Disease Spirochetes, *Borrelia burgdorferi*, Isolated from Ticks throughout California. *J Clin Microbiol* 1993;31:3096-108.
 39. Wang G, van Dam A, Schwartz I, Dankert J. Molecular Typing of *Borrelia burgdorferi Sensu Lato*: Taxonomic, Epidemiological, and Clinical Implications. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:633-53.
 40. Leutenegger Ch, Pusterla N, Mislin C, i in. Molecular Evidence of Ticks with *Borrelia burgdorferi Sensu Lato* and the Human Granulocytic Ehrlichiosis Agent in Switzerland. *J Clin Microbiol* 1999;37:3390-1.
 41. Skotarczak B, Rymaszewska A, Wodecka B, Cichočka A. Molecular Evidence of Co-infection of *Borrelia burgdorferi sensu lato*, Human Granulocytic Ehrlichiosis Agent, and *Babesia microti* in Ticks from North-Western Poland. *J Clin Microbiol* 2002, in press.
 42. Jaulhac B, Heller R, Limbach F, i in. Direct Molecular Typing of *Borrelia burgdorferi sensu lato* Species in synovial samples from patients with *Lyme arthritis*. *J. Clin. Microbiol* 2000;38:1895-1900.
 43. Situm M, Grahovac B, Marcovic S, i in. Detection and genotyping of *Borrelia burgdorferi sensu lato* by polymerase chain reaction. *Croat Med* 2000; 41:47-3.

44. Lin T, Oliver JR., Gao L, i in. Genetic Heterogeneity of *Borrelia burgdorferi sensu lato* in the Southern United States Based on restriction fragment length polymorphism and sequence analysis. *J Clin Microbiol* 2001;39:2500-7.
45. Bunikis J, Olsen B, Fingerle V, i in. Molecular polymorphism of the Lyme Disease agent *Borrelia garinii* in Northern Europe is influenced by a novel enzootic *Borrelia Focus* in the North Atlantic. *J Clin Microbiol* 1996;34:364-8.
46. Schouls L, Van de Pol I, Rijpkema S, Schot C. Detection and identification of *Ehrlichia*, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, and *Bartonella* species in Dutch *Ixodes ricinus* ticks. *J Clin Microbiol* 1999;37:2215-2.
47. Escudero R, Barral M, Perez A, i in. Molecular and pathogenic characterization of *Borrelia burgdorferi sensu lato* isolates from Spain. *J Clin Microbiol*, 2000;38:4026-3.

adres autora: prof. dr hab. B. Skotarczak, Katedra Genetyki Uniwersytetu Szczecińskiego, ul. Aleja Piastów 40 B, 71-065 Szczecin.

HANNA FOTA-MARKOWSKA, ROMA MODRZEWSKA, DARIUSZ BIELEC, JOANNA LIS, ANNA PRZYBYŁA

STĘŻENIE sVAP-1 W SUROWICY KRWI W WYBRANYCH POSTACIACH KLINICZNYCH BORELIOZY Z LYME

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych A.M. w Lublinie
Kierownik: prof. zw. dr hab. n. med. R. Modrzewska

W pracy przedstawiono analizę stężenia sVAP-1 (soluble vascular adhesion protein-1) w surowicy krwi chorych w wybranych postaciach boreliozy z Lyme. Badania przeprowadzono w grupie 90 osób, w tym u 30 chorych leczonych z powodu rumienia wędrującego oraz 30 pacjentów z rozpoznaniem boreliozy stawowej. Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych dawców krwi. Próbkki krwi do badań pobierano jednorazowo. Stężenia sVAP-1 w surowicy krwi oznaczono za pomocą metody immunoenzymatycznej ELISA.

Wstęp

Cząstki adhezyjne odgrywają kluczową rolę w procesie migracji leukocytów z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do tkanek, co jest warunkiem prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego ustroju (1).

VAP-1 (vascular adhesion protein-1) jest homodimeryczną glikoproteiną o masie 17-180 kDa, która pośredniczy w przyłączaniu limfocytów do śródbłonna naczyń (2,3,4,5).

Badania eksperymentalne na hodowlach tkankowych wykazały indukcję ekspresji VAP-1 pod wpływem IL-1, IL-4, TNF- α , IFN- γ i lipopolisacharydu, w przeciwieństwie do histaminy, trombiny, dibutyrylo-cAMP, N-formylo-Met-Leu-Phe (fMLP). Jednocześnie zastosowanie tych samych substancji jako induktorów w hodowlach komórkowych z wyrostka robaczkowego w odróżnieniu od hodowli komórek migdałków ludzkich, nie spowodowało wzrostu ekspresji tej cząstki adhezyjnej. Wykazano także, że komórki mięśni gładkich tych tkanek posiadają pewien konstytutywny poziom ekspresji cząstki VAP-1 nie podlegający stymulacji. Fakt ten wskazuje na istnienie tkankowo- i komórkowo-selektywnego mechanizmu regulacji ekspresji tego białka (2).

W ustroju nie stwierdzono obecności VAP-1 na leukocytach, fibroblastach i komórkach epitelialnych, natomiast cząstka ta licznie występuje na komórkach śródbłonna tkanek limfatycznych i mięśni gładkich (5). Białko to gromadzone jest w ziarnistościach cytoplazmatycznych, innych niż ciała Weibela-Palada (4) i w sta-

nach zapalnych jest szybko uwalniane na powierzchnię komórki. W badaniach *in vivo* wykazano wzrost aktywności VAP-1 w stanach zapalnych błony maziowej stawów, skóry, migdałków oraz jelit (2).

W związku z powyższym interesująca wydaje się ocena znaczenia cząstki VAP-1 u chorych na boreliozę zwłaszcza, że w dostępnym piśmiennictwie brak danych na ten temat. Rola tej cząstki adhezyjnej w procesach zapalnych oraz jej udział w transmisji sygnałów w reakcjach immunologicznych na poziomie komórkowym stanowiły podstawę do podjęcia badań, których celem była analiza stężenia rozpuszczalnej ludzkiej VAP-1 (sVAP-1) w surowicy chorych w stawowej postaci boreliozy i w rumieniu wędrującym

Materiał i metody

Badaniami objęto 30 chorych w wieku od 17 do 53 lat, w tym 16 kobiet i 14 mężczyzn leczonych z powodu rumienia wędrującego w Wojewódzkiej Poradni Chorób Zakaźnych w Lublinie i 30 pacjentów w wieku od 25 do 63 lat (17 mężczyzn i 13 kobiet) hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych AM w Lublinie z rozpoznaniem boreliozy stawowej. Grupę kontrolną stanowiło 30 zdrowych dawców krwi (28 mężczyzn i 2 kobiety) w wieku od 18 do 46 lat.

Rozpoznanie boreliozy ustalono na podstawie wywiadu, badania fizykalnego i wyników badań dodatkowych, w tym wykrycia w surowicy chorych przeciwciał przeciwko antygenom *Borrelia burgdorferi* w klasie IgM lub IgG (6,7). Badania serologiczne wykonano metodą immunoenzymatyczną ELISA przy użyciu zestawów odczynników: B. burgdorferi. IgM recomb. ELISA i B. burgdorferi. IgG recomb. ELISA firmy Biomedica (Austria).

Próbki krwi do badań pobierano jednorazowo: u chorych z rumieniem wędrującym w dniu zgłoszenia się do Poradni, u pacjentów z boreliozą stawową w drugim dniu hospitalizacji, u dawców krwi w dniu donacji. Surowice po odwirowaniu przechowywano w temperaturze $-20,0^{\circ}\text{C}$. Stężenia sVAP-1 w surowicy oznaczono metodą immunoenzymatyczną ELISA wykorzystując zestaw odczynników Human sVAP-1 ELISA firmy Bender MedSystems Diagnostics (Austria).

Uzyskane dane liczbowe poddano analizie statystycznej obliczając średnią arytmetyczną (M) i odchylenie standardowe (SD); istotność różnic stężeniami sVAP-1 w surowicy krwi chorych, a grupą kontrolną sprawdzono za pomocą testu Manna-Whitney'a. W pracy przyjęto 5% ryzyko błędu wnioskowania. Wszyscy pacjenci i dawcy krwi zostali poinformowani o celu badań i wyrazili na nie zgodę.

Wyniki badań

Charakterystyki statystyczne stężenia sVAP-1 w surowicy u osób grupy kontrolnej zestawiono w tabeli I. Stężenie sVAP-1 w surowicy w grupie kontrolnej wynosiło od 556,0 ng/ml do 1526,0 ng/ml. Za normę własną przyjęto wartość średnią $908,1 \text{ ng/ml} \pm 233,5 \text{ ng/ml}$.

Tabela I

**Stężenie sVAP-1 (ng/ml) w surowicy w grupie badanej
sVAP-1 serum concentration (ng/ml) in examined group.**

Grupa badana	<u>Min</u>	<u>Max</u>	<u>M</u>	<u>SD</u>
Kontrolna	556,0	1526,0	908,1	233,5
Grupa I	661,0	1773,0	934,1	242,7
Grupa II	605,0	1504,0	1080,1	204,4

Grupa I-chorzy z rumieniem wędrującym
 Grupa II-chorzy z boreliozą stawową
 Min-wartość minimalna, Max-wartość maksymalna, M-średnia arytmetyczna,
 SD-odchylenie standardowe

W tabeli I zestawiono także wyniki analizy statystycznej stężenia sVAP-1 w surowicy chorych (tab.I). Stężenie sVAP-1 w surowicy u pacjentów z rumieniem wędrującym wynosiło od 661,0 ng/ml do 1773,0 ng/ml, średnio $934,1 \pm 242,7$ ng/ml. U chorych z boreliozą stawową stężenie sVAP-1 w surowicy wynosiło od 605,0 ng/ml do 1504,0 ng/ml, średnio $1080,1 \pm 204,4$ ng/ml.

Analiza statystyczna nie wykazała istotnej różnicy w poziomie sVAP-1 w surowicy chorych na rumień wędrujący w porównaniu z grupą kontrolną ($z=0,035$; $p>0,05$). Stężenie sVAP-1 w surowicy pacjentów z boreliozą stawową było istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej ($z=2,05$; $p<0,05$) (tab. II).

Tabela II

Porównanie wielkości i istotności zmian wartości stężenia sVAP-1 (ng/ml) w surowicy chorych z kontrolą

The comparison of sVAP-1 serum concentration changes in examined groups and control

Porównywane badania	<u>Istotność</u>	
	Z	p
Grupa I z kontrolną	0,035	0,7226
Grupa II z kontrolną	-2,05	0,0406

Grupa I-chorzy z rumieniem wędrującym
 Grupa II-chorzy z boreliozą stawową
 z - wartość funkcji testowej Manna-Whitney'a,
 p - prawdopodobieństwo losowości różnic

Dyskusja

Mechanizmy immunopatogenetyczne, które prowadzą do wielonarządowej patologii w przebiegu zakażenia *Borrelia burgdorferi* są złożone i nie w pełni wyjaśnione (8,9,10).

Rozsiewowi krętków z miejsca wniknięcia do różnych tkanek towarzyszy łagodny odczyn zapalny, który jest przyczyną rumienia wędrującego (*erythema migrans, ECM*). W przeciwieństwie do wielu innych drobnoustrojów chorobotwórczych *Borrelia burgdorferi* nie wydziela toksyn i nie wywołuje nasilonej reakcji zapalnej z obecnością nacieków z komórek jednojądrzastych. W czasie migracji w tkankach, krętki wykorzystują specyficzne receptory zlokalizowane na powierzchni błony komórkowej i podścielisku międzykomórkowym. Należą do nich między innymi receptory dla glikozaminoglikanów, fibronektyny i proteoglikanów (9,10). Zdolność krętków do wiązania plazminogenu poprzez OspA uaktywnia plazminę (11,12). Sprzyja to trawieniu macierzy zewnątrzkomórkowej i zwiększa możliwość penetracji krętków do różnych tkanek. Adhezja do erytrocytów i płytek krwi ułatwia rozsiew *Borrelia burgdorferi* drogą krwi i chłonki i jest przyczyną wielonarządowych zmian chorobowych (13). Zajęcie przez krętki śródbłonna naczyńniowego powoduje jego stymulację do produkcji molekuł adhezyjnych, chemokin i białek ostrej fazy. Ekspresja cząsteczek adhezyjnych w tym VCAM-1, ICAM i selektyny-E nasila mi-

grację granulocytów i makrofagów do ogniska zapalnego i koreluje ze wzrostem aktywności cytokin prozapalnych w tym IL-1 i IL-6, TNF- α (1,12,13,15,16).

W różnych stanach chorobowych np. w przewlekłych dermatozach, łuszczycy, zmianach alergicznych stwierdzano wyraźnie zwiększoną ekspresję VAP-1 w obrębie zmienionej skóry (17).

W przeprowadzonych przez nas badaniach nie wykazano wzrostu stężenia sVAP-1 w surowicy u chorych z rumieniem wędrującym w porównaniu z kontrolą.

Nie poznano dotychczas czynników, które przekazują sygnał zwiększenia ekspresji VAP-1 w stanach zapalnych.

Badano różne cytokiny, mitogeny i aktywatory komórkowe, zarówno te wywierające wpływ na syntezę białek VAP-1 *de novo*, jak i te, które powodują uwalnianie zawartości wewnątrzkomórkowych pęcherzyków (2).

Nie uzyskano indukcji ekspresji VAP-1 na wyhodowanych komórkach endotelium po stymulacji IL-1, IL-4, TNF- α , IFN- γ , natomiast stwierdzono wzrost aktywności cząstek ICAM-1 (5).

Nie można zatem wykluczyć wzrostu aktywności VAP-1 w zmienionej zapalnie skórze w przebiegu rumienia wędrującego, mimo że w uzyskanych przez nas badaniach nie stwierdzono różnicy w stężeniu tego białka w surowicy chorych w porównaniu z grupą kontrolną.

Udowodniono, że ludzka surowica zawiera cytokiny w ilości wystarczającej do wywołania wzrostu ekspresji cząstki sVAP-1 w odpowiednich warunkach (2).

Wykazano, że w zakażeniu *Borrelia burgdorferi* Osp A jest stymulatorem aktywacji czynnika jądrowego kappa B (NF κ B) w komórkach śródbłonna, który jest jednym z aktywatorów genów dla cytokin, m.in. TNF- α , IL-6, IFN- γ , molekuł adhezyjnych: selektyny-E, VCAM-1, ICAM-1 oraz szeregu białek ostrej fazy. Lokalnie uwalniane cytokiny powodują nasilenie ekspresji molekuł adhezyjnych na komórkach śródbłonna, sprzyjając napływowi komórek fagocytujących do miejsca zakażenia (10,14,18).

W zjawiskach zapalnych i w regeneracji uszkodzonych tkanek biorą udział monocyty krwi i makrofagi, które inicjują złożone reakcje immunologiczne. W patogenezie zmian stawowych w przebiegu boreliozy istotną rolę odgrywają białka powierzchniowe: OspA, OspB i OspC indukujące odpowiedź humoralną i komórkową (12). Mają one charakter białek kationowych, ze szczególnym powinowactwem do proteoglikanów tkanki stawowej.

Duże powinowactwo do tkanek stawowych mają tzw. „stress proteins”- białka reagujące krzyżowo z przeciwciałami wielu bakterii, które również pobudzają odpowiedź immunologiczną humoralną i komórkową w zakażonym organizmie (10,12).

Obecność *Borrelia burgdorferi* w obrębie struktur stawowych potwierdzano izolacją i detekcją materiału genetycznego krętka metodą PCR w płynie stawowym (7,19).

Objawy stawowe w boreliozie są wynikiem aktywności endogennych mediatorów, które inicjują kaskadę zjawisk powodujących uszkodzenie tkanek. Stymulowane przez patogeny makrofagi w wyniku interakcji z limfocytami T zapoczątkowują syntezę IL-1, która z kolei aktywuje limfocyty T do produkcji interferonu gamma i uwalniania interleukiny-2. Obie cytokiny wpływają indukująco na syntezę IL-1 przez śródbłonek w miejscu kontaktu z patogenem. Powoduje to ekspresję cząstek adhezyjnych odpowiadających za lokalizację procesu zapalnego, diapedezę i migrację limfocytów, monocytów oraz granulocytów z krwi do ogniska zapalnego. Stymulowane komórki śródbłonna naczyniowego powodują wzrost aktywności prostaglandyn oraz syntezę PAF. Substancje te, wzmagają odczyn miejscowy zapalny powodując jednocześnie neutralizację i eliminację czynnika infekcyjnego (20).

W przeprowadzonych przez nas badaniach uzyskano istotny wzrost stężenia sVAP-1 w surowicy u chorych w boreliozie stawowej w porównaniu z grupą kontrolną.

Salmi i wsp. przeprowadzili analizę ekspresji znanych cząsteczek adhezyjnych śródbłonna obecnych w błonie maziowej i ich funkcję w przyłączaniu aktywowanych leukocytów. Obserwacje powyższe dotyczyły zapalenia odległych stawów w przebiegu infekcji przewodu pokarmowego. W największej ilości prezentowane były cząsteczki adhezyjne międzykomórkowe (ICAM-1/CD54) oraz cząstka sVAP-1, obecna praktycznie we wszystkich pozakapilarnych naczyniach błony maziowej.

W odróżnieniu od makrofagów, których przyłączenie do błony maziowej stawów zależało prawie wyłącznie od selektyny-P, przyłączanie małych, jelitowych limfocytów i immunoblastów związane było głównie z białkiem sVAP-1. Tak więc selektyna P i białko sVAP-1 pośredniczą w przyłączaniu efektorowych komórek do błony maziowej, w sposób selektywny dla różnych subpopulacji leukocytów (21).

Obserwacje te sugerują, że w przyszłości terapia antyadhezyjna przeciwko tym indukującym proces immunologiczny cząsteczkom powinna przerwać kaskadę prowadzącą do nadmiernej akumulacji leukocytów w obrębie stawów i zahamować stan zapalny (21, 22).

Wyniki przeprowadzonych przez nas badań korelują, zatem z oceną ekspresji tego białka w zmienionych zapalnie stawach i sugerować mogą rozważenie przydatności monitorowania stężenia sVAP-1 w surowicy, co mogłoby być pomocne w ocenie aktywności procesu chorobowego i terapii. Wydaje się, że wartościowe i celowe byłoby uzupełnienie oznaczeń tego białka także w błonach maziowych zwłaszcza, że immunopatogeneza zmian stawowych w przebiegu boreliozy jest zjawiskiem bardzo złożonym.

Wnioski

1. U chorych z rumieniem wędrującym nie wykazano wzrostu stężenia sVAP-1 w surowicy w porównaniu z kontrolą. Obserwowane różnice w poziomie tej cząsteczki miały charakter losowy.
2. W stawowej postaci boreliozy stwierdzono istotny statystycznie wzrost stężenia sVAP-1 w surowicy w porównaniu z grupą kontrolną.
3. Wydaje się, że ocena stężenia sVAP-1 w surowicy może okazać się pomocna w monitorowaniu aktywności procesu chorobowego u pacjentów z zapaleniem stawów w przebiegu boreliozy.

H. Fota-Markowska, R. Modrzewska, D. Bielec, J. Lis, A. Przybyła
CONCENTRATION OF sVAP IN SERUM OF PATIENTS WITH CHOSEN FORMS OF LYME BORRELIOSIS

SUMMARY

Objectives: The aim of our work was to assess the serum concentration of soluble VAP-1 (sVAP-1) in patients with arthral type of borreliosis and erythema migrans.

Methods: We included in our study 30 patients in the age of 17-53 years who were treated for erythema migrans and 30 patients in the age of 25-63 years who were diagnosed with arthral type of borreliosis. The control group consisted of 30 healthy blood donors. The diagnosis of borreliosis was made on the basis of anamnesis, physical examination and additional tests, one of which proved the existence of IgM and IgG antibodies against *Borrelia burgdorferi* antigen present in the serum of patients. All samples for investigations were taken in a single collection manner. The serum concentration of sVAP-1 protein was assessed with ELISA method. All data were analysed statistically. We assumed 5% risk of conclusion error.

Conclusions:

1. We did not observe an increase in serum sVAP-1 concentration in patients with erythema migrans compared to the control group. All observed differences in the serum level of this protein seemed to be random ones.

2. We showed a statistically important increase in soluble sVAP-1 serum concentration in patients with arthral type of borreliosis compared to the control group.

Piśmiennictwo

1. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-Endothelial Adhesion Molecules Blood. 1994;84:2068-2101.
2. Arvilommi AM, Salmi M, Jalkanen S. Organ-selective regulation of vascular adhesion protein-1 expression in man. Eur J Immunol 1997;27:1794-1800.
3. McNaab G, Reeves JL, Salmi M, i in. Vascular adhesion protein-1 mediates binding of T cells to human hepatic endothelium. Gastroenterology 1996;110: 522-528.
4. Salmi M, Jalkanen S. Different forms of human vascular adhesion protein-1 (VAP-1) in blood vessels in vivo and in cultured endothelial cells: implications for lymphocyte-endothelial cell adhesion models. Eur J Immunol 1995;25:2803-2812.
5. Salmi M, Jalkanen S. A 90-kilodalton endothelial cell molecule mediating lymphocyte binding in humans. Science 1992;257(4):1407-1709.
6. Rahn DW, Malawista SE. Lyme disease recommendations for diagnosis and treatment. Ann.Intern.Med.1991;114:472-481.
7. Hermanowska-Szpakowicz T. Diagnostyka boreliozy z Lyme. w Hermanowska-Szpakowicz T, red. Borelioza z Lyme. Białystok: AM; 1999;81-88
8. Lahesmaa R, Shanafelt MC, Steinman L, i in. Immunopathogenesis of human inflammatory arthritis: lessons from Lyme and reactive arthritis. J.Infect Dis 1994;170(4):978.
9. Sigal LH. Lyme disease: A review of aspects of its immunology and immunopathogenesis. Ann Rev Immunol 1997;15:63.
10. Zajkowska J. Wybrane zagadnienia immunopatogenezy choroby z Lyme. w: Hermanowska-Szpakowicz T, red. Borelioza z Lyme. Białystok: AM; 1999;15-28.
11. Hu LT, Perides G, Noring R i wsp. Binding of human plasminogen to *Borrelia burgdorferi*. Infect Immun.1995;63:3491-6.
12. Sellati TJ, Abrescia LD, Radolf JD, i in. Outer surface lipoproteins of *Borrelia burgdorferi* activate vascular endothelium in vitro. Infect Immun 1996;64(8): 3180.
13. Coburn J, Barthold SW, Leong JM. Diverse Lyme disease spirochetes bind integrin alpha IIb beta 3 on human platelets. Infect Immun1994;62(12):5559-67.
14. Bogemeyer E, Stehie T, Schaible UE i wsp. *Borrelia burgdorferi* upregulates the adhesion molecules E selectin, P-selectin, ICAM-1 and VCAM-1 on mouse endothelioma cells in vitro. Cells Adhes Commun 1994;2(2):145.
15. Ebnet K, Brown KD, Siebenlist UK, i in. *Borrelia burgdorferi* activates nuclear factor kappa B and is a potent inducer of chemokine and adhesion molecule gene expression in endothelial cells and fibroblasts. J Immunol 1997;158(7): 3285.
16. Sellati TJ, Bums MJ, Ficzolla MA, i in. *Borrelia Burgdorferi* upregulates expression of adhesion molecules on endothelial cells and promotes transendothelial migration of neutrophils in vitro. Infect Immunol 1995;63(11):4439.
17. Salmi M, Kalimo K, Jalkanen S. Induction and function of vascular adhesion protein-1 at sites of inflammation. J Exp Med 1993;178:2255-2260.
18. Morrison TB, Weis JH, Weis JJ. *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A(Osp A) activates and primes human neutrophils. J Immunol 1997;158:4838.
19. Karch H, Huppertz HJ. Repeated detection of *Borrelia burgdorferi* DNA in synovial fluid of child with Lyme arthritis. Rheumatol Int 1993;12:227
20. Hermanowska-Szpakowicz T. Boreliozowe zapalenie stawów. w Hermanowska-Szpakowicz T, red. Borelioza z Lyme. Białystok: AM; 1999;37-42.
21. Salmi M, Rajala P, Jalkanen S. Homing of mucosal leukocytes to joints. J Clin Invest 1997;99(9):2165-2172.

22. Issekutz TB. Leukocyte adhesion and the anti-inflammatory effects of leukocyte integrin blockade. *Agents Actions Suppl* 46. 1995;85-96.

adres autora: dr med. H. Fota-Markowska, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM w Lublinie, ul. Biernackiego 9, 20-089 Lublin.

Zbigniew Zagórski, Barbara Biziorek, Dariusz Haszcz

OBJAWY OCZNE W PRZEBIEGU BORELIOZY

Katedra i I Klinika Okulistyki Akademii Medycznej w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. Z. Zagórski

W pracy zostały przedstawione objawy oczne w przebiegu boreliozy, z uwzględnieniem obrazu klinicznego, diagnostyki laboratoryjnej, diagnostyki różnicowej oraz sposobów leczenia. Objawy ze strony układu wzrokowego mogą pojawić się w każdym z trzech stadiów boreliozy z Lyme. Zapalenie spojówek i zapalenie nadtwardówki występują we wczesnym okresie choroby. Objawy neurookulistyczne oraz zapalenie błony naczyniowej oka są obserwowane w stadium drugim, natomiast zapalenie rogówki, przewlekłe zapalenie błony naczyniowej i zapalenie mięśni zewnątrzgałkowych, w stadium trzecim.

Wstęp

Pierwsze doniesienia na temat objawów ocznych w przebiegu boreliozy pojawiły się w połowie lat osiemdziesiątych dwudziestego wieku. W 1985 roku Steere i wsp. (1) opisali przypadek chorej, u której po czterech tygodniach od wystąpienia patognomonicznego rumienia przewlekłego wędrującego rozpoznano ciężkie zapalenie wszystkich tkanek gałki ocznej (*panophthalmitis*), które doprowadziło do całkowitej utraty wzroku. W materiale pobranym z ciała szklistego wykryto krętki *Borrelia burgdorferi*. Kolejne lata przyniosły liczne obserwacje badaczy amerykańskich i europejskich, dotyczące szerokiego spektrum objawów ocznych boreliozy z Lyme.

Obraz kliniczny

Objawy ze strony układu wzrokowego mogą pojawić się w każdym stadium boreliozy. W pierwszym okresie w około 11% przypadków występuje ostre zapalenie spojówek (2,3), które ma zwykle przebieg łagodny i krótkotrwały. Opisywane są również przypadki przewlekłego zapalenia spojówek, charakteryzującego się reakcją grudkową (3,4). Kolejnym objawem ocznym wczesnej boreliozy jest zapalenie nadtwardówki (*episcleritis*), które może także pojawić się w późnych stadiach choroby (5). Objawami subiektywnymi zapalenia nadtwardówki jest uczucie dyskomfortu, bolesność przy dotyku i łzawienie, natomiast objawy obiektywne to sektorowe lub rozlane przekrwienie obejmujące powierzchowne naczynia nadtwardówkowe.

W drugim stadium boreliozy obserwuje się liczne objawy neurookulistyczne oraz zapalenie błony naczyniowej. Objawy neurookulistyczne mogą towarzyszyć boreliozie ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. Najczęściej występuje porażenie siódmego nerwu czaszkowego (twarzowego), które w jednej trzeciej przypadków może być obustronne (6,7). Halpein i wsp. (8) podaje, że około 10% chorych z boreliozą wykazuje objawy porażenia nerwu twarzowego, a nawet do 25% przypadków porażenia Bella w obszarach endemicznych jest związanych z boreliozą. Powikłaniem niedomykalności powiek, która jest wynikiem porażenia nerwu twarzowego, może być zapalenie rogówki, a nawet jej owrzodzenie i perforacja.

Jednostronne lub obustronne porażenie nerwu szóstego (odwodzącego), jest drugim pod względem częstości występowania porażeniem nerwów czaszkowych w przebiegu boreliozy z Lyme. Może mieć ono postać obwodową lub ośrodkową,

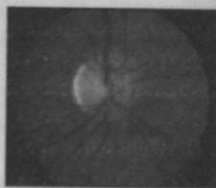
być związane z zapaleniem mózgu, zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych, nadciśnieniem śródczaszkowym oraz może współistnieć z porażeniem nerwu siódmego. Pierwszym objawem zauważanym przez chorego jest dwojenie, nasilające się przy próbie spojrzenia w stronę porażonego mięśnia. Porażenia nerwu trzeciego (okoruchowego), czwartego (bloczkowego) oraz piątego występują ze znacznie mniejszą częstością (6,9).

Do zaburzeń reakcji źrenicznych, opisywanych u chorych z boreliozą, należy zespół Hornera, źrenica toniczna oraz źrenica Argyll-Robertsona (6,9).

Najczęstszym objawem boreliozy, dotyczącym nerwu wzrokowego, jest obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, związany z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych oraz z nadciśnieniem śródczaszkowym. Objawem subiektywnym mogą być krótkotrwałe, przejściowe epizody obniżenia ostrości wzroku. Zapalenie wewnątrzgałkowe nerwu wzrokowego, które u chorych z boreliozą może współistnieć z zapaleniem błony naczyniowej i siatkówki, charakteryzuje się obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego, znacznym obniżeniem ostrości wzroku, zmianami w polu widzenia, obniżeniem reakcji źrenicy na światło oraz upośledzeniem widzenia barw. Objawy subiektywne zapalenia pozagałkowego nerwu wzrokowego w przebiegu boreliozy są podobne do objawów zapalenia wewnątrzgałkowego, chorzy skarżą się ponadto na bolesność przy ruchach gałki ocznej, natomiast tarcza nerwu wzrokowego ma wygląd prawidłowy. Istnieją również doniesienia na temat przypadków przedniej niedokrwiennej neuropatii wzrokowej, rozpoznawanej u chorych z boreliozą, której objawem jest nagłe znaczne obniżenie ostrości wzroku, niekiedy ból okołogałkowy, mroczki altitudinalne w polu widzenia oraz obrzęk sektoralny lub całej tarczy nerwu wzrokowego. Wszystkie wyżej wymienione stany chorobowe nerwu wzrokowego mogą doprowadzić do jego zaniku (Ryc. 1), którego wyrazem jest znaczne upośledzenie ostrości wzroku oraz stwierdzone w badaniu dna oka, zblednięcie tarczy nerwu wzrokowego (6,9,10).

Ryc. 1

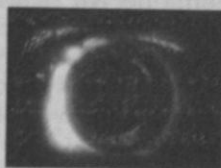
Zanik nerwu wzrokowego jako powikłanie pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego u chorego 25-letniego. Optic nerve atrophy as a complication of retrobulbar optic neuritis in a 25-year-old male patient.



Kolejnym objawem ocznym, występującym w drugim stadium boreliozy z Lyme, jest zapalenie błony naczyniowej. Zapalenie może obejmować przedni odcinek błony naczyniowej (zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego) (Ryc. 2), część pośrednią

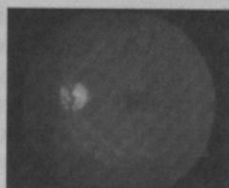
Ryc. 2

Zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej, chora 30-letnia. Anterior uveitis in a 30-year-old female patient.



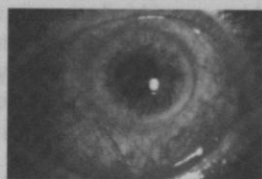
Ryc. 3

Zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej u chorej 13-letniej. Posterior uveitis in a 13-year-old female patient.



Ryc. 4

Zapalenie całej błony naczyniowej u chorego 50-letniego. Panuveitis in a 50-year-old male patient.



błony naczyniowej, jej odcinek tylny (zapalenie naczyńki, zapalenie naczyńki i siatkówki) (Ryc. 3) lub całą błonę naczyniową (Ryc. 4). Objawami podmiotowymi zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej są; ból, światłowstręt, łzawienie, obniżenie ostrości wzroku. Objawy przedmiotowe to nastrzyknięcie gałki ocznej, osady na śródbłonku rogówki, komórki zapalne w cieczy wodnistej, zrosty tęczówkowo-soczewkowe. Powikłaniami zapalenia przedniego odcinka błony naczyniowej mogą być zaćma wtórna oraz jaskra. Zapalenie części pośredniej błony naczyniowej charakteryzuje się pogorszeniem ostrości wzroku z powodu obecności komórek i mętów zapalnych w cieple szklistym oraz torbielowatego obrzęku plamki. Typowymi objawami przedmiotowymi są komórki zapalne w cieple szklistym, obwodowe przedsiatkówkowe złogi w postaci „zasp śnieżnych” oraz obwodowe zapalenie okołozylne siatkówki. Głównymi powikłaniami tego rodzaju zapalenia błony naczyniowej jest torbielowaty obrzęk plamki, zaćma wtórna, krwotok do ciała szklanego oraz trakcyjne odwarstwienie siatkówki. Chorzy z zapaleniem tylnego odcinka błony naczyniowej skarżą się na obniżenie ostrości wzroku lub obecność mętów w polu widzenia. W badaniu przedmiotowym stwierdza się zmiany zapalne w cieple szklistym, pojedyncze lub liczne ogniska zapalne naczyńki i siatkówki, zapalenie naczyń krwionośnych siatkówki. W zależności od nasilenia i lokalizacji procesu zapalnego, jego konsekwencją może być trwałe znaczne upośledzenie ostrości wzroku (6,7).

W piśmiennictwie dotyczącym etiologii i epidemiologii zapaleń błony naczyniowej opisywane są zwykle pojedyncze przypadki chorych z boreliozą. Rodriguez i wsp. (11) w grupie 1237 chorych z zapaleniem błony naczyniowej w populacji amerykańskiej znalazł 2 (0,1%) przypadki boreliozy, w tym 1 zapalenie przedniego odcinka i 1 części pośredniej. Białasiewicz i wsp. (12,13) opisali dwa przypadki chorych, pochodzących z Niemiec, u których rozpoznano zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej związane z infekcją *Borrelia burgdorferi*. Badacze fińscy (14) w grupie 20 chorych z boreliozą i objawami ocznymi, rozpoznali u 9 osób zapalenie błony naczyniowej, w tym 1 przypadek zapalenia odcinka przedniego, 2 części pośredniej, 3 odcinka tylnego i 3 całej błony naczyniowej. Badania prowadzone

w grupie 84 dzieci, pochodzących z Niemiec i Szwajcarii, leczonych z powodu boreliozowego zapalenia stawów, wykazały w 1 przypadku zapalenie przedniego odcinka i w 1, części pośredniej błony naczyniowej (15). Wśród 11 chorych z rozpoznaną boreliozą, w przebiegu której doszło do zmian chorobowych układu wzrokowego, leczonych w I Klinice Okulistyki AM w Lublinie, u 1 chorego stwierdzono zapalenie tęczy, u 1 zapalenie części pośredniej błony naczyniowej, u 3 zapalenie odcinka tylnego błony naczyniowej (16).

Dwie grupy badaczy analizowały częstość występowania dodatnich wyników badań serologicznych w kierunku boreliozy u pacjentów z zapaleniem błony naczyniowej. Autorzy japońscy (17) badali surowicę 127 chorych z zapaleniem błony naczyniowej, pochodzących z regionu endemicznego dla boreliozy. W grupie zapalenia błony naczyniowej o nie ustalonej etiologii uzyskali wyniki dodatnie w klasie IgG w 48,3% w odróżnieniu od 5,0% w ogólnej populacji tego regionu. Zarówno przeciwciała klasy IgM, jak i IgG wykryli ponadto u chorych z chorobą Behçeta, sarkoidozą oraz zespołem Vogta-Koyanagi-Harady. Natomiast autorzy amerykańscy (18) badali 84 chorych z zapaleniem błony naczyniowej w regionie nieendemicznym i otrzymali w teście ELISA dwa wyniki dodatnie przeciwciał klasy IgG, w tym u jednego chorego z zespołem Reitera, nie potwierdzone następnie badaniem metodą Western blot. Tak duże różnice w wynikach powyższych badań mogły wynikać zarówno z różnic środowiskowych, jak i różnej metodologii, gdyż badania japońskie prowadzono metodą immunofluorescencji pośredniej i ELISA, nie weryfikując ich testem Western blot.

Objawami ocznymi opisywanymi w trzecim okresie boreliozy są przewlekłe zapalenie błony naczyniowej, zapalenie rogówki, zapalenie nadtwardówki oraz zapalenie mięśni zewnątrzgałkowych. Zapalenie rogówki występuje od kilku miesięcy do kilku lat od początku infekcji. Chorzy skarżą się na światłowstręt i obniżenie ostrości wzroku. Badaniem stwierdza się, zwykle obustronnie, podnabłonkowe i śródmiaższowe zmętnienia rogówki o nieostrych granicach. Zapalenie nadtwardówki może towarzyszyć zapaleniu rogówki, lub mieć postać izolowaną. Większość autorów uważa, że patogenezą zapalenia rogówki w przebiegu boreliozy jest związana z procesem autoimmunologicznym, czego dowodem może być dobra odpowiedź na miejscowe leczenie preparatami steroidowymi (6,7).

Opisany został jak dotąd jeden przypadek zapalenia mięśni zewnątrzgałkowych u dziecka w trzecim okresie boreliozy. Zapalenie objawiało się bólem, wytrzeszczem gałki ocznej i dwojeniem oraz zostało potwierdzone badaniami radiologicznymi oczodołów (19).

Diagnostyka

Wielu autorów podkreśla, że tylko około połowa chorych z jawną boreliozą podaje w wywiadzie fakt pokłucia przez kleszcza lub patognomiczny rumień wędrujący. W rozpoznaniu należy brać pod uwagę zarówno charakterystyczny obraz kliniczny, ekspozycję w obszarach endemicznych oraz obecność specyficznych przeciwciał przeciwko krętkom *Borrelia burgdorferi*, jak i wykluczenie innych przyczyn infekcyjnych i zapalnych. Obecność przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* nie rozstrzyga o rozpoznaniu, gdyż liczne inne antygeny dają reakcje krzyżowe, co prowadzi do wyników fałszywie dodatnich, których częstość określa Wittpen i wsp. (6) na 2-5%. Tylewska-Wierzbanowska i wsp. (20) podaje, że *B. burgdorferi* zawiera wiele białek krzyżowo reagujących z przeciwciałami dla innych gatunków bakterii, takich jak *Treponema pallidum*, *Treponema phagedenis*, *Leptospira grippotyphosa*, *Yersinia enterocolitica*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*. Wyniki fałszywie dodatnie mogą ponadto występować w zakażeniach wirusowych i chorobach autoimmunologicznych, zwłaszcza związanych z obecnością czynnika reumatoidalnego. Obecnie jako wstępne badanie serologiczne stosuje się test ELISA, który charakteryzuje się dużą czułością, ale małą swoistością. Badaniem o więk-

szej swoistości, które wykorzystuje się do weryfikacji wyników fałszywie dodatnich, jest technika Western blot (6,21). Najbardziej swoistym badaniem jest metoda PCR oraz izolacja krętka. Kolejnym problemem są wyniki fałszywie ujemne. Schubert i wsp. (22) opisuje przypadek izolacji krętka *B. burgdorferi* u chorego z zapaleniem naczyńówki, u którego wyniki badań serologicznych były ujemne.

Steere i wsp. (23) zauważa, że osoby z regionów endemicznych mogą mieć dodatnie wyniki badań serologicznych, mimo braku aktywnej boreliozy. Objawy innej choroby infekcyjnej lub układowej mogą być wtedy błędnie przypisywane boreliozie. Autor ten podaje, że w grupie 788 chorych skierowanych do ośrodka referencyjnego ze wstępnym rozpoznaniem boreliozy, w 20% przypadków ustalono inną przyczynę choroby, taką jak reumatoidalne zapalenie stawów, dna moczanowa, stwardnienie rozsiane, choroba Crohna, zespół nabytego upośledzenia odporności (AIDS).

Diagnostyka różnicowa

Diagnostyka różnicowa boreliozy obejmuje infekcje bakteryjne, takie jak kiła, leptospiroza, brucelozę, yersiniozę, infekcje wirusowe, do których należy zakażenie wirusem Epstein-Barr, wirusem ospy wietrznej i półpaśca, wirusami Coxsackie. W przypadkach zapalenia błony naczyniowej należy ponadto brać pod uwagę możliwość inwazji pasożytniczych, takich jak toksoplazmoza i toksokaroza. Do chorób ogólnych, z którymi różnicuje się boreliozę z Lyme należą stwardnienie rozsiane, sarkoidoza, choroba Behçeta, zespół Vogta-Koyanagi-Harady, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Reitera, zespół Cogana, tocznia rumieniowaty układowy oraz chłoniaki (6,7).

Leczenie

W leczeniu chorych w pierwszym stadium boreliozy stosuje się zwykle antybiotyki doustnie przez okres dwu do trzech tygodni. Obecnie zaleca się doksycylinę w dawce 100 mg 2 razy dziennie, amoksyycylinę w dawce 500 mg 3 razy na dobę lub cefuroksym 500 mg 2 razy dziennie. W przypadkach objawów neurookulistycznych, związanych zwykle z boreliozą układu nerwowego, zalecane jest stosowanie dożylnych ceftriaksonu w dawce 2 g na dobę lub cefotaksimu w dawce 2 g 3 razy na dobę przez okres 2 do 4 tygodni. W leczeniu zapalenia błony naczyniowej stosuje się ponadto leki steroidowe miejscowo i okołogałkowo, a także leki rozszerzające źrenicę. W zapaleniu śródmiąższowym rogówki oraz zapaleniu nadtwardówki podaje się miejscowo krople steroidowe. Stosowanie ogólnych leków steroidowych w przypadkach boreliozy układu wzrokowego jest przedmiotem kontrowersji. Niektórzy autorzy sugerują, że stosowanie steroidów może powodować brak pozytywnej odpowiedzi na kurację antybiotykową (6,7,24,25).

Z. Zagórski, B. Biziorek, D. Haszcz

OPHTHALMIC MANIFESTATIONS IN LYME BORRELIOSIS

SUMMARY

We reviewed ophthalmic manifestations in Lyme borreliosis, concentrating on clinical and laboratory diagnosis, differential diagnosis and treatment options. Ocular involvement may occur in every stage of the disease. Conjunctivitis and episcleritis are the most frequent manifestations of the early stage. Neuro-ophthalmic disorders and uveitis occur in the second stage whereas keratitis, chronic intraocular inflammation and orbital myositis have been reported in the third stage of borreliosis.

Piśmiennictwo:

1. Steere AC, Duray PH, Kauffmann DJH, i in. Unilateral blindness caused by infection with the Lyme disease spirochete, *Borrelia burgdorferi*. Ann Intern Med. 1985; 103: 382-4.
2. Steere AC. Medical progress-Lyme disease. N Engl J Med. 1989; 321: 586-96.

3. Flach AJ, Lavoie PE. Episcleritis, conjunctivitis and keratitis as ocular manifestations of Lyme disease. *Ophthalmology* 1990; 97: 973-5.
4. Mombaerts IM, Maudgal PC, Knockaert DC. Bilateral follicular conjunctivitis as a manifestation of Lyme disease. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 96-7.
5. Karma A, Seppala I, Mikkila H, i in. Diagnosis and clinical characteristics of ocular Lyme borreliosis. *Am J Ophthalmol* 1995; 119: 127-35.
6. Wittppenn JR, Sibony PA, Dattwyler RJ. Lyme borreliosis. W: Pepose JS, Holland GN, Wilhelmus KR, red. *Ocular infection and immunity*. St.Louis: Mosby; 1996: 1469-79.
7. Baer JC. Borreliosis. W: Foster CS, Vitale AT., red. *Diagnosis and treatment of uveitis*. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 2002: 245-59.
8. Halpein JJ, Golightly M. Long Island Neuroborreliosis Collaborative Study Group. Lyme borreliosis in Bell's palsy. *Neurology* 1992; 42: 1268-70.
9. Balcer LJ, Winterkorn JMS, Galetta SL. Neuro-ophthalmic manifestations of Lyme disease. *J Neuro-Ophthalmol* 1997; 17: 108-21.
10. Schechter SL. Lyme disease associated with optic neuropathy. *Am J Med.* 1986; 81: 143-5.
11. Rodriguez A, Calonge M, Pedroza Seres M, i in. Referral patterns of uveitis in a tertiary eye care center. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 593-9.
12. Bialasiewicz AA, Ruprecht KW, Naumann GO, i in. Bilateral diffuse choroiditis and exudative retinal detachments with evidence of Lyme disease. *Am J Ophthalmol* 1988; 105: 419-20.
13. Bialasiewicz AA, Schonherr U. Choriokapillaritis in *Borrelia burgdorferi* seroconversion. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1990; 196: 481-3.
14. Mikkila HO, Seppala IJT, Viljanen MK, i in. The expanding clinical spectrum of ocular Lyme borreliosis. *Ophthalmology* 2000; 107: 581-7.
15. Huppertz HJ, Munchmeier D, Lieb W. Ocular manifestations in children and adolescents with Lyme arthritis. *Br J Ophthalmol* 1999; 83:1149-52.
16. Biziorek B, Zagórski Z, Jędrzejewski D, i in. Obraz kliniczny i diagnostyka boreliozy układu wzrokowego. *Klin Oczna* 1997; 99: 129-32.
17. Isogai E, Isogai H, Kotake S, i in. Detection of antibodies against *Borrelia burgdorferi* in patients with uveitis. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 23-30.
18. Rosenbaum JT, Rahn DW. Prevalence of Lyme disease among patients with uveitis. *Am J Ophthalmol* 1991; 112: 462-3.
19. Seidenberg KB, Leib ML. Orbital myositis with Lyme disease. *Am J Ophthalmol* 1990; 109:13-6.
20. Tylewska-Wierzbanowska S, Kruszewska D. Diagnostyka boreliozy z Lyme. *Nowa Med.* 1995; 2: 7-10.
21. Dressler F, Whalen JA, Reinhardt BN, i in. Western blotting in the serodiagnosis of Lyme disease. *J Inf Dis* 1993; 167: 392-400.
22. Schubert HD, Greenebaum E, Neu HC. Cytologically proven seronegative Lyme choroiditis and vitritis. *Retina* 1994; 14: 39-42.
23. Steere AC, Taylor E, McHugh GL, i in. The overdiagnosis of Lyme disease. *JAMA* 1993; 269: 1812-1816.
24. Rahn DW, Malawista SE. Lyme disease: recommendatio for diagnosis and treatment. *Ann Int Med.* 1991; 114: 472-81.
25. Suttorp-Schulten MSA, Kuiper H, Kijlstra A. Long-term effects of Ceftriaxone treatment on intraocular Lyme borreliosis. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 571-5.

adres autora: prof. dr hab. med. Z. Zagórski, Katedra i Klinika Chorób Oczu AM w Lublinie, ul. Chmielna 1, 20-079 Lublin.

ZNACZENIE SZCZEPIENIA PRZECIW GRYPIE DLA LUDZI W WIEKU PODESZŁYM

Zakład Immunologii, Katedra Histologii i Immunologii Akademii Medycznej
w Gdańsku

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. J. Myśliwska

Infekcja grypowa jest szczególnie niebezpieczna dla osób w wieku podeszłym, bez względu na ich stan zdrowia. Wielokrotnie powtarzane szczepienia przeciw-grypowe przynoszą ogromne korzyści zdrowotne, prowadząc do redukcji hospitalizacji z powodu grypy, zapalenia płuc i innych chorób układu oddechowego oraz śmiertelności.

Proces starzenia wiąże się ze zmianami funkcji układu immunologicznego, prowadzącymi do wzrostu zachorowalności na infekcje wirusowe oraz bakteryjne, a także do cięższego i bardziej powikłanego ich przebiegu (1). W związku z tym, zakażenie wirusami grypy A oraz B u ludzi w wieku podeszłym, a więc powyżej 65 roku życia, niesie ryzyko poważnych powikłań jak pierwotne wirusowe i wtórne bakteryjne zapalenia płuc oraz zaostrzenie przewlekłych chorób, w tym szczególnie układu krążenia i oddechowego (1,2). Ponadto, infekcja grypowa jest w tej grupie wiekowej związana z dużą śmiertelnością. Około 95% zejść śmiertelnych z powodu grypy przypada na ludzi powyżej 60-tego roku życia (2,3). Śmiertelnym powikłaniem grypy może być zespół niewydolności oddechowej dorosłych (ARDS), dotyczący w szczególności najstarszych pacjentów (4). Zespół ten może się rozwinąć przy braku wtórnej infekcji bakteryjnej i mimo wysokiego poziomu ochronnych przeciwciał przeciw komponente H3N2 wirusa A grypy (5). Oprócz znanych powikłań grypy, u ludzi w wieku podeszłym opisano inne poważne następstwa jak: zapalenie i uszkodzenie mięśnia sercowego (6), zjawisko rhabdomyolizy (7), mikrozatorowość płucną (8) oraz zaburzenia krzepnięcia i fibrylizy (9). Jednym z elementów profilaktyki zdrowotnej są szczepienia, uodparniające przeciw infekcji wywołanej wirusami grypy A i B. Szczepienia te są także rekomendowane przez Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej w Polsce. Rozległe badania amerykańskie (150 000 osobo/okresów obserwacyjnych) nad protekcyjną rolą szczepień przeciw-grypowych, analizujące wyniki sześciu kolejnych lat (1990-1996), wykazały korzystny wpływ, manifestujący się znaczną redukcją hospitalizacji z powodu grypy i zapalenia płuc (39%), wszystkich chorób układu oddechowego (32%), chorób układu sercowo-naczyniowego (27%) oraz 50% spadkiem śmiertelności w badanej populacji. Szczególne niebezpieczeństwo rozwinięcia się powikłań grypowych dotyczy seniorów z tzw. grupy wysokiego ryzyka, do której zaliczani są chorzy leczeni z powodu przewlekłych chorób układu sercowo-naczyniowego i oddechowego. U tych chorych szczepienie spowodowało redukcję hospitalizacji z powodu grypy i zapalenia płuc w 29%, oraz z powodu wszystkich chorób układu oddechowego w 19%. Redukcja śmiertelności w tej grupie, związanej z wszystkimi powikłaniami, wynosiła 49%. U seniorów z grupy tzw. średniego ryzyka rozwinięcia powikłań, leczonych z powodu cukrzycy, chorób nerek, chorób reumatologicznych, otępienia oraz udaru mózgu redukcja hospitalizacji z powodu grypy i zapalenia płuc wynosiła 32%, z powodu wszystkich chorób układu oddechowego 39%, zaś redukcja ogólnej śmiertelności 64%. W przypadku seniorów, nie chorujących na wymienione przewlekłe choroby, z grupy niskiego ryzyka, odpowiednie redukcje wynosiły: 49%, 39% oraz 55% (2). Podobne wyniki, wskazujące na 50% spadek hospitalizacji z powodu grypy i zapalenia płuc uzyskano w badaniach europejskich (10).

POZIOM PROTEKCYJNYCH PRZECIWCIAŁ U SZCZEPIONYCH SENIORÓW

Mimo istniejących rekomendacji, mimo wyraźnie korzystnego przesłania wynikającego z badań nad znaczeniem szczepień przeciw-grypowych u ludzi w wieku podeszłym, nie ustają wątpliwości badaczy co do celowości stosowania tej procedury profilaktycznej. Przyczyną tych wątpliwości jest znacznie mniejsza, niż się oczekuje, efektywność szczepień, oceniana redukcją zachorowań oraz poziomem ochronnych przeciwciał anty-hemaglutyninowych. I tak np. metaanaliza wyników epidemiologicznych w oparciu o dane literaturowe wykazała, że podczas gdy w grupach osób do 60-tego roku życia, szczepienie przeciw-grypowe było efektywne w zapobieganiu infekcji grypowej u 70-90% badanych osób, to w przypadku grup starszych redukcja częstości zachorowań zachodziła tylko u 50% szczepionych (11,12). Najmniejszy spadek częstości - około 30% - zachorowań odnotowano dla przewlekle chorych rezydentów opieki długoterminowej (13,14). Ponadto poziom protekcyjnych przeciwciał anty-hemaglutyninowych, których miano (≥ 40) jest przyjmowane jako pozytywny wykładnik odpowiedzi na szczepionkę, nie osiągnął zadawalających wartości w większości badań (15-18). Nie wszystkie jednak badania, ujawniły gorszą odpowiedź humoralną osób starszych na szczepienia przeciw grypowe. Tak np. w wyniku szczepienia 82 starszych (średni wiek - 87,6 lat) chorych, z podwyższonym poziomem białek ostrej fazy i obniżonym albuminy, prealbuminy oraz transferyny a także surowiczych przeciwciał klasy IgM, uzyskano podobną odpowiedź mierzoną poziomem przeciwciał anty-hemaglutyninowych, jak u ludzi młodych (19). Nie zanotowano także znacznych różnic pomiędzy humoralną odpowiedzią pacjentek z rakiem piersi a dostosowaną do wieku (44-70 lat), zdrową grupą kontrolną (20). Istnieje duże zróżnicowanie co do tempa jak i nasilenia zmian towarzyszących procesowi starzenia się. Tym, między innymi można wytłumaczyć zróżnicowanie wyników szczepienia w badaniach różnych autorów. Inną przyczyną może być także stosowanie różnych szczepionek i niejednakowych schematów ich podawania.

PROTEKCYJNE DZIAŁANIE WIELOKROTNYCH SZCZEPIEŃ

Cytowane poprzednio badania zajmowały się analizą pojedynczego, pierwszego szczepienia przeciw-grypowego. Wyniki badań, oceniających efekt wielokrotnych szczepień wniosły pewne wątpliwości. Pojawienie się w latach 70-tych prac kwestionujących korzyści z wielokrotnego szczepienia (21,22) stało się wyzwaniem dla badaczy do rozstrzygnięcia; czy powtarzanie szczepień w kolejnych sezonach jest sensowne. W odpowiedzi na przedstawione wątpliwości ukazały się prace udowadniające, że poprzednie szczepienia nie tylko nie zmniejszają, ale wręcz przeciwnie, wzmagają efekt protekcyjny kolejnych następnych (23-26). Jako przykład mogą posłużyć badania w których, wśród wielokrotnie szczepionych, u znamienne mniejszego odsetka wykrywano infekcję grypy, potwierdzoną badaniami wirusologicznymi. Po pierwszym szczepieniu zachorowało 6,8% szczepionych zaś po następnych 6,6%, podczas gdy wśród nie szczepionych odsetek ten wynosił 17,5% rocznie. Różnice te dotyczyły także związanych z grypą infekcji, na które rocznie chorowało 29% szczepionych po raz pierwszy, 23% szczepionych wielokrotnie i 38% nie szczepionych (26). U szczepionych wielokrotnie wykazano także znamienne większą redukcję śmiertelności, związanej z grypą, w porównaniu ze szczepionymi po raz pierwszy (27). Badania nad wpływem czteroletniego stosowania szczepień u zdrowych seniorów ujawniły, że poziom przeciwciał przeciw różnym komponentom antygenowym szczepionki zmienia się niezależnie od siebie. Tak więc (23) powtarzająca się immunizacja była związana z niezamiannym statystycznie spadkiem miana przeciwciał przeciwko komponentom wirusowej H1N1 oraz ze zmniejszeniem się odsetka osób wykazujących czterokrotny wzrost miana tych przeciwciał. Tymczasem przeciwciała przeciw komponentom H3N2 oraz B szczepionki, wzrastały znamienne każdego roku, osiągając coraz to wyższe poziomy po szczepieniu, oraz przed

kolejnym szczepieniem. Ponadto, w wyniku szczepienia każdego roku wzrastał odsetek osób o mianie przeciwciał anty-H3N2 oraz anty-B (≥ 40), przy zachowaniu podobnego odsetka seniorów z czterokrotnym wzrostem miana. Wysoką wartość drugiego szczepienia u seniorów wykazali badacze japońscy zarówno w redukowaniu zachorowań na grypę (25) oraz w indukcji przeciwciał anty-hemaglutyninowych (24). Niski odsetek zachorowań, był podobny po pierwszym i drugim szczepieniu, zaś poziom przeciwciał wzrastał po drugim szczepieniu. Wzmożenie produkcji przeciwciał anty-hemaglutyninowych u ludzi w wieku podeszłym, w trakcie wielokrotnych szczepień, wykazano także w innych badaniach (16,25,28,29), nie wyłączając grup wysokiego ryzyka z zaburzeniami odporności (30). Badania Goaverta i in. (11) wskazują, że powtarzalnie szczepieni seniorzy są lepiej zabezpieczeni przed infekcją grypową oraz jej następstwami, nawet jeśli po szczepieniu miano przeciwciał jest niskie. Tak więc, wielokrotne szczepienia wydają się w sposób możliwie najlepszy zabezpieczać przed grypą i jej następstwami.

ZNACZENIE „WTÓRNEJ ODPOWIEDZI IMMUNOLOGICZNEJ” DLA WYNIKU WIELOKROTNYCH SZCZEPIEŃ PRZECIW GRYPOWYM

Nasuwa się pytanie - jak wytłumaczyć zaobserwowany w badaniach Gardnera i in. (23) brak corocznych przyrostów miana przeciwciał przeciw komponencie H1N1 i spadek liczby osób wykazujących czterokrotny wzrost miana? Otóż, w ocenie efektywności szczepienia nie tylko ważne jest miano przeciwciał anty-hemaglutyninowych, ale również należy uwzględnić szczep wirusowy, charakterystyczny dla danego sezonu i adekwatne do niego antygeny w szczepionce. Niskie odpowiedzi mogą być efektem reakcji „pamięci immunologicznej”. Nie wzrastająca w kolejnych szczepieniach odpowiedź przeciw antygenom H1N1 może być następstwem wcześniejszego kontaktu z tym, lub podobnym antygenem prowadzącego do „wtórnej odpowiedzi immunologicznej” (17). W przypadku powtarzających się stymulacji wtórnych, tym samym lub podobnym antygenem, układ immunologiczny limituje tworzenie nowych przeciwciał (31) - stąd zapewne obserwowany ich spadek. W przeciwnym razie, mogłoby dojść do patologicznego rozrostu niektórych klonów limfocytów B, czego przykładem są charakterystyczne dla wieku podeszłego gammopatie monoklonalne. Choć brak poważnych badań w tej dziedzinie, można przypuszczać, że jednym ze sposobów samoograniczania się odpowiedzi immunologicznej, na wielokrotne szczepienia, jest indukowanie sekrecji interleukiny 10, cytokiny hamującej wiele funkcji immunologicznych (32). Innym torem wygaszania odpowiedzi immunologicznej może być spadek ekspresji interleukiny 2, odpowiedzialnej za stymulację produkcji przeciwciał (33). U zdrowych ludzi w wieku podeszłym wtórna odpowiedź immunologiczna jest częstsza aniżeli u młodych i dobrze zachowana, a nawet wzmożona. (34). Prowadzi to do stopniowego podnoszenia się poziomu immunoglobulin - IgG oraz IgA w surowicy i innych płynach ustrojowych (35). Efektem wtórnej odpowiedzi, w powtarzanych każdego sezonu szczepieniach, jest stopniowe podnoszenie się przed-szczepieniowego poziomu miana przeciwciał anty-hemaglutyninowych. Na korzystny wydzźwięk tego zjawiska wskazuje fakt, że wraz z podnoszeniem się tego poziomu u seniorów spada zachorowalność na grypę (36). Z drugiej strony, odpowiedź pierwotna limfocytów B na stymulację antygenową jest słabsza. Jej objawem jest mniejsza, w porównaniu z osobami młodymi, produkcja przeciwciał klasy IgM i słabsze ich powinowactwo do antygenów (34,35). Jej następstwem jest obserwowane, u wielokrotnie szczepionych seniorów, utrzymywanie się (mimo co sezonowych wzrostów) niższego miana przeciwciał anty-hemaglutyninowych jak i specyficznych IgG w stosunku do ludzi młodych. Trzonem reakcji na każde nowe szczepienie, jest bowiem „odpowiedź pierwotna”, zależna od zmiany, poprzez punktowe mutacje budowy antygenów powierzchniowych - hemaglutyniny i neuraminidazy wirusów grypy. Jednak, niższa zdolność do odpowiedzi pier-

wotnej na nowe antygeny wirusów grypy może być przewyżczana poprzez stosowanie wielokrotnych szczepień (16,25,28,29).

Zmiany natężenia odpowiedzi pierwotnej i wtórnej są wyrazem plastyczności układu immunologicznego, a nie jego defektu i nie należy się obawiać wielokrotnych stymulacji, gdyż jak to doskonale widać, układ immunologiczny nawet do najpóźniejszej starości, umie zachować homeostazę przeciwciał.

INNE NIŻ PRZECIWCIAŁA MIERNIKI SKUTECZNOŚCI DZIAŁANIA SZCZEPIENÍ PRZECIW-GRYPOWYCH

W różnych pracach wykazano rozdzwięk pomiędzy poziomem ochronnych przeciwciał indukowanych szczepieniem a efektem klinicznym szczepienia. Tak np. wśród 72 szczepionych seniorów, którzy zachorowali na grypę mimo szczepienia, aż 60% spośród nich charakteryzowały miana anty-hemaglutyninowe (≥ 40) oraz u 31% wystąpiło miano poszczepienne (≥ 640). Wyniki tych badań sugerują słabą protekcyjną zdolność omawianych przeciwciał (37). W innych badaniach, na 285 szczepionych rezydentów ośrodka długoterminowej opieki, tylko 21% osób wykazało serokonwersję, i ku zaskoczeniu personelu medycznego, w trakcie epidemii grypy tylko jedna starsza 95-letnia osoba zachorowała mimo szczepienia (38). Wyniki te sugerują, że standardowa ocena skuteczności ochronnego działania szczepienia przeciw-grypowego, oparta wyłącznie na kryteriach humoralnych nie zawsze jest adekwatna do faktycznej protekcji. Rozbieżność pomiędzy humoralnymi i klinicznymi parametrami ochronnymi może wynikać z różnorodności stosowanych szczepionek, ze względu na sposób ich przygotowania oraz skład szczepów użytych przy ich produkcji. Stosowane obecnie szczepionki w różnym stopniu pobudzają produkcję przeciwciał, aktywując jednocześnie inne elementy układu immunologicznego jak limfocyty T pomocnicze (Th), komórki odporności nieswoistej, w tym komórki NK (39). Szczepionki podjednostkowe, zawierające tylko antygeny powierzchniowe - hemaglutyninę i neuraminidazę, stymulują głównie limfocyty B do produkcji przeciwciał i w ocenie ich skuteczności obecnie stosowany standard wydaje się być odpowiedni. Szczepionki zawierające rozszczepione wiriony, w których obecne są zarówno antygeny powierzchniowe jak i wewnętrzne wirusów, oprócz odpowiedzi humoralnej aktywują także limfocyty Th. Rodzaj pobudzonych komórek Th zależy od szczepu wirusów. I tak szczepy H3N2 pobudzają preferencyjnie produkcję cytokin Th1, zaś szczepy H1N1 wydzielanie cytokin Th2 (32). Oba rodzaje szczepionek mogą pobudzać komórki NK (40). Stąd, przydatnym byłoby także monitorowanie funkcji wymienionych komórek. W przypadku komórek Th, miarą ich pobudzenia może być wydzielanie cytokin Th1 - interleukiny 2, interferonu γ , zaś Th2 - interleukiny 4, interleukiny 10. Jak dotąd, stężenie tych cytokin oceniano w hodowlach mononuklearnych komórek krwi, pobranych przed i po szczepieniu, stymulowanych *in vitro* żywymi wirusami grypy (32,33) oraz antygenami szczepionki (15). Na tym samym modelu oceniano aktywność cytotoxicznych limfocytów T. Jako wskaźnik tej aktywności przyjęto aktywność granzymu B (32,33). Inną miarą odporności komórkowej, badanej na tym samym modelu, może być ocena odpowiedzi proliferacyjnej mononuklearnych komórek krwi na stymulację różnymi aktywatorami, w tym antygenami szczepionki (15).

ODPOWIEDŹ CYTOLITYCZNYCH LIMFOCYTÓW T IN VITRO JEST MIARODAJNYM WSKAŹNIKIEM PROTEKCYJNEGO DZIAŁANIA SZCZEPIONKI

W większości badań wykazano, że odpowiedź cytotoxicznych limfocytów T, podlega wzmożeniu po szczepieniu, choć jej amplituda jest niższa u seniorów niż u ludzi młodych (18,32,41). Podobnie, jak w przypadku mechanizmu syntezy przeciwciał, dużą rolę w odpowiedzi limfocytów T odgrywa wcześniejszy kontakt z identycznymi lub podobnymi szczepami wirusowymi. Podłożem tego kontaktu może być przebyte infekcji lub wielokrotne szczepienie. Tak np. u osób starszych szczepionych w latach 1993/1994 obserwowano wysoką odpowiedź na wirusy H3N2, ale

później w sezonie 1995/1996 odpowiedź na ten szczep już nie wzrosła (41). Może to oznaczać samo ograniczanie się odpowiedzi na skutek powtarzających się stymulacji. Istotnie, podtyp H3N2 wywołuje krzyżowe, heterosubtypowe odpowiedzi w przeciwieństwie do homotypowej odpowiedzi na H1N1 (42). Na swoistość i czułość pomiaru odpowiedzi cytolitycznych limfocytów T wskazują badania, z których wynika że jest ona najlepszą miarą przebycia infekcji grypowej *in vivo*, jeśli zestawiać ją z objawami klinicznymi infekcji dróg oddechowych (43). Procesowi starzenia towarzyszy spadek ilości i reaktywności cytolitycznych limfocytów T (44). Uważa się, że jest to zjawisko korzystne, zabezpieczające przed nadmierną aktywacją układu immunologicznego. U ludzi starszych, bowiem, ciągły kontakt z nowymi antygenami, niósłby zagrożenie nadmiernej aktywacji układu limfocytów T cytotoksycznych. To z kolei, u osób predysponowanych genetycznie, mogłoby prowadzić do reakcji autoimmunizacyjnych. Słabnącej swoistej odpowiedzi cytotoksycznych limfocytów T CD8⁺ towarzyszą mocno zaakcentowane zmiany aktywności komórek Th, regulujących działanie układu immunologicznego. Wraz z wiekiem większą ekspresję wykazują komórki Th2, które wydzielają cytokiny hamujące funkcję cytotoksycznych limfocytów T. Aktywność układu Th1, stymulującego swoistą odpowiedź cytotoksycznych limfocytów T, obniża się (17,34). Zmiany te zabezpieczają układ immunologiczny przed nadmierną aktywacją. Znowu więc, nie należy mieć obaw przed wielokrotnym szczepieniem, gdyż funkcja cytolitycznych limfocytów T jest regulowana po każdej stymulacji antygenowej. Wręcz odwrotnie, należałoby ją stymulować, gdyż tylko te komórki mogą zniszczyć już zakażone komórki chorego. Badania podstawowe prowadzone na zwierzętach wskazują, że im wcześniej zostanie wdrożony schemat wielokrotnych szczepień, tym lepiej będą funkcjonować cytolityczne limfocyty T. Najsilniejszą bowiem, swoistą odpowiedź cytotoksyczną generują komórki CD8⁺ młodych osobników. Schemat szczepienia przeciw-grypowego, w którym pierwszą immunizację szczepionką przeprowadzano we wczesnym okresie życia myszy, skutkowało wysokimi odpowiedziami cytotoksycznych limfocytów T w okresie starości (45). Należałoby więc starać się, tak jak to możliwe, przenieść ten schemat na ludzi. Mimo iż, obecnie nie ma takich rekomendacji, zasada jak najwcześniejszego wprowadzenia szczepień u ludzi dojrzałych byłaby najbardziej optymalnym wyjściem.

CYTOKINY JAKO MIARA DZIAŁANIA SZCZEPIONKI PRZECIW-GRYPOWEJ

Na temat badania poziomu cytokin, jako mierników protekcyjnej odpowiedzi przeciw-grypowej, jest niewiele danych. Z badań Bernsteina i in. (15) wynika jednak, że współlistnienie u seniorów wysokiego poziomu interleukiny 10 oraz IFN γ (profil Th0), generowanych *in vitro* antygenami szczepionki wirusowej, wiąże się z wysokim mianem przeciwciał anty-hemaglutyninowych (40). IFN γ jest silnym stymulantem przeciw-wirusowej odpowiedzi immunologicznej. Interleukina 2 aktywuje cytolityczne komórki T oraz komórki NK (18). Pomiar stężenia tych cytokin w hodowlach mononuklearnych komórek krwi, pobranych przed i po szczepieniu, wykazał że wzrost ich aktywności koreluje z poziomem przeciwciał (32,46). Tak więc poziom cytokin generowanych przez szczepienie może być uzupełniającym parametrem oceny jego skuteczności.

CZY MOŻNA SZCZEPIĆ OSOBY STULETNIĘ?

Ludzie najstarsi, a więc stulatkwowie wydają się być grupą, szczególnie rekomendowaną do szczepień przeciw-grypowych. Z jednej strony, ewentualne powikłania infekcji grypowej niosą u nich wyjątkowe zagrożenie zdrowia i życia, zaś z drugiej strony są to osoby o wyjątkowo dobrze funkcjonującym układzie immunologicznym. Poziom immunoglobulin produkowanych, we wtórnej odpowiedzi immunologicznej stulatków – IgG oraz IgA, osiąga znacznie wyższe wartości aniżeli osoby młode (35). Mają oni aktywny układ komórek NK (34) oraz dobrze funkcjonujący układ Th1. Ich komórki CD8⁺ pod wpływem stymulacji antygenowej wydzielają

INF γ , kluczową cytokinę dla odpowiedzi przeciw wirusowej (47). Z drugiej strony, bezwzględna liczba komórek CD8+ u stulatków jest zredukowana (48), co może zabezpieczać przed patologicznymi rozrostami klonów limfocytów T oraz klonów autoreaktywnych.

KORZYSTNE NIESWOISTE DZIAŁANIE SZCZEPIEŃ PRZECIW-GRYPOWYCH

Niewiele wiadomo na temat nieswoistych, korzystnych oddziaływań szczepienia przeciw-grypowego. Jednym z istotnych efektów szczepienia jest ich stymulujący wpływ na aktywność NK. Komórki NK mogą rozpoznawać hemaglutyniny wirusowe poprzez receptory oligosacharydowe. Szczepienie może stymulować aktywność cytotoksyczną tych komórek (49). Stan ten nie tylko zabezpiecza przed infekcją grypową, ponieważ komórki NK w błyskawicznym tempie niszczą zakażone wirusami komórki człowieka, ale także ma dodatkowe działanie. U ludzi w wieku podeszłym komórki NK stanowią znacznie istotniejszy element układu immunologicznego niż u młodych (34,50,51). Ich aktywność i ilość wzrasta w procesie starzenia i koreluje pozytywnie z długością życia. Utrzymujący się zaś, permanentnie niski poziom aktywności NK zapowiada śmiertelne powikłania (52). Komórki te są krytyczne dla indukcji oraz rekrutacji specyficznie rozpoznających antygeny cytotoksycznych limfocytów T (53), odpowiedzialnych za odpowiedź przeciw-wirusową. Tak więc, choćby czasową aktywację tego układu należy traktować jako zjawisko korzystne, zabezpieczające przed różnego typu infekcjami, a szczególnie wirusowymi. Jak już wspomniano, szczepionki mogą pobudzać układ Th1. Wykazano, że stymulują one gotowość do syntezy Interleukiny 2 oraz INF γ (33,41), co również wydaje się być korzystne generalnie dla ludzi w wieku podeszłym, u których układ ten jest mniej aktywny aniżeli w populacji osób młodych. Może to podnosić nie tylko odporność na infekcję grypową, ale także na inne choroby wirusowe. Wreszcie, jednym z najistotniejszych wydaje się być wpływ szczepienia na obniżenie gotowości do sekrecji Interleukiny 6 (15). Wielkość spadku sekrecji Interleukiny 6, w hodowlach mononuklearnych komórek krwi *in vitro*, pozytywnie korelowała z poziomem protekcyjnych przeciwciał. Interleukina 6 jest cytokiną mierzalną nie tylko w hodowlach *in vitro* ale także w surowicy krwi (50). Jej poziom jest wyznacznikiem stanu zdrowia u ludzi w wieku podeszłym. Do nadmiernej ekspresji Interleukiny 6 dochodzi w wielu zależnych od wieku chorobach jak – chorobie Alzheimera, cukrzycy typu II, miażdżycy, osteoporozie i rozrostowych chorobach układu chłonnego. Każda metoda obniżenia poziomu tej cytokiny przynosi korzyści zdrowotne.

Reasumując, wartość szczepień przeciw grypowych jest ogromna u ludzi w wieku podeszłym. Oprócz zabezpieczenia przed grypą i jej groźnymi powikłaniami wywierają one również korzystny efekt immunomodulacyjny.

J. Myśliwska

THE ROLE OF ANTI-INFLUENZA VACCINATION IN ELDERLY PERSONS

SUMMARY

Aging is associated with an increased risk of viral infections such as influenza. Moreover, elderly individuals are susceptible to serious post-influenza complications: viral and bacterial pneumonia, myocarditis and myocardial injury, rhabdomyolysis as well as pulmonary thromboembolism. Mortality due to influenza is very high in the elderly and especially in those with chronic respiratory and circulatory diseases. The efficacy of influenza vaccination in the elderly is high in prevention of influenza and in reduction of hospitalizations for pneumonia, other respiratory conditions and in lowering death rates for all causes. Especially profitable are annually repeated vaccinations. Lack of an adequacy between titer of the protective anti-haemagglutinin antibodies and clinical protection may be due to the age-related changes in immune response. An assessment of cytolytic T cells activity together with cytokines, measured in tests *in vitro*, are good measures of vaccine

effectiveness. Besides its specific protectory effect, influenza vaccination may also non-specifically stimulate NK cells and type I immune response. Thus, regular annually repeated influenza vaccinations are not only protective but also may modulate immune response.

Piśmiennictwo

1. Castle SC. Impact of age-related immune dysfunction on risk of infections. *Z Gerontol Geriatr* 2000; 33: 341-9.
2. Nichol KL, i in. Benefits of influenza vaccination for low-, intermediate- and high-risk senior citizens. *Int Med* 1998; 158: 1769-76.
3. Sprenger MJW, i in. Impact of influenza on mortality in relation to age and underlying disease. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 334.
4. Kawayama T, i in. Clinical study of severe influenza virus pneumonia that caused acute respiratory failure. *Kurume Med J* 2001; 48: 273-9.
5. Naganuma A, i in. A case of acute respiratory distress syndrome induced by fulminant influenza A (H3N2) pneumonia. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2000; 38:783-7.
6. Kaji M, i in. Elevated serum myosin light chain I in influenza patients. *Intern Med* 2001; 40: 594-7.
7. Morton SE, i in. Influenza A pneumonia with rhabdomyolysis. *South Med J* 2001; 94:67-9.
8. Ohru T, i in. Influenza virus A infection and pulmonary microthromboembolism. *Tohouku J Exp Med* 2000; 192:81-6.
9. Bogomolov BP, Deviatkin AV. Microcirculatory and hemostatic disturbances in patients with influenza and respiratory infections aggravated with coexisting disease. *Klin Med (Mosk)* 2000; 78: 52-6.
10. Crocetti E, i in. Effectiveness of influenza vaccination in the elderly in a community in Italy. *Eur J Epidemiol* 2001; 17: 163-18.
11. Govaert T M E, i in. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomised double-blind placebo-controlled trial. *J Am Med Assoc* 1999; 272:1661-5.
12. Palache AM, i in. Influenza vaccines: the effect of vaccine dose on antibody response in primed populations during the ongoing interpandemic period. A review of the literature. *Vaccine* 1993; 11: 892-908.
13. Gravenstein S, i in. Risks for influenza and respiratory illness in vaccinated elderly. *Aging: Immunol Infect Dis* 1990; 2: 681-4.
14. Gross PA, i in. Relation of chronic disease and immune response to influenza vaccine in the elderly. *Vaccine* 1989; 7: 303-8.
15. Bernstein ED, i in. Cytokine production after influenza vaccination in a healthy elderly population. *Vaccine* 1998; 16: 1722-3.
16. De Bruijn A, i in. Annually repeated influenza vaccination improves humoral responses to several influenza virus strains in healthy elderly. *Vaccine* 1997; 15: 1323-9.
17. Powers DC, i in. Vaccine-induced antibodies to heterologous influenza A H1N1 viruses: effects of aging and "original antigenic sin". *J Infect Dis* 1994; 169: 1125-9.
18. Provinziali M, i in. Adjuvant effect of low-dose interleukin 2 on antibody response to influenza virus vaccination in healthy elderly subjects. *Mech Ageing Dev* 1994; 77: 75-82.
19. Pozzetto B, i in. Is there a relationship between malnutrition, inflammation, and post-vaccinal antibody response to influenza viruses in the elderly. *J Med Virol* 1993; 41: 39-43.

20. Brydak LB, i in. Humoral immune response after vaccination against influenza in patients with breast cancer. *Support Care Canc* 2000; 9: 65-8.
21. Feery BJ, i in. Different protection rates in various groups of volunteers given subunit influenza virus vaccine in 1976. *J Infect Dis* 1979, 139: 237-41.
22. Hoskins TW, i in. Assessment of inactivated influenza A vaccine after three outbreaks of influenza A at Christ's Hospital. *Lancet* 1979; 1: 33-5.
23. Gardner EM, i in. Characterization of antibody responses to annual influenza vaccination over four years in a healthy elderly population. *Vaccine* 2001; 19: 4610-7.
24. Ikematsu H, i in. Efficacy of influenza vaccine among geriatric inpatients: effect of previous vaccination and antibody induction by single and twice injections. *Kansenshogaku Zasshi* 1999; 73: 1042-7.
25. Ikematsu H, i in. The efficacy of influenza vaccine among geriatric inpatients. *Kansenshogaku Zasshi* 2000;74: 17-23.
26. Keitel WA, i in. Efficacy of repeated annual immunization with inactivated influenza virus vaccines over a five year period. *Vaccine* 1997; 15: 1114-22.
27. Ahmed AH, i in. Reduction in mortality associated with influenza vaccine during 1989-90. *Lancet* 1995; 346: 591-5.
28. De Bruijn IA, i in. Quality and quantity of the humoral immune response in healthy elderly and young subjects after annually repeated influenza vaccination. *J Infect Dis* 1999; 179: 31-6.
29. Ikematsu H, i in. Effect of the prior influenza vaccination on serum antibody titer induction by subsequent inactivated influenza vaccine in the elderly. *Kansenshogaku Zasshi* 1997; 71: 1051-58.
30. Brydak LB, i in. Antibody response to influenza immunization in two consecutive epidemic seasons in patients with renal diseases. *Vaccine* 2000; 18: 3280-6.
31. Uhr JW, i in. Suppression of antibody formation by passively administered antibody. *Adv Immunol* 1968;8:85-94.
32. Mc Elhaney JE, i in. Immune response to influenza vaccination in institutionalised elderly: effect on different T-cell subsets. *Vaccine* 1998; 16: 403-9.
33. Mc Elhaney JE, i in. Helper and cytotoxic T lymphocyte responses to influenza vaccination in healthy compared to diabetic elderly. *Vaccine* 1996; 14: 539-44.
34. Cossarizza A, i in. Cytometric analysis of immunosenescence. *Cytometry* 1997; 27: 297-313.
35. Paganelli R, i in. Changes in circulating B cells and immunoglobulin classes and subclasses in healthy aged population. *Clin Exp Immunol* 1992; 90: 351-4.
36. Powers DC, i in. Reduced infectivity of cold-adapted influenza A H1N1 viruses in the elderly: correlation with serum and local antibodies. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 163-7.
37. Graystein S, i in. Efficacy of an influenza hemagglutinin-diphtheria toxoid conjugate vaccine in elderly nursing home subjects during an influenza outbreak. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42: 245-51.
38. Odell MF, i in. Role of influenza vaccination in the elderly during an epidemic of A/H1N1 virus in 1988-1989: Clinical and serological data. *Gerontology* 1993; 39: 109-16.
39. Gorse G, i in. Influenza virus vaccination of patients with chronic lung disease. *J Chest* 1997; 112: 1221-33.
40. Shapiro JM, i in. Natural killer (NK) cell response after vaccination of volunteers with killed influenza vaccine. *J Med Virol* 1990; 33: 196-200.
41. Mc Elhaney JE, i in. Responses to influenza vaccination in different T-cell subsets: a comparison of healthy young and older adults. *Vaccine* 1998; 16: 1742-47.
42. Gorse G, i in. Enhancement of anti-influenza A virus cytotoxicity following influenza A virus vaccination in older chronically ill adults. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2539-50.

43. Mc Elhaney JE, i in. Assessment of markers of the cell-mediated immune response after influenza virus infection in frail older adults. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998; 5: 840-4.
44. Powers DC, i in. Effect of age on cytotoxic T lymphocyte memory as well as serum and local antibody responses elicited by inactivated influenza virus vaccine. *J Infect Dis* 1993; 167: 584-92.
45. Bradley SB, i in. Enhancement of anti-influenza cytotoxic T-lymphocyte activity in senescent mice by vaccination early in life. *Mech Ageing Dev* 1990; 55: 1-7.
46. Tomoda Y, i in. Prevention of influenza by the intranasal administration of cold-recombinant, live-attenuated influenza virus vaccine: importance of interferon γ production and local IgA response. *Vaccine* 1995; 13: 185-90.
47. Paganelli R, i in. A shift to Th0 cytokine production by CD4+ cells in human longevity: studies on two healthy centenarians. *Eur J Immunol* 1996; 26: 2030-4.
48. Sansoni P, i in. Lymphocyte subsets and natural killer cell activity in healthy old people and centenarians. *Blood* 1993; 82: 2767-73.
49. Mandelboim O, i in. Recognition of haemagglutinins on virus-infected cells by NKp46 activates lysis by human NK cells. *Nature* 2001; 409: 1055-60.
50. Myśliwska J. Odpowiedź immunologiczna w procesie starzenia. *Kosmos* 1999; 243: 169-80.
51. Myśliwska J i in. Level of NK cytotoxic activity in the elderly aged more than 80 years. *Arch Gerontol Geriatr* 1992; 15: 21-8.
52. Levy SM, i in. Persistently low natural killer cell activity, age, and environmental stress as predictors of infectious morbidity. *Nat Immun Cell Growth Regulat* 1991; 10: 289-307.
53. Hussell T, i in. Intracellular IFN γ expression in natural killer cells precedes lung CD8 T cell recruitment during respiratory syncytial virus infection. *J Gen Virol* 1998; 79: 2593-2601.

adres autora: prof. dr hab. Jolanta Myśliwska, Zakład Immunologii AM w Gdańsku, ul. Dębinki 1, 80-210 Gdańsk

Aleksandra Mikołajczyk-Cichońska

WSIS „BIOMED” S.A. W KRAKOWIE – UDZIAŁ W PROFILAKTYCE CHOROÓB ZAKAŻNYCH.

Wytwórnia Surowic i Szczepionek „BIOMED” S.A. w Krakowie

Praca omawia obecną sytuację epidemiologiczną oraz rolę i perspektywę szczepień ochronnych przeciwko niektórym chorobom zakaźnym: błonicy, tężcowi, krztuścowi i wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Wyniki badań sugerują celowość wprowadzenia dodatkowych szczepień przypominających przeciwko błonicy u osób dorosłych oraz szczepień przeciwko krztuścowi dzieci w wieku 5 lat.

Już w starożytności zauważono, iż przebycie choroby może chronić przed ponownym zachorowaniem. Prawdopodobnie równocześnie w Chinach i Indiach powstała w X w. n.e. praktyka nazwana później wariolizacją. Do Europy wariolizacja dotarła na początku XVIII wieku (1). Wprowadzenie szczepień ochronnych przeciwko ospie przez Edwarda Jennera w 1798 roku, a blisko 100 lat później opracowanie ogólnej zasady zwalczania chorób zakaźnych przez Pasteura było jednym z największych przełomów w medycynie profilaktycznej. Dopiero jednak teoria klonalnej selekcji Burneta (1957) i odkrycie limfocytów B i T (1965) stały się kluczem do zrozumienia mechanizmów odpornościowych (2).

Pomimo, iż następuje ciągły rozwój w takich dziedzinach nauki jak: wakcynologia, immunologia, genetyka molekularna, czego efektem jest ulepszanie „starych” szczepionek, minimalizowanie skutków ubocznych, wprowadzanie nowych generacji wieloważnych szczepionek rekombinowanych (3,4), wprowadzanie nowych adiuwantów (5,6,7,8), a nawet sięganie do szczepionek DNA (1,9) i szczepionek antyidiotypowych (9), to jednak wciąż corocznie umiera około 3 mln osób. Należy dodać iż zgoni te są następstwem chorób zakaźnych, którym można zapobiec przez szczepienia, jak np. tężec, czy wzv B, a zarazem większość tych zgonów następuje w krajach rozwijających się (10,11).

Nowa era w wakcynologii rozpoczęła się na przełomie lat 40, 50 i obecnie opiera się ona na przełomowych odkryciach dotyczących hodowli komórkowych, chemii polisacharydów bakteryjnych, biologii molekularnej i immunologii. Polska wakcynologia w II połowie XX wieku rozszerzyła krąg swoich zainteresowań i skoncentrowano się wtedy na zagadnieniach związanych z problemem chorób zakaźnych. Doszło do istotnych zmian w sytuacji epidemiologicznej, czego efektem było wyeliminowanie takich chorób jak: dur wysypkowy, malaria, dur brzuszny (11,12). Nastąpiła wówczas również eradykacja ospy prawdziwej i *poliomyelitis* na czterech kontynentach, prawie całkowite ograniczenie zachorowań na błonicę i tężec noworodków (13). Pomimo osiągnięć w światowej i polskiej epidemiologii choroby zakaźne są, jak już wspomniano, wciąż najczęstszą przyczyną zgonów na świecie (14). Każdego roku umiera ok. 3 mln osób, w tym 30% z powodu wzv B i odry, 14% - z powodu tężca, 12% - z powodu krztuśca, 13% z powodu zakażenia *Haemophilus influenzae* (15).

Dodatkowo sytuacja epidemiologiczna komplikuje się nieco nie tylko w związku z powstawaniem i odkrywaniem nowych patogenów i chorób zakaźnych, ale również w związku z reaktywowaniem się „starych” zakażeń i chorób zakaźnych oraz powstawaniem zmutowanych szczepów opornych na szczepionki (13). Nie należy zapominać również o wciąż aktualnym, choć w mniejszym stopniu niż przed laty, problemie zakażeń szpitalnych, do których zalicza się m.in. wzv B, wzv C, zakażenia enterokokami opornymi na wankomycynę, czy nawet zakażenia grzybicze (*Candida sp.*) (16).

Wytwórnia Surowic i Szczepionek BIOMED S.A. w Krakowie, wychodząc naprzeciw potrzebom, już od 57 lat wytwarza preparaty służące zarówno do profilaktyki, jak i do terapii chorób zakaźnych oraz do diagnostyki mikrobiologicznej. Swoją działalność rozpoczęliśmy jeszcze jako PZH Zakład Produkcji w Krakowie. Z upływem lat asortyment produkowanych preparatów ulegał zmianom, w zależności od sytuacji epidemiologicznej kraju, jednakże do dzisiaj produkcja szczepionek stanowi podstawowy rodzaj działalności Firmy. Obecnie jesteśmy głównym krajowym producentem szczepionek służących do profilaktyki chorób zakaźnych o etiologii bakteryjnej. Są to m.in. preparaty wymieniane w Programie Szczepień Ochronnych jako przeznaczone do szczepień obowiązkowych (DTP, DT, Td) i szczepień zalecanych, osobom należącym do grup zwiększonego ryzyka (D, d, T, Ty TyT). Ponadto rozszerzyliśmy nasz asortyment o szczepionkę rekombinowaną przeciwko wzv B, dzięki nawiązaniu współpracy z firmą GreenCross Vaccine, członkiem międzynarodowego holdingu Rhein Biotech Group.

Charakteryzując krótko zagadnienia związane z wybranymi chorobami zakaźnymi, autorka niniejszego opracowania chciałaby zatrzymać się dłużej nad zagadnieniem dotyczącym szczepień przypominających.

Jak już wcześniej wspomniano w ostatnich latach istnieje tendencja do powracania „starych” zakażeń i chorób zakaźnych. Często są to przypadki zawleczenia choroby (np. błonicy) z terenów endemicznych (17), ale również zachorowania są wynikiem dużej liczby nosicieli danego drobnoustroju w populacji (HBV, *Bordetella*

pertussis) oraz stały rezerwuarem patogenów w środowisku naturalnym (*Clostridium tetani*), co sprzyja powstawaniu zmutowanych szczepów, opornych na szczepionki (18,19).

W przypadku błonicy - bezpieczeństwo jakie osiągnięto w Polsce w latach 80, w wyniku prowadzonych szczepień ochronnych - było pozorne. Masowe szczepienia dzieci i młodzieży doprowadziły wprawdzie do likwidacji błonicy, ale również spowodowały zmiany w samym profilu uodpornienia (20). Poprzez zmniejszenie się transmisji zakażeń toksynogennymi szczepami *Corynebacterium diphtheriae* nastąpiło osłabienie nabywania odporności naturalnej. W związku z powyższym, duża grupa osób dorosłych ponownie stała się wrażliwa na zakażenie i dlatego też od roku 1992 w Polsce wprowadzono do PSO szczepionkę tężcowo-błoniczą (Td), w miejsce monowalentnej szczepionki tężcowej, zalecaną osobom kończącym szkołę średnią oraz osobom należącym do grup podwyższonego ryzyka (17,20).

Przeprowadzone badania (20) wskazują na to, iż obecnie wykonywane szczepienia przeciwko błonicy i tężcowi stosowane w Polsce zgodnie z PSO wydają się skutecznie chronić przed zachorowaniem. Należy jednak podkreślić, iż szczepienia przypominające powinny być wykonywane co 10 lat, które to zalecenie jest nie tylko trudne do wykonania ale i jego monitorowanie dostarcza pewnych trudności. Stwierdzono również, że grupą wykazującą najniższy poziom uodpornienia są dorośli w wieku 30-64 lat. Wyniki badań Walory i wsp. (21) określają stopień uodpornienia w różnych przedziałach wiekowych. Ochronny poziom przeciwciał (powyżej 1 IU/ml) wykazało jedynie 57% osób powyżej 19 rż. Również Gałązka i Robertson (22) wskazują na konieczność podawania co 10 lat dawek przypominających szczepionki Td osobom powyżej 19 rż, jak również wyszczególniają szczepionki, które powinny być podawane w zależności od wieku: szczepionka DTP do 2 rż, szczepionka DT dla dzieci pomiędzy 3-7 rż oraz szczepionka Td dla dzieci powyżej 7 rż i dla dorosłych, co jest zgodne z PSO.

Odporność przeciw tężcowi w społeczeństwie polskim jest znacznie wyższa w porównaniu do odporności przeciw błonicy, nie tylko dzięki stosowaniu od lat szczepionki przeciw tężcowi u młodzieży kończącej szkołę średnią, ale również dzięki szczepieniu mężczyzn pełniących służbę wojskową szczepionką durowo-tężcową (TyT). Ponadto szeroko stosuje się szczepionkę tężcową w profilaktyce tężca przy zranieniach. Niestety zapadalność na tężec jest nadal wysoka wśród osób starszych (powyżej 50 rż), osoby do 30 rż wykazują seroprotekcję na poziomie 90% (20,21).

Biorąc pod uwagę powyższe, a także fakt, iż osoby starsze ogólnie wykazują obniżoną odporność i osłabioną reaktywność układu immunologicznego, to szczególnie im winna być zalecana szczepionka tężcowo-błonicza. Ponadto postuluje się podawanie szczepionki Td częściej niż stanowi PSO, jak np. podawanie jej w miejsce monowalentnej szczepionki p/tężcowi w profilaktyce tężca u osób zranionych. W związku ze zróżnicowaną sytuacją epidemiologiczną w krajach Europy Środkowo-wschodniej zaleca się szczepienia przeciwko błonicy i tężcowi osobom podróżującym (23,24).

Monowalentna szczepionka przeciwko błonicy (d) zalecana jest natomiast osobom, które niedawno były szczepione przeciwko tężcowi i u których spodziewać się można ochronnego poziomu przeciwciał przeciw tężcowym. Uodpornienie przeciwko błonicy wskazane jest również w czasie rekonwalescencji po przebyciu błonicy, gdyż nie zawsze przechorowanie zapewnia odporność (17).

Zakażenia pałeczkami *C. diphtheriae* stanowią problem nie tylko w krajach Europy Środkowo-wschodniej ale również w Europie Zachodniej. Między innymi w Niemczech Komisja Epidemiologiczna (STIKO) zaleca stosowanie dawki przypominającej szczepionki Td, co 10 lat (25). Pojawiło się w związku z tym również pytanie czy pojedyncza dawka przypominająca, podana po wielu latach od ostatniego szczepienia (co najmniej po 10 latach) jest wystarczająca aby indukować serokonwersję na poziomie ochronnym. Nicolay i wsp. (25) przeprowadzili badania, w których porów-

nali poziom seroprotekcji uzyskanej w wyniku podania jednej dawki przypominającej z poziomem seroprotekcji uzyskanej po podaniu 2 dawek przypominających, w odstępie 4 tygodni. Osoby, których miano przeciwciał przeciw błoniczym było wyższe, niż 1 IU/ml uznane były za osoby z uzyskaną seroprotekcją. Wyniki opisanych badań wskazują na to, iż podanie jednej dawki przypominającej szczepionki Td, nawet po 10 latach od ostatniego szczepienia, indukuje długotrwałą seroprotekcję w 91% przypadków. Druga dawka szczepionki Td podana po 4 tygodniach nie spowodowała istotnego wzrostu poziomu przeciwciał przeciw błoniczym, ale w niektórych przypadkach (ok. 2,5%) jej podanie spowodowało uzyskanie ochronnego miana przeciwciał u osób wcześniej uznanych za low-responders lub non-responders.

Krztusiec (whooping cough) uważany był przez lata za chorobę zakaźną wieku dziecięcego. Uważano również, iż szczepienie przeciwko *Bordetella pertussis* indukuje długotrwałą, co najmniej 10-letnią odporność. Obecnie jednak wiadomo, że odporność ta trwa maksymalnie do 5 lat (26). Wydaje się, iż wzrost zachorowalności rośnie wraz z wiekiem, co związane jest z wygasaniem uodpornienia po kilku latach powyżej 5. r.ż. Potwierdzają to badania Ślusarczyka i wsp. (27), które wykazały, iż przeciwciała przeciwkrztuścowe na poziomie ochronnym występowały u dzieci sześciolletnich w 70%, u dzieci siedmioletnich w 58% i tylko u 45% dzieci ośmioletnich.

Wzrost zachorowań na krztusiec stwierdzono wyraźnie w latach 90, co ciekawe, przy równoczesnej utrzymującej się na wysokim poziomie liczbie wykonanych szczepień (28,29,30). Powodem tego spadku odporności wg Zielińskiego i Borys (30) jest zanik odporności poszczepiennej w starszych grupach wiekowych oraz wytworzenie się w okresie stosowania szczepionki rezerwuaru zarazka krążącego wśród starszych dzieci i dorosłych, a nie nieskuteczności szczepionki. W związku z powyższym postuluje się wprowadzenie dawki przypominającej szczepionki dla dzieci w wieku 5 lat (Komisja Epidemiologiczna Rady Sanitarno-Epidemiologicznej przy Głównym Inspektorze Sanitarnym z dn. 11. 04. 2001 r.). Szczepionka taka powinna zawierać nie mniej, niż 4 j.m. zawiesiny *B. pertussis*. Proponuje się również wprowadzenie do PSO szczepionki acelularnej przeciwko krztuścowi, którą mogłyby być szczepione starsze dzieci, jako że szczepionka taka nie jest co prawda bardziej efektywna, ale indukuje słabsze odczyny poszczepienne.

Spadku odporności na krztusiec, pomimo wykonywanych szczepień, upatruje się również w mutacjach genetycznych krążących szczepów *B. pertussis*, co powoduje ich odmienność od szczepów szczepionkowych (31,32,33). Pomimo, iż szczepienie chroni przed zakażeniem *B. pertussis* to jednak nie ogranicza występowania drobnooustroju w środowisku. Ponadto, ani szczepienie ani przebyta choroba nie chronią trwale przed zakażeniem (34,35,36).

Kolejnym problemem, o którym nie należy zapominać jest to, że o ile wysokie miano swoistych przeciwciał koreluje z odpornością na zachorowanie, to brak przeciwciał nie stanowi o braku odporności na zakażenie ze względu na rolę odporności komórkowej i mechanizmów pamięci immunologicznej (19,37).

Pomimo, iż szczepionki przeciwko zakażeniu wirusem *hepatitis* typu B (HBV) dostępne są w świecie już od 20 lat, to wciąż zachorowania na wirusowe zapalenie wątroby typu B (wzw B) stanowią poważny problem. Zakażenie HBV w efekcie może prowadzić do stanu przewlekłego nosicielstwa, ostrej niewydolności wątroby, marskości wątroby i nawet pierwotnego raka wątroby (PLC – primary liver cancer). Szacuje się, iż blisko 2 mld ludzi zetknęły się z wirusem, z czego ok. 350 mln jest jego nosicielami. W wyniku powikłań w przebiegu wzw B rocznie umiera około 1 mln osób (38,39,40).

Ponieważ szczepienie poprzedzające ewentualne zakażenie jest obecnie jedynym zabezpieczeniem przed zakażeniem HBV, Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleca rozszerzony program uodporniania przeciwko wzw B – inicjatywę obecnie realizowaną w 72 krajach świata (41). Podobnie jak w innych krajach również

w Polsce, od czasu wprowadzenia pod koniec lat 80 do PSO szczepień przeciwko wzv B, odsetek chorych znacznie się zmniejszył.

W ostatnich latach dużo czasu poświęca się również zagadnieniu szczepień przypominających przeciwko wzv B. Na podstawie przeprowadzonych badań i obserwacji oraz sytuacji epidemiologicznej – European Consensus Group on Hepatitis B Immunity (42) przedstawiła swoje stanowisko (zgodne ze stanowiskiem CDC przedstawionym na konferencji w St. Petersburgu w czerwcu 2001 roku) mówiące, iż osoby młode ze sprawnie funkcjonującym układem immunologicznym, które zostały poprawnie zaszczepione p/wzv B nabyły długotrwałą odporność i tym samym nie zaleca się podawania im dawki przypominającej szczepionki. W Polsce również rezygnuje się ze standardowej dawki przypominającej u osób nie zaliczanych do grup podwyższonego ryzyka (13).

Wirus HBV jest jednym z najbardziej zakaźnych ludzkich patogenów, jest nawet 50-100 razy bardziej zakaźny niż wirus HIV (43), i przenosi się głównie przez krew i inne płyny ustrojowe. Do zakażeń dochodzi więc najczęściej poprzez kontakty seksualne, w wyniku narkomanii dożyłnej, w trakcie porodu, w wyniku przerywania ciągłości tkanek w związku z interwencją chirurgiczną, czy dentyścyczną. Nie należy jednak zapominać, iż z pozoru niewinne wizyty w studiach tatuażu i gabinetach kosmetycznych, mogą również doprowadzić do zakażenia. Na zakażenia HBV szczególnie narażeni są też pacjenci dializowani, czy pacjenci poddawani częstym transfuzjom krwi. Osobom należącym do grup podwyższonego ryzyka zaleca się podawanie dawki przypominającej szczepionki przeciwko wzv B co 5 lat (39,44).

Grupą osób, do których szczepienia przeciwko HBV powinny być adresowane, są osoby starsze. Zapadalność na wzv B w 1999 roku w grupie osób w wieku 60-64 lat wynosiła 15,5; w grupie osób w wieku 65-74 lata – 18,8 a w grupie osób w wieku powyżej 75 lat – 19,9/100 000, co stanowiło 70-105% ogólnej zapadalności na wzv B (45). Ta zwiększona podatność na zakażenia HBV osób starszych związana jest z tym, że ich układ odpornościowy może funkcjonować słabiej. Ponadto wśród tych osób może być też zwiększony odsetek tzw. „low-responders”.

W swoich rozważaniach nad potrzebą podawania szczepień przypominających badacze posunęli się dosyć daleko i zadali sobie pytanie czy w ogóle potrzebne są trzy dawki aby uzyskać ochronny poziom przeciwciał. Wilson i Nokes (46) stworzyli matematyczny model odpowiedzi immunologicznej na szczepienie HBV. W modelu tym odróżniają poziom przeciwciał krążących od potencjalnych możliwości, ażeby ten oczekiwany poziom przeciwciał uzyskać, co wiąże się z zagadnieniem pamięci immunologicznej. Badacze ci twierdzą, że pamięć immunologiczna może być „realizowana” dwiema drogami. Drogą „primingu” immunologicznego (antygenowo-zależnego) oraz na drodze ekspansji klonalnej komórek pamięci (antygenowo-niezależnej). Jeżeli droga „primingu” immunologicznego jest dominująca, to w istocie kolejne dawki szczepionki będą miały korzystny wpływ na funkcjonowanie układu odpornościowego. Jeżeli jednak dominującą rolę w indukowaniu pamięci immunologicznej odgrywa droga ekspansji klonalnej, to dodatkowe dawki szczepionki będą jedynie ukazywać poprawność działania pobudzonej pamięci immunologicznej, a nie ją generować. Autorzy skłaniając się bardziej ku drugiej teorii sugerują, iż właściwie dwie dawki szczepionki (0-1) są wystarczające do wzbudzenia odporności, przy czym pierwsza działa jako „priming dose” a druga – jako „booster dose”.

Wistrom i wsp. (47) w swoich rozważaniach i badaniach posunęli się jeszcze dalej. Sprawdzili efektywność podania jednej dawki przypominającej szczepienia przeciwko wzv B po czterech latach od pierwszej dawki tej szczepionki. Badania te przeprowadzono w grupie młodych ludzi (a więc zakładając sprawność ich układu odpornościowego), o średniej wieku 24,8 lat, którym podano jedną dawkę szczepionki rekombinowanej przeciwko wzv B, a następnie dawkę przypominającą 4 lata później. Badając poziom przeciwciał stwierdzono ich gwałtowny wzrost na

poziomie 100-1000 IU/L u 95% badanych, co sugeruje rozwinięcie się długotrwałej pamięci immunologicznej, która powstała już po pierwszej dawce szczepionki.

Podsumowując, te zaskakujące zdolności naszych komórek do „zapamiętywania” i wykorzystywania tej nabytej wiedzy w przyszłości stawiają nas w komfortowej sytuacji, bo komu innemu zaufamy, jeżeli nie własnemu układowi immunologicznemu, strażnikowi naszego zdrowia. Szczepienia ochronne są może tylko małym, ale jakże ważnym narzędziem, dzięki któremu ten strażnik może tak wspaniale funkcjonować.

A. Mikołajczyk-Cichońska

WSIS „BIOMED” S.A. W KRAKOWIE – UDZIAŁ W PROFILAKTYCE CHOROÓB ZAKAZNYCH.

SUMMARY

The history, present practice and perspectives of vaccination against some widespread infectious diseases are discussed, with special focus on the role of booster vaccination. It is noted that the level of protective antibodies against diphtheria and pertussis falls within years after vaccination. In case of diphtheria, with the current vaccination scheme existing in Poland, population over 30 years old shows significant susceptibility to the infection, which could be effectively reduced by booster vaccination of adults in 10 years intervals. Vaccination of infants against pertussis was accompanied by growing morbidity in elder children and adults. At present, introducing another dose of pertussis vaccine, preferably acellular, at 5 years age is suggested. Hepatitis B remains significant problem in Poland and world-wide, but current vaccination policy gives opportunity to reduce its incidence. Existing vaccines appear highly effective, and the immunity is long lasting.

Piśmiennictwo:

1. Gaciąg Z. Szczepionki. W: Jakóbisiak M. Immunologia, Warszawa: Wydawnictwo naukowe PWN; 1998: 419.
2. Playfair J. Szczepienia. W: Żeromski J. Immunologia. Brema: Wydawnictwo Medyczne Słotwiński Verlag; 1996: 19.
3. Bresee JS, Glass RI, Ivanoff B, i in. Current status and future priorities for rotavirus vaccine development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine* 1999; 17: 2207-22.
4. Ravenscroft N, Averani G, Bartoloni A, i in. Size determination of bacterial capsular oligosaccharides used to prepare conjugate vaccines. *Vaccine* 1999; 17: 2802-16.
5. Aguado T, Engers H, Pang T, i in. Novel adjuvants currently in clinical testing. November 2-4, 1998, Fondation Merieux, Annecy, France: A meeting sponsored by the World Health Organisation. *Vaccine* 1999; 17: 2321-8.
6. Heimlich JM, Regnier FE, White JL, i in. The in vitro displacement of adsorbed model antigens from aluminium-containing adjuvants by interstitial proteins. *Vaccine* 1999; 17: 2873-81.
7. Heineman TC, Clements-Mann ML, Poland GA, i in. A randomized, controlled study in adults of the immunogenicity of a novel hepatitis B vaccine containing MF59 adjuvant. *Vaccine* 1999; 17: 2769-78.
8. Kovarik J, Siegrist CA. The search for novel adjuvants for early life vaccinations: can “danger” motifs show us the way? *Arch Immunol Ther Exp* 2001; 49: 209-15.
9. Tacket CO, Roy MJ, Widera G, i in. Phase I safety and immune response studies of a DNA vaccine encoding hepatitis B surface antigen delivered by a gene delivery device. *Vaccine* 1999; 17: 2826-9.
10. Kuśnierczyk P. Immunizacja. W: Hyde RM. Immunologia. Wrocław: Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner; 1997: 162-3.

11. Meeting report. European perspectives in the control of infectious diseases, Malta, 16 April 1999. *Vaccine* 2000; 18: 1431-2.
12. Magdzik W. Badania naukowe z zakresu epidemiologii – osiągnięcia wczoraj i dziś, perspektywy na jutro. *Mikrobiol Med* 2000; 2: 3-6.
13. Grzesiowski P. Wakcynologia. *Medycyna Praktyczna – Pediatria* 2001; 2: 1-9.
14. Vaccines and Biologicals. Annual Report 1998. Genewa: WHO/V&B/99.01; 1999
15. GAVI Immunization Focus, Nov. 2000.
16. Juszczyk J, Samet A. Zakażenia szpitalne (Glosa do problemu krajowego). *Przegl. Epidemiol* 2000; 54: 241-5.
17. Gałązka A, Kuszewski K, Wysokińska T. Szczepionka przeciw błonicy. W: Magdzik W. *Szczepionki i immunoglobuliny*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1999: 27-9.
18. Kerr JR, Matthews RC. *Bordetella pertussis* infection: pathogenesis, diagnosis, management and role of protective immunity. *Eur J Microb Infect Dis* 2000; 19: 77-88.
19. Taranger J, Trollfors B, Lagergard T, i in. Correlation between pertussis toxin IgG antibodies in postvaccination sera and subsequent protection against pertussis. *J Infect Dis* 2000; 181: 1010-3.
20. Fordymacka A. Odporność przeciw błonicy i tężcowi w różnych grupach wieku po 40 latach stosowania masowego uodpornienia sztucznego. *Przegl Epidemiol* 2000; 54: 333-41.
22. Walory J, Grzesiowski P, Hryniewicz W. The prevalence of diphtheria immunity in healthy population in Poland. *Epidemiol Infect* 2001; 126: 225-30.
23. Gałązka AM, Robertson S. Immunization against diphtheria with special emphasis on immunization of adults. *Vaccine* 1996; 14: 845-57.
24. Aggerbeck H, Wantzin J, Heron I. Booster vaccination against diphtheria and tetanus in man. Comparison of three different vaccine formulations-III. *Vaccine* 1996; 14: 1265-72.
25. Zakrzewska A. Ocena poziomu przeciwciał błoniczych i tężcowych u dawców krwi. *Przegl Epidemiol* 1997; 51: 1-2.
26. Nicolay U, Girgsdies OE, Banzhoff A, i in. Diphtheria booster vaccination: one or two injections? *Vaccine* 1999; 17: 2223-8.
27. Chodorowska M, Kuklińska D. Krztusiec u młodzieży i osób dorosłych. *Przegl Epidemiol* 2001; 55:189-95.
28. Ślusarczyk J, Wysokińska T, Fordymacka A, i in. Stan uodpornienia dzieci w wieku 6-8 lat przeciw krztuścowi, tężcowi i błonicy. *Przegl Epidemiol* 2000; 54 (supl. 2): 101.
29. Zieliński A. Krztusiec w 1998 roku. *Przegl Epidemiol* 2000; 54: 45-50.
30. Zieliński A. Krztusiec w 1999 roku. *Przegl Epidemiol* 2001; 55: 31-5.
31. Zieliński A, Borys D. Problem nawrotu zachorowań na krztusiec. *Przegl Pediatr* 2001; 31: 273-7.
32. Chodorowska M, Kuklińska D. Restrykcyjna analiza pałeczek *Bordetella pertussis* wyizolowanych od chorych na krztusiec w 1968 roku i w latach 1995-98 oraz szczepów *B. pertussis* stosowanych do krajowej szczepionki przeciwkrztuścowej. *Med Dośw Mikrobiol* 2000; 52: 111-7.
33. Gzyl A, Augustynowicz E, Ślusarczyk J. Polimorfizm genów peraktyny i toksyny krztuścowej *Bordetella pertussis*. *Przegl Epidemiol* 2000; 54 (supl. 3): 74-6.
34. Gzyl A, Augustynowicz E, van Loo I, i in. Temporal nucleotide changes in pertactin and pertussis toxin genes in *Bordetella pertussis* strains isolated from clinical cases in Poland. *Vaccine* 2002; 20: 299-303.
35. Fine PEM, Clarkson JA. The recurrence of whooping cough: possible implications for assessment of vaccine efficacy. *Lancet* 1982; 1: 107-11.
36. Hoppe JE. Update on epidemiology, diagnosis and treatment of pertussis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 189-93.

37. Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 years community study. *BMJ* 1988; 296: 612-4.
38. Mahon BP, Brady MT, Mills KH. Protection against *Bordetella pertussis* in mice in the absence of detectable circulating antibody: implications for long-term immunity in children. *J Infect Dis* 2000; 181: 2087-91.
39. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Fact Book, Hepatitis B; 2000.
40. MMWR Recommendations and Reports. Hepatitis B virus: A comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). 1991; 40 (RR-13): 1-19.
41. WHO/V&B/. Hepatitis B immunization. 2001; 01.28: 1-4.
42. WHO. The history of vaccination. February 2001.
43. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Consensus statement. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity. *Lancet* 2000; 355: 561-5.
44. WHO, Hepatitis B fact sheet. October 2000.
45. Magdzik W, Nowosławski A, Wysokińska T. Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B). W: Magdzik W. Szczepionki i immunoglobuliny. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 1999: 68-74.
46. Kruszewski K, Świdorska H. Wirusowe zapalenie wątroby typu B w 1999 roku. *Przegl Epidemiol* 2001; 55: 119-23.
47. Wilson JN, Nokes DJ. Do we need 3 doses of hepatitis B vaccine? *Vaccine* 1999; 17: 2667-73.
48. Wistrom J, Ahlm C, Lundberg S, i in. Booster vaccination with recombinant hepatitis B vaccine four years after priming with one single dose. *Vaccine* 1999; 17: 2162-5.

adres autora: mgr A. Mikołajczyk-Cichońska, WSiS BIOMED S.A., Dział Maretingu i Informacji Naukowej, ul. Sosnowa 8, 30-244 Kraków

Małgorzata Sadkowska-Todys

SZCZEPIENIA PRZECIW WŚCIEKLIŹNIE W POLSCE

Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny, Warszawa
Kierownik: prof. dr hab. W. Magdzik

W pracy przedstawiono informacje dotyczące wykonawstwa szczepień profilaktycznych i poekspozycyjnych ludzi przeciw wścieklicznie w Polsce, po wprowadzeniu bezpiecznych wysokoimmunogennych szczepionek przygotowywanych na hodowlach komórkowych.

Wstęp

Do ochrony ludzi przed zakażeniem wirusem wścieklicziny stosuje się:

- szczepionkę przeciw wścieklicznie, podanie której powoduje powstanie odpowiedzi czynnej poprzez między innymi wytworzenie przeciwciał neutralizujących. Produkcja tych przeciwciał rozpoczyna się pomiędzy 7 a 10 dniem od momentu podania szczepionki i zazwyczaj trwa dwa lub więcej lat.
- immunoglobulinę odpornościową przeciw wścieklicznie, która daje szybką, bierną ochronę trwającą przez bardzo krótki czas (okres półtrwania immunoglobuliny wynosi około 21 dni).

Szczepionka przeciw wścieklicznie może być podawana profilaktycznie, gdy szczepieniu poddawane są osoby, które mogą być narażone na zakażenie wirusem wścieklicziny lub jako swoiste leczenie po narażeniu w celu nie dopuszczenia do rozwoju

choroby. Surowica natomiast powinna być podawana tylko osobom, które nie były wcześniej szczepione (1,2,3).

Celem tej pracy jest przedstawienie wykonawstwa szczepień przeciw wściekliznie ludzi w Polsce.

W pracy wykorzystano dane epizootyczne, udostępnione przez Główny Inspektorat Weterynarii, oraz informacje zawarte w ankietach osób szczepionych w okresie 1986-2000; ankiety nadeszły WSSE z terenu całego kraju.

W Polsce w roku 1984 wprowadzono szczepienie przeciw wściekliznie bezpieczną, wysokoimmunogenną szczepionką przygotowywaną na hodowlach komórkowych, którą rutynowo stosowano od roku 1986. Początkowo sprowadzano szczepionkę produkowaną na komórkach diploidalnych, a od 1990 roku używana jest dla ludzi szczepionka importowana z Francji, produkowana przez firmę Pasteur - Merieux - Connaught na linii komórkowej Vero (Imovax Rabies Vero). Szczepionka ta stosowana jest wg schematu zalecanego przez Komitet Ekspertów d.s. wścieklizny Światowej Organizacji Zdrowia (Ś.O.Z.). Wraz ze szczepionką Vero stosowana była do roku 2001 końska surowica odpornościowa, a obecnie używana jest immunoglobulina ludzka, również produkcji francuskiej (1,4,5).

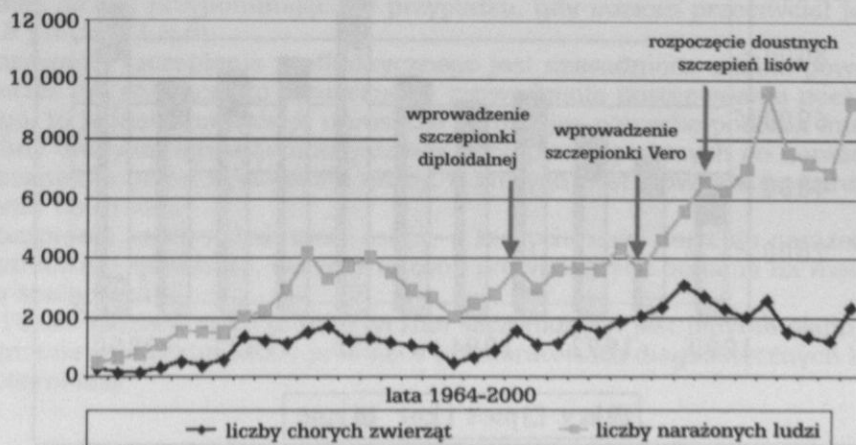
Szczepienia po narażeniu

Poekspozycyjnie szczepionka przygotowana na komórkach Vero, podawana jest i.m. zgodnie z zaleceniami producenta, według schematu 0, 3, 7, 14, 28 dni w objętości 0,5 ml, w dawce conajmniej 2,5 j.m. Osoby uprzednio szczepione powinny dostać dwie dawki szczepionki w dniu 0 i 3. W przypadku głębokiego pokąsania albo zadrapania, lub zanieczyszczenie błon śluzowych śliną zwierzęcia, czyli ekspozycji zakwalifikowanych przez Ś.O.Z. do III kategorii narażenia, oprócz szczepionki powinna zostać podana surowica odpornościowa w dawce 20 j.m/kg wagi ciała. Jeżeli immunoglobulina jest niedostępna w dniu rozpoczęcia szczepień, można ją podać do 7 dnia od podania pierwszej dawki szczepionki (1,6).

Od momentu wprowadzenia do powszechnego użytku bezpiecznych szczepionek produkowanych na hodowlach komórkowych, liczba osób szczepionych zaczęła wzrastać pomimo spadku przypadków wścieklizny wśród zwierząt. O ile przed wprowadzeniem tych szczepionek liczba osób szczepionych na ogół nie przekraczała dwukrotnie liczby chorych zwierząt, to w latach 90 była ona już trzykrotnie wyższa (ryc.1) (7,8,9).

Rycina 1.

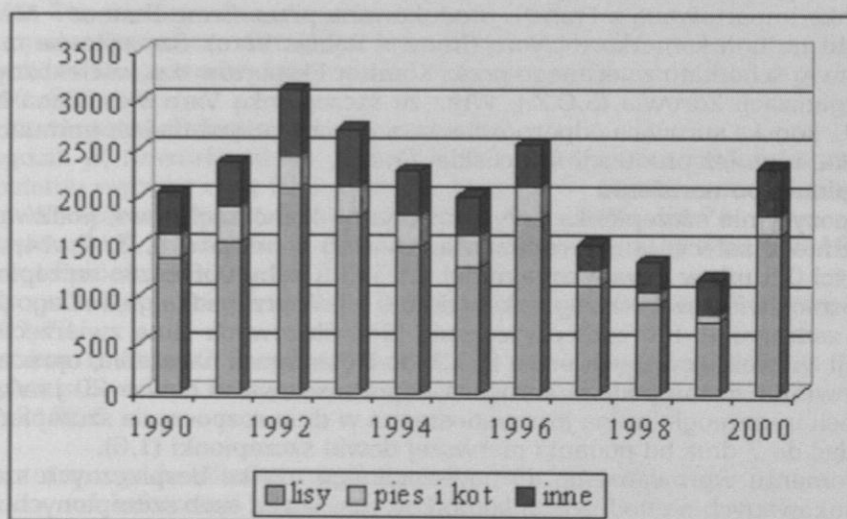
Szczepienia ludzi przeciw wściekliznie a wścieklizna zwierząt w Polsce



W Polsce głównym rezerwuarem i źródłem zakażenia wirusem wścieklizny jest lis rudy. Zachorowania w tej grupie zwierząt stanowią około 67% wszystkich rejestrowanych przypadków wścieklizny zwierząt. Wścieklizna psów i kotów stanowi około 12% zachorowań na tą chorobę. Natomiast ludzie szczepieni są w około 73% z powodu narażenia przez psy i koty i tylko w średnio 9% z powodu narażenia przez lisy. Problem ten ilustrują ryciny 1 i 2.

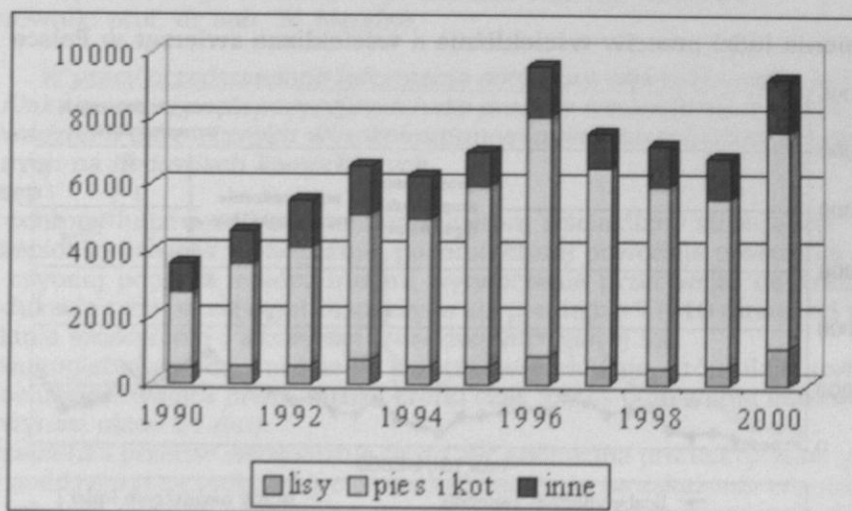
Rycina 2.

Wścieklizna zwierząt w Polsce



Rycina 3.

Zwierzęta kształtujące wskazania do szczepień ludzi przeciwko wściekliznie w Polsce



Skuteczność szczepionki i postępowania poekspozycyjnego powinna być oceniana w grupie osób z głębokimi obrażeniami zadanyymi przez zwierzęta wściekle lub podejrzone o wściekliznę. W Polsce w latach 1986-2000 zaszczepiono łącznie 89014 osób w tym:

- 580 (0,7%) osób było zranionych głęboko przez zwierzęta wściekle; z czego 69 osób (12%) otrzymało surowicę odpornościową
- 4814 (5,4%) osób było zranionych głęboko przez zwierzęta podejrzone o wściekliznę; z czego 117 osób (2,4%) otrzymało surowicę odpornościową

W dalszym ciągu w naszym kraju największym uchybieniem w postępowaniu po narażeniu jest nie podawanie surowicy osobom, które odniosły obrażenia zakwalifikowane do kategorii III. Sytuacja ta ulega jednak powoli ciągłej poprawie np. w roku 2000 w grupie osób zranionych głęboko przez zwierzęta wściekle surowicę otrzymało 23% osób szczepionych. Od czasu wprowadzenia szczepionek przygotowywanych na hodowlach komórkowych, w Polsce nie rejestrowano przypadków nieskutecznego szczepienia. Brak przypadków nieskutecznego szczepienia zawdzięczamy raczej małej ilości ciężkich obrażeń (kat. III) zadawanych przez zwierzęta chore lub podejrzone o zachorowanie na wściekliznę niż właściwemu postępowaniu poekspozycyjnemu (3,8,9,10).

Szczepienia profilaktyczne

Profilaktycznie szczepionka przygotowana na komórkach Vero, podawana jest i.m. zgodnie z zaleceniami producenta, według schematu 0, 7, 21 lub 28 dni w objętości 0,5 ml, w dawce conajmniej 2,5 j.m. Dawkę przypominającą należy podawać co trzy lata (1,2,6).

Według Ś.O.Z. profilaktycznie powinny być szczepione osoby należące do grup wysokiego ryzyka. W przypadku wścieklizny grupami narażonymi na zakażenie wirusem wścieklizny są: osoby pracujące w laboratoriach badawczych lub diagnozujących wściekliznę (grupa najbardziej narażona), ponadto lekarze weterynarii, osoby zajmujące się odłowem zwierząt, leśnicy i pracownicy leśni. Szczepienie profilaktyczne może być również zaproponowane osobom udającym się na tereny gdzie wścieklizna psów występuje enzootycznie i dostęp do służb medycznych może być utrudniony (1,2,6).

Zgodnie z zaleceniami Ś.O.Z. powinien być także monitorowany stan uodpornienia osób z grup ryzyka. I tak osoby pracujące w laboratoriach badawczych, diagnostycznych lub produkujących szczepionki powinny mieć co 6 miesięcy określany poziom przeciwciał neutralizujących wirus wścieklizny i w przypadku gdy jest on niższy niż 0,5 j.m./ml powinny otrzymać dawkę przypominającą szczepionki. Pozostałe osoby szczepione profilaktycznie powinny być badane raz w roku i również otrzymać dawkę przypominającą w przypadku, gdy poziom przeciwciał jest niższy niż 0,5 j.m./ml (1,2,6).

Stosowanie szczepienia profilaktycznego jest uzasadnione z kilku powodów:

- chociaż nie wyklucza to konieczności prowadzenia postępowania poekspozycyjnego, to jednak znacznie je upraszcza eliminując potrzebę podania immunoglobuliny oraz zmniejszając liczbę dawek szczepionki podanych po narażeniu
- zabezpiecza przed zakażeniem osoby, u których postępowanie po narażeniu zostanie opóźnione
- zabezpiecza przed zakażeniem osoby, u których może dojść do narażenia w nie dostrzeżony sposób np. dotyczy to osób prowadzących badania na nietoperzach lub speleologów.

W Polsce każdego roku profilaktycznie szczepionych jest jedynie około 15 osób. Są to przede wszystkim osoby pracujące w laboratoriach diagnostycznych ZHW oraz chiropterologów.

SUMMARY

The data on anti-rabies vaccination in Poland in the last fifteen years are presented. In general, 89019 people were vaccinated against rabies in Poland in the years 1986-2000, among them 580 after deep bite by rabid animal and 4814 after deep bite by an animal suspected of having rabies (III category of risk according to WHO). Among the patients with the III category exposition only a fraction were administered anti-rabies serum (12% of patients with deep bite by rabid animal), but this practice was becoming more frequent in recent years. 73% of patients were given vaccine after contact with domestic animals (dogs or cats), 9% after contact with wild foxes, which are the main reservoir of rabies in Poland. No cases of ineffective vaccination were observed. The preventive vaccination was sporadic and limited to persons with high professional risk of infection.

Piśmiennictwo:

1. WHO Expert Committee on Rabies, Eight Report, WHO, Geneva, 1992.
2. Plotkin SA, Rupprecht CE, Koprowski H. Rabies Vaccine. W: Plotkin SA, Orenstain WA, red. Vaccines. Wyd. 3. W.B. Saunders company; 1999: 743-65.
3. Seroka D. Uodpornienie bierno-czynne jako metoda zapobiegania wścieklicznie. Przegl Epidemiol. 2000; Supl. 3:107-10.
4. Seroka D, Wysokińska T. Szczepionka przeciw wścieklicznie. W: Magdzik W, red. Szczepionki i Immunoglobuliny. Warszawa, PZWL; 1999: 117.
5. Seroka D, Wysokińska T. Immunoglobulina przeciw wścieklicznie. W: Magdzik W, red. Szczepionki i Immunoglobuliny. Warszawa, PZWL; 1999: 204.
6. WHO Recommendations on Rabies Post-Exposure Treatment and the Correct Technique of Intradermal Immunization against Rabies, WHO, Geneva, 1997.
7. Seroka D. Wściekliczna. W: Kostrzewski J, Magdzik W, Naruszewicz-Lesiuk D, red. Choroby zakaźne i ich zwalczanie na ziemiach polskich w XX wieku. Wyd. 1. Warszawa, PZWL; 2001: 408-12.
8. Seroka D, Łabuńska E. Wściekliczna w 1999 roku. Przegl Epidemiol. 2001; 55: 1-2.
9. Sadkowska-Todys M., Czerwiński M., Łabuńska E. Wściekliczna w Polsce w 2000 roku. Przegl Epidemiol 2002; 56 (w druku).
10. Seroka D. Wykonawstwo szczepień ludzi przeciw wścieklicznie w Polsce w latach 1990-1999. Przegl. Epidepidemiol. 2001; Supl. 2: 89-94.

adres autora: dr med. M. Sadkowska-Todys, Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny, ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa

Józef Knap, Stanisław Ryba

DEKADA SZCZEPIEŃ PRZECIW KLESZCZOWEMU ZAPALENIU MÓZGU W STRAŻY GRANICZNEJ (1993-2002)

Komenda Główna Straży Granicznej – Warszawa

Przedstawiono wyniki, rozpoczętej w roku 1993 i kontynuowanej, akcji szczepień przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu, funkcjonariuszy polskiej Straży Granicznej. Podsumowano doświadczenia wynikające z dekady szczepień i immunizacji (do końca 2001 roku) 6 846 osób.

Służby mundurowe (zwłaszcza zaś Straż Graniczna) należą do grupy wysokiego narażenia zawodowego kleszczowego zapalenia mózgu (KZM). W roku 1992 rozpoczęliśmy przeto, po raz pierwszy w kraju, akcję szczepień przeciw KZM funkcjonariuszy i żołnierzy MSWiA na szeroką skalę. Trwa ona nadal. Jej pierwszy etap podsumowaliśmy w roku 1999 (1). Straż Graniczna (SG) jest formacją uodpornianą na największą skalę, co przedstawiamy poniżej.

Materiały i metody

Z uwagi na wysokie koszty szczepionek i limitowane środki finansowe do szczepień przeciwko KZM kwalifikowano funkcjonariuszy i pracowników cywilnych SG, należących do grup o szczególnym narażeniu, np. pełniących służbę w strażnicach granicznych, granicznych punktach kontrolnych (przejścia graniczne), antyterrorystów, pirotechników, przewodników psów służbowych, służbę zdrowia etc. Szczepiono funkcjonariuszy na wszystkich granicach Polski, zwracając szczególną uwagę na znane regiony endemii i hiperendemii KZM.

Do uodpornienia użyto szczepionki dwóch producentów:

- 1) „FSME-IMMUN Inject” firmy IMMUNO A.G. (obecnie Baxter), Wiedeń;
- 2) „ENCEPUR” firmy Chiron/Behring Vaccine, Marburg.

Obie szczepionki zawierają inaktywowany materiał antygenowy ze szczepów wirusów KZM, występujących w Europie Środkowej, z wodorotlenkiem glinu jako adiuwantem. Preparaty produkowane są w jednorazowych strzykawkach á 0,5 ml, co bardzo ułatwia masowe szczepienia. Dawkowanie przyjęto według zaleceń producentów; z reguły nie korzystano z tzw. przyspieszonego cyklu szczepienia podstawowego, która to możliwość jest niewątpliwą zaletą szczepionki Encepur.

W pracy tej analizowano jedynie osoby, które przyjęły trzykrotne szczepienie podstawowe (kryterium tego nie spełniają niektóre osoby szczepione w 2001 roku, trzecią dawkę otrzymują one w roku 2002). Pod uwagę wzięto także tylko osoby uodporniane w ramach zorganizowanych szczepień na koszt MSWiA. Znaczna liczba osób, zwłaszcza rodziny, szczepiły się bowiem po wykupieniu szczepionki na koszt własny.

Wyniki

Zorganizowaną akcję szczepień w MSWiA rozpoczęto w roku 1992, zaś w roku 1993 objęła ona funkcjonariuszy SG (1). Akcję uodpornienia przeciwko KZM w SG w latach 1993-2001 podsumowuje tabela I.

Tabela I
Szczepienia przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu (KZM) funkcjonariuszy
Straży Granicznej w latach 1993-2001.

1993 – 50 funkcjonariuszy (Podlaski Oddział SG)					
1994 – łącznie 1035 funkcjonariuszy:					
1)	200 (Pomorski Oddział SG)				
2)	220 (Morski Oddział SG)			Dawki I i II	
3)	350 (Podlaski Oddział SG)				
4)	222 (Warmińsko-Mazurski Oddział SG)				
5)	43 (Śląski Oddział SG – Opolszczyzna)				
1995 – kontynuacja u ww. szczeni w cyklu podstawowym i przypominającym					
1996 – funkcjonariusze – przewodnicy psów tropiących i patrolowo-obronnych					
Oddział	1997	1998*	1999	2000	2001
KG+GPK	(-)	(-)	19	3	(-)
Okęcie Śląski	11	(-)	292	(-)	(-)
Łużycki	(-)	(-)	402	396	327
Karpacki	(-)	(-)	84	279	(-)
Sudecki	(-)	(-)	82	42	5
COSSG Koszalin	(-)	(-)	1	(-)	(-)
Warm.-Maz.	23	(-)	502	262	3
Lubuski	15	(-)	267	166	13
Podlaski	(-)	(-)	887	433	12
Bieszczadzki	(-)	(-)	94	(-)	10
Nadbużański	(-)	(-)	123	196	113
Pomorski	(-)	(-)	413	92	1
Morski	(-)	(-)	68	72	42
Razem	49	0	3234	2002	526
Łącznie 1993-2001					6846

*) doszczepienie w cyklu przypominającym

Szczepionki obu firm okazały się dobrze tolerowane i bezpieczne. Wdrożono nadzór nad ewentualnymi niepożądanymi odczynami poszczepiennymi AEFI (Adverse Events Following Immunisation) wg ustaleń Grupy Roboczej Unii Europejskiej z r. 1992 (2). Odnotowano tylko jeden przypadek łagodnego AEFI – przemijający ból głowy u zaszczepionej pielęgniarki. Wobec potwierdzonej, w zgodnych wynikach badań, zarówno austriackich (3), jak polskich (4) i niemieckich (5,6), wysokiej serokonwersji, powodującej u ponad 90% szczepionych pełnym cyklem, powstanie ochronnego poziomu przeciwciał, - nie widzieliśmy potrzeby oceny serologicznej skuteczności szczepień. Wśród szczepionych obydwojma preparatami nikt nie zachorował na KZM, podczas gdy wśród nie szczepionych zachorowało 2 funkcjonariuszy Podlaskiego Oddziału SG (po 1 w 1997 i 1998).

W latach 1993-2001 zaszczepiono łącznie 6846 funkcjonariuszy i pracowników cywilnych SG. W r. 2002 kontynuowane są zarówno szczepienia w cyklu podstawowym nowowcielonych funkcjonariuszy SG, jak i dawki przypominające, podawane w 3 do 5 lat od 1 dawki, zgodnie z zaleceniami obu producentów. W ten sposób, w 10 roku szczepień przeciwko KZM w SG, przekroczyliśmy (do końca I kwartału 2002) liczbę 7000 osób uodpornionych na KZM.

Ponadto, w latach 1993 i 1996, u 2 policjantów, pogryzionych przez kleszcze w lasach województwa olsztyńskiego w trakcie wspólnych działań z SG, wdrożono

profilaktykę poekspozycyjną, podając ludzką immunoglobulinę przeciwko KZM, „FSME-Bulin” firmy Immuno. Funkcjonariusze nie zachorowali.

Dyskusja

Kleszczowe zapalenie mózgu KZM (*encephalitis ixodica*) jest neuroinfekcją wywołaną przez RNA-wirusy z rodzaju *Flaviviridae* i przenoszoną przez kleszcze. Występuje na terenach niemal całej Europy, zwłaszcza środkowo-wschodniej – za wyjątkiem Hiszpanii, Portugalii i krajów Beneluksu. Tereny dawnego ZSRR z Syberią i Dalekim Wschodem, aż do wybrzeży Pacyfiku nie są wolne od tej choroby (3,5,7,8,9,10,11,12). KZM nie występuje na Wyspach Brytyjskich. Zapalenie mózgu u zwierząt i ludzi o ciężkim przebiegu, nierzadko śmiertelne, wywołuje tam blisko spokrewniony wirus *Louping ill*. Szczepionka Encepur firmy Chiron/Behring Vaccines (5) okazała swą skuteczność w zapobieganiu zakażeniu wirusem *Louping ill* u myszy. Obszar endemii pokrywa się z zasięgiem występowania kleszczy Ixodidae (7). Największą liczbę przypadków od lat rejestruje się na hiperendemicznych terenach środkowo-wschodnio-południowej i północnej Europy (Austria, Niemcy, Szwajcaria, Czechy, Słowacja, Słowenia, Chorwacja, Polska, Białoruś, Litwa i Skandynawia). W krajach tych wielokrotnie stwierdzono przypadki zachorowań na KZM wśród wojska, policji, funkcjonariuszy formacji granicznych i straży pożarnej, służb leśnych (1,4,7,12,13,14). Od kilku dziesiątków lat (pierwsze próby w roku 1939) stosowano na szeroką skalę m.in. w wojsku, różne rodzaje szczepionek na terenie dawnego Związku Radzieckiego (7). Do masowych szczepień posłużyła inaktywowana szczepionka opracowana w latach 60-tych przez Czumakowa i jej modyfikacje (7). Jedną z tych szczepionek była stosowana na ograniczoną, tyczącą wybranych garnizonów skalę, w Wojsku Polskim.

Problem KZM był jednak przedmiotem zainteresowania wojskowej służby zdrowia, a prace wirusologiczne, epidemiologiczne i arachnologiczne jej wybitnych przedstawicieli, jak Wróblewskiej-Mularczykowej, Żółtowskiej, Galli, przyczyniły się do poznania choroby w kraju. KZM występuje endemicznie na wielu obszarach Polski (4,8,9). W roku 1993 wystąpiła epidemia KZM z 30-krotnym wzrostem zachorowań (249 przypadków z 21 województw) (8). Fala zachorowań nie opadła, osiągając szczyt w roku 1995 – 267 zachorowań. Do terenów hiperendemii należą od lat tereny Warmii i Mazur, Suwalszczyzna, Podlasie; tereny endemii z utrzymującą się w kleszczach transmisją wirusa, to pobraże gdańskie z pasem nadbrzeżnym, Pomorze Zachodnie, oraz tereny wieloletniej endemii na Opolszczyźnie, w ostatnim czasie jakby mniej aktywne. „Nowymi” terenami zachorowań są: ostrołęckie, ciechanowskie i ich pogranicze. Łącznie w latach 1970-1993 zgłoszono w Polsce 8245 przypadków KZM. Przedstawione skrótowo dane o rozmieszczeniu zachorowań na KZM w Polsce były przesłanką do wyboru kolejności szczepień i ich intensyfikacji wśród funkcjonariuszy SG. Pamiętać jednak należy, że SG działa na terenie całego kraju, nie zaś jedynie w pasie nadgranicznym i uodpornieniem należało objąć docelowo wszystkich funkcjonariuszy na terenie Polski, którzy mają – z uwagi na charakter służby – ścisły kontakt ze środowiskiem przyrodniczym.

Stosowane przez nas szczepionki: 1) „FSME Inject” została wprowadzona do masowych szczepień w Austrii w roku 1981 (3), 2) „Encepur” – zarejestrowano w Niemczech w roku 1991 i zaczęto stosować na szeroką skalę (5,6). Oszacowano, że w Austrii, w roku 1979 liczącej 7,5 mln mieszkańców, na terenach endemii KZM żyło 5 mln ludzi. Szczepiąc około 300 tysięcy ludzi rocznie, do roku 1990 uodporniono 65 % populacji i 4,4 mln z 5 mln narażonych, przy wskaźniku protekcji wynoszącym co najmniej 93,4% szczepionych. Uzyskano spadek liczby przypadków KZM z 612 w roku 1982, do 89 w roku 1990 (1,3).

W Niemczech endemia KZM występuje głównie w środkowej i południowej części kraju (10,11), stanowiąc poważny problem epidemiologiczny. W latach 1991-2000 zachorowało co najmniej 1500 osób. W 1997 zarejestrowano 350 przypad-

ków. W jednym tylko kraju związkowym Niemiec: Badenii-Wirtembergii choruje rocznie średnio 100-150 osób. Szczyt zachorowań wystąpił w tym kraju w roku 1994 – 239 przypadków (11). W tymże roku w Bawarii zachorowało 50 osób. Encepur zastosowano w Niemczech na szeroką skalę po szerokich, wieloosrodkowych badaniach wstępnych obejmujących 6677 zaszczepionych (Mat. Sympozjum „Tickborne encephalitis in Europe”, Siena 30.IX-2.X.2001). Rozwój szczepionki (obecnie postaci „Encepur adults”) poszedł w kierunku maksymalnej immunogenności, przy zachowaniu stałej, możliwie małej ilości, antygenu wirusa K-23 (= 1,5 µg), oraz zmniejszenia do maksimum czynników alergizujących (eliminacja w roku 1998 stabilizatora – poliżeliny).

W Polsce Bobrowska i Prokopowicz (4) w latach 1993-94 zaszczepiły w regionie białostockim 2200 osób. Ochronny poziom swoistych przeciwciał w klasie IgG, badany na wybranej grupie 21 osób, uzyskano u 92,3% w 27 miesięcy po pierwszym szczepieniu. Oba ośrodki białostockie mają wielkie zasługi we wprowadzeniu na dużą skalę szczepień przeciw KZM w Polsce (4,9). W latach 1992-96 Knap i wsp. (1) uodpornili przeciw KZM 2289 funkcjonariuszy, żołnierzy i pracowników MSWiA.

KZM jest na terenach endemicznych ważnym problemem dla wojska, policji i innych służb mundurowych. W Austrii, obowiązkowym szczepieniem objęto wojsko, policję, straż graniczną i pożarną, służby leśne. Swoista profilaktyka KZM jest też ważnym zadaniem, które uznano za istotny problem zarówno dla amerykańskich wojsk stacjonujących w ramach NATO w Europie (13), jak i dla turystów z półkuli zachodniej (15). Brak zachorowań na KZM u wszystkich szczepionych funkcjonariuszy SG i wystąpienie 2 przypadków u nie szczepionych jest kolejnym argumentem za kontynuowaniem i rozszerzaniem akcji szczepień w służbach mundurowych. Zapadalność na KZM funkcjonariuszy MSWiA jest niska i tyczy wyłącznie nie szczepionych, co przedstawiliśmy uprzednio (1). Od roku 1994 obserwowaliśmy u 1 funkcjonariusza policji ukąszonego przez kleszcza w okolicach Supraśla dwuletni przebieg KZM (14). W świetle dalszych obserwacji możemy potwierdzić, że jest to w pełni udokumentowany przypadek przewlekłego KZM. Zakład Wirusologii PZH ze względów technicznych nie podjął się próby izolacji wirusa z płynu mózgowordzeniowego w tym przypadku. Przewlekłe KZM występuje najczęściej na terenach Europy Wschodniej i Syberii (obszar byłego ZSRR), co wiąże się z występowaniem tzw. wschodniego wariantu wirusa (16). Według zgodnych poglądów (7,16) szczepienia zapobiegają rozwojowi także tej postaci KZM.

Wnioski

1. Immunizacja przeciw KZM funkcjonariuszy SG (a także innych służb mundurowych MSWiA) okazała się w świetle sytuacji epidemiologicznej tej choroby w kraju (endemii z okresowymi epidemiami) oraz na podstawie 10-letnich doświadczeń własnych (szczepienia ponad 7000 funkcjonariuszy SG) – niezbędną i konieczną.
2. Zastosowane szczepionki są bezpieczne i wysoce immunogenne, nie zachorował nikt z uodpornionych mimo trwałego narażenia.
3. Akcje szczepień prowadzona jest nadal, wymaga przestrzegania terminów szczepień przypominających, a także poszerzenia o wszystkie grupy narażenia.
4. Bierna profilaktyka poekspozycyjna KZM u osób nie szczepionych, ludzką immunoglobuliną swoistą, jest skuteczna i wydaje się niezbędną w przypadkach ukąszenia przez kleszcze na terenach endemii.

Piśmiennictwo:

1. Knap J, Ryba S, Stafański J, i in. Szczepienia przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu funkcjonariuszy i żołnierzy Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji (Doniesienie wstępne). *Lek Wojsk.* 1999; 75 (5-6): 269-74.
2. Magdzik W. Surveillance niepożądanych odczynów poszczepiennych. *Przegl. Epidemiol.* 1992; 46: 27-30.

3. Tick-borne encephalitis (TBE) and its immunoprophylaxis. IMMUNO A.G. Vienna; 1991.
4. Prokopowicz D., red. Choroby przenoszone przez kleszcze. Warszawa: Wyd. Fundacji Büchnera; 1986.
5. Klockmann U, Krivanec K, Stephenson JR, i in. Protection against European isolates of tick-borne encephalitis virus after vaccination with a new tick-borne encephalitis vaccine. *Vaccine* 1992; 9: 210-2.
6. Harbacz I, Bock H, Jüngst Ch, i in. A randomized phase II study of a new tick-borne encephalitis vaccine using different doses and two immunization regimens. *Vaccine* 1992; 10 (3): 145-50.
7. Smorodincew A, Dubow AW. Kleszczowej encefalit i jego wakuinoprofilaktika. Leningrad: Medicina; 1986.
8. Żabicka J. Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenia mózgu w 1993 roku. *Przegl. Epidemiol* 1995; 49: 111-6.
9. Hermanowska-Szpakowicz T., red. Kleszczowe zapalenie mózgu. Białystok. Oficyna Wydawnicza AMB; 1996.
10. Rognedorf M. Epidemiology of tick-borne encephalitis in Germany. *Infection* 1996; 224: 465-6.
11. Kimming P, Oehme R. Epidemiology of TBE in Baden-Württemberg. W: Tick-borne encephalitis in Europe – a new generation of vaccines. Siena conference Sept.30-Oct.2, 2001; Abstracts and studies, 16.
12. Zoulok G., Roggendorf M. Die Frühsommermeningoencephalitis – epidemiologie und immunoprophylaxe. *Wehrmedizin Wehrpharmazie* 1985; 3: 57-60.
13. McNeil JG, Lednar WM, Stansfield SK, i in. Central Europe tick-borne encephalitis: assesment of risk for persons in the Armed Services and vaccinationers. *J Infect Dis.* 1985; 152: 650-1.
14. Knap J, Moskwa J, Wapowska G. Przypadek przewlekłego kleszczowego zapalenia mózgu? W: Konferencja Naukowa „Neuroinfekcje”; 14.06.1996, Białystok. Streszczenia 62-3.
15. Mathieu ME, Wilso BE. Ticks (including tick paralysis) w: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, red. Mandell, Douglas and Bennet's. Principles and Practice of Infectious Diseases. Wyd 5 Philadelphia; Chrchill Livingstone; 2000: 2990-3.
16. Pogodina WW, Frołowa MP, Jerman BA. Chroniczeskoj kleszczowej encefalit. Nowosibirsk; hdat 'nauka" Sibirskoje Otdielenie; 1986.

J. Knap, S. Ryba

ACTIVE IMMUNIZATION AGAINST TICK-BORNE ENCEPHALITIS (TBE) AMONG THE BORDER GUARD OFFICERS. A DECADE (1993-2002).

SUMMARY

Our experiences concerning of the vaccination program, started in 1993 and still continued, against tick-borne encephalitis in servicemen of Polish Border Guard are presented. In 1993-FSME IMMUN inject vaccine against TBE has been applied:

50 Border Guard servicemen from Białystok region were vaccinated.

In 1994 another group of 1035 officers from 5 Border Guard Squadrons in endemic regions was vaccinated.

From 1996 also was vaccinate Border Guard servicemen working with tracing dog.

During the period 1993-2001 years 6846 persons were vaccinated. Only one case of mild Adverse Events Following Immunisation (AEFI) was noted (transient headache). Two TBE vaccines were used: „FSME IMMUN” Baxter and „Encepur” Chiron/Behring vaccines.

There have been recognized any case of TBE among the vaccinating Border Guard Officers. Nevertheless (in a contemporary epidemiological situation of TBE

in Poland) almost all the Border Guard servicemen are endangered with the o/m infection. In this condition active immunization program is in progress.

adres autora: prof. dr hab. J. Knap, Komenda Główna Straży Granicznej, ul. Al. Niepodległości 100, 00-906 Warszawa

Sławomir A. Pancewicz, Teresa Hermanowska-Szpakowicz

OCENA STĘŻENIA PRZECIWCIAŁ PRZECIWI WIRUSOWI KLESZCZOWEGO ZAPALENIA MÓZGU (KZM) PO PRZEPROWADZONYM UODPORNILIENIU SZCZEPIONKĄ FSME IMMUN INJECT.

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

Badaniami objęto 106 leśników w wieku $\bar{x} = 41,5$ lat u których oznaczano miano przeciwciał IgG przeciw kzm przed i po podaniu przypominającej dawki szczepionki FSME-IMMUN Inject po 3 latach od ostatniego szczepienia. Stwierdzono, że po podaniu dawki przypominającej, miana przeciwciał ulegają istotnemu podwyższeniu do wartości zapobiegających zachorowaniu. Dane sugerują ochronny wpływ szczepień na częstość występowania kzm w grupach zwiększonego ryzyka.

Wstęp

Kleszczowe zapalenie mózgu powodują dwa podtypy wirusów należących do rodziny *Flaviviridae*, rodzaju *Flavivirus*. Podtyp zachodni przenoszony przez kleszcze *Ixodes ricinus* i *I. persulcatus* wywołuje kleszczowe zapalenie mózgu, wczesnoletnie zapalenie mózgu lub centralno-europejskie zapalenie mózgu występujące w północnej, środkowej i zachodniej Europie, a podtyp wschodni przenoszony przez *Ixodes persulcatus* rosyjskie wiosenno-letnie zapalenie mózgu występujące w europejskiej i azjatyckiej części Rosji. (1,2)

Okres inkubacji europejskiego zapalenia mózgu wynosi od 7 do 30 dni, zakażenie następuje głównie w wyniku pokłucia przez zakażone kleszcze, ale także na skutek picia surowego, niepasteryzowanego mleka od zakażonych kóz lub krów. (1,2,3,4) Wrażliwość na zakażenie jest powszechna. Choroba nie przenosi się z człowieka na człowieka. Przebieg choroby może być łagodny, ale u około 10% chorych ciężki, pod postacią zapalenia mózgu, rdzenia i korzonków nerwowych z poważnymi powikłaniami. Choroba rozpoczyna się nagle objawami grypopodobnymi z towarzyszącymi bólami kostno-stawowymi i mięśniowymi, bólami głowy i nieżytem 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. Występują wtedy ponownie: gorączka do ponad 40°C, silne bóle głowy, nudności, wymioty, objawy oponowe, bóle mięśni i stawów. W zależności od zajęcia procesem zapalnym układu nerwowego wyróżnia się postać oponową, przebiegającą najłagodniej, z objawami typowymi dla limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, postać oponowo-mózgową z cechami uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego i najcięższą postać meningoencephalomyelitis z cechami uszkodzenia rogów przednich rdzenia kręgowego z wiotkim porażeniem podobnie jak w poliomyelitis. Obserwuje się także u części chorych porażenie nerwu twarzowego, porażenie mięśni oka, atonię pęcherza moczowego, a w najcięższych przypadkach porażenie mięśni oddechowych lub poliradiculitis. (1,2,3,4,5,6)

Śmiertelność z powodu kleszczowego zapalenia mózgu (kzm) sięga 5%. Według Gustafsona, Haglunda i Schmutzharda kzm jest jedną z ważniejszych przyczyn śmiertelności w Europie. (7,8,9,10)

Po zakażeniu, wirus rozprzestrzenia się drogami limfatycznymi do komórek retikularnoendotelialnych w węzłach chłonnych, gdzie ulega namnożeniu. Następnie drogami limfatycznymi i drogą krwi dostaje do ośrodkowego układu nerwowego. Sugeruje się, że krążące limfocyty odgrywają 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 ośrodkowym układzie nerwowym wirus ulegając replikacji powoduje ostry stan zapalny objawiający się przekrwieniem, pojawieniem się krwawych wybroczyn, naciekiem zapalnym, martwicą komórek mikrogleju i ich dysfunkcją. Uszkodzenia zlokalizowane są w okolicach okołokomorowych i mózdzku. Zmiany nekrotyczne są podobne do zmian obserwowanych po niedokrwiennym uszkodzeniu mózgu. Indukowanie i nadmierna generacja tlenu azotu jest prawdopodobnie jedną z głównych przyczyn uszkodzenia komórek ośrodkowego układu nerwowego. (1,2,11,12)

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

Celem pracy była ocena skuteczności szczepień przeciwko wirusowi kzm i ocena poziomu przeciwciał poszczepiennych w okresie 3 lat od ostatniej dawki podanej szczepionki FSME-IMMUN Inject firmy BAXTER

Materiał i metody.

Badaniami objęto 106 leśników w wieku od 22 do 64 lat (średnio $\bar{x} = 41,5$) w tym 16 (15,09%) kobiet i 90 (84,91%) mężczyzn zatrudnionych w dwóch różnych nadleśnictwach z terenu województwa podlaskiego, u których szczepienia przeciwko kzm rozpoczęto w 1995 roku. Pracownicy otrzymywali szczepionkę FSME IMMUN Inject firmy Baxter. Użyty do produkcji szczepionki szczep wirusa zabezpiecza przed zachorowaniami spowodowanymi wszystkimi wariantami europejskimi wirusa kzm. Jedna dawka szczepionki zawiera 2-3,5 mcg antygeny wirusa kzm, 1 mg wodorotlenku glinu jako adiuwant, 0,5 mg albuminy ludzkiej, 5 mcg formaldehydu oraz śladowe ilości neomycyny i gentamycyny, a ponadto chlorek sodu, wodorofosforan sodu i dwufosforan potasu i siarczan protaminy. Szczepienia prowadzono zgodnie ze schematem zalecanym przez producenta trzykrotnie: pierwsza dawka, druga dawka po 1-3 miesiącach i po 9-12 miesiącach trzecia dawka szczepionki, a następnie co 3 lata prowadzono szczepienia przypominające.

U wszystkich badanych, oznaczano poziom przeciwciał w klasie IgG przeciwko wirusowi kzm przed kolejną dawką przypominającą szczepionki FSME -IMMUN Inject po 3 latach od ostatniego szczepienia (badanie 1) oraz miesiąc po jej podaniu (badanie 2). Do oznaczenia miana przeciwciał użyto zestawu FSME Kombi-Kit firmy Genzyme Virotech GmbH. Zgodnie z zaleceniami producenta przyjęto wartości mian: poniżej 9 VE za wynik ujemny, od 9 do 11 VE za wątpliwy i powyżej 11 VE za wynik dodatni tak jak w diagnostyce kzm. Wyniki poddano analizie statystycznej przy użyciu programu Statistica 5,0 PL

Tabela I.

Wartości miana przeciwciał przeciwko wirusowi kzm przed (badanie 1) i po (badanie 2) podaniu dawki przypominającej szczepionki FSME-IMMUN Inject.

Anti-TBE virus antibodies serum concentration before (examination 1) and after (examination 2) administration of the booster dose of FSME Inject vaccine.

Miano w badaniu 1		Miano w badaniu 2		Badani pracownicy		Istotność statystyczna p=	
\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	n=	%		
19,64	11,31	39,8	11,47	106	100	0,0001	
w tym							
1.	4,1	0,9	30,3	12,0	14	13,2	0,0001
2.	10,0	0,6	38,9	7,5	12	11,3	0,0001
3.	24,2	9,6	41,8	7,7	80	75,5	0,0001

1. miano < 9 VE
2. miano 9 – 11 VE
3. miano > 11 VE

Wyniki.

Jak przedstawiono w tabeli I przed podaniem kolejnej dawki przypominającej szczepionki u 26 (24,5%) osób miano przeciwciał przeciwko wirusowi kzm było niższe od 11 VE przy czym u 14 badanych poniżej 9 VE co przyjęto za wynik negatywny, a u 12 wahało się od 9 do 11 VE stanowiąc wynik wątpliwy. Natomiast u 80 (75,5%) badanych uzyskano wyniki dodatnie, miano u tych osób wahało się od 12 do 47 VE średnio \bar{x} = 24,15 VE.

Po podaniu kolejnej dawki szczepionki FSME (badanie 2) wykazano istotny wzrost miana przeciwciał u wszystkich badanych do wartości od 9 do 62 VE średnio \bar{x} = 39,83 VE. Jedynie u 2 osób (1,9%), którzy w badaniu 1 mieli miano poniżej 9 VE, w badaniu 2 wykazano niewielki jego wzrost do wartości 9 i 10 VE co oceniano jako wyniki wątpliwe. (tab.I)

U żadnej ze szczepionych osób nie obserwowano powikłań ani miejscowych czy też ośrodkowych po podaniu szczepionki FSME-IMMUN Inject.

Dyskusja

Kleszczowe zapalenie mózgu nadal stanowi poważny problem epidemiologiczny i zdrowotny w wielu państwach europejskich, szczególnie w Europie Środkowej. Zakażenie wirusem kzm następuje głównie w wyniku pokłucia przez zakażone kleszcze. Badania epidemiologiczne wielu autorów wskazują na duże zagrożenie zakażeniem osób mieszkających na terenach endemicznego występowania kzm. Wskaźnik występowania przeciwciał przeciwko kzm u tych osób jest wysoki i wg Gustafsona i Schmutzhatd i wsp. wynosi od 12 do 83% badanych. (8,10) Gustafson badając 903 osoby zamieszkujące tereny endemiczne w Szwecji wykazał, że do 6% osób z badanej populacji podawało w wywiadzie przechorowanie kzm, a przeciwciała przeciwko wirusowi kzm stwierdzał od 4 do 22% nie szczepionych mieszkańców tych ob-

szarów. Autor wykazał, że częstość występowania przeciwciał zależy od czasu zamieszkiwania na terenie endemicznym. W pierwszym roku badań serokonwersję przeciwciał przeciwko wirusowi kzm wykazał u 1,2% badanych a w drugim roku już u 2,4% mieszkańców. Nie stwierdzał natomiast obecności przeciwciał przeciwko wirusowi kzm u zdrowych dawców krwi mieszkających na terenach na których nie stwierdzano zachorowań. (7) W Niemczech, Kaiser wykazał obecność przeciwciał przeciwko wirusowi 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 r. nastąpił gwałtowny wzrost zachorowań, rozpoznano w kraju 240 przypadków kzm przy czym 83% zachorowań pochodziło z 4 ówczesnych województw o najwyższej zapadalności (od 2,7 do 15,9/100 000) tj. z województwa białostockiego – 111, suwalskiego – 49, olsztyńskiego – 21 i ostrołęckiego – 18. 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. Najwięcej chorych, bo aż 75% (155) pochodziło z dwóch województw: białostockiego – 101 i suwalskiego – 54. Były to województwa o najwyższej zapadalności: białostockie 14,4, a suwalskie - 11,0/100000. (14,15)

Grupą szczególnego ryzyka zachorowania na tę chorobę są pracownicy leśnictwa i rolnicy. 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 wśród 199 chorych tylko 6% pracowników leśnictwa. (16,17) Ostatnie badania pochodzące z 2002 r. wykazują, że wśród hospitalizowanych w Klinice chorych z rozpoznaniem kzm nie było pracowników leśnictwa z terenu województwa podlaskiego. (18) Tę zmianę w epidemiologii choroby można wiązać z szerokim prowadzeniem szczepień od 1993 roku. Od tej daty wszyscy pracownicy nadleśnictw z terenu północno-wschodniej Polski przechodzą systematyczne szczepienia uodparniające.

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. (9) Haglund i wsp., Holmgren i wsp. obserwowali trwałe neurologiczne porażenia od 2% do 11% ozdrowieńców, od 7% do 14% trwałe uszkodzenie słuchu i u 24 % dysfunkcję mózdzku. (6,9) 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 splotu barkowego. (3) Jednymi z 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, przede wszystkim z kręgu depresyjnego, poważnie pogarszające zawodowe i społeczne funkcjonowanie chorych a ponadto usposabiające do wystąpienia otępienia. (19)

Przedstawione dane z literatury jednoznacznie wskazują, że kzm jest chorobą poważną, mogącą powodować trwałe powikłania, wymagającą działań zapobiegawczych szczególnie na terenach jej endemicznego występowania.

Europejska Grupa Doradcza (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)

Aktualne badania przeprowadzone wśród pracowników leśnictwa wykazują, że szczepienia przeciwko kzm są skuteczne a stosowana szczepionka FSME IMMUN Inject firmy Baxter nie powodujące powikłań. Analiza wysokości miana przeciwciał przed podaniem przypominającej dawki szczepionki, wskazuje na obniżającą się odporność poszczepienną po 3 latach od ostatniego szczepienia. Jednak podanie dawki przypominającej, wzbudza szybki, istotny wzrost miana przeciwciał w ciągu miesiąca po szczepieniu. Wskazuje to na konieczność ścisłego przestrzegania, przez szczepionych, zaleceń producenta szczepionki i systematycznego doszczepiania co 3 lata. Dane epidemiologiczne sugerują wpływ prowadzonych szczepień na częstotliwość występowania kzm szczególnie w grupach zwiększonego ryzyka.

Wnioski:

1. Szczepienia przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu szczepionką FSME IMMUN Inject są bezpieczne, nie powodują powikłań.
2. Miana przeciwciał IgG przeciwko wirusowi kzm po trzech latach ulegają obniżeniu, aby po podaniu przypominającej dawki szczepionki w ciągu miesiąca ulec istotnemu podwyższeniu do wartości zapobiegających zachorowaniu.

S.A. Pancewicz, T. Hermanowska-Szpakowicz

THE EVALUATION OF ANTI-TBE VIRUS ANTIBODIES SERUM CONCENTRATION AFTER FSME INJECT VACCINE ADMINISTRATION.

SUMMARY

Objective: The purpose of this work was to evaluate the changes of anti-TBE virus antibodies serum concentration 3 months after administration of FSME Inject vaccine.

Methods: The detection of IgG antibodies against TBE virus was performed in sera of 106 forest workers aged $\bar{x}=41,5$. These sera were examined twice before and after vaccine administration using FSME Kombi-Kit. According to producer's information the „safe” concentration, which protects from TBE virus infection, is over 11VE.

Results: In examination 126 (24,5%) sera showed concentration of examined antibodies lower than 11 VE but in 80 (75,5%) sera antibodies concentration was from 12 to 47 VE ($\bar{x}=24,15VE$). In the examination 2 significant increase of antibodies concentration was stated. In all sera the concentration ranged from 9 to 62 VE ($\bar{x}=39,83 VE$)

Conclusion: The administration of TBE vaccine booster causes quick increase of antibodies against TBE virus to the level which is considered to be protective against TBE virus infection.

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, Pancewicz S. Epidemiologische und klinische Untersuchungen von Kranken mit Zecken-Enzephalitis aus Nord-Ostpolen. Zbl Bakt Hyg I Abt Orig B 1984; 178: 510-21.
4. Jeżyna Cz, Węglińska T, Nawrocka E, i in. Epidemia mlecza kleszczowego zapalenia mózgu w województwie olsztyńskim. Przegl Epidemiol 1976;4:479-89.
5. Hermanowska-Szpakowicz T. (red) Kleszczowe zapalenie mózgu. Białystok 1996.

6. 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.
7. Gustafson R. Epidemiological studies of Lyme borreliosis nad tick-borne encephalitis. *Scand J Infect Dis* 1994; 92(suppl): 61-3.
8. 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(3): 297-306.
9. Haglund M, Forsgren M, Lindh G, Lindquist LA. 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.
10. 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
11. 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.
12. Kreil TR, Eibl MM. Nitric oxide and viral replication: NO antiviral activity against flavivirus in vitro and evidence for contribution to pathogenesis in experimental infection in vivo. *Virology* 1996; 219(1): 304-6.
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. Neuroinfekcje. Konferencja Naukowa Białystok 17.06.1994, strona 10
15. Żabicka J, Zieliński A. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenie 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. Przebieg kleszczowego zapalenia mózgu (kzm) w materiale Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AMB w roku 2001. w druku
19. Hermanowska-Szpakowicz T, Pancewicz S, Szulc A, Popławska R. 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: 517-19.

adres autora: dr n. med. S.A. Pancewicz, Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku, ul. Żurawia 14, 15-531 Białystok.

1. The first part of the document is a list of names and titles, including 'The Hon. Mr. Justice G. D. C. ...' and 'The Hon. Mr. Justice ...'. The text is very faint and difficult to read, but appears to be a list of names and titles, possibly a list of judges or officials.

2. The second part of the document is a list of names and titles, including 'The Hon. Mr. Justice G. D. C. ...' and 'The Hon. Mr. Justice ...'. The text is very faint and difficult to read, but appears to be a list of names and titles, possibly a list of judges or officials.

3. The third part of the document is a list of names and titles, including 'The Hon. Mr. Justice G. D. C. ...' and 'The Hon. Mr. Justice ...'. The text is very faint and difficult to read, but appears to be a list of names and titles, possibly a list of judges or officials.

4. The fourth part of the document is a list of names and titles, including 'The Hon. Mr. Justice G. D. C. ...' and 'The Hon. Mr. Justice ...'. The text is very faint and difficult to read, but appears to be a list of names and titles, possibly a list of judges or officials.

5. The fifth part of the document is a list of names and titles, including 'The Hon. Mr. Justice G. D. C. ...' and 'The Hon. Mr. Justice ...'. The text is very faint and difficult to read, but appears to be a list of names and titles, possibly a list of judges or officials.

6. The sixth part of the document is a list of names and titles, including 'The Hon. Mr. Justice G. D. C. ...' and 'The Hon. Mr. Justice ...'. The text is very faint and difficult to read, but appears to be a list of names and titles, possibly a list of judges or officials.

7. The seventh part of the document is a list of names and titles, including 'The Hon. Mr. Justice G. D. C. ...' and 'The Hon. Mr. Justice ...'. The text is very faint and difficult to read, but appears to be a list of names and titles, possibly a list of judges or officials.

8. The eighth part of the document is a list of names and titles, including 'The Hon. Mr. Justice G. D. C. ...' and 'The Hon. Mr. Justice ...'. The text is very faint and difficult to read, but appears to be a list of names and titles, possibly a list of judges or officials.

9. The ninth part of the document is a list of names and titles, including 'The Hon. Mr. Justice G. D. C. ...' and 'The Hon. Mr. Justice ...'. The text is very faint and difficult to read, but appears to be a list of names and titles, possibly a list of judges or officials.

10. The tenth part of the document is a list of names and titles, including 'The Hon. Mr. Justice G. D. C. ...' and 'The Hon. Mr. Justice ...'. The text is very faint and difficult to read, but appears to be a list of names and titles, possibly a list of judges or officials.

SESJA PLAKATOWA STRESZCZENIA

P-1

KLESZCZOWE ZAPALENIE MÓZGU W MATERIALE ODDZIAŁU OBSERWACYJNO-ZAKAŻNEGO W HAJNÓWCE W LATACH 1995-2000.

ANNA NOWICKA-CIEŁUSZECKA, BARBARA PRZEŚNIAK, JADWIGA TARASIUK
Oddział Obserwacyjno-Zakaźny SP ZOZ w Hajnówce

Analizą objęto 128 chorych z rozpoznaniem kleszczowym zapaleniem mózgu (kzm) hospitalizowanych w latach 1995-2000 w Oddziale Obserwacyjno-Zakaźnym w Hajnówce. Największą liczbę zachorowań stwierdzono w latach: 1995 r. – 34 zachorowania, 1998 r. – 32 zachorowania i w 1996 r. – 26 zachorowań. W latach: 1997 hospitalizowano 12 chorych z kzm, w 1999 – 10 chorych, a rok 2000 charakteryzował się 14 zachorowaniami. Zachorowalność na kzm w analizowanym okresie w powiecie hajnowskim w stosunku do kraju wyniosła: w 1995 roku – 60,3 (kraj 0,6), w 1996 r. – 49,0 (k – 0,67), w 1997 r. – 50,9 (k – 0,52), w 1998 r. – 60,3 (k – 0,54), w 1999 r. – 18,8 (k – 0,26), a w 2000 roku – 30,1 (k – 0,44). Pierwszy szczyt zachorowań wyznaczał przełom miesięcy lipca (30 zachorowań) i sierpnia (26 zachorowań), a następnie miesiąc październik – 22 zachorowania. Najczęściej chorowali bezrobotni, emeryci i pracownicy fizyczni, co należy wiązać z okresowym przebywaniem w lesie z uwagi na zbiór runa leśnego. Pracownicy leśnictwa byli czwarta grupą zawodową w częstości zachorowań na kzm. Przebieg choroby miał charakter średniociężki. W analizowanej grupie 128 chorych nie stwierdzono trwałych uszkodzeń neurologicznych. Jak wynika z analizy ilości zachorowań na kzm w powiecie hajnowskim na tle zachorowań w Polsce, jest stałym, ważnym elementem epidemiologicznym tego terenu.

P-2

KLESZCZOWE ZAPALENIE MÓZGU (KZM) W LATACH 1997-2001 W MATERIALE KLINIKI CHOROBY ZAKAŻNYCH I NEUROINFEKCCI AMB.

*SAMBOR GRYGORCZUK, DOROTA MIERZYŃSKA, AGNIESZKA ZDRODOWSKA,
JOANNA ZAJKOWSKA, SŁAWOMIR PANCEWICZ, MACIEJ KONDRUSIK,
RENATA ŚWIERZBIŃSKA, JUSTYNA PRYSZMONT,
TERESA HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ*

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku

W celu zbadania epidemiologii i przebiegu klinicznego kleszczowego zapalenia mózgu (kzm) na obszarze endemicznym obejmującym północno-wschodnią Polskę, przeprowadzono analizę danych epidemiologicznych i klinicznych pacjentów hospitalizowanych z rozpoznaniem kzm w latach 1997-2001 w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku. Kzm rozpoznano u 152 pacjentów, w tym u 51 (33,6%) ustalono rozpoznanie zapalenia opon mózgowodrdzeniowych (meningitis), u 89 (58,6%) zapalenia opon i mózgu (meningoencepha-

litis), a u 12 (7,9%) – zapalenia opon, mózgu i rdzenia kręgowego (meningoencephalomyelitis). Najczęstszymi dolegliwościami zgłaszanymi przez chorych były bóle głowy (84,2%) i gorączka (80,1%). Objawy oponowe o różnym nasileniu wystąpiły u 137 pacjentów (90,1%). Najczęstszymi nieprawidłowościami w badaniu neurologicznym były dodatkowo objawy Oppenheima i Babińskiego (74 pacjentów, 46,7%), ataksja (37; 24,3%), zaburzenia świadomości (37; 24,3%) i niedowład (16; 10,5%), w tym u 11 chorych niedowład kończyn, a u 5 – mięśni unerwianych przez nerwy czaszkowe). U 146 chorych (96,2%) w badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdzono podwyższoną cytozę, najczęściej z przewagą komórek jednojądrzastych, z towarzyszącym podwyższonym stężeniem białka u 89,6% chorych. Ponadto do częstych odchyień w badaniach laboratoryjnych należały: OB przyspieszone do > 20mm po 1 godzinie (64,7%), podwyższone stężenie CRP (42,1%), leukocytoza > 10 tysięcy/mm³ (26,3%), i podwyższona aktywność aminotransferaz (15,8%). Tylko jeden z pacjentów, hospitalizowany w 1997 roku, był zawodowo związany z lasem. Wyniki analizy wskazują, że kzm pozostaje poważnym problemem epidemiologicznym i klinicznym w północno-wschodniej Polsce, choć dzięki wprowadzeniu szczepień ochronnych stało się praktycznie nieobecne wśród pracowników leśnych. Rozpoznanie kzm może być trudne, gdyż objawy oponowe są u części chorych nieobecne, a odchylenia w podstawowych badaniach laboratoryjnych mogą przemawiać przeciwko rozpoznaniu infekcji wirusowej.

P-3

ZASTOSOWANIE METODY RT-PCR DO BADANIA OBECNOŚCI GENOMU WIRUSA KZM W MÓZGACH ZAKAŻONYCH MYSZY.

WŁODZIMIERZ GUT, IWONA BINDUGA-GAJEWSKA

Zakład Wirusologii Państwowy Zakład Higieny, Warszawa

W Polsce wirusy kzm izolowano od chorych ludzi, naturalnie zakażonych zwierząt jak i od stawonogów - kleszczy.

W badaniach z 1993 roku stwierdzono, że metodą Western Blot wykrywa się antygeny wirusa kzm w mózгах niektórych osesków myszy zakażonych zawieszoną kleszczy, pomimo braku objawów chorobowych, które stanowią klasyczną obserwację towarzyszącą metodzie izolacji wirusa kzm.

Celem badań było opracowanie metody RT-PCR do wykrywania wirusa kzm w mózгах zakażonych zwierząt. Stosowano metodę nested-PCR dla obszaru w końcu 5' genomu. Za wzorcowy przyjęto szczep Kłodobok (miano LD₅₀=4,5log, po koncentracji LD₅₀=6,5log). Użyto mózgov od myszy zakażonych wirusami patogennymi dla osesków myszy, a także zawierającymi antygeny kzm (przy braku objawów chorobowych). Do izolacji RNA wirusa użyto zestawów Qiagen lub metody fenolowej.

Wyniki i Wnioski: Nie stwierdzano różnic pomiędzy wirusem izolowanym z kleszczy jak i komarów. W przypadku mózgov pobranych od myszy, u których wykrywano antygeny wirusa kzm przy braku objawów chorobowych, stwierdzono także występowanie genomu wirusa kzm. Jednocześnie zaobserwowano, że w tych przypadkach prążek cDNA jest słabszy niż przy szczepach patogennych. Metoda RT-PCR pozwala na wykrywanie obecności wirusa kzm w mózгах zakażonych nim zwierząt.

P-4

RÓŻNICE W PRZEBIEGU KZM POD POSTACIĄ ZAPALENIA OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH ORAZ NEUROBORELIOZY U DZIECI.

KATARZYNA JÓZEFOWICZ-KOWALEWSKA,
EWA R. WASILEWSKA

Oddział Zakaźny Dziecięcy Woj. Szpitala Specjalistycznego w Białymstoku

Celem pracy jest analiza i porównanie przebiegu klinicznego oraz wybranych parametrów biochemicznych płynu mózgowo-rdzeniowego u dzieci z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu KZM i neuroboreliozy.

Badaniem objęto 12 dzieci z rozpoznaną neuroboreliozą i 20 z KZM pod postacią zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych. Neuroboreliozę rozpoznano wg kryteriów Lyme Disease Foundation. Testy serologiczne wykonano metodą ELISA oraz EIA, zaś w przypadku KZM metodą ELISA.

Wyniki

badań:	Wiek	Czas od pokłucia (tyg.)	Gorączka (n)	Wymioty (n)	Objawy oponowe (n)
KZM	10±4	$\bar{x}=5 \pm 4$	18	15	19
Neuro- borelioza	9±3	$\bar{x}=20 \pm 6$	1	10	9

	Cytoza (kom/mm ³)	Odsetek limfocytów (%)	Stężenie białka (mg%)
KZM	$\bar{x}=153 \pm 132$	$\bar{x}=57 \pm 24$	$\bar{x}=62 \pm 33$
Neuroborelioza	$\bar{x}=269 \pm 234$	$\bar{x}=80 \pm 13$	$\bar{x}=66 \pm 36$

	P/ciała w surowicy (n)			P/ciała w płynie mózgowo- rdzeniowym(n)			
	IgM	IgG	IgM i IgG	IgM	IgG	IgM i IgG	brak
KZM	7	3	10	0	7	1	12
Neuroborelioza	11	0	1	3	0	0	9

Wnioski:

1. Okres wylegania KZM jest krótszy niż neuroboreliozy.
2. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w przebiegu KZM częściej przebiega ze wzrostem temperatury ciała w porównaniu z neuroboreliozą.
3. Produkcję przeciwciał intratekalnych klasy IgM częściej stwierdzano w przypadku neuroboreliozy, zaś klasy IgG w KZM.

4. Parametry biochemiczne płynu mózgowo-rdzeniowego w obu chorobach nie różnią się w sposób istotny, w diagnostyce różnicowej ma znaczenie przebieg kliniczny choroby i odczyny serologiczne.

P-5

WYSTĘPOWANIE PRZECIWCIAŁ ANTY *BORRELIA BURGENDORFERI* U PSÓW.

ZBIGNIEW MIZAK

Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii
Ośrodek Badań Weterynaryjnych w Puławach

Borelioza jest chorobą występującą zarówno u ludzi jak i u zwierząt. Wywoływana jest przez krętek *Borrelia burgdorferi* należący do rodziny *Spirochaetaceae*. Po raz pierwszy badaniami w kierunku boreliozy objęto psy pochodzące z endemicznego okręgu Lyme (USA). U zwierząt ukąszonych przez kleszcze obserwowano podwyższenie ciepłoty wewnętrznej ciała, asymetryczne zapalenia stawów, najczęściej nadgarstkowych, łokciowych i biodrowych. Laboratoryjne rozpoznanie choroby opiera się na badaniach serologicznych. Celem pracy było określenie poziomu przeciwciał anti-B.burgdorferi w surowicach psów rasy owczarek niemiecki.

Materiał i metody: Badaniu poddano surowice 125 psów pochodzących z rejonów endemicznego występowania kleszcza *Ixodes ricinus*. Obecność przeciwciał oceniono testem Canine B.b. Antibody Test Kit (Pitman Moore) oraz B.b. Antibody Test Kit (IDEXX).

Wyniki: Badaniami serologicznymi u 17 psów stwierdzono obecność przeciwciał anti B.b. co stanowiło 13,6% badanych zwierząt. Odsetek seroreagentów dodatnich wynosił dla psów pochodzących z terenu Mazur 14,3; Pomorza Zachodniego 11,4; woj. podlaskiego 12,3 oraz pñ. części woj. lubelskiego - Podlasia - 11,8. Kontrolę stanowiło 15 psów pochodzących z rejonu Puław.

Wnioski:

1. W rejonach endemicznego występowania kleszcza *Ixodes ricinus* występują u psów przeciwciała anti-B.burgdorferi.
2. Komercyjne testy immunoenzymatyczne mogą być używane do serologicznej diagnostyki boreliozy u psów.

P-6

OPRACOWANIE SZCZEPIONKI PRZECIWKO BORELIOZIE PSÓW

BEATA MIZAK, JOANNA KRÓL

Zakład Chorób Zwierząt Mięsożernych i Futerkowych, Państwowy Instytut Weterynaryjny w Puławach

Badania wstępne przeprowadzone w Zakładzie Chorób Zwierząt Mięsożernych i Futerkowych wykazały, że na terenie Polski występują krętki *Borrelia burgdorferi sensu lato* należące do czterech spośród ośmiu głównych genogatunków krętka: *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. lusitaniae* i *B. garinii*. Różnorodność lipoprotein OspA występująca wśród szczepów *B. burgdorferi* powoduje brak pełnej ochrony szczepionych psów przed zakażeniem heterogennymi szczepami krętka. Skuteczna szczepionka przeciwko boreliozie powinna zatem zawierać w swym składzie mieszaninę różnych szczepów krętka. Stąd też, w badaniach nad opracowaniem krajowej szczepionki przeciwko boreliozie dla psów wykorzystano genogatun-

ki krętka występujące w Polsce. Krętki namnażano w podłożu płynnym BSK-H z dodatkiem 6% surowicy króliczej i antybiotyków (Sigma). Po osiągnięciu przez hodowlę płynne gęstości ok. 10^9 krętków/ml hodowlę odwirowywano, a osady bakterii łączono i zawieszano w jałowym roztworze PBS. Inaktywację szczepionki przeprowadzono dwustopniowo, z użyciem 36% roztworu formaliny. Jako adiuwant wykorzystano żel wodorotlenku glinu w objętości 15% (v/v). Przygotowaną szczepionkę poddano laboratoryjnej kontroli jakościowej. Badania potwierdziły jałowość szczepionki oraz jej nieszkodliwość dla zwierząt laboratoryjnych i psów. Badaniami serologicznymi z zastosowaniem komercyjnych testów Canine *Borrelia burgdorferi* Antibody Test Kit (IDEXX) oraz Dog EIA *Borrelia* IgG/IgM (TestLine) wykazano wysokie właściwości immunogenne szczepionki doświadczalnej. Przeciwciała klasy IgM swoiste dla *B. burgdorferi* były stwierdzane u wszystkich immunizowanych szczeniąt, osiągając najwyższe miano 800/1600 - 14 dnia po szczepieniu. Najwyższe miano przeciwciał klasy IgG wykazano 21 dnia po szczepieniu, i jego wartość wynosiła 400/800. Zakażenie doświadczalne immunizowanych szczeniąt z zastosowaniem szczepu 236/2 *B. burgdorferi* wykazało skuteczność szczepionki.

Przedstawione wyniki badań jakościowych doświadczalnej szczepionki przeciwko boreliozie psów wykazały jej bezpieczeństwo, właściwości immunogenne oraz skuteczność potwierdzoną niewrażliwością szczepionych szczeniąt na zakażenie doświadczalne krętkiem *B. burgdorferi*.

P-7

ANALIZA KLINICZNA CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA BORELIOZY Z LYME W LATACH 1996-2000 WŚRÓD MIESZKAŃCÓW POWIATU HAJNÓWKA.

ANNA NOWICKA-CIEŁUSZECKA, BARBARA PRZEŚNIAK, JADWIGA TARASIUK
Oddział Obserwacyjno-Zakaźny SP ZOZ w Hajnówce

Celem pracy była ocena częstości występowania boreliozy z Lyme wśród mieszkańców powiatu Hajnówka obejmującego tereny Puszczy Białowieskiej oraz analiza występowania poszczególnych postaci klinicznych tej choroby.

W latach 1996-2000 w Oddziale Obserwacyjno-Zakaźnym SPZOZ w Hajnówce oraz w Poradni Chorób Zakaźnych tegoż Oddziału rozpoznano i leczono 195 chorych z boreliozą z Lyme. Jak wykazała analiza, każdego roku obserwowano wzrost zachorowań na tę chorobę, i tak w roku 1996 rozpoznano ją u 12 osób, w 1997 r. u 27 badanych, w 1998 r. u 60 chorych, w 1999 r. u 34 chorych i w 2000 roku u 50 chorych. Zapadalność w analizowanym okresie wykazywała wartości wzrastające i wynosiła w 1996 r. - 20,64; w 1997 r. - 50,94; w 1998 r. - 113,20; 1999 r. - 64,15; w 2000 r. - 94,33.

Wśród 195 chorych z boreliozą z Lyme rozpoznano następujące postacie kliniczne: rumień wędrujący u 98 chorych, u 62 chorych stwierdzono boreliozowe zapalenie stawów, a neuroboreliozę pod postacią zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych została rozpoznana u 35 chorych. Począwszy od roku 1999 obserwuje się wzrost zachorowań na *Lyme arthritis*, które rozpoznano u 16 chorych, a w roku 2000 liczba rozpoznań wzrosła do 25 chorych.

Jak wykazała analiza - stała ekspozycja na kleszcze terenów sąsiadujących z Puszczą Białowieską czyni boreliozę z Lyme bardzo istotnym problemem klinicznym i epidemiologicznym powiatu hajnowskiego.

P-8

EKSPOZYCJA NA KLESZCZE A PRZEBIEG KLINICZNY BORELIOZY Z LYME U MIESZKAŃCÓW BIAŁOWIEŻY

WOJCIECH ZAŁĘŻNY, JERZY JAROSZEWICZ, ROBERT FLISIAK,
DANUTA PROKOPOWICZ

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna AM w Białymstoku

Celem pracy była ocena zależności obrazu klinicznego boreliozy z Lyme od ekspozycji na kleszcze i związanego z nim w regionie endemicznym narażenia na kontakt z *Borrelia burgdorferi*.

Metody: Badania ankietowe dotyczące częstości kontaktów z kleszczami, objawów choroby i ewentualnych jej następstw przeprowadzono u 131 mieszkańców Białowieży, u których w przeszłości rozpoznano boreliozę z Lyme.

Wyniki: W grupie osób z największą częstością kontaktów z kleszczami stwierdzono znamienne rzadszy przebieg choroby pod postacią rumienia pełzającego, a znamienne częściej w formie zapalenia stawów. Ponadto analiza objawów stwierdzanych obecnie, a które mogą być związane z uprzednio przebytą boreliozą z Lyme, wykazała w tej grupie znamienne częstsze zgłaszanie bólów stawowych, mięśniowych i korzonkowych, a także zaburzenia snu i koncentracji.

Wnioski: Wielokrotne kontakty z kleszczami, które w regionie endemicznym boreliozy z Lyme są związane ze zwiększoną ekspozycją na *Borrelia burgdorferi*, sprzyjają ujawnianiu się tej choroby pod postacią zapalenia stawów, a zmniejszają prawdopodobieństwo wystąpienia rumienia pełzającego.

P-9

BORELIOZA Z LYME W WOJEWÓDZTWIE ŚWIĘTOKRZYSKIM W 2001 ROKU.

JAN KRZYSZTOF BARTEL, HALINA TARNOWSKA

Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Kielcach

Praca przedstawia analizę sytuacji epidemiologicznej boreliozy z Lyme w województwie świętokrzyskim w 2001 r. Zarejestrowano 65 przypadków tej choroby oraz stwierdzono przeciwciała w klasie IgG u 19 spośród 103 przebadanych pracowników leśnych. Ogółem zarejestrowano 84 przypadki zakażenia *Borrelia burgdorferi*. Zapadalność w województwie wynosiła 6,36 / 100 000 i była niemal identyczna z zapadalnością w kraju, która wynosiła 6,39 / 100 000. Do zakażeń objawowych dochodziło najczęściej w okresie czerwiec - wrzesień, 53 przypadki ze szczytem zachorowań w lipcu - 24 przypadki. Zakażenie najczęściej występowało w grupie wiekowej 40-49 lat 25 przypadków oraz 50-59 lat - 23 przypadki. Rozpoznanie kliniczne w pierwszym okresie choroby uzyskano u 59 osób - 90,77% zakażeń objawowych, w drugim u 7 pacjentów - 10,77% zakażeń objawowych. Hospitalizowano 31 osób co stanowi 47,70% zakażeń objawowych. Potwierdzenie serologiczne uzyskano w 46 przypadkach (71,88%) na 65 zakażeń objawowych.

Wnioski:

Sytuacja epidemiologiczna boreliozy z Lyme w województwie świętokrzyskim jest zbliżona do sytuacji epidemiologicznej w kraju.

Pracownicy leśni są grupą szczególnie narażoną na zakażenia.

Istnieje wysoka świadomość dotycząca choroby - większość pacjentów została zdiagnozowana w pierwszym okresie choroby.

Coraz większa dostępność badań serologicznych sprzyja wykrywalności zakażeń *Borrelia burgdorferi*.

P-10

BORELIOZA Z LYME U DZIECI PODLASIA

KATARZYNA JÓZEFOWICZ-KOWALEWSKA¹,

TERESA HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ², EWA RÓŻA WASILEWSKA¹.

¹Oddział Dziecięcy Obserwacyjno-Zakaźny Wojew. Szpital Specjalistyczny w Białymstoku.

²Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM Białystok

Celem pracy była analiza najczęstszych postaci boreliozy z Lyme, ocena intensywności procesów zapalnych w zależności od zajętego układu lub narządu. Ponadto ustalenie częstości odpowiedzi immunologicznej humoralnej w postaci pojawienia się przeciwciał na zakażenie krętkiem *B. burgdorferi* w zależności od fazy zakażenia oraz ocena skuteczności leczenia i rokowania u dzieci z terenów Podlasia.

Badaniem objęto 199 dzieci. Rozpoznanie ustalono stosując kryteria Lyme Disease Foundation. Grupę kontrolną stanowiły dzieci zdrowe.

U wszystkich chorych oceniono: wywiad epidemiologiczny, wyniki badania podmiotowego i zgłaszane dolegliwości, wyniki badania przedmiotowego, wyniki badań serologicznych (metodą ELISA i EIA) oraz „wskaźników ostrej fazy”:

Wyniki badań wykazują, że najczęściej u dzieci Podlasia występuje rozsiana, wieloukładowa, wczesna postać boreliozy z Lyme, która dotyczyła 39% badanych. Drugą co do częstości manifestacją choroby był rumień wędrujący (25%). Na szczególną uwagę zasługuje węzłowa postać choroby z Lyme (16%) i zmiany oczne (4%), których nie rozpoznawano u chorych dorosłych. Do innych manifestacji choroby należało boreliozowe zapalenie stawów (11%) i neuroborelioza (5%). Objawom chorobowym najczęściej towarzyszyła obecność przeciwciał p/ko *B. burgdorferi* w klasie IgM. Grupa dzieci z Lyme arthritis odznaczała się najwyższymi wskaźnikami stanu zapalnego w porównaniu z innymi grupami chorych. Niższe parametry stanu zapalnego odnotowano u dzieci z neuroboreliozą, u których stwierdzono tylko nieistotny wzrost OB. Analiza badań biochemicznych pozwoliła wykazać brak istotnych odchyżeń od wartości prawidłowych w grupie dzieci z zajęciem narządu wzroku, natomiast postać węzłowa i wieloukładowa choroby z Lyme charakteryzowała się jedynie istotnymi odchyleniami w rozkładzie odsetkowym białek w surowicy.

Borelioza z Lyme u dzieci Podlasia cechuje się ostrym przebiegiem. Przewlekłe postaci choroby obserwowane były sporadycznie (0,1% badanych) i dotyczyły zajęcia układu kostno-stawowego.

P-11

ZMIANY OCZNE U PACJENTÓW Z BORELIOZĄ W MATERIALE WŁASNYM – DONIESIENIE WSTĘPNE.

BARBARA OCZKO-GRZESIK, LUCJAN KĘPA, *B. TEODOROWICZ-RACHUBA,
*I. STĘCHLY

Oddział Chorób Zakaźnych ŚAM, Bytom

*Oddział Okulistyki Szpitala Specjalistycznego Nr 1, Bytom

Zakażenie *Borrelia burgdorferi* (*B.b.*) obok najczęstszych lokalizacji w obrębie układu ruchu, układu nerwowego może doprowadzić także do zajęcia narządu wzroku.

Cel pracy: wstępna ocena częstości występowania i charakteru zmian ocznych u pacjentów chorych na boreliozę.

Pacjenci i metody: w okresie od stycznia 2001 r. do lutego 2002 r. w tutejszym ośrodku leczono 61 chorych z rozpoznaniem boreliozy (46 mężczyzn, 15 kobiet, średni wiek ok. 42 lat). Większość stanowili chorzy w III okresie choroby, z wieloletnim wywiadem. U wszystkich pacjentów przeprowadzono konsultację okulistyczną.

Wyniki: przeprowadzona analiza wykazała nieprawidłowości w badaniu dna oka mogące mieć związek z zakażeniem *B.b.* u 20 chorych (33%). Najczęściej opisywanymi zmianami w badaniu dna oka były: cechy przebytego zapalenia w postaci obecności zmian degeneracyjnych i ognisk barwnika, zmiany w obrębie wnęki naczyniowej sugerujące konieczność dalszej obserwacji w kierunku jaskry (również u dzieci); w 1 przypadku rozpoznano świeże zapalenie siatkówki. Chorzy ci charakteryzowali się znacznie wyższymi mianami przeciwciał p/*B. b.* w porównaniu z pozostałymi pacjentami. W badanej grupie u 15 chorych rozpoznano neuroboreliozę. Nie stwierdzono współzależności pomiędzy występowaniem zmian ocznych a manifestacjami neurologicznymi boreliozy.

Wnioski: 1/ Zakażenie *B.b.* stanowi potencjalne zagrożenie wystąpieniem zmian w narządzie wzroku. 2/ W każdym okresie boreliozy wskazana jest konsultacja okulistyczna w celu wykrycia i leczenia zmian ocznych mogących mieć związek z tą chorobą.

P-12

MANIFESTACJE NEUROLOGICZNE BORELIOZY W MATERIALE WŁASNYM – DONIESIENIE WSTĘPNE.

BARBARA OCZKO-GRZESIK, LUCJAN KĘPA, KRZYSZTOF MOSSOR

Oddział Chorób Zakaźnych ŚAM, Bytom

Zajęcie ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego jest częstym następstwem zakażenia *Borrelia burgdorferi* (*B.b.*). Manifestacje kliniczne tych procesów oraz ich nasilenie mogą być bardzo różnorodne i zmienne.

Cel pracy: wstępna analiza występowania i rodzaju manifestacji neuroboreliozy w materiale własnym.

Pacjenci i metody: analizie poddano 61 chorych leczonych w tutejszym ośrodku z rozpoznaniem boreliozy w okresie od stycznia 2001 r. do lutego 2002 r. (46 mężczyzn, 15 kobiet, średni wiek ok. 42 lat).

Wyniki: w oparciu o przeprowadzoną analizę stwierdzono występowanie nieprawidłowych parametrów płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) u 19 chorych (31%), przede wszystkim stężenia białka – do 904 mg/l; limfocytarna cytoza PMR u większości tych chorych mieściła się w granicach normy, bądź była miernie podwyższona. Nie wykazano współzależności pomiędzy poziomem miana przeciwciał p/*B.b.* w surowicy a stężeniem białka w PMR. W przeważającej liczbie przypadków objawy oponowe (sztywność karku, obj. Kerniga) były słabo zaznaczone a ich nasilenie nie korelowało z nasileniem zmian zapalnych w PMR. Dolegliwości zgłaszane przez chorych obejmowały: bóle głowy o zmiennym nasileniu, senność, zmęczenie, zaburzenia pamięci (także pamięci świeżej), koncentracji, funkcji poznawczych, bóle o charakterze zespołu Bannworth'a zgłaszane jako bóle korzonkowe. W 7 przypadkach współlistniały objawy neuropatii obwodowej. U 1 chorego oprócz zmian w PMR stwierdzono jednostronne porażenie n. twarzowego.

Wnioski:

- 1/ Neuroborelioza cechuje się wieloma manifestacjami klinicznymi często trudnymi do jednoznacznej interpretacji.
- 2/ Konieczne jest uwzględnianie neuroboreliozy w diagnostyce różnicowej neuroinfekcji.

P-13

NIESYMETRYCZNA NEUROPATIA ZE ZMIANAMI ZAPALNYMI W PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM W PRZEBIEGU BORELIOZY.

PIOTR SOBOLEWSKI

Oddział Neurologii S.P.Z.Z.O.Z. w Sandomierzu

Przedstawiam przypadek boreliozy u 57 letniego mężczyzny z objawami niesymetrycznej neuropatii i zespołem bólowym kręgosłupa, ze zmianami zapalnymi w płynie mózgowo-rdzeniowym. U chorego wykonano mielografię, w celu wykluczenia patologii kanału kręgowego. W pobranym do badania płynie m-rdz. stwierdzono ponad 1000 komórek w mm³, i podwyższone stężenie białka 148/mg%. Chory zgłaszał ból opasujący klatkę piersiową i promieniujący do podbrzusza oraz przedniej powierzchni ud. Przedmiotowo stwierdzono: dodatnie objawy korzeniowe, niedowład w zakresie mięśni prostowników podudzia, zginaczy grzbietowych stopy i palców, głównie prawostronny. Nie stwierdzono typowego zespołu oponowego, ani ośrodkowych objawów ubytkowych i podrażnieniowych. W wywiadzie chory podawał inwazję kilku kleszczy z odczynem skórny przed trzema laty. W teście firmy Biomedica potwierdzono obecność przeciwciał w klasie IgG dla *Borrelia burgdorferi* we krwi i w płynie m-rdz. Przeprowadzono także diagnostykę obrazową kanału kręgowego, niestwierdzając patologii. Zastosowano kilkutygodniową antybiotykoterapię (cefotaxim) uzyskując całkowite ustąpienie objawów klinicznych, ustąpienie zmian zapalnych w płynie m-rdz. oraz obniżenie miana przeciwciał w klasie IgG we krwi i w płynie m-rdz.

P-14

ZMIANY W OBWODOWYM UKŁADZIE NERWOWYM U CHORYCH Z BORELIOZOWYM PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM STAWÓW /BPZS/.

JAN KOCHANOWICZ, MACIEJ KONDRUSIK, SŁAWOMIR PANCEWICZ*

*Klinika Neurochirurgii i Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku

Cel pracy: Ocena obwodowego układu nerwowego u chorych BPZS.

Metoda: Badania przeprowadzono na aparacie Keypoint Portable u 32 chorych leczonych w Klinice Neuroinfekcji AMB z powodu BPZS oraz 20-osobowej grupie kontrolnej. Dokonano oceny stanu neurologicznego chorych i przewodzenia we włóknach czuciowych i ruchowych w nerwach pośrodkowych, strzałkowych i łydkowych. Analizowano szybkość przewodzenia oraz parametry odpowiedzi M, fal F i A.

Wyniki: Badanie neurologiczne wykazało osłabienie odruchów głębokich zwłaszcza w kończynach dolnych u 7,1% chorych i upośledzenie czucia powierzchownego o rozkładzie polineuropatycznym u 34,3% chorych. Badanie elektroneurograficzne

wykazało przede wszystkim upośledzenie przewodzenia we włóknach czuciowych, obniżenie amplitudy odpowiedzi z nieznacznym zwolnieniem szybkości przewodzenia we włóknach ruchowych. Upośledzenie odpowiedzi antydromowych fali F oraz występowanie fali A.

Wnioski: Badanie neurologiczne i elektroneurograficzne wskazują na uszkodzenie obwodowego neuronu ruchowego i czuciowego /zmiany typu aksonalnego/ u chorej z BPZS.

P-15

ZMIANY OUN U CHOREJ Z BORELIOZĄ Z LYME W POSTACI SKÓRNEJ ACRODERMATITIS CHRONICA ATROPHICANS-OPIS PRZYPADKU

JOANNA ZAJKOWSKA, TERESA HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ,
ANDRZEJ USTYMOWICZ*, SŁAWOMIR PANCEWICZ, MACIEJ KONDRUSIK

Klinika Chorob Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku

*Zakład Diagnostyki Obrazowej PSK w Białymstoku

Chora lat 48, rolniczka, narażona na ukłucia kleszczy, skierowana została do Kliniki Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji z podejrzeniem neuroboreliozy, z rozpoznaniem przed miesiącem zmianami skórnymi odpowiadającymi *Acrodermatitis chronica atrophicans* oraz obecnością w wysokim mianie przeciwciał przeciw *B. burgdorferi* klasy IgG w surowicy.

Przy przyjęciu chora skarżyła się na: bóle i zawroty głowy, zaburzenia pamięci, obniżenie nastroju, zaburzenia równowagi, płacliwość, bezsenność, zaburzenia widzenia, zaburzenia słuchu. W badaniu przedmiotowym stwierdzono zmiany skórne na obu kończynach dolnych w okolicy kolan oraz stawów skokowych. W badaniu neurologicznym: płacliwa, labilna emocjonalnie, nn czaszkowe: niedoczulica twarzy, kk górne i dolne niedoczulica połowicza z nieznacznym osłabieniem siły mięśniowej, odruchy ścięgna żywsze po stronie lewej. Zaburzenie zborności w kk dd, Romberg(+/-), chód wydolny. Wniosek: cechy rozsianego uszkodzenia OUN. Badanie psychiatryczne: orientacja prawidłowa, nastrój obniżony, trudności w pisaniu, widoczny niepokój manipulacyjny, płacliwość, bezsenność, zaburzenia pamięci krótkotrwałej. Badania serologiczne: przeciwciała przeciw *B. burgdorferi* w klasie IgM(-), IgG (dodatnie) – w teście firmy Abbott oraz IgM(-), IgG (+++) 52 BBU, w teście firmy Biomedica. EEG- zapis prawidłowy. Płyn mózgowo-rdzeniowy: wodojasny, przejrzysty, odczyn NA(+), P(+), białko 39,5mg% cytoza-3 kom/mm³ glukoza 50mg%, Cl-126mEq/l. Przeciwciała przeciw *B. burgdorferi* IgG(+++), 37BBU, IgM(-)BBU(Biomedica). Przeciwciała przeciw KZM - w klasie IgG i IgM-ujemne. CT-struktury mózgu i wewnątrzczaszkowe przestrzenie płynowe zachowane prawidłowo (badanie Mr,FSE,FAST,T1,T2,PD,FLAIR). MRI: Nie stwierdzono zmian w badaniu MRI. Dodatkowo wykonane badanie metodą protonowej MR spektroskopii ujawniło podwyższony poziom Cho/Cr, ml/Cr i obniżony NAA/Cr. W leczeniu zastosowano Ceftriaxon iv. uzyskując nieznaczną poprawę.

Wniosek

Przewlekła borelioza w postaci *Acrodermatitis atrophicans* może przebiegać ze zmianami OUN o typie encefalopatii, i widocznymi zmianami w 1HR spektroskopii, bez zmian w obrazach CT i MRI.

P-16

STĘŻENIE ZAPALNYCH PROTEIN MIP-1 α I MIP-1 β ORAZ INTERLEUKINY 8 (IL-8) W SUROWICY I PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM W PRZEBIEGU NEUROBORELIOZY.

SAMBOR GRYGORCZUK, SŁAWOMIR PANCEWICZ, MACIEJ KONDRUSIK,
RENATA ŚWIERZBIŃSKA, JOANNA ZAJKOWSKA,
TERESA HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku

Chemokiny stanowią grupę cytokin o silnym działaniu chemotaktycznym, odgrywających dużą rolę w patogenezie odczynów zapalnych, w tym także w zapaleniach opon mózgowo-rdzeniowych (zomr). Dotychczasowe wyniki doświadczeń *in vitro* sugerują ich syntezę w przebiegu infekcji *Borrelia burgdorferi*. Celem badań była ocena stężenia chemokin: interleukiny 8 (IL-8) oraz makrofagowego białka zapalnego 1 α i 1 β (MIP-1 α i MIP-1 β) w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym (pmr) chorych z neuroboreliozą. Badanie przeprowadzono u 20 chorych leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku. Grupę kontrolną stanowiło dwanaście osób zdrowych, od których pobrano próbki krwi, oraz dziesięciu pacjentów bez zmian zapalnych w pmr, od których pobrano pmr. Stężenia chemokin oznaczono metodą ELISA przed rozpoczęciem leczenia (badanie 1) i po 2 tygodniach antybiotykoterapii (badanie 2). Średnie stężenia chemokin w surowicy chorych w badaniu 1 były istotnie wyższe w porównaniu z grupą kontrolną i wynosiły: IL-8 – 668,25 \pm 661,51 pg/ml, MIP-1 α – 124,90 \pm 89,37 pg/ml, MIP-1 β – 233,40 \pm 298,40 pg/ml (w grupie kontrolnej IL-8 – 23,72 \pm 7,68 pg/ml, MIP1 α – 36,81 \pm 4,74 pg/ml, MIP-1 β – 70,41 \pm 16,41 pg/ml). W badaniu 2 utrzymało się istotnie podwyższone stężenie IL-8 (197,70 \pm 285,56 pg/ml) i MIP-1 β (102,70 \pm 42,56 pg/ml), stężenie MIP-1 α (53,65 \pm 38,50 pg/ml) było nieznamiennie wyższe niż w grupie kontrolnej. Stężenie IL-8 było najbardziej podwyższone w porównaniu z grupą kontrolną i w największym stopniu obniżyło się w trakcie leczenia. Stężenia chemokin w pmr były znamiennie wyższe w badaniu 1 (IL-8 – 754,95 \pm 535,83 pg/ml, MIP-1 α – 24,35 \pm 4,88 pg/ml, MIP-1 β – 27,6 \pm 8,38 pg/ml) oraz w badaniu 2 (IL-8 – 98,20 \pm 74,74 pg/ml, MIP-1 α – 18,60 \pm 2,87 pg/ml, MIP-1 β – 16,90 \pm 4,38 pg/ml) w porównaniu z grupą kontrolną (IL-8 – 10,43 \pm 2,70 pg/ml, MIP-1 α – 8,17 \pm 1,54 pg/ml, MIP-1 β – 7,27 \pm 1,58 pg/ml). Stężenia MIP-1 α i MIP-1 β w pmr były znamiennie niższe niż w surowicy. Średnie stężenie IL-8 w pmr w badaniu 1 nie różniło się znamiennie od jej stężenia w surowicy, u części chorych było jednak wielokrotnie wyższe, co przemawia za syntezą tej chemokiny w ooun i wskazuje, że może ona odgrywać rolę w patogenezie boreliozowego zomr. Stężenie chemokin w pmr nie korelowało z cytozą i stężeniem w nim białka. Uzyskane wyniki wskazują na indukcję syntezy IL-8, MIP-1 α i MIP-1 β w przebiegu neuroboreliozy. Stężenia chemokin istotnie zmniejszyły się w trakcie leczenia, jednak po 2 tygodniach pozostały podwyższone w porównaniu z grupą kontrolną. Oznaczanie stężenia badanych chemokin, zwłaszcza IL-8, mogłoby zostać wykorzystane w monitorowaniu przebiegu neuroboreliozy.

P-17

EKSPRESJA CZĄSTECZEK ADHEZYJNYCH NA NEUTROFILACH KRWI OBWODOWEJ U CHORYCH Z BORELIOZĄ Z LYME.

ANETA IŻYCKA¹, EWA JABŁOŃSKA¹, JOANNA ZAJKOWSKA², SŁAWOMIR PANCEWICZ²
TERESA HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ²

¹Zakład Immunologii AM w Białymstoku

²Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku

Neutrofile (PMN) są pierwszymi komórkami, jakie pojawiają się w miejscu toczącego się ostrego procesu zapalnego wywołanego zakażeniem bakteryjnym. Obecność neutrofilów w ognisku zapalnym poprzedzona jest kaskadowo następującymi po sobie procesami: marginacja, związanie się leukocytów z komórkami śródbłonna, toczenie się komórek wzdłuż ścian naczyń, adhezja, przechodzenie PMN między komórkami śródbłonna i chemotaksja. Prawdopodobnie przebiegu etapów migracji leukocytów do tkanek zmienionych zapalnie zależy od aktywacji cząsteczek adhezyjnych na neutrofilach i komórkach śródbłonna.

Cel pracy: Ocena ekspresji cząsteczek adhezyjnych LFA-1 i L-selektyny na neutrofilach krwi obwodowej u chorych z boreliozą z Lyme.

Materiał i metody: Badaniem objęto 15 pacjentów w wieku od 21 do 66 lat leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku z rozpoznaniem boreliozy z Lyme. Badania były wykonywane bezpośrednio przed leczeniem. Grupę kontrolną stanowiło 15 zdrowych osób w wieku od 19 do 60 lat. Pomiaru wielkości adhezji PMN dokonywano na podstawie ilościowej oceny mielo-peroxydazy uwalnianej z rozbitych komórek, które uprzednio uległy związaniu ze swoistym przeciwciałem przeciwko integrynie LFA-1 i L - selektynie.

Rezultaty: Wartość ekspresji LFA-1 na neutrofilach u pacjentów z boreliozą z Lyme była istotnie podwyższona w stosunku do grupy kontrolnej, ekspresja L - selektyny wzrosła nieznacznie jednak nie różniła się istotnie od wartości uzyskanej w grupie kontrolnej.

Wnioski:

1. Podwyższona ekspresja cząsteczek adhezyjnych na PMN może przyczynić się do szybkiego napływu tych komórek w miejsce toczącego się procesu zapalnego wywołanego krętkiem *Borrelia burgdorferi*.
2. Wzrost ekspresji LFA- 1 może być spowodowany stymulacją neutrofilów.

P-18

WPŁYW IL-15 NA AKTYWNOŚĆ NEUTROFILÓW W PRZEBIEGU BORELIOZY Z LYME

EWA JABŁOŃSKA¹, MAGDALENA MARCIŃCZYK¹, ANETA IŻYCKA¹,
TERESA HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ², MACIEJ KONDRUSIK²

¹Zakład Immunologii AM w Białymstoku,

²Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku

Cel pracy: w przebiegu boreliozy z Lyme dochodzi do upośledzenia aktywności neutrofilów (PMN), które pełnią istotną rolę w nieswoistej odpowiedzi immunologicznej. Poprawa funkcji tych komórek może przyczynić się do skutecznej eliminacji krętka z organizmu na drodze fagocytozy. Celem pracy było zbadanie wpływu IL-15 na czynność PMN u chorych z boreliozą.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono w grupie 30 pacjentów przed leczeniem, hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku. Grupę kontrolną stanowiło 15 osób zdrowych. Aktywność fagocytarną neutrofilów oceniano metodą mikroskopową, zdolność do redukcji NBT w teście wg Parka, spontaniczny i ukierunkowany ruch PMN metodą agarozową wg Nelsona i Glassera. Do stymulacji neutrofilów stosowano rhIL-15 w stężeniu 10 ng/ml (firmy R&D Systems). Oznaczano także stężenie IL-15 w surowicy krwi pacjentów metodą ELISA (Cytoscreen Human IL-15 firmy Biosource).

Wyniki: W badanej grupie chorych zaobserwowano podwyższone wartości testów określających funkcje PMN pod wpływem rhIL-15. Stwierdzono wzrost aktywności fagocytarnej, zdolności do redukcji NBT oraz migracji i chemotaksji w porównaniu do hodowli komórek niestymulowanych rhIL-15. W surowicy krwi pacjentów zaobserwowano istotnie wyższe stężenia IL-15 niż w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono korelacji między wartościami parametrów komórkowych a stężeniem IL-15 w surowicy.

Wnioski: Wzrost wartości parametrów czynnościowych PMN pod wpływem IL-15 sugeruje potencjalną przydatność tej cytokiny w regulacji aktywności tych komórek w przebiegu boreliozy z Lyme. Brak korelacji między wysokim stężeniem IL-15 w surowicy krwi pacjentów a wartościami parametrów komórkowych może być spowodowane obecnością czynników modulujących bezpośrednie działanie IL-15 na PMN.

P-19

OCENA ZDOLNOŚCI NEUTROFILÓW DO UWALNIANIA IL-6 W PRZEBIEGU BORELIOZY Z LYME.

EWA JABŁOŃSKA¹, WIOLETTA PUŻEWSKA¹,

TERESA HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ², SŁAWOMIR PANCEWICZ²

¹Zakład Immunologii AM w Białymstoku,

²Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku.

Cel pracy: Celem pracy była ocena zdolności neutrofilów krwi obwodowej (PMN) do uwalniania IL-6 u pacjentów z boreliozą z Lyme.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono u 19 pacjentów przed leczeniem, hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AMB. Materiałem do badań była krew żylna pobrana na heparynę. Grupę kontrolną stanowiło 10 osób zdrowych. PMN izolowano za pomocą Gradisolu G (Polfa), a uzyskane komórki zawieszano w płynie RPMI-1640 (Biomed). Prowadzono 18-godzinne hodowle neutrofilów niestymulowanych i stymulowanych LPS-em (Difco, Detroit, MI) w atmosferze 5% CO₂. W nadsączach hodowlanych oznaczano stężenie IL-6 metodą ELISA (Human IL-6 US firmy BioSource).

Wyniki: W grupie pacjentów zaobserwowano statystycznie wyższe stężenie IL-6 uwalnianej przez niestymulowane PMN w porównaniu z grupą kontrolną. W grupie kontrolnej stwierdzono zwiększone uwalnianie IL-6 przez komórki stymulowane LPS-em w porównaniu do komórek niestymulowanych. Pod wpływem stymulacji neutrofilów LPS-em u osób chorych nie stwierdzono zwiększonego uwalniania tej cytokiny w stosunku do komórek niestymulowanych. Wyższe wartości IL-6 w hodowlach niestymulowanych PMN w porównaniu ze średnią wartością grupy kontrolnej zaobserwowano w 100% przypadków chorych oraz w 63% przypadków w hodowlach neutrofilów stymulowanych LPS-em.

Wnioski: Podwyższona zdolność PMN u chorych z boreliozą z Lyme do uwalniania IL-6 może być następstwem stymulacyjnego działania krętka *Borrelia burgdorferi*. Brak różnic między uwalnianiem IL-6 przez niestymulowane i stymulowane komórki grupy badanej sugeruje nasiloną aktywację PMN w warunkach *in vivo*.

P-20

OCENA AKTYWNOŚCI N-ACETYLO- β -D-HEKSOZOAMINIDAZY W SUROWICY CHORYCH Z BORELIOZOWYM ZAPALENIEM STAWÓW.

PRZEMYSŁAW WIELGAT¹, ANNA STYPULKOWSKA¹, SŁAWOMIR PANCEWICZ², KRZYSZTOF ZWIERZ¹,

TERESA HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ², JOANNA ZAJKOWSKA²

¹Zakład Biochemii Farmaceutycznej AM w Białymstoku

²Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku

Cel pracy: N-acetylo- β -D-heksozoaminidaza (HEX) powoduje rozkład łańcuchów cukrowych glikoprotein i glikozaminoglikanów. Podejrzewa się, że bierze udział w przebudowie uszkodzonych tkanek i w ten sposób może mieć wpływ na reperację uszkodzeń. Celem pracy była ocena aktywności (HEX) u chorych z Lyme arthritis.

Materiał i metody: Badaniami objęto 10 chorych z Lyme arthritis. Rozpoznanie choroby ustalono w oparciu o kryteria LDF oraz wykrywając w surowicy chorych przeciwciała IgM i/lub IgG p. *B. burgdorferi* testem ELISA *Borrelia recombinant* IgM, IgG firmy Biomedica (Austria). W surowicy chorych oznaczano aktywność HEX wg Zwierza i wsp. Miarą aktywności HEX był przyrost stężenia p-nitrofenylo uwolnionego z p-nitrofenylo-N-acetyloglukozaminidu mierzony spektrofotometrycznie przy długości fali 410 nm. Grupę kontrolną stanowiła surowica chorych z mechanicznymi urazami stawu kolanowego.

Wyniki: Aktywność całkowita HEX w surowicy grupy kontrolnej wynosiła średnio 11,5 pkat/50 μ ml próby. Natomiast u badanych chorych jej aktywność wynosiła od 11,6 pkat do 17,7 pkat/50 μ l próby, średnio 14,8 pkat/50 μ l próby. Spośród 10 badanych u 7 chorych z Lyme arthritis zanotowano znamienne wzrost aktywności HEX w surowicy średnio o 4,6 pkat/50 μ l próby.

Wnioski. U chorych z Lyme arthritis wykazano w surowicy znamienne wzrost aktywności HEX. Oznaczanie aktywności HEX u chorych z Lyme arthritis może być pomocne w ocenie przebiegu i leczenia boreliozowego zapalenia stawów.

P-21

OCENA ZACHOWANIA SIĘ STĘŻENIA IFN- γ , IL-6, IL-12 I IL-15 W SUROWICY CHORYCH Z LYME ARTHRITIS.

SŁAWOMIR PANCEWICZ, JOANNA ZAJKOWSKA, MACIEJ KONDRUSIK, RENATA ŚWIERZBIŃSKA,

TERESA HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ, SAMBOR GRYGORCZUK

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku

Cel pracy: Celem pracy była ocena stężenie IFN- γ , IL-6, IL-12, IL-15 w surowicy chorych z Lyme arthritis.

Materiał i metody: badaniami objęto 20 chorych z Lyme arthritis, u których przed i po 4 tygodniowej antybiotykoterapii cefotaksymem oznaczano stężenia IFN- γ .

IL-6, IL-12, IL-15 metodą ELISA używając zestawów Quantikine R&D Systems (USA) i Endogen Human Interleukin-12. (USA). Grupę kontrolną stanowiła surowica 10 zdrowych osób.

Wyniki: w grupie kontrolnej wykazano średnie stężenie IFN- γ (\bar{x} = 0,9 pg/ml) IL-6 (\bar{x} = 1,04 pg/ml), IL-12 (\bar{x} = 5,19 pg/ml) i IL-15 (\bar{x} = 0,29 pg/ml). W surowicy chorych z *Lyme arthritis* przed leczeniem wykazano zmienny wzrost stężenia IFN- γ (\bar{x} = 2,8 pg/ml), IL-6 (\bar{x} = 3,32 pg/ml), IL-12 (\bar{x} = 835,15 pg/ml) i IL-15 (\bar{x} = 1,56 pg/ml) w porównaniu do grupy kontrolnej. Po leczeniu mimo iż ich stężenia uległy istotnemu obniżeniu do: IFN- γ \bar{x} = 1,3 pg/ml, IL-6 \bar{x} = 2,1 pg/ml, IL-12 \bar{x} = 234,54 pg/ml, IL-15 \bar{x} = 1,11pg/ml to jednak nadal było zmiennie wyższe niż w grupie kontrolnej.

Wnioski: w surowicy badanych chorych przed leczeniem wykazano zmienny wzrost stężenia IFN- γ , IL-6, IL-12 i IL-15. Po zakończonej 4 tygodniowej antybiotykoterapii, mimo obniżenia się ich stężenia, nadal były one jednak wyższe niż w grupie kontrolnej. Może to świadczyć o toczącym się, mimo antybiotykoterapii, procesie zapalnym wymagającym dalszego leczenia.

P-22

OCENA STĘŻENIA IFN- γ , IL-6, IL-12 I IL-15 W SUROWICY CHORYCH Z NEUROBORELIOZĄ.

SŁAWOMIR PANCEWICZ, JOANNA ZAJKOWSKA,
TERESA HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ,
MACIEJ KONDRUSIK, RENATA ŚWIERZBIŃSKA, SAMBOR GRYGORCZUK
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku

Cel pracy: Celem pracy był ocena zachowania się stężenia IFN- γ , IL-6, IL-12 i IL-15 w surowicy chorych z boreliozą pod postacią zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Materiał i metody. Badaniami objęto 25 chorych w wieku od 21 do 64 lat. Rozpoznanie ustalono wykrywając w pmr i/lub w surowicy p-ciała IgM i/lub IgG p. *B. burgdorferi* testem ELISA firmy Biomedica (Austria). U badanych 20 chorych przed i po 4 tygodniowej antybiotykoterapii cefotaksymem oznaczano stężenia IFN- γ , IL-6, IL-12 i IL-15 używają zestawów Quantikine R&D Systems (USA) i Endogen Human Interleukin-12. (USA). Grupę kontrolną stanowiła surowica 10 zdrowych osób.

Wyniki: W surowicy grupy kontrolnej wykazano średnie stężenie IFN- γ \bar{x} = 0,9 pg/ml, IL-6 \bar{x} = 1,04 pg/ml, IL-12 \bar{x} = 5,19pg/ml i IL-15 \bar{x} = 0,29 pg/ml. W płynie mózgowo-rdzeniowym chorych stwierdzono zmiany zapalne cytoza od 38 do 80 komórek w 1 mm³ stężenie białka od 32,0 do 91,00 mg/dl, które ustąpiły po zakończeniu leczenia. Średnie stężenia badanych cytokin w surowicy chorych z neuroboreliozą były wielokrotnie, zmiennie wyższe niż w grupie kontrolnej i wynosiły: IFN- γ \bar{x} = 6,77 pg/ml, IL-6 \bar{x} = 5,67 pg/ml, IL-12 \bar{x} = 319,39 pg/ml i IL-15 \bar{x} = 0,96 pg/ml. Po 4-tygodniowej antybiotykoterapii cefotaksymem ich stężenia uległy zmiennemu obniżeniu do IFN- γ \bar{x} = 1,82 pg/ml, IL-6 \bar{x} = 2,93 pg/ml, IL-12 \bar{x} = 217,4 pg/ml i IL-15 \bar{x} = 0,11 pg/ml. Nadal jednak mimo ustąpienia objawów klinicznych i normalizacji parametrów płynu mózgowo-rdzeniowego pozostawały zmiennie wyższe niż w grupie kontrolnej.

Wnioski: W surowicy chorych z neuroboreliozą wykazano wielokrotny, zmienny wzrost stężenia IFN- γ , IL-6, IL-12, IL-15 utrzymujący się jeszcze po zakończeniu antybiotykoterapii.

P-23

OCENA STEŻENIA IFN- γ , IL-6, IL-12 I IL-15 W PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM CHORYCH Z NEUROBORELIOZĄ.

ŚLAWOMIR PANCEWICZ, JOANNA ZAJKOWSKA,
TERESA HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ,
MACIEJ KONDRUSIK, SAMBOR GRYGORCZUK, RENATA ŚWIERZBIŃSKA
Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku

Cel pracy: Celem pracy był ocena zachowania się stężenia IFN- γ , IL-6, IL-12, IL-15 w płynie mózgowo-rdzeniowym (pmr) chorych z neuroboreliozą pod postacią zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

Material i metody. Badaniami objęto 25 chorych w wieku od 21 do 64 lat. Rozpoznanie ustalono wykrywając w pmr i/lub w surowicy p-ciała IgM i/lub IgG p. *B. burgdorferi* testem ELISA firmy Biomedica (Austria). U badanych 20 chorych przed i po 4 tygodniowej antybiotykoterapii cefotaksymem oznaczano w pmr stężenia IFN- γ , IL-6, IL-12, IL-15 używając zestawów Quantikine R&D Systems (USA) i Endogen Human Interleukin -12. (USA). Grupę kontrolną stanowił pmr 10 osób z dyskopatią.

Wyniki: W pmr grupy kontrolnej wykazano średnie stężenie IFN- γ \bar{x} = 0,93 pg/ml, IL-6 \bar{x} =0,79 pg/ml, IL-12 \bar{x} =1,11pg/ml i IL-15 \bar{x} =0,27 pg/ml. W płynie mózgowo-rdzeniowym chorych stwierdzono zmiany zapalne (cytoza od 38 do 80 komórek w 1 mm³ stężenie białka od 32,0 do 91,00 mg/dl.), które ustąpiły po zakończeniu leczenia. W pmr chorych z neuroboreliozą wykazano przed leczeniem znamienne wzrost wszystkich badanych cytokin: IFN- γ \bar{x} = 13,10 pg/ml, IL-6 \bar{x} = 9,8 pg/ml, IL-12 \bar{x} = 167,19 pg/ml i IL-15 \bar{x} = 7,71 pg/ml. Po 4 tygodniowej antybiotykoterapii ich stężenie w pmr., mimo znamiennego obniżenia, nadal pozostawało istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej: IFN- γ \bar{x} = 4,32 pg/ml, IL-6 \bar{x} = 4,56 pg/ml, IL-12 \bar{x} = 43,67 pg/ml i IL-15 \bar{x} = 4,8 pg/ml.

Wnioski: W pmr chorych z neuroboreliozą wykazano wielokrotny, znamienne wzrost stężenia IFN- γ utrzymujący się jeszcze po zakończeniu antybiotykoterapii, pomimo normalizacji parametrów pmr i ustąpienia objawów klinicznych choroby.

P-24

WYSTĘPOWANIE ZAKAŻEŃ *EHRlichia (ANAPLASMA) PHAGOCYTOPHILA* I *BORRELIA BURGdorferi* U PRACOWNIKÓW LEŚNYCH W POLSCE.

TOMASZ CHMIELEWSKI, STANISŁAWA TYLEWSKA-WIERZBANOWSKA
Państwowy Zakład Higieny, Warszawa

Celem badań było określenie częstości występowania przeciwciał dla czynnika HGE i *B. burgdorferi* wśród osób z grup ryzyka w wybranych rejonach Polski.

Zbadano 111 pracowników nadleśnictw, w tym 50 z województwa zachodniopomorskiego, 34 z dolnośląskiego i 27 z podkarpackiego.

Poziom przeciwciał klasy IgM i IgG, swoistych dla *E. phagocytophila* oznaczono w surowicy krwi metodą immunofluorescencji pośredniej (MRL, USA). Poziom przeciwciał klasy IgM i IgG, swoistych dla *B. burgdorferi* oznaczono metodą ELISA (BIO-MEDICA, Austria).

Swoiste przeciwciała dla *B. burgdorferi* wykryto u 44% leśników, w tym u 46% w województwie zachodniopomorskim, u 27% w dolnośląskim i u 56% w podkarpackim.

Przeciwciała dla *E. phagocytophila* wykryto u 14% osób, w tym u 20% w województwie zachodniopomorskim, u 6% w dolnośląskim i u 15% w podkarpackim.

U 6% leśników stwierdzono zakażenie mieszane.

Wyniki badań serologicznych wskazują na występowanie zakażeń *B. burgdorferi* jak i *E. phagocytophila* u osób zawodowo narażonych na kontakt z kleszczami.

P-25

WYSTĘPOWANIE ZAKAŻEŃ *BORRELIA BURGdorFERI* I *CHLAMYDIA PNEUMONIAE* U OSÓB ZE STWARDNIENIEM ROZSIANYM (SM).

TOMASZ CHMIELEWSKI, EUGENIUSZ PODSIADŁY,
STANISŁAWA TYLEWSKA-WIERZBANOWSKA
Państwowy Zakład Higieny, Warszawa

Celem pracy było określenie częstości występowania przeciwciał dla *Borrelia burgdorferi* i *Chlamydia pneumoniae* u chorych z rozpoznaniem stwardnieniem rozsianym (SM).

Materiał do badań stanowiło 61 próbek surowic krwi od chorych ze stwardnieniem rozsianym oraz 100 próbek surowic od ludzi zdrowych (grupa kontrolna).

Poziom swoistych przeciwciał klasy IgM i IgG dla *B. burgdorferi* oraz klasy IgA i IgG dla *C. pneumoniae* oznaczono metodą ELISA stosując zestawy diagnostyczne BORRELIA Recombinant IgM i IgG (BIOMEDICA, Austria) i ELEGANCE *Chlamydia pneumoniae* IgA i IgG (BIOCLONE, Australia).

Wśród 61 chorych ze stwardnieniem rozsianym przeciwciała dla *B. burgdorferi* wykryto u 23% osób, w tym u 8% przeciwciała klasy IgM, u 13% klasy IgG i u 2% badanych przeciwciała obydwu klas. Wśród 50 badanych chorych z SM przeciwciała dla *Chlamydia pneumoniae* stwierdzono u 54%, w tym przeciwciała klasy IgG wykryto u 10% osób, klasy IgA u 20%, a obydwu klas u 24%.

W grupie kontrolnej swoiste przeciwciała dla *B. burgdorferi* wykryto u 12% ludzi zdrowych, u 4% w klasie IgM i u 8% w klasie IgG, a przeciwciała dla *C. pneumoniae* u 81% krwiodawców, w tym u 11% w klasie IgG, u 9% w klasie IgG i u 61% w obydwu klasach.

W porównaniu z ludźmi zdrowymi stwierdzono częstsze występowanie swoistych przeciwciał dla *B. burgdorferi* w surowicy krwi chorych z SM. Nie zaobserwowano takiej różnicy w przypadku przeciwciał dla *C. pneumoniae*.

P-26

BADANIA SEROLOGICZNE W KIERUNKU *BORRELIA AFZELII* U PRACOWNIKÓW LEŚNICTWA Z WOJEWÓDZTWA LUBELSKIEGO WYKAZUJĄCYCH WYNIKI DODATNIE Z ANTYGENEM *BORRELIA BURGdorFERI SENSU LATO*.

JOLANTA CHMIELEWSKA-BADORA, EWA CISAK, JACEK ZWOLIŃSKI
Zakład Biologicznych Szkodliwości Zawodowych, Instytut Medycyny Wsi
w Lublinie

Cel pracy. Celem pracy była ocena częstości występowania swoistych przeciwciał przeciwko *Borrelia afzelii* wykazujących obecność przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi sensu lato*.

Materiał i metody. Zbadano 47 leśników z różnych terenów woj. lubelskiego, dodatnich w klasie przeciwciał IgM z antygenem *B.b. s. lato* i 90 leśników dodatnich w klasie przeciwciał IgG *B.b. s. lato*. Badania w kierunku *B.b. s. lato* wykonano testem immunoenzymatycznym ELISA firmy "Biomedica" (Austria), natomiast badania w kierunku *Borrelia afzelii* - testem immunoenzymatycznym TEST LINE (Brno, Czechy).

Wyniki badań: Spośród 47 leśników z obecnością przeciwciał w klasie IgM *B.b. s. lato*, 17,02% wykazało wyniki dodatnie z antygenem *Borrelia afzelii*. Spośród 90 dodatnich leśników w klasie przeciwciał IgG *B.b. s. lato*, 55,6% reagowało dodatnio z antygenem *Borrelia afzelii*.

Wniosek: Otrzymane wyniki badań sugerują obecność krętków *Borrelia afzelii* w kleszczach na terenach woj. lubelskiego. W kolejnym etapie badań planuje się zbadanie kleszczy metodą PCR w kierunku poszczególnych genogatunków *Borrelia*.

P-27

DYNAMIKA ZMIAN POZIOMU SWOISTYCH PRZECIWCIAŁ W PRZEBIEGU BORELIOZY Z LYME U PRACOWNIKA LEŚNICTWA

EWA CISAK, JOLANTA CHMIELEWSKA-BADORA, JACEK ZWOLIŃSKI
Zakład Biologicznych Szkodliwości Zawodowych, Instytut Medycyny
Wsi w Lublinie

Celem pracy było prześledzenie zmian poziomu swoistych przeciwciał u 51-letniego pracownika leśnictwa z rozpoznaniem stawowej postaci boreliozy.

Oceny dynamiki zmian przeciwciał klasy IgG i IgM dokonano na podstawie czterokrotnych badań serologicznych 51-letniego pracownika leśnictwa z woj. podkarpackiego, przeprowadzonych w latach 2000-2001. Badania serologiczne wykonano testem Biomedica Austria. Badania na obecność DNA *Borrelia burgdorferi* wykonano przy pomocy zestawu diagnostycznego (DNA Gdańsk).

Trzykrotne badania serologiczne pacjenta wykazały obecność swoistych przeciwciał w obu klasach, przy czym poziom przeciwciał IgG był bardzo wysoki (od 45 do 66 BBU/ml), natomiast przeciwciała IgM wykrywane były w zakresie od 10 do 28 BBU/ml. Po pierwszym badaniu serologicznym wykazano obecność DNA krętka *Borrelia burgdorferi* w świeżej krwi pacjenta. Po przeprowadzeniu kuracji antybiotykowej nie zanotowano obecności immunoglobulin klasy IgM, natomiast immunoglobuliny IgG w dalszym ciągu utrzymywały się na bardzo wysokim poziomie (90 BBU/ml), nie stwierdzono również obecności materiału genetycznego *Borrelia* we krwi pacjenta.

Powyższe obserwacje wskazują, iż w niektórych przypadkach boreliozy przeciwciała klasy IgG mogą utrzymywać się na bardzo wysokim poziomie przez ponad 1 rok od przeprowadzenia kuracji antybiotykowej.

P-28

LABORATORYJNE ROZPOZNAWANIE NEUROTOKSOPLAZMOZY U OSÓB Z OGNISKOWYMI USZKODZENIAMI OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO (OUN)

ELŻBIETA GOŁĄB¹, MARIA WALOCH¹, AGNIESZKA BEDNARSKA²,
TOMASZ MIKUŁA³, RAFAŁ GÓRSKI⁴, TADEUSZ H. DZBEŃSKI¹

¹Zakład Parazytologii Lekarskiej PZH,

²Wojewódzki Szpital Zakaźny,

³Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych AM,

⁴Klinika Neurochirurgii i Urazów Układu Nerwowego CMKP, Warszawa

Przedstawiono postępowanie różnicujące w kierunku toksoplazmozy u dwóch pacjentów ze zmianami ogniskowymi w strukturach mózgu, które wykryto za pomocą tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego.

Laboratoryjne badania potwierdzające podejrzenie toksoplazmozy *oun* obejmowały analizę krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego (m-rdz.) w kierunku przeciwciał toksoplazmowych klas G i M (metodą immunofluorescencyjną i immunoenzymatyczną ELISA) oraz płynu m-rdz. na obecność krążącego antygenu (dot-ELISA) i DNA *T. gondii* (PCR); wykonano ponadto badania immunohistochemiczne biopsji mózgu na obecność antygenu *T. gondii* metodą peroksydaza - antyperoksydaza.

Wyniki badań laboratoryjnych potwierdziły rozpoznanie toksoplazmozy *oun* w jednym przypadku.

Laboratoryjne potwierdzenie podejrzenia toksoplazmozy *oun* u osoby z obniżoną czynnością układu odpornościowego jest możliwe w sytuacji dodatnich wyników badań przeglądowych z antygenem pasożyta.

P-29

NEUROTOKSOPLAZMOZA W PRZEBIEGU AIDS U PACJENTA HOSPITALIZOWANEGO W ODDZIALE OBSERWACYJNO-ZAKAŹNYM W GIŻYCKU.

MACIEJ ADAMSKI, ANNA LACHOWICZ-WAWRZYŃIAK

Oddział Obserwacyjno-Zakaźny Szpitala Powiatowego w Giżycku

Szacuje się, że ponad 90% dorosłej populacji jest zakażona pierwotniakiem *Toxoplasma gondii*. U pacjentów z AIDS najczęstszą postacią kliniczną reaktywacji zakażenia jest neurotoksoplazmoza. W marcu tego roku przyjęty do Oddziału Neurologicznego został 20-letni narkoman, ze stwierdzonym wcześniej zakażeniem HIV, HCV. Skierowany do szpitala z powodu napadów drgawkowych. Przedmiotowo stwierdzono: wyniszczenie, gorączkę, grzybicę jamy ustnej, niedowład połowicy lewostronny, dodatni objaw Babińskiego. W TK mózgu stwierdzono: w prawym płacie czołowym ognisko normodensyjne wielkości 2 cm, wzmacniające się po podaniu kontrastu w punkcie centralnym oraz obrzeżach, ze znaczną strefą obrzęku; podobne zmiany w lewej półkuli mózgu, w płacie czołowym oraz skroniowym, w prawej półkuli mózdzku. Na podstawie obrazu klinicznego oraz TK głowy rozpoznano neurotoksoplazmozę i przeniesiono pacjenta do Oddziału Obserwacyjno-Zakaźnego. Stwierdzenie wysokich mian p/ciał w kierunku Toxo w klasie IgM i IgG potwierdziło to rozpoznanie. Po zastosowanym leczeniu p/pierwotniakowym, antybiotykoterapii,

lekach p/grzybiczych oraz p/obrzękowych nastąpiła poprawa, ustąpienie objawów ogniskowych ze strony OUN. Pacjent wypisał się na własne żądanie przed ukończeniem diagnostyki i leczenia 10 dnia. Zalecono dalszą farmakoterapię ambulatoryjnie z kontrolą w Poradni Chorób Zakaźnych.

P-30

GRUŻLICZE I KRYPTOKOKOWE ZAPALENIE OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH U PACJENTÓW Z ZAKAŻENIEM HIV - OPIS PRZYPADKÓW.

BARBARA POSTAWA-KŁOSIŃSKA, ALEKSANDER GARLICKI

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych CMUJ w Krakowie

W grupie chorych hospitalizowanych w Oddziale HIV/AIDS w Klinice Chorób Zakaźnych w Krakowie, w okresie dwunastu lat obserwacji, zapalenia opon o etiologii gruźliczej i kryptokokowej stwierdzono tylko u dwóch chorych.

Przypadek 1. Mężczyzna lat 24 z wysoką gorączką, bólami głowy, niedowładami kończyn dolnych, bez objawów ze strony nerwów czaszkowych przyjęty do Kliniki z podejrzeniem neuroinfekcji. Cytogram i badania biochemiczne płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) wskazywały na gruźliczą etiologię zapalenia. Etiologię swoistą potwierdzono dodatnim wynikiem hodowli z PMR. W badaniach obrazowych nie stwierdzono zmian w płucach, mózgowiu. W trakcie choroby poziom limfocytów CD4 wahał się od 611 do 281 komórek/mm³. Po 12-miesięcznym leczeniu tuberkulostatycznym uzyskano ustąpienie zmian w PMR oraz objawów neurologicznych. Pacjent był leczony antyretrowirusowo. Przypadek 2. Mężczyzna lat 26 z bólami głowy, nudnościami, wymiotami, stanami podgorączkowymi, bez objawów neurologicznych został przyjęty z podejrzeniem neuroinfekcji. Na podstawie badań PMR, w tym cytogramu, ustalono etiologię kryptokokową (*Cryptococcus neoformans*). Nie stwierdzono zmian w badaniu KT głowy. W trakcie choroby poziom limfocytów CD4 minimalny - 18 komórek/mm³. Po czteromiesięcznej terapii przyczynowej uzyskano pełne wyleczenie. Pacjent był leczony antyretrowirusowo.

Wniosek: Niezależnie od stadium zaawansowania HIV/AIDS prawidłowe rozpoznanie i leczenie stwarzają możliwość pełnego wyleczenia pacjenta z infekcji oportunistycznej ośrodkowego układu nerwowego.

P-31

GRUŻLICZE ZAPALENIA OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH I MÓZGU (GZOM) W MATERIALE KRAKOWSKIEJ KLINIKI CHOROÓB ZAKAŻNYCH

ALEKSANDER GARLICKI, URSZULA KLUBA-WOJEWODA, MONIKA BOCIAGA-JASIK, ANNA KALINOWSKA-NOWAK, TOMASZ MACH

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Collegium Medicum UJ w Krakowie

W Polsce notuje się corocznie do 30 zachorowań na GZOM. Choroba jest zaliczana do najgroźniejszych postaci gruźlicy pozapłucnej z uwagi na znaczną śmiertelność, częste powikłania i następstwa pochorobowe.

Materiał: W latach 1993-2000 w Klinice hospitalizowano 9 chorych w wieku od 21 do 56 lat (średnio 38), w tym 6 mężczyzn i 3 kobiety. Rozpoznanie ustalono na podstawie obrazu klinicznego i badania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) - ba-

danie ogólne, preparat bezpośredni i barwiony rozmaz z osadu, próba biologiczna i posiewy na podłoże Lowensteina-Jensena lub w systemie BACTEC 460 TB. W jednym przypadku stwierdzono obecność prątków gruźlicy w preparacie barwionym metodą Ziehl-Nielsen. U jednego chorego uzyskano dodatni wynik próby biologicznej i hodowli na pożywce Lowensteina-Jensena. W 4 przypadkach potwierdzenie uzyskano w hodowli w systemie BACTEC 460 TB. U 4 chorych stwierdzono dodatnie wyniki posiewów z wydzielin z dróg oddechowych, zaś u 1 pacjenta z moczu. W badaniach obrazowych u 5 osób stwierdzono obecność zmian swoistych w płucach, u 7 cechy wodogłowia. W trakcie choroby u 2 chorych wystąpił niedowład połowiczny, u 1 porażenie spastyczne kończyn dolnych, u 2 objawy niewydolności oddechowej. Jedna chora była w ciąży i w 8 miesiącu urodziła zdrowe dziecko. Trwałe następstwa pochorobowe wystąpiły u 1 chorego w postaci spastycznego porażenia kończyn dolnych i zaburzeń czynności zwieraczy. Jeden chory zmarł. Pozostałe 7 osób wyzdrowiało po 12 miesięcznym leczeniu przeciwprątkowym. Czas hospitalizacji chorych wynosił od 17 do 188 dni (średnio 113).

Wnioski: 1. Rozpoznanie GZOM było utrudnione nieobecnością charakterystycznych dla tej neuroinfekcji porażen nerwów czaszkowych. 2. U większości chorych występowało wodogłowie świadczące o zaawansowaniu procesu chorobowego. 3. Leczenie GZOM bywa opóźnione z powodu nie uwzględniania choroby w diagnostyce różnicowej. 4. GZOM nie jest w Polsce chorobą o znaczeniu kazuistycznym lub historycznym.

P-32

GRUŹLICZE ZAPALENIE OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH I MÓZGU - OPIS PRZYPADKU.

ANNA PIEKARSKA, JAN KUYDOWICZ

Klinika Chorób Zakaźnych AM w Łodzi

Gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (GZOMRiM) jest rzadko występującą postacią gruźlicy, która nawet w połowie leczonych przypadków może zakończyć się zgonem. W niniejszej pracy prezentujemy przypadek GZOMRiM o gwałtownym przebiegu.

50-letni chory trafił do Kliniki Chorób Zakaźnych z powodu trwającej od 2 dni gorączki i zaburzeń świadomości. Rozpoznano zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i włączono antybiotykoterapię oraz leczenie przeciwobrzękowe. W drugim dobie hospitalizacji pomimo leczenia stan chorego gwałtownie się pogorszył, wystąpiły cechy niewydolności oddechowej. Po 3 dniach leczenia wobec pogorszenia stanu chorego zdecydowano się zastosować leczenie przeciwprątkowe oraz chloramfenikol uzyskując zdecydowaną poprawę stanu chorego. Po kolejnych 10 dniach powyższego leczenia uzyskano dodatni wynik posiewu płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR)- *E. faecalis* oraz ujemny wynik badania metodą PCR w kierunku prątków gruźlicy. Na tej podstawie zdecydowano o przerwaniu leczenia przeciwprątkowego i zastosowano antybiotykoterapię. Zmiana postępowania przyniosła stopniowe pogorszenie stanu chorego i ponowne narastanie zaburzeń świadomości, pojawienie się objawów ogniskowego uszkodzenia OUN. Taki przebieg choroby zdecydował o rozpoznaniu GZOMRiM "ex juvantibus" i ponownym zastosowaniu leków przeciwprątkowych. Po 3 miesiącach leczenia chory opuścił Klinikę w stanie dobrym, bez objawów ogniskowego uszkodzenia OUN, jednak z cechami poszerzenia układu komorowego w badaniu tomograficznym głowy.

Powyższy przebieg kliniczny GZOMRiM wskazuje, że z chwilą podejrzenia gruźliczej etiologii zmian zapalnych w obrębie OUN należy zastosować leczenie przeciwpłatkowe niezależnie od wyników badań dodatkowych (w tym PCR). W przypadku uzyskania poprawy klinicznej w wyniku takiego leczenia powinno być ono kontynuowane.

P-33

CZYNNIK MARTWICY NOWOTWORÓW α W PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM W GRUŹLICZYCH ZAPALENIACH OPON I MÓZGU.

LUCJAN KĘPA, BARBARA OCZKO-GRZESIK, WOJCIECH STOLARZ
Oddział Chorób Zakaźnych ŚAM, Bytom

Czynnik martwicy nowotworów- α (TNF- α) odgrywa istotną rolę w patofizjologii bakteryjnych, ropnych zapaleń opon i mózgu. Wykazano przydatność oznaczania tej cytokiny w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) w różnicowaniu bakteryjnych i wirusowych zakażeń ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Cel pracy: próba oceny zachowania się TNF- α w PMR u chorych na gruźlicze zapalenie opon i mózgu.

Pacjenci i metody: w latach 1996-2000 w naszym ośrodku leczono 5 chorych z rozpoznaniem gruźliczego zapalenia opon i mózgu. W grupie tej było 4 mężczyzn i 1 kobieta; średnia wieku wynosiła 54 lata. Oznaczanie stężenia TNF- α w PMR wykonywano przy wykorzystaniu zestawów Predicta TNF- α ELISA Kit, firmy Genzyme Diagnostic (USA). Badania przeprowadzono trzykrotnie: w dniu przyjęcia (I), w 4.(II) i w 14.(III) dobie leczenia.

Wyniki: uzyskano następujące średnie wartości stężeń TNF- α w PMR: I - 150 ± 52 pg/ml, II - 120 ± 49 pg/ml, III - 90 ± 34 pg/ml. Nie stwierdzono korelacji między stężeniem tej cytokiny w PMR a ciężkością stanu klinicznego chorego. Wartości stężeń TNF- α w PMR u badanych chorych były wyraźnie niższe niż stwierdzane w ropnych zapaleniach opon i mózgu. Pomimo stosowanego leczenia przeciwpłatkowego podwyższone stężenia tej cytokiny w PMR utrzymywały się stosunkowo długo, dłużej niż u chorych z ropnymi zapaleniami opon i mózgu.

Wniosek: oznaczanie stężenia TNF- α w PMR i monitorowanie zmian stężenia tej cytokiny w przebiegu leczenia może zatem okazać się przydatne w diagnostyce różnicowej zakażeń OUN.

P-34

PRZYDATNOŚĆ OZNACZENIA INTERLEUKINY-8 (IL-8) W PROGNOZOWANIU PRZEBIEGU BAKTERYJNEGO ZAPALENIA OPON (BZO).

MONIKA BOCIAGA-JASIK, ALEKSANDER GARLICKI, ANNA KALINOWSKA-NOWAK,
TOMASZ MACH

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych CM UJ w Krakowie

Cel pracy: Ocena: 1. stężenia (c) IL-8 w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) chorych z BZO i grupie kontrolnej; 2. korelacji pomiędzy c IL-8 w PMR chorych z BZO a: stanem chorego ocenianym wg Skali Śpiączki Glasgow (GCS), zmianami w PMR (pleocytozą, c białka i glukozy), śmiertelnością i powikłaniami neurologicznymi.

Materiał i metody: Badaniem objęto 42 chorych z BZO, 13 kobiet (K) i 29 mężczyzn (M) w wieku od 20 do 88 lat (średnio (śr.) 45,5). Uzyskana punktacja wg GCS wynosiła śr. 9,7 pkt. (min. 4 pkt, max. 15 pkt). Grupę kontrolną stanowiło: 25 chorych (2 K, 23 M, w wieku od 16 do 80 lat (śr. 30,7)) z wirusowym zapaleniem opon (WZO) oraz 23 (9 K i 14 M w wieku od 16 do 57 lat (śr. 29,6)), bez neuroinfekcji. Oznaczono u nich metodą ELISA c IL-8 w PMR pobranym w dniu przyjęcia. W BZO c IL-8 oceniano także w PMR pobranym po 72 godz. od rozpoczęcia leczenia.

Wyniki: c IL-8 w PMR w BZO było wyższe, śr. 1696,0 pg/ml (min. 852, max. 2631) vs śr. 405 pg/ml (min. 0, max. 2089) w WZO i śr. 32,59 pg/ml (min. 0, max. 324,9) w grupie bez neuroinfekcji. c IL-8 w II PMR w BZO było niższe w porównaniu do I badania, śr. 693,7 pg/ml (min. 58,4, max. 2181). c IL-8 w BZO w I PMR korelowało z pleocytozą, c białka i glukozy. Istniała zależność pomiędzy c IL-8 w PMR a punktacją wg GCS. BZO przeżyło 24 (57,2%) chorych, 16 (38,2%) wyzdrowiało bez następstw, u 8 (19%) wystąpiły powikłania neurologiczne. Zmarło 18 (42,8%) pacjentów. c IL-8 w I PMR nie miało związku z rokowaniem w BZO. Natomiast c IL-8 w II PMR korelowało z przebiegiem choroby. c IL-8 śr. 1369,8 pg/ml wiązało się z ryzykiem zgonu vs śr. 298,4 pg/ml w grupie bez powikłań. Również chorzy z powikłaniami neurologicznymi mieli w II PMR wysokie c IL-8 (śr. 940 pg/ml).

Wnioski: 1. W BZO c IL-8 w PMR są wyższe niż w WZO i u chorych bez neuroinfekcji. 2. c IL-8 koreluje z punktacją wg GCS. 3. c IL-8 w I PMR nie koreluje z przebiegiem choroby, natomiast wysokie wartości IL-8 w II badaniu wiążą się z ryzykiem zgonu i powikłań neurologicznych w przebiegu BZO.

P-35

PROGRAM ERADYKACJI POLIOMYELITIS – ZAŁOŻENIA I REALIZACJA.

ZDZISŁAW JARZĄBEK

Zakład Wirusologii, Państwowy Zakład Higieny w Warszawie.

Eradykacja ospy prawdziwej w świecie w 1979 r stała się bodźcem do podjęcia podobnego programu dotyczącego *poliomyelitis*. Program leży w centrum zainteresowania SOZ i biorą w nim udział wszystkie kraje świata.

Strategia programu eradykacji *poliomyelitis* opiera się na osiągnięciu wysokiego odsetka szczepienia jednorocznych dzieci trzema dawkami szczepionki atenuowanej (co najmniej 95%) przy zastosowaniu różnych strategii szczepień oraz na obecnym etapie nadzorem klinicznym - epidemiologicznym i wirusologicznym nad przypadkami ostrych porażek wiotkich, które są najczulszym wskaźnikiem występowania dzikich szczepów w środowisku.

Doniesienie przedstawia stan realizacji programu na świecie i w Polsce oraz najbliższe zadania i perspektywy osiągnięcia eradykacji *poliomyelitis* powodowanego dzikimi szczepami poliovirusów.

P-36

WIRUSOLOGICZNE ASPEKTY OSTRYCH PORAŻEŃ WIOTKICH (OPW) W POLSCE W LATACH 1998-2001.

ZDZISŁAW JARZĄBEK, ANNA WIELKOPOLSKA, WŁODZIMIERZ GUT
Zakład Wirusologii, Państwowy Zakład Higieny w Warszawie.

Cel i metody: Badanie wirusologiczne (opw) stanowi kluczowy element badań w programie eradykacji *poliomyelitis*. Program ten obejmuje nie tylko wykrycie zachorowań wywołanych dzikimi wirusami polio, ale także potwierdzenia, że inne opw które mogą przypominać klinicznie *poliomyelitis* nie są spowodowane tymi wirusami. Badania wirusologiczne są wykonywane w akredytowanych przez SOZ ośrodkach. W Polsce taki ośrodek (National Poliovirus Laboratory) mieści się w Zakładzie Wirusologii PZH.

Wyniki i wnioski: Program badań (opw) został wdrożony w NPL w 1998 roku. Ogółem zbadano w latach 1998-2001 356 prób kału pobranych z 197 przypadków (opw) i 889 kontaktów. Izolowano 32 szczepy polio które określono jako podobne do szczepów atenuowanych, a także 49 szczepów enterowirusów niepoliomyelitycznych. Ostatnie dzikie szczepy poliowirusów izolowano w Polsce w 1982 i 1984 r.

P-37

UDZIAŁ ENTEROWIRUSÓW NIEPOLIOMYELITYCZNYCH W ZAKAŻENIACH OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO W LATACH 1994-2000.

IWONA BINDUGA-GAJEWSKA, WŁODZIMIERZ GUT, ANNA WIELKOPOLSKA,
ZDZISŁAW JARZĄBEK
Zakład Wirusologii, Państwowy Zakład Higieny w Warszawie

Cel: Analiza udziału serotypów enterowirusów w zakażeniach oun.

Materiał i Metody: Analizę przeprowadzono na podstawie danych wirusologicznych i serologicznych o 1496 neuroinfekcjach enterowirusowych, potwierdzonych izolacją wirusa lub badaniem serologicznym, przesłanych przez WSSE do Zakładu Wirusologii PZH.

Wyniki i Wnioski: Dominującym rozpoznaniem sięgającym 56% wszystkich zakażeń oun były zomr. Najwięcej dodatnich prób izolacji przypada na rok 1995 i 1996. W tych latach pozytywny wynik izolacji uzyskano dla odpowiednio 31% i 28% podjętych prób izolacji. Najwięcej dodatnich izolacji (ponad 60%) dotyczyło ECHO 30. Ponadto izolowano CA 9, CB 1-6, wirusy ECHO 4, 5, 7 i 9 oraz enterowirusy o nieustalonym serotypie. Występowanie w/w enterowirusów w omawianym okresie, potwierdziła także analiza oznaczeń wysokości mian przeciwciał dla poszczególnych serotypów enterowirusów. Jednak tylko w przypadku ECHO 30 i CB typów 1 i 2 odnotowano znaczący diagnostycznie przyrost miana przeciwciał w surowicach, potwierdzający związek danego serotypu enterowirusa z zachorowaniem. Epidemie zomr związane z ECHO 30 miały miejsce w roku 1996 i 1998. Od roku 1994 obserwowano narastanie średniego poziomu miana przeciwciał dla ECHO 30 z osiągnięciem najwyższego poziomu w roku 1996. W roku 1998/99 zaobserwowano ponowny wzrost tego parametru potwierdzając tym samym dominację wirusa ECHO 30 w omawianym czasie.

P-38

PROBLEMY DIAGNOSTYKI ZAKAŻEŃ ENTEROWIRUSAMI W POLSCE. KONIECZNOŚĆ WPROWADZENIA SYSTEMU ZEWNĘTRZNEJ KONTROLI JAKOŚCI.

ZDZISŁAW JARZĄBEK, WŁODZIMIERZ GUT, IWONA BINDUGA-GAJEWSKA,
ANNA WIELKOPOLSKA

Zakład Wirusologii, Państwowy Zakład Higieny w Warszawie.

Uzasadnienie i cel badań: Metoda izolacji wirusa jest podstawą diagnostyki zakażeń enterowirusami. Celem przedstawionej pracy jest wstępna ocena tej diagnostyki w WSSE w Polsce. Analiza wyników badań z lat 1995-2000 wykazała, że od roku 1997 obserwuje się drastyczny spadek częstości udanych prób izolacji wirusa. Ujemne próby izolacji stanowią ponad 90% wszystkich przypadków. W roku 2000 dodatni wynik uzyskano tylko dla 1.5% podjętych prób. Powszechność zakażeń enterowirusami i związana z tym ich częsta obecność w kale u osób zdrowych, wpłynęła na decyzję Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), wg której wskaźnikiem poprawności pracy laboratoriów prowadzących izolacje enterowirusów jest 5-10% poziom udanych izolacji enterowirusów z kału osób zdrowych. Biorąc pod uwagę wspomniane szacunki WHO, odsetek udanych izolacji w omawianych przypadkach powinien być wyższy.

Powyższa analiza podkreśla konieczność stworzenia systemu zewnętrznej kontroli jakości pracy laboratoriów zajmujących się diagnostyką zakażeń enterowirusami.

P-39

OPRYSZCZKOWE ZAPALENIE MÓZGU W MATERIALE WŁASNYM.

LUCJAN KĘPA, BARBARA OCZKO-GRZESIK, KRZYSZTOF WILCZEK
Oddział Chorób Zakaźnych ŚAM, Bytom

Cel pracy: kliniczna retrospektywna analiza przypadków opryszczkowego zapalenia mózgu (HSE).

Pacjenci i metody: przeanalizowano przebieg HSE u 12 chorych leczonych w latach 1986-2000 w Oddziale Chorób Zakaźnych ŚAM w Bytomiu.

W grupie tej było 8 mężczyzn (66,7%) i 4 kobiety (33,3%). Najmłodszy chory miał 16 lat, najstarszy 46 lat, średnia wieku wynosiła 27 lat. Rozpoznanie postawiono na podstawie obrazu klinicznego, wyniku badania płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR), badania EEG i tomografii komputerowej głowy, a w 5 przypadkach (41,7%) zostało ono potwierdzone badaniami serologicznymi krwi i PMR.

Wyniki: przebieg choroby u wszystkich pacjentów był bardzo ciężki, w 9 przypadkach (75%) wobec wystąpienia objawów niewydolności oddechowej konieczne było wykonanie tracheotomii i prowadzenie oddechu zastępczego lub wspomagającego. W leczeniu stosowano preparaty acykloviru, kortykosteroidy (deksametazon) oraz środki objawowe.

W 6 przypadkach (50%) uzyskano pełne wyleczenie, u 2 chorych (16,7%) doszło do wystąpienia niedowładu połowicznego, natomiast 4 pacjentów (33,3%) zmarło. Zdecydowana większość chorych (10 osób – 83%) w okresie bezpośrednio poprzedzającym przyjęcie do tutejszego ośrodka była przez kilka dni hospitalizowana

w oddziałach psychiatrycznych z podejrzeniem choroby psychicznej lub w oddziałach neurologicznych z podejrzeniem padaczki.

Wnioski: 1. Opryszczkowe zapalenie mózgu jest chorobą nadal charakteryzującą się ciężkim przebiegiem i niepewnym rokowaniem. 2. Obraz kliniczny opryszczkowego zapalenia mózgu we wczesnym okresie choroby jest mało charakterystyczny i może powodować trudności diagnostyczne, co opóźnia wdrożenie leczenia przeciwwirusowego i niekorzystnie wpływa na zejście procesu chorobowego.

P-40

OPRYSZCZKOWE ZAPALENIE MÓZGU – OPIS 2 PRZYPADKÓW.

ANNA PIEKARSKA, JAN KUYDOWICZ

Klinika Chorób Zakaźnych AM w Łodzi

Opryszczkowe zapalenie mózgu (OZM) stanowi istotną część spośród ok. 150 przypadków wirusowego zapalenia mózgu notowanych rocznie w Polsce. Przyjmuje się, że u dorosłych choroba jest najczęściej wynikiem reaktywacji zakażenia latentnego. W większości przypadków choroba przebiega ciężko, pod maską „guzową” lub „psychotyczną” co powoduje istotne trudności diagnostyczne. Pomimo leczenia ok. 25% ginie, a u kolejnych 25% pozostają trwałe następstwa zapalenia mózgu.

W niniejszej pracy przedstawiamy 2 przypadki OZM o różnym przebiegu i zejściu klinicznym oraz trudności diagnostyczne z nimi związane.

Przypadek 1. Mężczyzna 48-letni został przyjęty do Kliniki z powodu silnego bólu głowy, gorączki, afazji, zaburzeń świadomości i niewielkiego niedowładu kończyn prawych. W badaniach dodatkowych stwierdzono limfocytarne zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR), bardzo rozległe ognisko hiperintensywne w lewym płacie skroniowym w badaniu RM głowy ulegające rozmiękaniu w trakcie 10-tygodniowej obserwacji. W PMR stwierdzono ponadto stopniowe narastanie miana przeciwciał anti-HSV w klasie IgG oraz brak przeciwciał w klasie IgM zarówno w PMR jak i w surowicy. Jednocześnie stwierdzono obecność przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi* w surowicy w obu klasach. Pomimo długotrwałego leczenia aciclovirem zejściem procesu chorobowego była afazja i zespół psychoorganiczny.

Przypadek 2. Mężczyzna 28-letni trafił do Kliniki z powodu silnych bólów głowy, gorączki i utraty przytomności. Badanie PMR wykazało obecność zmian o charakterze limfocytarnym. W obrazach RM głowy stwierdzono obecność ograniczonego ogniska głęboko w lewym płacie skroniowym, które również stopniowo uległo rozmiękaniu. Badaniem serologicznym PMR wykazano narastanie przeciwciał anti-HSV w klasie IgG i brak przeciwciał w klasie IgM. W surowicy chorego nie stwierdzono przeciwciał anti-HSV w obu klasach. Po włączeniu leczenia aciclovirem stan chorego szybko się poprawił. Po 8 tygodniach leczenia chorego wypisano do domu w stanie dobrym bez klinicznych objawów uszkodzenia OUN.

W obu przedstawionych przypadkach rozpoznanie postawiono na podstawie obrazu klinicznego, zmian w płatach skroniowych w obrazach RM i badania serologicznego PMR. Wczesne włączenie acicloviru prawdopodobnie pozwoliło na uratowanie obu chorych, nie zapobiegło jednak trwałym następstwom choroby w pierwszym przypadku.

P-41

OCENA STANU PSYCHICZNEGO CHORYCH PO PRZEBYTYM WIRUSOWYM ZAPALENIU MÓZGU.

LUCJAN KĘPA, BARBARA OCZKO-GRZESIK, IWONA WARAKOMSKA
Oddział Chorób Zakaźnych ŚAM, Bytom

Cel pracy: próba oceny stanu psychicznego chorych po 2 latach od przebytego wirusowego zapalenia mózgu (WZM).

Pacjenci i metody: w latach 1997-99 w Oddziale Chorób Zakaźnych ŚAM w Bytomiu leczono 14 chorych z rozpoznaniem WZM. W grupie tej było 9 mężczyzn (64,3%) i 5 kobiet (35,7%); średnia wieku wynosiła 23 lata. Czynniki etiologicznymi choroby były wirusy: kleszczowego zapalenia mózgu (2 przyp.), ospy wietrznej i półpaśca (2 przyp.), odry (1 przyp.) i opryszczki zwykłej (1 przyp.); w pozostałych 8 przypadkach (57%) nie ustalono czynnika etiologicznego zapalenia mózgu. Każdy pacjent poddawany był pełnemu badaniu klinicznemu, ze szczególnym uwzględnieniem badania neurologicznego, a następnie badaniu psychologicznemu. W badaniu stosowano: skalę oceny depresji wg Hamiltona, skalę Mini Mental State (MMS) oraz własny kwestionariusz opracowany dla oceny klinicznej.

Wyniki: u badanych pacjentów stwierdzono następujące zaburzenia psychiczne: wzmożona męczliwość psychofizyczna i nawracające bóle głowy (8 przyp.), zaburzenia i pogorszenie pamięci (2 przyp.), upośledzenie funkcji poznawczych i koncentracji uwagi (2 przyp.). U niektórych chorych stwierdzano jednocześnie występowanie różnych zaburzeń stanu psychicznego, dotyczyło to szczególnie pacjentów po przebytych kleszczowym zapaleniu mózgu. Brak jakichkolwiek zaburzeń stanu psychicznego stwierdzono jedynie u 5 chorych (35,7%).

Wniosek: przebycie WZM, niezależnie od etiologii, może mieć w wielu przypadkach niekorzystny, długotrwały wpływ na stan psychiczny pacjenta, jego funkcjonowanie zawodowe i rodzinne.

P-42

ZAPALENIE MÓZGU W PRZEBIEGU HERPES ZOSTER: OBJAWY KLINICZNE, PROBLEMY DIAGNOSTYCZNE I TERAPEUTYCZNE.

MARIJA VIDA BAREIŠIENE, ALVYDAS LAIŠKONIS,
RIMANTE BALĖJUNAITIENE, LAIMA KUNICKIENE

Kowieński Uniwersytet Medyczny,

Kowieński Szpital Kliniczny Chorób Zakaźnych, Litwa

Cel: Ustalenie częstości powikłań w postaci zapalenia mózgu w przebiegu zakażenia wirusem *herpes zoster* (HZ).

Metody: Retrospektywnie przeanalizowano historie chorób 210 chorych w wieku od 15 do 83 lat z rozpoznaniem *Herpes zoster*, hospitalizowanych w latach 1997-2001 w Kowieńskim Szpitalu Klinicznym Chorób Zakaźnych. Rozpoznanie choroby ustalono w oparciu o charakterystyczny obraz kliniczny - typowej wysypki HZ zlokalizowanej wzdłuż przebiegu nerwów, objawów neurologicznych, zmian w płynie mózgowo-rdzeniowym (umiarkowana cytoza w 1mm^3 , nieznacznie zwiększonego stężenia białka) oraz charakterystyczny zapis EEG.

Wyniki: Wśród 210 hospitalizowanych chorych z HZ u 28(13,3%) doszło do zapalenia mózgu. Wiek tych chorych wahał się od 51 do 83 lat. U 10 chorych(35,7%) w okresie 5 dni po wystąpieniu zmian skórnych, pojawiły się objawy neurologiczne, bóle głowy i gorączka. U 18 chorych (64,3%) objawy zapalenia mózgu pojawiły się pomiędzy 6 a 10 dniem choroby. U 25 chorych encephalitis HZ rozwinął się przy już istniejących chorobach przewlekłych (cukrzyca t.I, choroby nowotworowe). Wszyscy chorzy byli leczeni acyklowirem i.v. 10mg/kg m.c. 3 razy na dobę. Hospitalizacja trwała średnio 16,8 dnia. Przy wypisie ze szpitala u 9(32,1%) chorych stwierdzano neuralgie i zespoły wegetatywne.

Wniosek: W oparciu o przeprowadzoną analizę chorych z HZ stwierdzono w 13,3% przypadków rozwinięcie się zapalenia mózgu. Wydaje się, że na jego rozwój miał wpływ starszy wiek chorych oraz choroby współistniejące. Pomimo leczenia i znacznej poprawy klinicznej przy wypisie utrzymywały się jeszcze objawy wegetatywne oraz neuralgie.

P-43

ROPNIE MÓZGU (RM) W MATERIALE KLINIKI CHORÓB ZAKAŻNYCH W KRAKOWIE.

ALEKSANDER GARLICKI, ANNA KALINOWSKA-NOWAK,
MONIKA BOCIAGA-JASIK, TOMASZ MACH

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Collegium Medicum UJ w Krakowie

Pomimo postępów antybiotykoterapii, neurochirurgii i badań obrazowych RM wciąż pozostają chorobą o stosunkowo wysokim wskaźniku śmiertelności i znacznym ryzyku powikłań. Materiał: W latach 1990-2001 hospitalizowano 21 chorych z RM w wieku od 16 do 73 lat (średnio 38), w tym 15 mężczyzn i 6 kobiet. Potwierdzenie etiologii choroby uzyskano w 2 przypadkach na podstawie mikrobiologicznego badania treści z ropnia (*Streptococcus pneumoniae*). Natomiast jako prawdopodobny czynnik etiologiczny uznano bakterie wyhodowane z płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) tj. *Staphylococcus aureus* u 3 chorych, *Staphylococcus koagulans* u jednego u 2 chorych i w pojedynczych przypadkach: *Pseudomonas sp.*, *Enterococcus sp.*, *Klebsiella sp.*, *Stenotrophomonas maltophilia*. Spośród 21 chorych z RM, u 3 stwierdzono związek z urazem czaszkowo-mózgowym, u 3 z zabiegiem neurochirurgicznym, u 2 z posocznicą i u pojedynczych chorych z zapaleniem zatok obocznych nosa, licznymi zębami zgorzelinowymi, cukrzycą, splenektomią, płynotokiem nosowym i kostniakiem zatoki czołowej i sitowej. U 16 chorych RM rozwinęły się w przebiegu ropnego zapalenia opon i mózgu. W 17 przypadkach były to pojedyncze RM, zaś w 4 mnogie. Powikłania w trakcie choroby obserwowano u 10 chorych w postaci: drgawek, afazji mieszanej, niewydolności oddechowej, wodogłowia z przesiekaniem, niedowładu jednostronnego, leukopenii, odmy opłucnowej, niedowidzenia połowiczego, krwawienia z przewodu pokarmowego. U 4 chorych doszło do trwałych powikłań neurologicznych w postaci padaczki, stanu wegetatywnego, niedowładu połowiczego wiotkiego, wodogłowia a 7 osób zmarło. W 4 przypadkach wdrożono leczenie operacyjne, w pozostałych zachowawcze. Czas hospitalizacji wynosił od 3 do 160 dni (średnio 49).

Wnioski: 1. Leczenie zachowawcze RM jest zwykle empiryczne i długotrwałe. 2. Śmiertelność u chorych z RM jest wysoka, co można tłumaczyć współwystępowaniem urazów czaszkowo-mózgowych i/lub ciężkich chorób ogólnoustrojowych. 3. U chorych po urazie czaszkowo-mózgowym i/lub zabiegu neurochirurgicznym należy rozważyć profilaktyczne podanie antybiotyków.

P-44

POURAZOWE NAWRACAJĄCE ZAPALENIE OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH I MÓZGU U PACJENTA HOSPITALIZOWANEGO W ODDZIALE OBSERWACYJNO-ZAKAŻNYM W GIŻYCKU.

MACIEJ ADAMSKI, ANNA LACHOWICZ-WAWRZYŃIAK

Oddział Obserwacyjno-Zakaźny Szpitala Powiatowego w Giżycku

Ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu jest zawsze chorobą nagłą i zagrażającą życiu. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym u dorosłych jest *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* oraz *Haemophilus influenzae*. Jednym z istotnych czynników predysponujących do wystąpienia NZOMR jest istnienie nieprawidłowego połączenia przestrzeni oponowej z jamą nosowo-gardłową, co może mieć miejsce po urazach, zabiegach neurochirurgicznych. W maju 2001 r. przyjęto do oddz. 20-l. pacjenta w stanie ciężkim, z bólami głowy, wymiotami, 40 st. gorączką. Objawy wystąpiły nagle. W 1996 roku przebył uraz mózgowo-czaszkowy i wymagał interwencji neurochirurgicznej, założenia zastawki komorowo-otrzewnowej.

Przedmiotowo z nieprawidłowości stwierdzono: gorączkę, dodatnie objawy oponowe głuchotę lewego ucha, ślepotę oka lewego po urazie. W badaniu PMR stwierdzono pleocytozę 51200/3, białko - 8,2g/l, cukier - 0,73mmol; rozmaz w 100%segmentarny. W posiewie wyhodowano *Streptococcus pneumoniae*. W innych badaniach wysoką leukocytozę, przyspieszone OB. Po zastosowanym leczeniu, nastąpiła poprawa, normalizacja wyników. W wykonanym TK głowy stwierdzono duże ognisko malacyjne w lewej przypodstawnej okolicy czołowej po przebyłym urazie czołowo-podstawnym. Neurochirurg nie zakwalifikował chorego do zabiegu. Pacjenta wypisano. Na wizytę kontrolną w Poradni Chorób Zakaźnych nie zgłosił się. Powtórnie pacjent trafił do oddziału w XI 2001 r. przekazany z Oddziału Neurologicznego w Biskupcu gdzie trafił w stanie ciężkim, nieprzytomny, z drgawkami. Przy przyjęciu stwierdzono wysoką gorączkę, zaburzenia świadomości, dodatnie objawy oponowe. W PMR stwierdzono pleocytozę 25600/3, białko 2,737g/l, rozmaz segmentarny. W posiewie PMR wyhodowano *Neisseria meningitidis*. Po leczeniu uzyskano poprawę, ustąpienie gorączki, normalizację badań laboratoryjnych. Pacjenta przekazano do Oddziału Neurochirurgicznego, gdzie wykazano istnienie nieprawidłowego połączenia między zatoką czołową a oponą i wykonano operację plastyczną z uzupełnieniem szczeliny złamania.

P-45

NIETYPOWY PRZEBIEG ROPNEGO, GRONKOWCOWEGO ZAPALENIA OPON M-RDZ. Z POSOCZNICĄ, W PRZEBIEGU NIE LECZONEJ CUKRZYCY.

PIOTR SOBOLEWSKI

Oddział Neurologii S.P.Z.Z.O.Z. w Sandomierzu

Przedstawiam przypadek chorego l 57 z ropnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i posocznica wywołanych gronkowcem złocistym, w przebiegu rozpoznanej przed pięć laty i nie leczonej cukrzycy. Przebieg choroby był nietypowy,

początkowo dominowały objawy rzekomogrypowe i dodatnie objawy korzeniowe z kończyn dolnych, bez zespołu oponowego i objawów wskazujących na zajęcie ośrodkowego układu nerwowego. Płyn m-rdz. zdołano pobrać do badania dopiero za pomocą igły do znieczulenia nadoponowego. Cytozę określono na 565000 komórek w 1mm³. Z płynu m-rdz. oraz z czterokrotnego posiewu krwi wyhodowano bardzo obfitą hodowlę gronkowca złocistego metycylinowrażliwego. Zastosowano antybiotykoterapię zgodnie z antybiogramem: vankomycin, biotaksym i metronidazol. Kolejne badania płynu m-rdz. były trudne do interpretacji, ze względu na bardzo szybkie krzepnięcie materiału i dopiero dodanie do próbki niewielkiej ilości heparyny pozwalało prawidłowo ocenić badanie. Przez cały czas leczenia nie stwierdzano u chorego zaburzeń świadomości, ani zespołu oponowego, przez kilkanaście dni utrzymywał się niedowład prawego nerwu okoruchowego. Badanie tomograficzne głowy, radiogram kłp, usg jamy brzusznej i miednicy małej nie wykazały zmian. U chorego stwierdzono zaawansowaną próchnicę. Cukrzycę ustabilizowano dużymi dawkami insuliny. W kontrolnych badaniach uzyskano znaczną poprawę kliniczną oraz wycofanie się zmian zapalnych z płynu m-rdz. i ujemne badania bakteriologiczne.

P-46

SZCZEPIENIA PRACOWNIKÓW SŁUŻBY ZDROWIA NA LITWIE PRZECIWKO WIRUSOWEMU ZAPALENIU WĄTROBY TYPU B.

VIRGINIJA MAČIOCIENE, ALVYDAS LAIŠKONIS, AURIMAS MAČIONIS, EGLE KANIŠAUKAITE

Szpital Chorób Zakaźnych, Kowno, Litwa
Uniwersytet Mydyczny, Kowno, Litwa

Wirus zapalenia wątroby typu B jest jednym z najbardziej rozprzestrzenionych czynników zakaźnych. Wirusowe zapalenie wątroby należy do najważniejszych chorób zawodowych pracowników służby zdrowia.

Cel: Celem pracy była ocena występowania przeciwciał anti-HBc oraz antygeny HBs wśród pracowników służby zdrowia z rejonu Kowna i Mariampola

Metody: Obecność markerów HBV (anty-HBc oraz HBsAg) była oznaczana u 2349 pracowników służby zdrowia oraz 310 studentów medycyny. U wszystkich badanych osób przeprowadzono również badanie podmiotowe dotyczące zakażenia HBV. 1868 pracowników oraz 279 studentów było zaszczepionych przeciwko wirusowi HBV zgodnie z schematem 0-1-6 miesięcy.

Wyniki:

Przeciwciała przeciwko antygenowi HBc wykryto u 365(16,34%) pracowników oraz u 31(10%) studentów. Antygen HBs został wykryty u 21(0,94%) pracowników oraz u 1(0,32%) studenta. Zakażenie wirusem HBV było porównywane ze względu na specjalizację medyczną, wiek, miejsce pracy. Analiza statystyczna wykazała, że częstość zakażenia na HBV jest dwukrotnie wyższa u pielęgniarek i położnych oraz 2,3 razy wyższa u techników laboratoryjnych w porównaniu ze studentami medycyny. Prawdopodobieństwo zakażenia HBV było o 11% wyższe w grupie ludzi do 35 roku życia w porównaniu z grupą po 50 roku.

Poziom anty-HBs powyżej 10 mlU/ml uznawany za zabezpieczający przed zakażeniem HBV stwierdzano u 98,2% uprzednio zaszczepionych osób.

Wnioski: Czas pracy w zawodzie medycznym oraz wiek zwiększają możliwość zakażenia HBV. Oczywiście można zakładać, że możliwość tworzenia się odporności przeciwko HBV zależy również od wieku osób poddanych szczepieniom.

P- 47

ZAPALENIE M. SERCOWEGO W PRZEBIEGU KZM U 9-LETNIEGO DZIECKA: OPIS PRZYPADKU.

*ELŻBIETA OŁDAK¹, MAŁGORZATA POGORZELSKA¹, ARTUR SULIK¹,
JERZY WÓJTOWICZ²*

¹ Klinika Chorób Zakaźnych Dzieci AM w Białymstoku

² Oddz. Dziecięcy B SP ZOZ Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego im. J. Śniadeckiego w Białymstoku

Cel pracy: Prezentacja odmiennego przebiegu klinicznego KZM u dziecka.

Opis przypadku: Pierwsze objawy (prodromalne) pod postacią gorączki, bólów głowy i gardła i jednorazowych wymiotów wystąpiły u dziecka 28 dnia po ukłuciu przez kleszcza. Wykonane badania laboratoryjno-diagnostyczne ujawniły wzrost białek ostrej fazy, przyścienne zgrubienie błony śluzowej obu zatok szczękowych, nieprawidłowy zapis EEG oraz obecność G. intestinalis i stanu zapalnego w treści XII-czej. Po zastosowaniu leczenia objawowo-przyczynowego, gorączka i ból głowy ustąpiły ale zachowanie chłopca budziło nadal zastrzeżenia – był apatyczny, niechętnie opuszczał łóżko, nie nawiązywał kontaktów z innymi dziećmi. Objawy oponowe były ujemne, a badanie płynu m-rdz. oraz KT głowy nie wykazywały odchyień od stanu prawidłowego. Wykonane badania serologiczne krwi w kierunku KZM i boreliozy wypadły ujemnie.

Po 7 dobach hospitalizacji w badaniu fizykalnym obserwowano tendencję do bradykardii, niemiarową czynność i szmer nad sercem. Badanie EKG ujawniło blok przedsionkowo-komorowy I/II^o, stwierdzano wzrost aktywności transaminaz wątrobowych oraz CPK. Rozpoznając zapalenie mięśnia sercowego w leczeniu zastosowano antybiotyk- i immunoterapię, uzyskując ustąpienie stwierdzanych patologii. Po kolejnych 7 dniach hospitalizacji ujawniła się II faza choroby, obserwowano podmiotowe i przedmiotowe objawy oponowe, zmiany zapalne w płynie m-rdz. W badaniach serologicznych wykazano serokonwersję w kierunku KZM.

P-48

ROLA I ZADANIA KONSULTACYJNEJ PORADNI SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH W OPARCIU O DOŚWIADCZENIA Z PRACY KONSULTACYJNEJ PORADNI SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH SP DSK W BIAŁYMSTOKU

*EWA ZAGÓRZECKA, BOŻENA MIKOŁUĆ, KARARZYNA SIDOR,
JANINA PIOTROWSKA-JASTRZĘBSKA*

Zakład Propedeutyki Pediatrii AM w Białymstoku

Celem pracy jest zaprezentowanie pierwszych własnych doświadczeń z pracy Konsultacyjnej Poradni Szczepień Ochronnych SP DSK w Białymstoku. Poradnia istnieje od roku 2001, jej opieką objęto 152 dzieci w wieku od 2 mż do 18 rż. W okresie działalności Poradni udzielono około 450 porad związanych z problematyką szczepień ochronnych. Do Poradni kierowane były dzieci zarówno przez lekarzy z podstawowej opieki zdrowotnej jak również przez lekarzy specjalistów, ponadto realizowano szczepienia dzieci hospitalizowanych w SP DSK w Białymstoku (głównie p/WZW B).

Najczęstszą przyczyną odroczeń lub zwolnień ze szczepień dzieci kierowanych do naszej placówki były: choroby OUN - 26.3% (40), choroby alergiczne - 23.7% (36), nawracające infekcje układu oddechowego - 14.5% (22), niepożądane odczyny poszczepienne - 13.8% (21), podejrzenie zaburzeń odporności, stan przed lub po splektomii, przyczyny nefrologiczne - po 7.9% (12). Zwolnienia dotyczyły najczęściej szczepień przeciwko krztuścowi oraz odrze. Około 90 % konsultowanych dzieci wymagało ułożenia indywidualnego kalendarza szczepień; u 70,4% szczepienia wykonano w naszej Poradni, u pozostałych dzieci zalecono ich realizację wg indywidualnych ustaleń w Poradniach Rejonowych. W warunkach ambulatoryjnych Poradni wykonano 216 szczepień, obserwowano 3 niepożądane odczyny poszczepienne nie wymagające hospitalizacji.

Oprócz działalności usługowej Konsultacyjna Poradnia Szczepień Ochronnych SP DSK w Białymstoku realizuje także działalność szkoleniową (lekarze rodzinni, pielęgniarki)

Spis treści

1. A. Gładysz, A. Szymczak, K. Simon *Historia naturalna zakażenia HIV a zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym* - 6
2. L.B. Brydak *Neurologiczne powikłania zakażeń wywołanych przez wirus grypy* - 16
3. H. Bartosik-Psujek, E. Belniak, K. Mitosek-Szewczyk, Z. Stelmasiak *Problemy neurologiczne w chorobach przenoszonych przez kleszcze – aspekty kliniczne i diagnostyczne* - 30
4. D. Juchnowicz, I. Rudnik, A. Czernikiewicz, J. Zajkowska, S.A. Pancewicz *Zaburzenia psychiczne występujące w przebiegu choroby z Lyme i w kleszczowym zapaleniu mózgu* - 37
5. A. Buczek *Toksyczne i alergiczne działanie wydzieliny gruczołów ślinowych kleszczy (Acari: Ixodida)* - 51
6. J.M. Zajkowska, T. Hermanowska-Szpakowicz *Nowe aspekty patogenetyczne boreliozy z Lyme* - 57
7. A. Kuryliszyn-Moskal *Immunopatogeneza zapalenia stawów - lekcja płynąca z choroby z Lyme i reumatoidalnego zapalenia stawów* - 67
8. B. Skotarczak, B. Wodecka, T. Hermanowska-Szpakowicz *Czułość techniki PCR w wykrywaniu DNA *Borrelia burgdorferi* sensu lato w różnych izolatach* - 73
10. H. Fota-Markowska R. Modrzewska, D. Bielec, J. Lis, A. Przybyła *Stężenie SVAP-1 w surowicy krwi w wybranych postaciach klinicznych boreliozy z Lyme* - 79
11. Z. Zagórski B. Biziorek, D. Haszcz *Objawy oczne w przebiegu boreliozy* - 85
12. J. Myśliwska *Znaczenie szczepienia przeciw grypie dla ludzi w wieku podeszłym* - 91
13. A. Mikołajczyk – Cichońska *WSiS „BIOMED” S.A. w Krakowie – udział w profilaktyce chorób zakaźnych* - 99
14. M. Sadkowska-Todys *Szczepienia przeciw wścieklicznie w Polsce* - 106
15. J. Knap, S. Ryba *Dekada szczepień przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu w Straży Granicznej (1993-2002)* - 110
16. S.A. Pancewicz, T. Hermanowska-Szpakowicz *Ocena stężenia przeciwciał przeciw wirusowi kleszczowego zapalenia mózgu (kzm) po przeprowadzonym uodpornieniu szczepionką FSME Immun Inject* - 116

Spis - sesji plakatowych

P-1

A. NOWICKA-CIEŁUSZECKA, B. PRZEŚNIAK, J. TARASIUK
KLESZCZOWE ZAPALENIE MÓZGU W MATERIALE ODDZIAŁU
OBSERWACYJNO-ZAKAŻNEGO W HAJNÓWCE W LATACH 1995-2000. 123

P-2

S. GRYGORCZUK, D. MIERZYŃSKA, A. ZDRODOWSKA, J. ZAJKOWSKA,
S. PANCEWICZ, M. KONDRUSIK, R. ŚWIERZBIŃSKA, J. PRYSZMONT,
T. HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ
KLESZCZOWE ZAPALENIE MÓZGU (KZM) W LATACH 1997-2001
W MATERIALE KLINIKI CHOROŢ ZAKAŻNYCH I NEUROINFEKЦИИ AMB. 123

P-3

W. GUT, I. BINDUGA-GAJEWSKA
ZASTOSOWANIE METODY RT-PCR DO BADANIA OBECNOŚCI GENOMU
WIRUSA KZM W MÓZGACH ZAKAŻONYCH MYSZY. 124

P-4

K. JÓZEFOWICZ-KOWALEWSKA, E.R. WASILEWSKA
RÓŻNICE W PRZEBIEGU KZM POD POSTACIĄ ZAPALENIA OPON
MÓZGOWO-RDZENIOWYCH ORAZ NEUROBORELIOZY U DZIECI. 125

P-5

Z. MIZAK
WYSTĘPOWANIE PRZECIWCIAŁ ANTY BORRELIA BURGENDORFERI
U PSÓW. 126

P-6

B. MIZAK, J. KRÓL
OPRACOWANIE SZCZEPIONKI PRZECIWKO BORELIOZIE PSÓW 126

P-7

A. NOWICKA-CIEŁUSZECKA, B. PRZEŚNIAK, J. TARASIUK
ANALIZA KLINICZNA CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA BORELIOZY
Z LYME W LATACH 1996-2000 WŚRÓD MIESZKAŃCÓW
POWIATU HAJNÓWKA. 127

P-8

W. ZAŁĘŻNY, J. JAROSZEWICZ, R. FLISIAK, D. PROKOPOWICZ
EKSPOZYCJA NA KLESZCZE A PRZEBIEG KLINICZNY BORELIOZY
Z LYME U MIESZKAŃCÓW BIAŁOWIEŻY. 128

P-9

J.K. BARTEL, H. TARNOWSKA
BORELIOZA Z LYME W WOJEWÓDZTWIE ŚWIĘTOKRZYSKIM
W 2001 ROKU. 128

P-10

K. JÓZEFOWICZ-KOWALEWSKA, T. HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ,
E.R. WASILEWSKA
BORELIOZA Z LYME U DZIECI PODLASIA. 129

- P-11
B. OCZKO-GRZESIK, L. KĘPA, B. TEODOROWICZ-RACHUBA, I. STĘCHŁY
 ZMIANY OCZNE U PACJENTÓW Z BORELIOZĄ
 W MATERIALE WŁASNYM – DONIESIENIE WSTĘPNE. 129
- P-12
B. OCZKO-GRZESIK, L. KĘPA, K. MOSSOR
 MANIFESTACJE NEUROLOGICZNE BORELIOZY
 W MATERIALE WŁASNYM – DONIESIENIE WSTĘPNE. 130
- P-13
P. SOBOLEWSKI
 NIESYMETRYCZNA NEUROPATIA ZE ZMIANAMI ZAPALNYMI
 W PŁYNIE MÓZGOWO RDZENIOWYM W PRZEBIEGU BORELIOZY. 131
- P-14
J. KOCHANOWICZ, M. KONDRUSIK, S. PANCEWICZ
 ZMIANY W OBWODOWYM UKŁADZIE NERWOWYM U CHORYCH
 Z BORELIOZOWYM PRZEWLEKŁYM ZAPALENIEM STAWÓW /BPZS/. 131
- P-15
*J.M. ZAJKOWSKA, T. HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ, A. USTYMOWICZ,
 S.A. PANCEWICZ, M. KONDRUSIK*
 ZMIANY OUN U CHOREJ Z BORELIOZĄ Z LYME W POSTACI SKÓRNEJ
 ACRODERMATITIS CHRONICA ATROPHICANS-OPIS PRZYPADKU 132
- P-16
*S. GRYGORCZUK, S. PANCEWICZ, M. KONDRUSIK, R. ŚWIERZBIŃSKA,
 J. ZAJKOWSKA, T. HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ*
 STĘŻENIE ZAPALNYCH PROTEIN MIP-1 α I MIP-1 β
 ORAZ INTERLEUKINY 8 (IL-8) W SUROWICY I PŁYNIE
 MÓZGOWO-RDZENIOWYM W PRZEBIEGU NEUROBORELIOZY. 133
- P-17
*A. IŻYCKA, E. JABŁOŃSKA, J. ZAJKOWSKA, S. PANCEWICZ,
 T. HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ*
 EKSPRESJA CZĄSTECZEK ADHEZYJNYCH NA NEUTROFILACH
 KRWI OBWODOWEJ U CHORYCH Z BORELIOZĄ Z LYME. 134
- P-18
*E. JABŁOŃSKA, M. MARCIŃCZYK, A. IŻYCKA,
 T. HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ, M. KONDRUSIK*
 WPŁYW IL-15 NA AKTYWNOŚĆ NEUTROFILÓW
 W PRZEBIEGU BORELIOZY Z LYME 134
- P-19
*E. JABŁOŃSKA, W. PUŻEWSKA, T. HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ,
 S. PANCEWICZ*
 OCENA ZDOLNOŚCI NEUTROFILÓW DO UWALNIANIA IL-6
 W PRZEBIEGU BORELIOZY Z LYME. 135
- P-20
*P. WIELGAT, A. STYPUŁKOWSKA, S.A. PANCEWICZ, K. ZWIERZ
 T. HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ, J.M. ZAJKOWSKA*
 OCENA AKTYWNOŚCI N-ACETYLO- β -HEKSOAOAMINIDAZY
 W SUROWICY CHORYCH Z BORELIOZOWYM ZAPALENIEM STAWÓW. 136

- P-21
*S.A. PANCEWICZ, J.M. ZAJKOWSKA M. KONDRUSIK,
 R. ŚWIERZBIŃSKA, T. HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ, S. GRYGORCZUK*
 OCENA ZACHOWANIA SIĘ STEŻENIA IFN- γ , IL-6, IL-12 I IL-15
 W SUROWICY CHORYCH Z LYME ARTHRITIS. 136
- P-22
*S.A.PANCEWICZ, J.M. ZAJKOWSKA, T.HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ,
 M. KONDRUSIK, R. ŚWIERZBIŃSKA, S. GRYGORCZUK*
 OCENA STEŻENIA IFN- γ , IL-6, IL-12 I IL-15 W SUROWICY
 CHORYCH Z NEUROBORELIOZĄ. 137
- P-23
*S.A. PANCEWICZ, J.M. ZAJKOWSKA, T. HERMANOWSKA-SZPAKOWICZ,
 M. KONDRUSIK, S. GRYGORCZUK, R. ŚWIERZBIŃSKA*
 OCENA STEŻENIA IFN- γ , IL-6, IL-12 I IL-15 W PŁYNIE
 MÓZGOWO-RDZENIOWYM CHORYCH Z NEUROBORELIOZĄ. 138
- P-24
T. CHMIELEWSKI, S. TYLEWSKA-WIERZBANOWSKA
 WYSTĘPOWANIE ZAKAŻEŃ EHRLICHIA (ANAPLASMA)
 PHAGOCYTOPHILA I BORRELIA BURGENDORFERI U PRACOWNIKÓW
 LEŚNYCH W POLSCE. 138
- P-25
T. CHMIELEWSKI, E. PODSIADŁY, S. TYLEWSKA-WIERZBANOWSKA
 WYSTĘPOWANIE ZAKAŻEŃ BORRELIA BURGENDORFERI
 I CHLAMYDIA PNEUMONIAE U OSÓB ZE STWARDNIENIEM
 ROZSIANYM (SM). 139
- P-26
J. CHMIELEWSKA-BADORA, E. CISAK, J. ZWOLIŃSKI
 BADANIA SEROLOGICZNE W KIERUNKU BORRELIA AFZELII
 U PRACOWNIKÓW LEŚNICTWA Z WOJEWÓDZTWA LUBELSKIEGO
 WYKAZUJĄCYCH WYNIKI DODATNIE Z ANTYGENEM
 BORRELIA BURGENDORFERI SENSU LATO. 139
- P-27
E. CISAK, J. CHMIELEWSKA-BADORA, J. ZWOLIŃSKI
 DYNAMIKA ZMIAN POZIOMU SWOISTYCH PRZECIWCIAŁ
 W PRZEBIEGU BORELIOZY Z LYME U PRACOWNIKA LEŚNICTWA. 140
- P-28
*E. GOŁĄB, M. WALOCH, A. BEDNARSKA, T. MIKUŁA, R. GÓRSKI,
 T.H. DZBEŃSKI*
 LABORATORYJNE ROZPOZNAWANIE NEUROTOKSOPLAZMOZY
 U OSÓB Z OGNISKOWYMI USZKODZENIAMI OŚRODKOWEGO
 UKŁADU NERWOWEGO (OUN). 141
- P-29
M. ADAMSKI, A. LACHOWICZ-WAWRZYŃIAK
 NEUROTOKSOPLAZMOZA W PRZEBIEGU AIDS U PACJENTA
 HOSPITALIZOWANEGO W ODDZIALE OBSERWACYJNO-ZAKAŻNYM
 W GIŻYCKU. 141

- P-30
B. POSTAWA-KŁOSIŃSKA, A. GARLICKI
 GRUŻLICZE I KRYPTOKOKOWE ZAPALENIE OPON
 MÓZGOWO-RDZENIOWYCH PACJENTÓW Z ZAKAŻENIEM HIV
 - OPIS PRZYPADKÓW. 142
- P-31
*A. GARLICKI, U. KLUBA-WOJEWODA, M. BOCIAGA-JASIK,
 A. KALINOWSKA-NOWAK, T. MACH*
 GRUŻLICZE ZAPALENIA OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH
 I MÓZGU (GZOM) W MATERIALE KRAKOWSKIEJ
 KLINIKI CHOROÓB ZAKAŻNYCH 142
- P-32
A. PIEKARSKA, J. KUYDOWICZ
 GRUŻLICZE ZAPALENIE OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH
 I MÓZGU- OPIS PRZYPADKU. 143
- P-33
L. KĘPA, B. OCZKO-GRZESIK, W. STOLARZ
 CZYNNIK MARTWICY NOWOTWORÓW α W PŁYNIE
 MÓZGOWO-RDZENIOWYM W GRUŻLICZYCH ZAPALENIACH
 OPON I MÓZGU. 144
- P-34
M. BOCIAGA-JASIK, A. GARLICKI, A. KALINOWSKA-NOWAK, T. MACH
 PRZYDATNOŚĆ OZNACZENIA INTERLEUKINY-8 (IL-8)
 W PROGNOZOWANIU PRZEBIEGU BAKTERYJNEGO
 ZAPALENIA OPON (BZO). 144
- P-35
Z. JARZĄBEK
 PROGRAM ERADYKACJI POLIOMYELITIS - ZAŁOŻENIA I REALIZACJA. 145
- P-36
Z. JARZĄBEK, A. WIELKOPOLSKA, W. GUT
 WIRUSOLOGICZNE ASPEKTY OSTRYCH PORAŻEŃ WIOTKICH
 (OPW) W POLSCE W LATACH 1998-2001. 146
- P-37
I. BINDUGA-GAJEWSKA, W. GUT, A. WIELKOPOLSKA, Z. JARZĄBEK
 UDZIAŁ ENTEROWIRUSÓW NIEPOLIOMYELITYCZNYCH
 W ZAKAŻENIACH OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO
 W LATACH 1994-2000. 146
- P-38
Z. JARZĄBEK, W. GUT, I. BINDUGA-GAJEWSKA, A. WIELKOPOLSKA
 PROBLEMY DIAGNOSTYKI ZAKAŻEŃ ENTEROWIRUSAMI
 W POLSCE. KONIECZNOŚĆ WPROWADZENIA SYSTEMU
 ZEWNĘTRZNEJ KONTROLI JAKOŚCI. 147

- P-39
L. KĘPA, B. OCZKO-GRZESIK, K. WILCZEK
 OPRYSZCZKOWE ZAPALENIE MÓZGU W MATERIALE WŁASNYM. 147
- P-40
A. PIEKARSKA, J. KUYDOWICZ
 OPRYSZCZKOWE ZAPALENIE MÓZGU - OPIS 2 PRZYPADKÓW. 148
- P-41
L. KĘPA, B. OCZKO-GRZESIK, I. WARAKOMSKA
 OCENA STANU PSYCHICZNEGO CHORYCH PO PRZEBYTYM
 WIRUSOWYM ZAPALENIU MÓZGU. 149
- P-42
M. VIDA BAREIŠIENE, A. LAIŠKONIS, R. BALÈIUNAITIENE, L. KUNICKIENE
 ZAPALENIE MÓZGU W PRZEBIEGU HERPES ZOSTER:
 OBJAWY KLINICZNE, PROBLEMY DIAGNOSTYCZNE
 I TERAPEUTYCZNE. 149
- P-43
A. GARLICKI, A. KALINOWSKA-NOWAK, M. BOCIAGA-JASIK, T. MACH
 ROPNIE MÓZGU (RM) W MATERIALE KLINIKI CHORÓB ZAKAŻNYCH
 W KRAKOWIE. 150
- P-44
M. ADAMSKI, A. LACHOWICZ-WAWRZYNIAK
 POURAZOWE NAWRACAJĄCE ZAPALENIE OPON
 MÓZGOWO-RDZENIOWYCH I MÓZGU U PACJENTA
 HOSPITALIZOWANEGO W ODDZIALE
 OBSERWACYJNO-ZAKAŻNYM W GIŻYCKU. 151
- P-45
P. SOBOLEWSKI
 NIETYPOWY PRZEBIEG ROPNEGO, GRONKOWCOWEGO ZAPALENIA
 OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH Z POSOCZNICĄ,
 W PRZEBIEGU NIE LECZONEJ CUKRZYCY. 151
- P-46
V. MAČIOCIENE, A. LAIŠKONIS, A. MAČIONIS, E. KANIŠAUKAITE
 SZCZEPIONIA PRACOWNIKÓW SŁUŻBY ZDROWIA NA LITWIE
 PRZECIWKO WIRUSOWEMU ZAPALENIU WĄTROBY TYPU B. 152
- P- 47
E. OŁDAK, M. POGORZELSKA, A. SULIK, J. WÓJTOWICZ
 ZAPALENIE M. SERCOWEGO W PRZEBIEGU KZM
 U 9-LETNIEGO DZIECKA: OPIS PRZYPADKU. 153
- P-48
E. ZAGÓRECKA, B. MIKOŁUĆ, K. SIDOR, J. PIOTROWSKA-JASTRZĘBSKA
 ROLA I ZADANIA KONSULTACYJNEJ PORADNI SZCZEPIEŃ
 OCHRONNYCH W OPARCIU O DOŚWIADCZENIA Z PRACY
 KONSULTACYJNEJ PORADNI SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH SP DSK
 W BIAŁYMSTOKU 153

