

3/3

PRZEGLĄD EPIDEMIOLOGICZNY

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

—
KWARTALNIK

*

3

0.804

NUMER POŚWIĘCONY IX ZJAZDOWI
POLSKIEGO TOWARZYSTWA EPIDEMIOLOGÓW
I LEKARZY CHOROÓB ZAKAŻNYCH



TOM XXXV

WARSZAWA

ROK 1981

PAŃSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH

Przegląd Epidemiologiczny

K W A R T A L N I K

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

Tom XXXV

1981

Nr 3

TREŚĆ

REFERATY PROGRAMOWE IX ZJAZDU POLSKIEGO TOWARZYSTWA EPIDEMIOLOGÓW I LEKARZY CHOROÓB ZAKAŻNYCH

TEMAT I: POSTĘPY W ZWALCZANIU I NOWE PROBLEMY CHOROÓB ZAKAŻNYCH WIEKU DZIECIĘCEGO

H. Szczepańska: Aktualne problemy chorób zakaźnych u dzieci w Polsce	295
Z. Rudkowski: Wpływ czynników zakaźnych w najważniejszym okresie rozwojowym	303
B. Zawirska: Patomorfologia wybranych zakażeń u małych dzieci	309
A. Jankowski: Niektóre aspekty zakażeń bakteryjnych u niemowląt	319
M. Krotoczwil-Skrzypkova: Kliniczno-epidemiologiczne problemy chorób wirusowych w okresie rozwojowym	327

TEMAT II: AKTUALNE ZAGADNIENIA WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY

W. Magdzik, D. Naruszewicz-Lesiuk: Sytuacja epidemiologiczna wirusowego zapalenia wątroby w ostatnim dziesięcioleciu	335
P. Boroń: Aktualne problemy wirusowego zapalenia wątroby	339
F. Taraszkiewicz: Niektóre problemy wirusowego zapalenia wątroby w wieku rozwojowym	351
J. Gil, M. P. Dąbrowski, B. Dąbrowska-Bernstein, W. J. Brzosko, S. Szmigielski, J. Jeljaszewicz: Immunoterapia przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B za pomocą preparatów bakteryjnych (<i>Propionobacterium granulosum</i> KP-45)	359

TEMAT III: SZCZEPIENIA OCHRONNE (KONFERENCJA OKRĄGŁEGO STOŁU)

W. Magdzik: Rola szczepień ochronnych w zapobieganiu i zwalczaniu chorób zakaźnych	365
J. Kostrzewski: Szczepienia ochronne w programach Światowej Organizacji Zdrowia	373
D. Naruszewicz-Lesiuk: Epidemiologiczna ocena odczynowości i skuteczności szczepień i szczepionek	377
Z. Rudkowski, E. Saraczyńska: Szczepienia jako profilaktyczny zabieg lekarski	381
J. Zabicka: Szczepienia przeciw <i>poliomyelitis</i> . Kształtowanie się odporności w oparciu o wyniki przeglądów serologicznych	385
D. Seroka: Szczepionki przeciw wściekliznie, wskazanie do szczepień i najczęściej spotykane błędy w podejmowaniu szczepień (dane za lata 1970—1979)	391
R. Semkow: Szczepienia przeciw grypie	395
J. Zabicka: Szczepionki i szczepienia przeciw śwince	399
H. Rudnicka: Szczepienia przeciw różyczce	403

IV. WYKAZ DONIESIEŃ ZGŁOSZONYCH NA IX ZJAZD	406
OCENA	302
PRACE Z EPIDEMIOLOGII, KLINIKI CHOROÓB ZAKAŻNYCH I ICH POGRANICZA OGŁOSZONE W CZASOPISMACH POLSKICH W 1980 R.	326

OD REDAKCJI

W dniach 20—21. IX. 1981 r. odbył się we Wrocławiu IX Zjazd Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych.

Tematem Zjazdu były:

1) Postępy w zwalczaniu i nowe problemy chorób zakaźnych wieku dziecięcego.

2) Aktualne zagadnienia wirusowego zapalenia wątroby.

3) Szczepienia ochronne (konferencja okrągłego stołu).

Przedłożony numer „Przeglądu Epidemiologicznego” zawiera referaty programowe do pierwszych dwóch tematów oraz wypowiedzi w ramach konferencji Okrągłego Stołu nadesłane przez Komitet Organizacyjny Zjazdu do redakcji.

Na końcu zeszytu umieszczono wykaz doniesień wygłoszonych na Zjeździe, które staraniem organizatorów zostały wydane oddzielnie.



TEMAT I. POSTĘPY W ZWALCZANIU I NOWE PROBLEMY CHORÓB ZAKAŻNYCH WIEKU DZIECIĘCEGO

Halina Szczepańska

AKTUALNE PROBLEMY CHORÓB ZAKAŻNYCH U DZIECI W POLSCE

Zmienne są koleje chorób zakaźnych. Zjawisko zmienności zachodzi zarówno w klinice, jak i w zakresie epidemiologii tych chorób, a przyczyny tego zjawiska nadal nie są w pełni wyjaśnione (8). Zjawisko patoformozy zachodzi również i w naszym Kraju; na przykład rodzima malaria, dur wysypkowy klasyczny nie występuje już w Polsce, a błonica, *poliomyelitis* są chorobami zakaźnymi notowanymi w naszym Kraju obecnie bardzo rzadko. Są też i takie choroby zakaźne jak np. płonica, shigelozy, które występują w Polsce może i częściej niż przed laty, ale zmieniły radykalnie swój obraz kliniczny, przebiegając obecnie lekko. częstokroć poronnie.

Niepokójącym natomiast zjawiskiem w Polsce jest masowe obecnie występowanie niektórych chorób zakaźnych nie notowanych prawie przed laty jak np. wirusowego zapalenia wątroby, mononukleozy zakaźnej, jak również narastanie neuroinfekcji bakteryjnych i wirusowych.

Co osiągnęliśmy na przestrzeni tych ostatnich kilkudziesięciu lat w zakresie ostrych chorób zakaźnych dzieci? Jakie są aktualne problemy lat najbliższych?

Korzystnie kształtuje się sytuacja epidemiologiczna, zwłaszcza czterech chorób zakaźnych wieku dziecięcego, objętych systematyczną akcją szczepień już od 1960 roku: błonica, tężca, krztusca i *poliomyelitis*.

W latach ostatnich notowane są zaledwie pojedyncze przypadki błonicy i *poliomyelitis*, a każde zgłoszone zachorowanie na te choroby jest dokładnie weryfikowane, analizowane i budzi większe zainteresowanie niż duże epidemie sprzed 20—30 lat. Ciekawym jest, że uodpornienie przeciw błonicy dało niemal całkowite ustąpienie nosicielstwa pałeczki Löflera w naszej populacji.

W zakresie tężca nie stwierdzono w latach ostatnich ani jednego zachorowania wśród dzieci i młodzieży do 20 roku życia. Zresztą liczba zachorowań na tężec również wśród ogółu ludności zmniejszyła się w latach ostatnich znacznie, do około 100—115 przypadków rocznie.

Zmniejszyła się również liczba zachorowań na krztusiec: z 1068 w 1977 r., do 633 w 1978 r. i 514 w 1979 r. Stopniowo postępujący spadek liczby zachorowań notowany jest od 1969 r.

Spadek zachorowań na krztusiec przypisywany jest, zresztą z zastrzeżeniami, skuteczności szczepień.

Jednak szczepionka przeciw kokluszowi nie należy do najlepszych, tak jak i wszystkie szczepionki złożone z zabitych zarazków, gdyż: 1) może wywołać uszkodzenia neurologiczne, a więc nie jest w pełni bezpieczna, 2) daje krótkotrwałą odporność, czego wyrazem są zachorowania wśród dzieci starszych, w wieku szkolnym, nie rozpoznane najczęściej i nie rejestrowane, 3) uodparnia jedynie przeciw pałeczce krztuścowej, a nie daje odporności wobec pałeczki krztuśca rzekomego.

Wydaje mi się, że w zakresie krztuśca zaszły również zjawiska patomorfozy, że pałeczka krztuśca straciła na swej toksyczności i że choroba przebiega obecnie łżej, często poronnie, co daje niepełną notyfikację i błędne dane statystyczne.

Ciekawe są dane Medical Research Council (3); w latach 1950—1977 notowany był wyraźny spadek liczby zachorowań na krztusiec w Anglii. Jednak, mimo prowadzonych systematycznie szczepień oraz w 70—80% uodpornionej populacji dziecięcej, wystąpiła w latach 1978—1979 epidemia krztuśca. Co było tego przyczyną? Czy zmniejszenie efektywności szczepień?

Odra ciągle jeszcze jest chorobą często notowaną u dzieci w Polsce (liczba zachorowań: 1977 r. — 44.949, 1978 — 84.073, 1979 r. — 30.804).

Spadek zapadalności w ostatnich latach (w 1979 r. o 61%) można wiązać z przeprowadzaną akcją szczepień. Nadal jednak odsetek zaszczipionych dzieci jest zbyt niski (średnio około 60%), aby zapewnić trwałą poprawę sytuacji epidemiologicznej odrzy, czego wyrazem jest utrzymywanie się okresowości epidemii odrzy (co 2—3 lata epidemiczny wzrost zachorowań). Ten epidemiczny wzrost w 1978 r. był jednak słabiej zaznaczony niż poprzednie dwie epidemie w 1973 r. (liczba przypadków 196 109) oraz w 1975/1976 r. (liczba przypadków 79 559/73 392).

Szczepienia przeciw odrze są od lat szeroko stosowane w wielu krajach świata, zwłaszcza już od 1963 r. w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej. W wyniku przeprowadzonej akcji szczepień uzyskano: 1) spadek zapadalności i śmiertelności na odrę; 2) obniżenie do minimum liczby przypadków odrowego zapalenia mózgu; 3) spadek wystąpień stwardniającego podostrego zapalenia mózgu (*leucoencephalitis scleroticans subacuta*), powikłania występującego po upływie lat po przebytej odrze, a nie rejestrowanego po szczepieniu przeciw odrze (6, 7).

Wielu autorów zadaje sobie pytanie, czy z biegiem lat nie nastąpi spadek odporności przeciw odrze uzyskanej drogą szczepień, aż do jej całkowitego wygaśnięcia, co może przesunąć zachorowanie na odrę na wiek późniejszy.

Inni jednak autorzy udowadniają (7), że miano przeciwciał istotnie obniża się stopniowo z biegiem lat, ale stabilizuje się na obniżonym poziomie po 8, 11, 15 latach i że ta obniżona ilość przeciwciał stanowi nadal ochronę przed odrą i nie jest niższa niż uzyskana po przechorowaniu odrzy.

W Polsce stosowana jest nadal szczepionka żywa ze szczepu *Leninograd 16*, charakteryzująca się wysoką skutecznością i niską odczynowością.

Szczepionka przeciw odrze ma jednak swoje minusy: 1) traci szybko swoją skuteczność przy przechowywaniu w temp. wyższej aniżeli +4°C, 2) po rozcieńczeniu musi być podana dzieciom natychmiast, inaczej traci na wartości, 3) nie może być podana niemowlęciu, jedynie najwcześniej dziecku rocznemu.

Przeciwciała matczyne przeciw odrze utrzymują się długo w łożysku krwi dziecka i nie pozwalają na wcześniejsze podanie szczepionki. Odporność bierna utrzymująca się w wartościach nawet śladowych, nie stanowiących ochrony przed odra, nie pozwala na wytworzenie odporności czynnej.

W wielu krajach, zwłaszcza w USA, we Francji, zaleca się podanie szczepionki odrowej najwcześniej w wieku 15 miesięcy. Jeżeli niemowlę przebywa w większej grupie dziecięcej i jest narażone na kontakt z odra, może otrzymać szczepionkę w wieku wcześniejszym, ale nie wcześniej niż w 8 miesiącu życia; jednak po roku powinno otrzymać dawkę przypominającą.

Zgodnie z aktualnym kalendarzem szczepień obowiązkowi szczepienia przeciw odrze podlegają dzieci w wieku 11—13 miesięcy. Wydaje mi się, że szczepionka odrowa powinna być stosowana w przedziale wieku: od 15 miesięcy do 2—3 lat, ale jeżeli dziecko narażone jest na możliwość kontaktu z odra wcześniej, wówczas może być szczepione począwszy od 8 miesiąca życia, ale po roku powinno otrzymać drugą dawkę.

Należałoby wprowadzić tę poprawkę do obowiązującego w Polsce kalendarza szczepień. Nie stwarza to żadnego ryzyka dla dzieci.

Ważnym jest, ażeby szczepienia przeciw odrze objęły całą populację dziecięcą w danym kraju, a jeszcze lepiej na całym świecie, co zlikwidowałoby jeszcze liczne rezerwuary odry w wielu częściach świata, stanowiące w dniu dzisiejszym potencjalne źródło zakażenia.

Jeżeli dziecko nie szczepione pozostaje w grupie dzieci szczepionych, wówczas ryzyko kontaktu z odra jest mniejsze i zachorowanie na odrę może się przesunąć na wiek starszy, a nawet wystąpić u ludzi dorosłych, wówczas, gdy choroba ta stanowi dużo większe zagrożenie tak z punktu widzenia lekarskiego i klinicznego jak i socjalnego.

Dlatego też w USA szczepienie przeciwko odrze stosowane jest obecnie obowiązkowo we wszystkich stanach i u wszystkich dzieci rozpoczynających naukę w szkole, jako dawka przypominająca dla dzieci szczepionych lub jako pierwszorazowe szczepienie.

Chciałabym przypomnieć, że Światowa Organizacja Zdrowia rozszerzyła program szczepień ochronnych w krajach rozwijających się gospodarczo. Sześć chorób zakaźnych wieku dziecięcego a mianowicie: błonica, tężec, krztusiec, odra, *poliomyelitis* i gruźlica, które w krajach rozwiniętych gospodarczo zostały opanowane lub wyeliminowane dzięki szczepieniom, stanowią corocznie w krajach trzeciego świata przyczynę około pięciu milionów zgonów i podobnej liczby przypadków ciężkiego kalectwa. Zaledwie około 10% z ogólnej liczby około 80 mln dzieci, które rokrocznie przychodzą na świat w rozwijających się krajach, zostaje zaszczepionych przeciw tym sześciu chorobom.

Celem rozszerzonego programu szczepień jest obniżenie zapadalności i umieralności z powodu błonicy, tężca, krztuśca, odry, *poliomyelitis* i gruźlicy przez objęcie szczepieniami wszystkich dzieci w świecie do 1990 roku.

Z myślą też o krajach tropikalnych przystąpiono obecnie do produkcji szczepionki odrowej termostabilnej, niewrażliwej na wysokie temperatury.

Wydaje mi się, że w tak ujętym programie szczepień, na przestrzeni najbliższych lat wykorzenienie odry w świecie stanie się faktem.

Odra przenosi się z człowieka na człowieka ciągłym łańcuchem trans-

misji. Nie stwierdza się nosicielstwa wirusa u ludzi i nie ma rezerwuaru wirusa odry wśród zwierząt.

Należy więc przyjąć, że przerwanie transmisji od człowieka do człowieka i brak klinicznych przypadków odry wśród ludzi na skutek masowych i powszechnych szczepień, będą jednoznaczne z likwidacją odry w przyrodzie (analogia do ospy prawdziwej).

Aktualnym ciągle problemem w naszym kraju, pozostaje zagadnienie wirusowego zapalenia wątroby B u dzieci.

Przyjmuje się, że choroba ta rejestrowana jest na świecie u 25 do 40 milionów dzieci i młodzieży (4, 7).

W Egipcie, na przykład, 20% dzieci w wieku 7 lat jest nosicielami antygeny HB_s.

W krajach rozwiniętych gospodarczo szczyt zachorowań na wzv B przypada na wiek 20—40 lat, a i w tych krajach dzieci chorują często, powyżej 20 na 100 tys. mieszkańców, głównie w wieku 5 do 9 lat.

Ciekawa jest praca Dupuis i innych (4), gdzie autorzy zebrali na przestrzeni kilku lat i zestawili 80 przypadków wzv B u dzieci w wieku pierwszego roku życia; zakażenie przeniesione było od matki chorej na wzv B w czasie ciąży lub porodu czy też kilka tygodni lub miesięcy później. Autorzy przyjmują, że dzieci pozostające w bezpośrednim kontakcie z nosicielami antygeny HB_s podnoszą w 100% ryzyko zakażenia; wirus przenoszony jest na otoczenie z drobnymi kropelkami śliny w czasie kichania, kaszlu; znajduje się również na błonie śluzowej gardła, przewodu pokarmowego, na spojówkach, w moczu.

U niemowląt wzv B przebiega ciężko i tym ciężej im młodsze jest dziecko.

Dupuis (4) w grupie 29 niemowląt z wzv B, które zachorowały na tę chorobę w wieku kilku miesięcy, stwierdził: u 9 *hepatitis fulminans* lub przebieg bardzo ciężki, u 2 *hepatitis chronica activa*, a 1 niemowlę pozostało bezobjawowym nosicielem.

Okres wylegania wynosił u tych dzieci 2 do 3 miesięcy, a antygen HB_s stwierdzało się już 4 tygodnie przed wystąpieniem objawów klinicznych (metodą radio-immunologiczną).

Wskaźnikami o dużej wartości zarówno diagnostycznej, jak i rokowniczej są: wysokość miana przeciwciał anty HB_c, obecność lub brak antygeny „e” i przeciwciał anty „e”.

Obecność antygeny „e” pogarsza rokowanie zwłaszcza, jeżeli antygen ten utrzymuje się długo — powyżej 6 miesięcy od stwierdzenia wstępnych objawów klinicznych; natomiast obecność przeciwciał anty „e” rokuje dobrze i jest dowodem pomyślnie zakończonych choroby. Brak wówczas wskazań do biopsji wątroby, którą wykonywujemy zwykle po 6 miesiącach od początku choroby w *hepatitis prolongata*.

Nie ulega więc żadnej wątpliwości, że wirusowe zapalenie wątroby B jest częstą i bardzo ciężką chorobą wieku dziecięcego, wobec której lekarz jest zupełnie bezradny, gdyż brak jest jak dotąd skutecznych środków leczniczych i zapobiegawczych.

W chwili obecnej w zapobieganiu wzv B rozporządzamy jedynie specyficzną immunoglobuliną, uzyskaną od ozdrowieńców, w surowicy których stwierdza się wysokie miano przeciwciał. Preparat ten daje krótkotrwałą odporność bierną, nie przekraczającą 6 tygodni, a produkcja jego jest ograniczona z powodu braku możliwości uzyskania większych ilości surowicy z wysokim mianem przeciwciał.

W ochronie przed wzv B poszukuje się nadal możliwości uzyskania szczepionki. Nie udaje się nadal utrzymać replikacji wirusa B na którymkolwiek ze znanych podłoży tkankowych; co prawda obecnie udało się w Anglii utrzymać replikację wirusa B na pałeczkach *Escherichia coli*, ale są to jedynie wstępne prace, a droga do uzyskania szczepionki jeszcze daleka.

Obecnie do uzyskania preparatu zapobiegawczego przeciw wirusowi B używa się surowicy ozdrowieńców po wzv B, w których krwi stwierdza się obecność antygenu HB_s .

Dawcy krwi muszą być zupełnie zdrowi, bez objawów klinicznych i biologicznych choroby, w których surowicy nie stwierdza się ani antygenu „e” ani ADN polimerazy.

Droga do uzyskania preparatu to koncentracja antygenu, jego oczyszczenie i inaktywacja. W dalszym etapie przeprowadza się kontrolę tego preparatu na szympanсах — jedynym zwierzęciu wrażliwym na wirus B — co pozwala ocenić skuteczność tego preparatu (wzrost w surowicy małpy przeciwciał anty HB_s) i wykluczyć ryzyko jego podania człowiekowi (brak replikacji wirusa w hepatocytach małpy). Małpy po otrzymaniu szczepionki przechodzą dokładną kontrolę serologiczną i anatomo-patologiczną (biopsja wątroby).

Szczepionkę tego typu produkuje obecnie Instytut Pasteur'a w Paryżu; preparat ten jest doskonale tolerowany przez ludzi i ma wysoką wartość immunogenną. Dalsza kontrola odpowie czy każdy zaszczepiony człowiek uzyskuje odporność, czy również człowiek poddany hemodializie, czy szczepionka ta zapobiega replikacji wirusa *hepatitis B* w jądrze hepatocyta, czy tylko maskuje objawy kliniczne.

Szczepionka przeciw wzv B, tego typu, produkowana jest również w USA.

Problemem również aktualnym obecnej doby, niepokojącym pediatrów, jest narastanie w Polsce i w wielu krajach świata (1, 2) liczby zakażeń żołądkowo-jelitowych wywołanych przez pałeczki z rodzaju *Salmonella*. Jest to zjawisko niepokojące, które może świadczyć o pogarszaniu się warunków sanitarno-higienicznych w naszym kraju na niektórych odcinkach.

Ogółem w roku 1978 zarejestrowano 14443 zachorowania na salmonelozę, tj. o 6253 (43,3%) więcej niż w roku ubiegłym. W roku 1979 liczba zakażeń ponownie wzrosła. Ogółem z powodu salmoneloz zarejestrowano w 1978 r. — 48 zgonów; wszystkie zgony dotyczyły niemowląt w grupie wieku do 12 miesięcy (1).

Głównym czynnikiem etiologicznym w naszym kraju w latach ostatnich jest *S. typhimurium* (około 50%) i *S. agona* (około 25%) i *S. enteritidis* (około 12%). Na terenie Polski rejestruje się u ludzi 52 różnych typów serologicznych (1).

Trudnością w zwalczaniu salmoneloz jest ich ciągłe zmieniający się profil etiologiczny oraz niepowodzenia terapeutyczne na jakie napotykamy.

Leczenie etiotropowe jest przeważnie nieskuteczne, ponieważ około 80% szczepów wykazuje oporność na najczęściej używane antybiotyki i środki chemioterapeutyczne.

Szczególne niebezpieczeństwo kryje się w tzw. oporności infekcyjnej, w której salmonele przekazują sobie wzajemnie pozachromosomalne czynniki R (plazmidy) będące nośnikami tej oporności.

Dlatego też w zakażeniach wywołanych przez pałeczki *Salmonella* u dzieci ograniczamy antybiotykoterapię wyłącznie do szczególnie ciężkich przypadków zachorowań.

Zatrucia pałeczkami *Salmonella* są związane w Polsce przeważnie ze spożyciem pokarmów pochodzenia zwierzęcego, a zwłaszcza zakażonych przetworów mięsnych.

Rezerwuarem zarazka są zwierzęta stanowiące główne źródło zakażenia obok chorego człowieka lub nosiciela.

Zwiększający się w ostatnich latach import wielu środków spożywczych, a wśród nich i pasz zwierzęcych, sprzyja pojawianiu się na terenie Polski coraz to nowych serotypów pałeczek *Salmonella*.

Na zakończenie jeszcze kilka słów o dwóch nowo wynalezionych szczepionkach przeciw ospie wietrznej i przeciw durowi brzuszemu (7).

Próby uzyskania szczepionki przeciw ospie wietrznej prowadzone były od 25 lat, od chwili wyizolowania przez *Weller'a* wirusa ospy wietrznej; ciągle jednak bez powodzenia.

Próby te zostały nareszcie uwieńczone pewnym sukcesem; w hodowli komórkowej szczepu *Oka* udało się uzyskać szczepionkę przeciw ospie wietrznej, ale nie udało się nadal wyizolować z tej szczepionki kwasu nukleinowego wirusa, co stwarza pewne potencjalne ryzyko przy jej stosowaniu. Dlatego też przeznaczona jest dla dzieci z niedoborami immunologicznymi, dla których w około 1/3 przypadków ospa wietrzna jest chorobą groźną, prowadzącą do zgonu.

Szczepionka ta natomiast nie jest nadal stosowana w populacji dzieci zdrowych, dla których ospa wietrzna jest chorobą lekko przebiegającą.

Szczepionka przeciw durowi brzuszemu, ciągle ta sama od 1919 roku, złożona z zabitych zarazków i podawana w formie parenteralnej, była źle tolerowana, nie dawała pełnej ochrony przed chorobą i dawała znaczne odczyny miejscowe i ogólne; notowane też były zgony po jej podaniu.

Obecnie wynaleziona szczepionka jest złożona z żywych, atenuowanych pałeczek duru brzuszego, a podana doustnie pozwala na namnażanie się w jelitach tych pałeczek i zapewnia odporność tego samego typu co po przebytych durze brzuszonym.

Szczepionka ta przeszła już cały szereg prób na ludziach — począwszy od ochotników, a kończąc na dużych grupach dziecięcych. Podawano tę szczepionkę dzieciom w Egipcie i w innych krajach, gdzie dur brzuszny jest ciągle chorobą endemicznie występującą.

W wyniku prowadzonych od 1978 r. badań udało się stwierdzić, że szczep użyty do produkcji szczepionki jest awirulentny i wirulencji ponownie nie nabywa po pasażach od człowieka do człowieka; że podanie szczepionki powoduje szybki wzrost przeciwciał i zapewnia pełną ochronę przed durem brzuszonym.

Wobec licznych dowodów oporności pałeczek duru brzuszego na dotedąd skuteczne i szeroko stosowane antybiotyki, szczepionka ta może odegrać rolę w zwalczaniu duru brzuszego.

Г. Щепаньска

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ДЕТЕЙ В ПОЛЬШЕ

H. Szczepańska

CURRENT PROBLEMS IN THE INFECTIOUS DISEASES OF CHILDREN
IN POLAND

PIŚMIENICTWO

1. Anusz Z.: *Przeg. Epid.*, 1980, 34, 65. — 2. British Association for the Advancement of Science Report on Salmonella: the Ford Poisoner, London: BAAS, 1978. — 3. Department of Health and Social Security. Whooping Cough Vaccination. Review of the Evidency of Whooping Cough by the Joint Committee on Vaccination and immunization of the Central Health Service Planning Council (Chairman: Sir. C. Stuart — Harris), London, HMSO, 1979. — 4. Dupuis J. M., Kostewier E., Alagille D.: *J. Ped.*, 1978, 92, 17. — 5. Kostrzewski J.: *Przeg. Epid.*, 1980, 34, 11. — 6. Krugman S.: *J. Ped.*, 1977, 90, 1. — 7. Réunion de Paris 12 octobre 1979. Vaccins d'aujourd' hui et vaccins de demain. Colloque organisé par: L'Institut Pasteur de Paris, L'Association Internationale de Pédiatrie et la Société Française de Pédiatrie a l'occasion de l'Annee Internationale de l'Enfant. — 8. Williams R. E. O.: *Proc. Royal. Soc. Med.*, 1977, 69, 7.

Adres: 01-201 Warszawa, ul. Wolska 37

PODSTAWY ZWALCZANIA TRĄDU. (A guide to leprosy control) WHO
Genewa, 1980

Wydawnictwo Światowej Organizacji Zdrowia „Zasady zwalczania trądu” stanowi wznowienie publikacji z lat 1959, 1960 i 1966. Obecne wydanie przedstawia współczesne poglądy na epidemiologię, diagnostykę i leczenie trądu oraz zasady zwalczania trądu na tle sytuacji epidemiologicznej w 1976 r. W publikacji podsumowano postępy dokonane w okresie minionych 15 lat z uwzględnieniem ustaleń V Raportu Grupy Ekspertów W.H.O. d/s trądu (1976) oraz XI Międzynarodowego Kongresu w New Mexico (1978). Publikacja przewidziana jest do szerokiego rozpowszechnienia w odróżnieniu od jej poprzednich wydań, które były przeznaczone wyłącznie do użytku służbowego.

Według SOZ uzyskanych z 154 krajów w 1976 r. zarejestrowano na świecie 3.599.949 zachorowań na trąd, tj. 1.33 na 1.000 ludności. Dane były niepełne, gdyż brakowało informacji z szeregu krajów endemicznych w tym Chin, Kambodży, Laosu, Mauretanii i Zimbabwe. Według szacunkowych materiałów S.O.Z. liczba zachorowań jest znacznie wyższa i wynosi 10.595.000, najwięcej w pld. wsch. Azji (4.510.000), Afryce (3.500.000) i zach. Pacyfiku (2.000.000), mniej w pld. i pln. Ameryce (400.000), regionie wsch. śródziemnomorskim (160.000) i Europie (25.000). Uważa się, że prawie 1,5 mld. ludzi zamieszkuje obszary, gdzie współczynnik chorobowości wynosi ponad 0,5 na 1.000 ludności, w tym prawie 30 mln. na terenach o współczynniku chorobowości ponad 10 na 1.000 ludności. Według danych z 1975 r. leczeniem objętych było zaledwie 2,5 mln. zarejestrowanych chorych, najwięcej w pld. wsch. Azji (86%), a najmniej w obu Amerykach (67%) i w Afryce (69%). Udział chorych otrzymujących regularne leczenie był jeszcze mniejszy i wahał się od 41% w Afryce do 74% w regionie zach. Pacyfiku. Wiadomo, że inwalidztwo wynikające z ciężkich postaci anestezji i zmian w pniach nerwów obwodowych występuje u 50% nieleczonych chorych i obecnie żyje w świecie ponad 2 mln. inwalidów chorych na trąd. Opublikowane materiały liczbowe charakteryzują sytuację epidemiologiczną oraz znaczenie społeczno-ekonomiczne trądu.

Trąd charakteryzuje długi okres wylegania, wynoszący średnio 3—5 lat i znacznie dłużej w postaci guzowatej. Zachorowania występują we wszystkich grupach wieku, a różnice w zapadalności w poszczególnych grupach wiekowych zależą prawdopodobnie od rozsiewu prątka; na terenach wysoce endemicznych ekspozycja na zakażenie występuje wcześniej, stąd obserwuje się większą zapadalność u dzieci i młodzieży.

Trwają poszukiwania bardziej skutecznych metod hodowli *M. leprae* poza namnażaniem na tkankach mysich (*Shepard*, 1960). Wśród nowych metod najbardziej obiecującą wydaje się być hodowla w tkankach pancerników (*Dosypus novemcinctatus*) (*Kirchheimer*, *Storrs*, 1970), która być może pozwoli na uzyskiwanie dostatecznych ilości materiału biologicznego do produkcji skutecznej szczepionki.

Dotychczasowe badania immunologiczne w otoczeniu zachorowań ujawniły występowanie serokonwersji u znacznej liczby osób ze stycznością z chorymi. Wyniki tych badań stwarzają mocniejsze podstawy do zaliczenia trądu do grupy chorób zakaźnych jak gruźlica i *polio*, w którym przy występowaniu bezobjawowych zakażeń zapadalność na zachorowania objawowe jest znacznie niższa od współczynnika zakażeń. Niestety nie ma dotychczas żadnego testu, który umożliwi ujawnienie osób zakażonych *M. leprae* tak jak odczyn tuberkulinowy w gruźlicy, jednak dotychczasowe wyniki badań prowadzonych w tym kierunku wydają się być obiecujące.

Drogi szerzenia się trądu nie są pewne, mimo że jak dotychczas nie obalono hipotez o szerzeniu się choroby przez kontakt skóry ze skórą lub przenosicielami jak muchy i inne stawonogi; nie uzyskano również dostatecznych dowodów na szerzenie się zakażeń drogą pokarmową. Wykazano natomiast, że prątki utrzymują się poza organizmem człowieka przez 1—7 dni, co zwiększa możliwość powstawania zakażeń. Ponadto stwierdzono intensywne wydalanie *M. leprae* w wy-

Zbigniew Rudkowski

WPLYW CZYNNIKÓW ZAKAŻNYCH W NAJWCZEŚNIEJSZYM OKRESIE ROZWOJOWYM

Klinika Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego Instytutu
 Pediatrii Akademii Medycznej we Wrocławiu
 Kierownik: prof. dr med. Z. Rudkowski

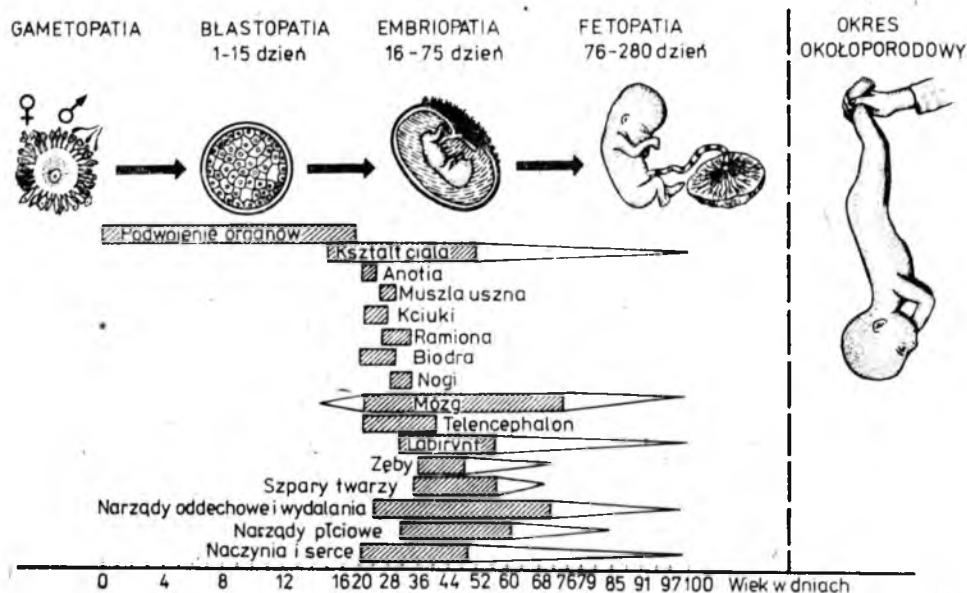
Zgodnie ze współczesnymi poglądami najbardziej znaczącym okresem dla rozwoju jest okres wewnątrzmaciczny. W okresie początkowych 12 tygodni tworzą się narządy (organogeneza), a w następnym okresie następuje wzrost tkanek i doskonalenie ich metabolizmu. Są to oczywiście procesy tak doskonałe i subtelne, że wszystko co jest odchyleń-
 niem w rozwoju zmniejsza szanse przeżycia. W ciągu tych 9 miesięcy ginie więcej istnień aniżeli w jakimkolwiek okresie życia: w pierwszych dniach rozwoju ginie około 25% zapłodnionych jaj, do tygodnia 27% zarodków, po 40 tygodniach około 30% ciąży kończy śmiercią płodu, a w okresie okołoporodowym ginie co najmniej 1% urodzonych. Ogółem w odsetku 10—60% martwych płodów można stwierdzić zmiany morfologiczne w chromosomach (7).

Tę naturalną selekcję wywołują zarówno czynniki genetyczne, jak również przyczyniają się do niej niekorzystne zmiany w środowisku zarodka lub płodu. Czynniki teratogenne odgrywają niszczącą rolę w pierwszych 12 tygodniach rozwoju, a w następnym okresie czasu czynniki hadogenne sprowadzają płód w krainę śmierci (Hades). Są to czynniki immunologiczne, chemiczne, leki, a ogromną rolę teratogenów i hado-
 genów spełniają również czynniki zakaźne.

Już w 1809 roku *Jenner* doniósł o zgonie noworodka z powodu wrodzonej ospy w wyniku wariolizacji matki, a w roku 1919 *Harris* zauważył uszkodzenie zarodka po przebyciu przez matkę grypy. W roku 1942 okulista australijski *Norman Mc Allister Gregg* stwierdził teratogenność wirusa różyczki (4). Obecnie uważa się, że w patogenezie zakażenia matczyno-płodowego odgrywa ogromną rolę okres zakażenia. Zakażenie w pierwszej fazie blastogenezy, tj. w okresie 1—16 dnia ciąży prowadzi do obumarcia i resorpcji zarodka. W okresie 17—85 dni, tj. w fazie embriogenezy, a szczególnie do 6 tygodnia, gdy nie ma jeszcze łożyska i osobnego krążenia krwi, zarodek jest szczególnie wrażliwy na zakażenia. Zakażenie matki w tym okresie embriogenezy może mieć następujące konsekwencje: 1) pomimo zakażenia może się urodzić zdrowe dziecko i nie jest to rzadkością; 2) dochodzi do obumarcia zarodka, przy czym w infekcjach septycznych występuje gorączka i poro-

nienie; 3) dochodzi do uszkodzenia teratogennego i powstają wady wrodzone.

Na podstawie rodzaju wady wrodzonej i z pewnym przybliżeniem można określić, w którym okresie embriogenezy działał czynnik uszkadzający. Embriopatia jest zależna nie tyle od rodzaju teratogenu, ile od okresu działania teratogenu. Rysunek podaje schematycznie dla niektórych organów czasy determinacyjne występowania wad wrodzonych (ryc. 1).



Ryc. 1. Determinacja czasowa wad wrodzonych (Schuhmacher G. H., 1977)

W następnym okresie, tj. w okresie płodowym od 4 miesiąca ciąży do porodu płód jest już chroniony przez łożysko. Łožysko ludzkie należy do typu hemochorialnego, gdzie z powodu bardzo bliskiego kontaktu krwi matki z kapilarami płodu przepuszczalność jest około 300 razy większa niż w typie epitheliochorialnym występującym u niektórych zwierząt. Dlatego istnieje lepsza możliwość aktywnego przechodzenia metabolitów i przeciwciał (odporność bierna), ale również łatwiej przechodzą niektóre czynniki zakaźne, szczególnie gdy istnieją mikrodefekty bariery łożyskowej.

Zakażenia wirusowe i bakteryjne, które u matki przebiegają jako wiremia lub bateriemia, mogą uszkadzać zarodek w okresie embriogenezy przez przedostawanie się zarazków wprost z krwiobiegu matki. Natomiast w okresie płodowym patogenezę zakażenia jest już bardziej skomplikowana, przy czym „pośrednią stacją” zakażenia jest łożysko. Źródłem zakażenia jest więc ostre zakażenie matki lub w niektórych infekcjach latentna postać zakażenia, które uaktywnia się w ciąży.

W okresie płodowym znane są 2 drogi zakażenia:

1. Przez naczynia łożyska, przy czym należy podkreślić, że nie ma bezpośredniego połączenia krwioobiegu matki i dziecka. Jednak nawet

Tabela I. Choroby płodowe wywołane zakażeniem wirusowym (wg Monif'a i uzupełnienia wg Katz'a)

Wirusy	Objawy kliniczne i zespoły chorobowe
Coxsackie B	<i>myocarditis, hepatitis, encephalitis, pneumonia interstitialis, pancreatitis</i> , ogniskowa martwica nadnerczy
Cytomegalia	mikrocephalia z zwapnieniami mózgowymi, niedokrwistość z pozaszpikowym krwiotworzeniem, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego ze skazą płytkową, <i>hepatitis, nephritis, pneumonia interstitialis</i> , rozsiane zmiany zapalne w wielu narządach
Hepatitis B	<i>hepatitis neonatalis, cirrhosis, hepatitis neonatalis et juvenilis</i>
Herpes simplex typ I i II	mikrocephalia z zwapnieniami mózgowymi, <i>chorioretinitis</i> , niedokrwistość hemolityczna z pozaszpikowym krwiotworzeniem, prosówkowa martwica wątroby, nadnerczy, mózgu, <i>pneumonia intersitialis, gastroenteritis</i>
Choriomeningitis lymphocytaria	<i>meningoencephalitis?</i>
Parotitis ep.	<i>parotitis neonatalis, fibroelastosis?</i>
Rubeola	mikrocephalia, wrodzone wady serca, głuchota, katarakta, mikrophtalmia, <i>irido-retinitis</i> , wady gałki ocznej, <i>myocarditis, nephritis, hepatitis, osteomyelitis, meningoencephalitis</i> , niedokrwistość hemolityczna z pozaszpikowym krwiotworzeniem, zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, możliwe zmiany we wszystkich narządach w postaci zespołu Gregg'a (embriopatia) lub rozszerzonego zespołu Gregg'a (fetopatia)
Poliomyelitis	<i>meningoencephalitis, meningitis aseptica, myocarditis?</i>
inne Enterowirusy	<i>meningoencephalitis</i> , martwica wątroby i nadnerczy, <i>myocarditis, pancreatitis</i> , zespół wykrzepiania wewnątrz-naczyniowego
Vaccinia	<i>vaccinia generalisata, chorioretinitis</i> , niedorozwój i wady wrodzone układu kostnego
Varicella-Zoster	<i>herpes generalisatus</i> z prosówkową nekrozą narządów mięs-zowych, <i>varicella congenita, herpes zoster congenitus</i> , hypoplazja kończyn, blizny skórne, atrofia nerwu wzrokowego, atrofia mózgowo-korowa
Variola	<i>variola generalisata</i> z martwicą narządów mięs-zowych
Western equine Encephalitis	<i>meningoencephalitis?</i>
Influenza	wrodzone wady mózgu, serca i naczyń, niedorozwój koń-czyn, rozszcypy warg i podniebienia

w przebiegu prawidłowej ciąży występuje przeciek około 1 ml krwi, a w około 1,5% ciąży nawet do 5 ml krwi. Ilość ta może się zwiększyć pod wpływem uszkodzeń kosmków łożyskowych na tle różnych zakażeń jak to wykazano w kile, malarii lub toksoplazmozie. Również w okresie porodu mogą wystąpić matczyino-płodowe przecieki krwi. W tych okolicznościach może dojść do przedporodowego (prenatalnego) lub w

czasie porodu (konnatalnego) krwiopochodnego zakażenia płodu lub noworodka.

2. Drugą możliwą drogą zakażenia płodu jest połykanie lub aspiracja zakaźnych wód płodowych, czego następstwem jest zakażenie układu pokarmowego, oddechowego lub obu układów z ewentualnym dalszym rozprzestrzenieniem się infekcji.

Istotną rolę przy obu drogach zakażenia płodu ma „bariera łożyskowa”. Łożysko ulega jako pierwsze uszkodzeniu zakaźnemu, stąd zakażenie przechodzi na płód. Poinfekcyjne zmiany morfologiczne w łożysku są więc częściej stwierdzane niż zmiany u płodu, gdyż często zakażenie ostatecznie lokalizuje się w łożysku i dalej nie przechodzi, czym wyraża się efektywność obrony łożyskowej. Niektóre czynniki zakaźne, szczególnie wirusy, są jednak w stanie przejść przez łożysko, podobnie jak przechodzą przez barierę „krew — płyn mózgowo-rdzeniowy” (3). Są to wirusy *Coxsackie B*, cytomegalowirusy, *Herpes hominis I i II*, *choriomeningitis*, poliovirusy, wirusy różyczki, odry, *varicella-zoster*. Powodują one w wielu przypadkach różne choroby płodu (fetopatie) (p. tabela), chociaż przebycie tych zakażeń przez kobietę ciężarną również może nie mieć żadnych patologicznych następstw dla płodu. W okresie rozwoju wewnątrzmacicznego zagrażają także zakażenia bakteryjne (kila, listerioza, leptospiroza, mykoplazmoza), chociaż występują rzadziej niż zakażenia wirusowe. Szczególną rolę odgrywa również zakażenie toksoplazmowe, obecnie o dobrze znanym obrazie klinicznym, rzadko malaria.

Należy zdać sobie sprawę z tego, że wiele zakażeń przebiega u ciężarnych w postaci klinicznej utajonej lub w postaci nosicielstwa. Dotyczy to przede wszystkim zakażeń takimi bakteriami jak: patogenne szczepy *E. coli*, *Salmonella*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* grupy A, również *Streptococcus* grupy B (*agalactiae*), grupy D (*enterococi*), bakterie anaerobowe i inne. Wśród nich znajduje się wiele bakterii wywołujących zakażenia oportunistyczne, gdyż płód i noworodek mają niepełnowartościową odporność („compromised host”). Istotnym elementem jest również zdolność zakażenia błon płodowych przez wszystkie wymienione bakterie. W następstwie dochodzi do *chorioamnionitis*. Już w 24 godziny po pęknięciu błon płodowych płyn owodniowy jest zakażony u 75% badanych. W kilka do kilkunastu godzin po pęknięciu błon płodowych występuje bakteriemia u 3% noworodków, a po 24 godzinach od odjęcia wód płodowych — u 17% noworodków.

Stan bakteriologiczny kobiety przed ciążą, w okresie ciąży, a następnie w czasie porodu warunkuje więc w istotny sposób łańcuch zakażenia oraz zdrowia płodu i noworodka.

Tymczasem wg *Rothe* (5) u 3 na 10 000 kobiet występuje bakteryjna *vulvovaginitis*, u ok. 1% niemowląt i około 1—5% dziewczynek i kobiet stwierdza się przewlekłe bakteryjne zakażenie układu moczowego, a w czasie ciąży odsetek ten wzrasta do 8—10%. Nosicielstwo listerii występuje w odsetku 1—5% zdrowych ludzi, mykoplazmy stwierdzono u około 20% zdrowych kobiet ciężarnych i u około 5% zdrowych noworodków. Bezobjawowe nosicielstwo wielu wirusów jest również bardzo częste, np. u 3—4% rodzących wykryto w moczu wirusa cytomegalii.

Mimo tak znacznego narażenia na różne zakażenia zapadalność płodu i noworodka jest znacznie mniejsza, co świadczy o skuteczności obrony biologicznej. Wobec istnienia wielu czynników toksycznych i jatrogen-

nych (antybiotyki, immunosupresory, hormony, chemoterapeutyki) istnieje stale trudna do oceny, lecz duża liczba zakażeń maczyno-łożdżowych oraz zakażeń w okresie okołoporodowym. Są one przyczyną patologii ciąży, wad wrodzonych, wcześniactwa oraz chorób narządowych małego dziecka o nie zawsze łatwo dającej się wykryć etiologii zakaźnej. Jako następstwo większości zakażeń występuje u potomstwa uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, tak charakterystyczne dla różyczki, cytomegalii, opryszczki, toksoplazmozy, listeriozy etc.

W ostatnich latach dokonuje się próby wyjaśnienia patogenezы poinfekcyjnych uszkodzeń mózgu przez badania wpływu wirusów lub czynników metabolicznych na hodowlach komórek mózgowych noworodka (*Herschkwitz* i wsp. — 1). Enzymem wskaźnikowym jest sulfotransferaza cerebrozydowa, której aktywność jest hamowana przez czynniki zakaźne, również przez niektóre antybiotyki nawet w stężeniach leczniczych (streptomycyna, gentamycyna), co wykazano na hodowli komórek mózgowych i co prowadzi do upośledzenia myelinizacji mózgu.

W okresie rozwoju narządów i ich zdolności metabolicznych zakażenia mogą niewątpliwie wywoływać różne następstwa, które powstają w wyniku pozakaźnego zniszczenia tkanek. Upośledzenie rozwoju umysłowego gorsza wydolność umysłowa lub fizyczna, przewlekłe choroby układu oddechowego, zaburzenia trawienia i zespół złego wchłaniania, przewlekłe uszkodzenia i marskość wątroby, przewlekłe uszkodzenia narządu krążenia i nerek, kalectwa zmysłów i narządów ruchu nie zawsze wprost bywają rozpoznawane jako następstwa choroby zakaźnej, gdyż ponadto wiele czynników wchodzi w grę. Gdyby jednak udało się wyłączyć wpływ zakażeń na rozwijający się organizm — tak jak się to udało np. w przypadku *poliomyelitis* — to uzyskano by znaczne efekty zdrowotne.

Wobec wielkiej plastyczności rozwoju w najwcześniejszym okresie życia, a zarazem wobec jego zagrożenia znanymi czynnikami zakaźnymi, najsluszniejsza jest profilaktyka w okresie możliwie najmłodszym — profilaktyka prenatalna. Już dzisiaj nie powinna ograniczać się do rutynowego badania w kierunku kiły, ale należy dążyć, aby objęła inne możliwe obecnie do ustalenia czynniki patologii zakaźnej (różyczka, listerioza, toksoplazmoza). W przyszłości zarysowuje się szeroka perspektywa dla immunoprofilaktyki chorób zakaźnych.

3. Рудковски

ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ФАКТОРОВ ВО ВРЕМЯ НАИБОЛЕЕ СУЩЕСТВЕННОГО ПЕРИОДА РАЗВИТИЯ

Z. Rudkowski

EFFECTS OF INFECTIOUS AGENTS IN CRUCIAL PERIOD OF DEVELOPMENT

PIŚMIENNICTWO

1. *Herschkwitz* i wsp.: Schweiz. Rundschau Med., 1980, 69, 1205. — 2. *Katz S. L.*: Infections of the fetus and the newborn infant. Proc. Symp. New York, 1975,

edited *S. Krugman* and *A. A. Gershon*. Elsevier Amsterdam, Oxford 1975. — 3. *Monif G. R. G.*: Infectious Diseases in obstetrics and gynecology. Med. Dep. Harper and Row publ. Hagerstown, New York, London 1974. — 4. *Remington J. S., Klein J. O.*: Infectious Diseases of the fetus and newborn infant. Saunders Comp. Philadelphia, London, Toronto 1976. — 5. *Rothe J.*: Zbl. Gynakol., 1977, 99, 911. — 6. *Schuhmacher G. H.*: Embryonale Entwicklung des Menschen. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1977. — 7. *Sterenson R. E.*: The fetus and newly born infant. Influences of the prenatal environment. C. V. Mosby Comp., Saint Louis 1977.

Adres: 50-345 Wrocław, ul. Bujwida 44

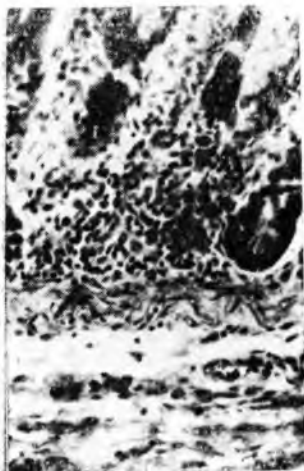
Bożenna Zawirska

PATOMORFOLOGIA WYBRANYCH ZAKAŻEŃ U MAŁYCH DZIECI

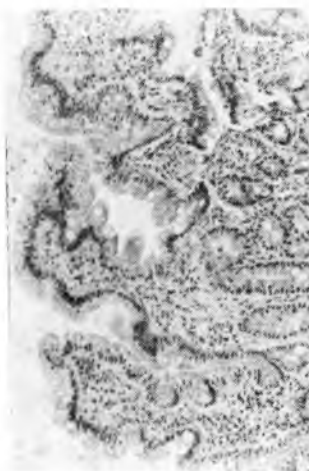
Zakład Anatomii Patologicznej Instytutu Biostruktury
Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr med. B. Zawirska

Noworodki i niemowlęta reagują na różne zakażenia dość monotony-
mi na ogół odczynami tkankowymi. Przyczyną tych niecharakterystycz-
nych i często skąpych zmian morfologicznych w okresie wczesno-dzie-
cięcym jest funkcjonalna niedojrzałość aparatu immunologicznego i nie-
sprawność procesu fagocytozy. Te właściwości tłumaczą także skryty
przebieg wielu zakażeń i ich szybkie uogólnienie się.

Jedną z najczęściej spotykanych obecnie infekcji u małych dzieci są
salmonelozy, a zwłaszcza wywołane przez *S. typhimurium* i *S. enteri-*



Ryc. 1



Ryc. 2



Ryc. 3

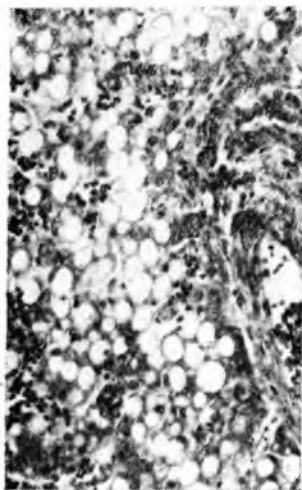
Ryc. 1. Jelito cienkie niemowlęcia zakażonego *Salmonella typhi murium*: w błonie śluzowej nacieki zapalne złożone z komórek limfoidalnych i pojedynczych granulocytów. Barw. H-E. Pow. 200 X.

Ryc. 2. Jelito cienkie niemowlęcia bez zmian patologicznych dla porównania widocznych na film prawidłowych kosmków z kosmkami na ryc. 3 (dzięki uprzejmości dr. med. H. Sośnika). Barw. H-E. Pow. 170 X.

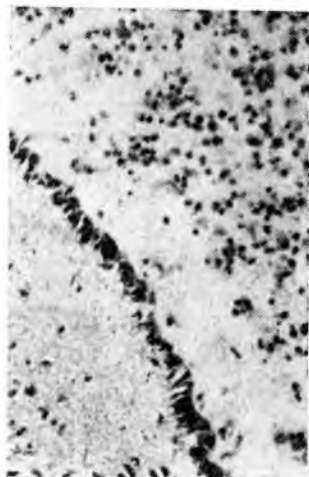
Ryc. 3. Jelito cienkie niemowlęcia zakażonego *Salmonella typhi murium*: zanik kosmków i skąpe, ogniskowe nacieki limfocytów w błonie śluzowej (dzięki uprzejmości dr. med. H. Sośnika). Barw. H-E. Pow. 170 X.

tydis, nierzadko w postaci epidemii (1, 10, 13). Te dwa serotypy salmoneli (6, 10) osiedlają się w aparacie chłonnym jelit, w węzłach chłonnych krezki a następnie w śledzionie i w wątrobie i doprowadzają do posocznicy. Toksyny *S. typhimurium* i *S. enteritidis* powodują w błonie śluzowej jelita cienkiego (ryc. 1) i żołądka, rzadziej esicy i prostnicy nacieki zapalne, złożone z granulocytów, głównie jednak z komórek plazmatycznych; błona śluzowa żołądka i jelit jest obrzękła i przekrwiona, a kosmki jelita cienkiego ulegają zanikowi (ryc. 2 i 3) (8). Tego rodzaju zmiany spotykano też u dzieci — nosicieli obu omawianych typów salmoneli. Rzadziej notowano powierzchowne owrzodzenia błony śluzowej jelit, zapalenie opon miękkich mógu, ropne zapalenie szpiku i zapalenie płuc. W przerosłych węzłach chłonnych i w śledzionie mogą pojawiać się drobne ogniska martwicy. Hepatocyty ulegają zwyrodnieniu tłuszczowemu. Od około 8 lat są rozpoznawane w Polsce zakażenia wywołane przez *Salmonella agona* (1, 2, 10, 11). Ten serotyp salmoneli wywołuje również uszkodzenia jelit przejawiające się śluzowo-krwotocznymi biegunkami i zespołem złego wchłaniania. Zakażenie przez *S. agona* przebiega szczególnie ciężko i rokuje poważnie u dzieci do 3 miesiąca życia. Występuje u nich skaza krwotoczna, ropne zapalenie szpiku, opon mózgowo-rdzeniowych, ucha środkowego i węzłów chłonnych. Śledziona reaguje na zakażenie rozrostem, a wątroba jest tłuszczowo zwyrodniała i czasem zapalnie nacieczona (ryc. 4), co powoduje żółtaczkę.

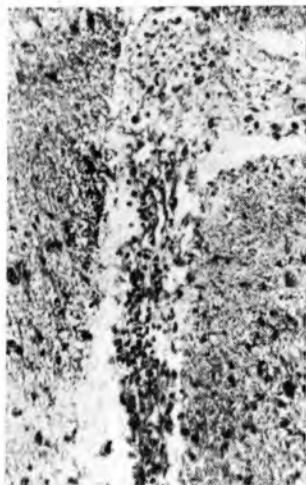
Biegunki toksyczne u małych dzieci mogą być też spowodowane stafilokokami, streptokokami, pneumokokami, pałeczką okrężnicy, odmień-



Ryc. 4



Ryc. 5



Ryc. 6

Ryc. 4. Wątroba niemowlęcia po zakażeniu *Salmonella typhi murium*: wybitne tłuszczowe zwyrodnienie hepatocytów i rozsiane nacieki zapalne w podścielisku. Barw. H-E. Pow. 200 ×.

Ryc. 5. Powikłanie ropnego zapalenia opon miękkich: w górnej części treść ropna wypełniająca boczną komorę mózgu, w dolnej części wysięółka komory i pod nią tkanka mózgowa. Barw. H-E. Pow. 200 ×.

Ryc. 6. *Leptomeningitis lymphocytaria*: w oponach miękkich widocznych w środkowej i dolnej części zdjęcia nacieki limfocytarne. Barw. H-E. Pow. 170 ×.

cem i innymi bakteriami. Zmiany w jelitach są niecharakterystyczne i polegają na naciekach zapalnych w błonie śluzowej i/albo na nadżerkach, rzadziej owrzodzeniach (4, 6).

Jednakowo histologicznie wyrażone ropne zapalenie opon miękkich u małych dzieci posiada różną etiologię (4, 6, 25). Powstaje ono albo w przebiegu posocznicy wywołanej różnorodnymi bakteriami (ryc. 5), albo jest następstwem ograniczonego procesu ropnego toczącego się w bliskim sąsiedztwie opon, np. *otitis media purulenta*. Na podstawie obrazu wyłącznie makroskopowego można jednak doszukać się pewnych odrębności zmian, zależnych od rodzaju bakterii. I tak np. *E. coli* powoduje nacieczenie ropne wzdłuż żył oponowych w zakresie płatów czołowych i ciemieniowych, a ropne zapalenie meningokokowe obejmuje wypukłości i podstawę mózgu, zajmuje cysterny i głównie wodociąg Sylwiusza. Niepomyślnym zejściem tych rozlanych zapaleń ropnych jest wodogłowie. Z kolei zapalenie ropne opon miękkich powstające wskutek uszkodzenia sklepienia czaszki, ropnego zapalenia ucha środkowego lub zakrzepowego septycznego zapalenia zatok żylnych, najczęściej na tle zakażenia stafylokokami, atakuje oponę twardą i wtedy rozwija się *pachymeningitis epi* — a następnie *subduralis*. Zapalenie to jest przeważnie ograniczone i przechodzi na opony miękkie. Powstają najpierw zlepy, a potem zrosty opony twardej i pajęczynówki i ropa zostaje otorbiona. Z biegiem czasu treść ropna ulega częściowo resorbcji, a częściowo organizacji i powstaje wodniak (hygroma) nad- lub podtwardówkowy, powodujący zniekształcenia czaszki i opóźnienie kostnienia szwów.

Łagodną postacią zapalenia opon miękkich mózgu jest *leptomeningitis lymphocytaria* (4, 16). Przestrzeń podpajęczynówkową i spłoty naczyńniówkowe zajmują nacieki limfocytarne i płyn surowiczy (ryc. 6). Może się dołączyć słabo zaznaczone rozsiane zapalenie mózgu, rzadziej rozsiana, drobnokomórkowa martwica wątroby, nerek i nadnerczy. Czynnikiem etiologicznym są przede wszystkim wirusy (7), a poza tym *leptomeningitis lymphocytaria* może wystąpić w przebiegu pewnych zakażeń bakteryjnych, np. *S. enteritidis*.

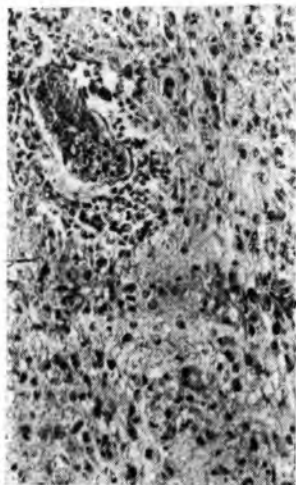
U większości dzieci z zapaleniem opon miękkich, a zwłaszcza ropnym, spostrzegano różnie nasilone, rozsiane zapalenie mózgu, którego obraz histologiczny jest niecharakterystyczny (4, 6, 16). Nacieki zapalne zajmują głównie korę mózgową i lokalizują się w najbliższym otoczeniu naczyń krwionośnych. Wyjątek może stanowić zapalenie mózgu spowodowane pałeczką ropy błękitnej, kiedy to — podobnie jak w nerkach, płucach i w sercu — bakterie znajdują się w ścianie naczyń krwionośnych wykazujących zakrzepicę, a także w otaczającej naczynia martwiczo zmienionej tkance.

Szczególnie patogenny dla noworodków i niemowląt jest wirus *EMC* (*encephalomyocarditis syndrom*), tzn. wirus *Coxsackie* (4, 7, 16). Źródłem zakażenia jest chora matka, u której zakażenie przebiega zazwyczaj bezobjawowo. Zasadnicze uszkodzenia dotyczą mięśnia serca i ośrodkowego układu nerwowego. W sercu stwierdza się nacieki złożone z monocytów, limfocytów i histiocytów w podścielisku, a czasem myolizę włókien oraz zapalne nacieczenia we wsierdzu i w nasierdzu. W oponach miękkich toczy się nieropne, limfocytarne zapalenie, a w jądrach podstawy mózgu i pod wysięciółką komór, zwłaszcza III i IV znajdują się w najbliższym otoczeniu naczyń guzki glejowe (ryc. 7). Nadto występuje angina pęcherykowa, wątroba ulega zwyrodnieniu tłuszczowemu, rozrasta się układ

chłonny, a sporadycznie bywają objęte zapaleniem mięśnie szkieletowe i trzustka.

Zapalenia płuc u noworodków i niemowląt występują głównie jako zapalenia śródmiąższowe (ryc. 8), natomiast zapalenie pęcherzykowe schodzi pod względem częstości na dalszy plan (4, 5, 18). *Pneumonia interstitialis Hechta* (16) cechuje się obecnością komórek wielojądrowych olbrzymich, które powstają z łączenia się komórek wyściółki pęcherzyków i oskrzelików. W komórkach tych występują śródjądrowe i śródcytoplazmatyczne wtrąty wirusowe. Taki olbrzymiokomórkowy odczyn zapalny występuje też w zapaleniach śródmiąższowych płuc, wywołanych innymi wirusami, np. wirusem nosówki psiej lub wirusem odry. Można wspomnieć, że u dzieci przed pojawieniem się typowych objawów odrowych, komórki wielojądrowe olbrzymie pojawiają się w migdałkach, węzłach chłonnych i w wyrostku robaczkowym. W ksztuścu natomiast (4) na pierwszy plan wysuwają się w płucach nacieki z komórek limfoidalnych, otaczające koncentrycznie oskrzela przepełnione śluzem. Błona śluzowa oskrzeli, krtani i tchawicy wykazuje nadżerki. Obok tych zmian spotyka się w płucach zapalenie śródmiąższowe na przemian z rozedmą pęcherzykową, a czasem śródmiąższową. Nieznacznie powiększone węzły chłonne przywnękowe płuc są zawsze przekrwione.

Dość charakterystyczny obraz tkanki płucnej powstaje w wyniku zakażenia przez *Pneumocytis carinii* (4, 5, 18), to jest przez drobnoustrój, który jest raczej pierwotniakiem, aniżeli grzybem. Synonimem tego zapalenia jest określenie *pneumonia plasmocellularis*, ponieważ w pogrubiałych przegrodach międzypęcherzykowych widać obfite nacieki zapalne złożone z komórek plazmatycznych. Światło pęcherzyków wypełnia



Ryc. 7



Ryc. 8



Ryc. 9

Ryc. 7. Zapalenie mózgu spowodowane wirusem Corsackie: guzki glejowe usytuowane zwłaszcza dokoła naczynia krwionośnego w górnej części zdjęcia po lewej stronie. Barw. H-E. Pow. 170 X.

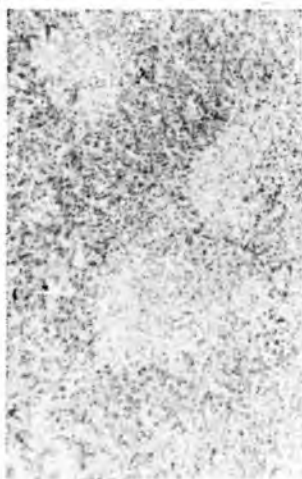
Ryc. 8. Śródmiąższowe zapalenie płuc u niemowlęcia: obfite nacieki zapalne w przegrodach międzypęcherzykowych; w świetle pęcherzyków złuszczone nabłonki oddechowe. Barw. H-E. Pow. 170 X.

Ryc. 9. Pęcherzyk płucny wypełniony treścią o strukturze sieci z tkwiącymi w niej drobnoustrójami *Pneumocytis carinii*. Barw. H-E. Pow. 800 X.

kwasochłonna treść przypominająca strukturalnie sieć (ryc. 9), w której tkwią pneumocysty w postaci drobnych, okrągławych tworów, wykazujących powinowactwo do barwników jądrowych. Znamienne jest, że drobnoustroje występują po 2 w danym pęcherzyku, względnie liczniej, ale zawsze jako wielokrotność 2. Zapadalność na plazmatyczno-komórkowe zapalenie płuc zwiększa się u dzieci niedożywionych i może przybierać cechy endemii.

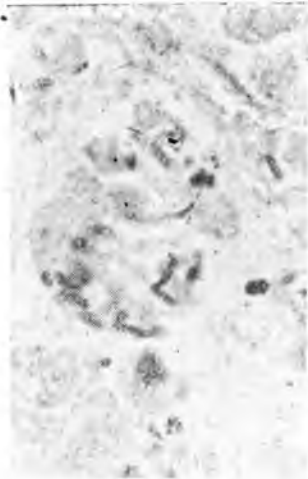
Do schorzeń o domniemanej etiologii wirusowej zaliczamy *hepatitis gigantocellularis* (4, 14, 24). Spotykano je u noworodków matek chorych na *hepatitis epidemica* (17). Podejrzenie tej choroby u małych dzieci powinna nasunąć nasilająca się żółtaczka w 2 lub 3 tygodniu życia. Powierzchnia wątroby staje się ziarnista, a miąższ jest zabarwiony zielono. Silny zastój żółci dotyczy początkowo hepatocytów, a potem przewodów żółciowych. W przestrzeniach bramnych znajdują się nacieki zapalne, mnoży się włóknista tkanka łączna podścieliska i następnie dochodzi do marskości. Histologicznie spotyka się nadto komórki wielojądrowe olbrzymie z licznymi wakuolami, powstałe z hepatocytów oraz ogniska krwiotworzenia. Podobne zmiany morfologiczne mogą występować we wrodzonej niedrożności przewodów żółciowych.

W odróżnieniu od omówionych dotąd zakażeń na ogół o niecharakterystycznych obrazach patomorfologicznych, pewne infekcje — w większości wrodzone i uogólnione — wywołują dość swoiste zmiany. Należy do nich choroba odzwierzęca, zwana listeriozą, wywołwana przez pałeczkę Gram-dodatnią. Listerioza w ciąży powoduje poronienia i porody martwych płodów, a także zaburzenia rozwojowe, a przede wszystkim ciężkie uszkodzenia narządów wewnętrznych noworodka (4, 9, 21). Naj-



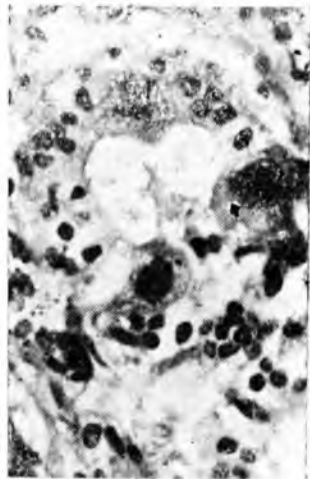
Ryc. 10

Ryc. 10. Listerioza wątroby: 3 ogniska martwicze obrzeżone odczynem zapalnym. Barw. H-W. Pow. 68 X.



Ryc. 11

Ryc. 11. Fragment wątroby: pośrodku pałeczki *Listeria monocytogenes* ułożone miejscami w literę „V”. Barw. met. Levaditi'ego. Pow. 1500 X.

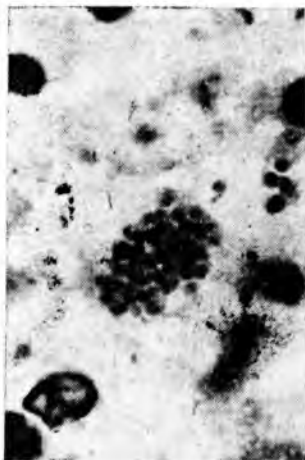


Ryc. 12

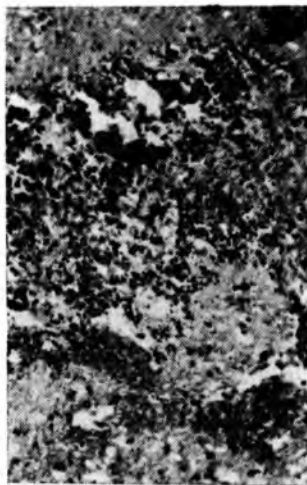
Ryc. 12. Cytomegalia ślinianki przyusznej: w 3 powiększonych komórkach nabłonka duże, śródjądrowe wtrąty wirusowe. Barw. H-E. Pow. 660 X.

częściej zajęta jest wątroba, w której widać liczne, prosówkowe ogniska, nasuwające podejrzenie *tuberculosis miliaris* (ryc. 10). W badaniu histologicznym okazuje się jednak, że te drobne ogniska są martwiczo zmienione i otoczone granulocytami, monocytami i komórkami nabłonkowatopodobnymi oraz komórkami limforetikularnymi. W skrawkach srebrzonych wykrywa się sprawcę tych uszkodzeń, to jest pałeczki *Listeria monocytogenes* w charakterystycznych układach łańcuskowatych, pałczastych i w kształcie litery V (ryc. 11). Podobne zmiany obserwowano w mózgu i w oponach miękkich, zlokalizowane szczególnie w otoczeniu naczyń które były zgrubiałe wskutek rozrostu śródbłonek i komórek przydanki oraz zwłóknień; w świetle tych naczyń znajdowały się zatory bakteryjne. Takie same uszkodzenia spotykano w płucach, nadnerczach, w grasicy, w żołądku i w jelitach. Zejście listeriozy jest śmiertelne, zwłaszcza w ostrych postaciach mózgowych (70%). W pozostałym odsetku przypadków następuje wyzdrowienie, albo choroba staje się przewlekła. Zmiany bliznowate, zależnie od umiejscowienia prowadzą do wodogłowia wewnętrznego, do zwężenia tętnic i jelit i do marskości wątroby.

Jeszcze bardziej charakterystyczne zmiany wywołuje wirus *CMV* (*cytomegalovirus*) wywołujący cytomegalię (4, 15, 20), głównie dzięki łatwo dostrzegalnym wtrątom śródjądrowym. Wirus ten cechuje się szczególnym powinowactwem do komórek nabłonkowych, jakkolwiek może sadzić się także w komórkach innych, np. glejowych. Najczęściej atakuje ślinianki, nerki, płuca i wątrobę, a poza tym ośrodkowy układ nerwowy i inne narządy. Komórki, bez względu na ich rodzaj są znacznie powiększone i przypominają sobie oko wskutek tego, że w ich jądrach znajdują się duże wtrąty oddzielone od błony jądrowej jasnym obrzeżem (ryc. 12); w cytoplazmie mogą pojawiać się także wtrąty, ale niewspółmiernie mniejsze. Tkanki objęte zakażeniem *CMV* reagują roz-



Ryc. 13



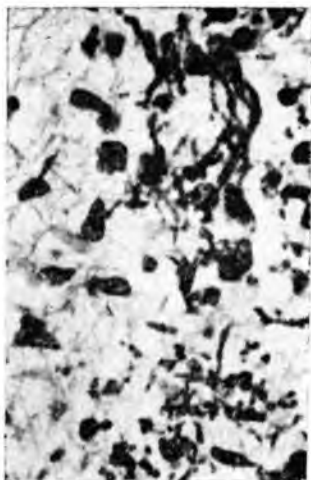
Ryc. 14

Ryc. 13. Toksoplazmoza wrodzona: w tkance mózgowej toksoplazmy w postaci kolonii otorbionej i przy lewym brzegu zdjęcia leżące luźno. Barw. H-E. Pow. 1040 X.

Ryc. 14. Toksoplazmoza wrodzona: ognisko martwicy i złogów soli wapniowych pod wyściółką bocznej komory mózgowej. Barw. H-E. Pow. 168 X.

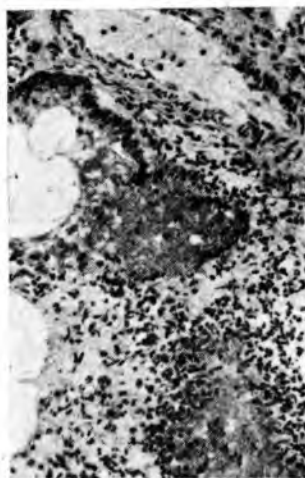
ległymi naciekami limforetikularnymi i plazmatycznokomórkowymi. Zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym, a zwłaszcza w mózgu mogą nasuwać duże trudności w różnicowaniu z toksoplazmą wrodzoną (12), tak długo jednak, jak długo nie odnajdzie się wtrątw śródjądrowych w komórkach glejowych. W wątrobie — prócz zmian zapalnych powodujących żółtaczkę — są rozsiane ogniska krwiotworzenia, a skaza krwotoczna manifestująca się także w skórze nasuwa podejrzenie sepsis. Rzadziej notowano *chorioretinitis*, zanik nerwu wzrokowego i *labiryntitis*. Należy zaznaczyć, że prócz tych ciężkich uszkodzeń spotykano zaburzenia rozwojowe, m. in. zarośnięcie przełyku. Źródłem infekcji wrodzonych i okołoporodowych jest chora matka.

Inną odzwierzęcą chorobą jest toksoplazmoza, która u zakażonej matki przebiega zazwyczaj bezobjawowo, natomiast wywołuje duże spustoszenia w narządach płodu i noworodka (4, 19, 22). Przede wszystkim zajęty jest mózg w którym — podobnie jak w cytomegalii — widać gołym okiem liczne białe i odporne zwapnienia w strefie podwyściółkowej komór bocznych, a często zwapnienia bardziej rozległe, obejmujące półkule mózgowe, opuszkę, a czasem także rdzeń kręgowy. Zapalenie obejmuje także opony miękkie i cysterny, co prowadzi do wodogłowia. Patognomiczne jest zapalenie naczyń i siatkówki oraz jedno- lub obustronne małocze. Poza tym może być zajęty mięsień serca, wątroba, płuca i inne narządy. W skórze pojawia się grudkowa osutka. Czynnikiem etiologicznym choroby jest pierwotniak *Toxoplasma gondii* wykrywalny w płynie mózgowo-rdzeniowym jako twory przypominające cząstki pomarańczy, a w tkankach głównie jako kolonie otorbione (ryc. 13). Pierwotniak wywołuje w tkankach martwicę otoczoną naciekami złożonymi z limfocytów, granulocytów kwasochłonnych, z komórek nabłonkowatopodobnych i mikroglejowych. Na pograniczu martwicy i tkanki ziarninowej znajdują się toksoplazmy albo pozakomórkowo, albo częściej w



Ryc. 15

Ryc. 15. *Candidiasis cerebri*: nagromadzenie nitek i sporów bielnicy z dość skąpym odczynem glejowym na obwodzie. Barw. H-E. Pow. 760 X.



Ryc. 16

Ryc. 16. *Candidiasis pulmonis*: 2 ziarniniaki; jeden z nich widoczny pośrodku zdjęcia niszczy ścianę oskrzela. Barw. H-E. Pow. 182 X.

postaci kolonii otorbionych, które miejscami ulegają wapnieniu (ryc. 14). Naczynia krwionośne mózgu i opon miękkich w otoczeniu ziarniniaków są zgrubiałe. Toksoplazmoza wrodzona powoduje zaburzenia rozwojowe, poronienia i porody martwych lub niedonoszonych płodów. Dzieci z łagodniej przebiegającą toksoplazmozą przeżywają objawiając przetrwanie wodogłowia i zahamowanie psychomotoryczne.

Spośród grzybic największe praktyczne znaczenie ma bielnica (*candidiasis*), która może powstać wtórnie, m. in. jako następstwo stosowania antybiotyków, lub pierwotnie (3, 4, 23). Źródłem pierwotnej bielnicy może być *candidiasis* pochwy u matki podczas porodu lub gruczołu sutkowego podczas karmienia. *Candidiasis* zajmuje u dzieci najczęściej błonę śluzową górnego odcinka przewodu pokarmowego, głównie przełyku, często spotyka się też zajęcie oskrzeli i płuc, rzadziej dolnego odcinka przewodu pokarmowego, ośrodkowego układu nerwowego (ryc. 15), wsierdza i skóry. Zmiany obejmujące błony śluzowe przypominają naloty włóknikowe, a przy głębszym umiejscowieniu grzybów powstają owrzodzenia. W narządach wewnętrznych natomiast stwierdza się ogniska ropne w ostrym okresie choroby lub gruźelki gruźliczo-podobne (ryc. 16) w stadium przewlekłym.

Б. Заwirска

ПАТОМОРФОЛОГИЯ ВЫБРАННЫХ ИНФЕКЦИЙ У МАЛЕНЬКИХ ДЕТЕЙ

B. Zawirska

PATHOMORPHOLOGY OF SOME INFECTIONS IN SMALL CHILDREN

PIŚMIENNICTWO

1. Anusz Z.: Przeg. Epid., 1930, 34, 1, 65. — 2. Boroń P., Prokopowicz D., Szelaq O., Gabiniewicz J., Zwierz J., Kulikowska A.: Pol. Tyg. Lek., 1974, 29, 31, 1347. — 3. Conant R. F., Smith D. T., Baker R. D., Callaway J. L., Martin D. S.: Manual of clinical mycology, W. B. Saunders, Philadelphia-London, 1954, 169—195. — 4. Essbach H.: Paidopathologie, VEB G. Thieme, Leipzig, 1961. — 5. Groniowski J.: Patomorfologia, PZWL, Warszawa, 1974, 381—392. — 6. Hopps H. C.: Choroby pochodzenia bakteryjnego, w Patologia, W. A. D. Anderson, PZWL, Warszawa, 1966, 251—322. — 7. Horbowska-Marzec H., Grodzicka-Królak H., Wielopolska H.: Przeg. Epid., 1979, 33, 4, 461. — 8. Iwańczak F., Sośnik H., Iwańczak H.: Mat. Nauk XIX Ogólnopol. Zj. Pediatrów, Poznań, 1979, 199—201. — 9. Jasińska S., Katwak H., Sujak A.: Pol. Tyg. Lek., 1966, 21, 14, 520. — 10. Kiosz D., Simon C.: Med. Welt, 1980, 31, 7, 258.
11. Klinowska W., Polkowska I., Prandota A., Hein K., Jagodzińska M.: Ped. Pol., 1978, 53, 6, 759. — 12. Klinowska W., Zawirska B., Polkowska I., Jeleń M., Kaczmarek U., Pożreziński E., Kasza S.: Wiad. Lek., 1980, 33, 15, 1239. — 13. Kostrzewski J.: Przeg. Epid., 1979, 33, 1, 55. — 14. Kruś S.: Patomorfologia wątroby, PZWL, Warszawa, 1973, 164—166. — 15. Miechowicka N.: Pol. Tyg. Lek., 1978, 33, 48, 1765. — 16. Pinkerton H.: Riketsjozy i choroby wirusowe, w Patologia, W. A. D. Anderson, PZWL, Warszawa, 1966, 401—452. — 17. Poznańska H.: Przeg. Epid., 1979, 33, 2, 193. — 18. Wasiutyński A.: Patomorfologia płuc, PZWL, Warszawa, 1978, 205—250. — 19. Wildführ G.: Toxoplasmose, VEB G. Fischer, Jena, 1954. — 20. Zawirska B.: Pat. Pol., 1957, 8, 3, 235.

21. Zawirska B.: Pat. Pol., 1959, 10, 1, 103. — 22. Zawirska B.: Arch. Immun. Ter. Dośw., 1959, 7, 2, 765. — 23. Zawirska B.: Grzybice u dzieci, Zbiór wykładów z kursu anatomii patologicznej o profilu pediatrycznym. Cz. II. Studium Dosk. Lek., Warszawa, 1960, 60—75. — 24. Zawirska B.: Zapalenia wątroby, w Zarys chorób wątroby, Z. Knapik, PZWL, Warszawa, 1980, 25—32. — 25. Zabicka J.: Przeg. Epid., 1978, 32, 1, 71.

Adres: Zakład Anatomii Patologicznej, ul Marcinkowskiego 1, 50-368 Wrocław

c.d. ze str. 302

dzielinie nosowej nieleczonych chorych i na XI Międzynarodowym Kongresie ustalono, że jest coraz więcej dowodów wskazujących na kropelkowe szerzenie się zakażeń. Za najbardziej zaraźliwą uważa się guzkowatą i dwupostaciową postać trądu: zaraźliwość postaci tuberkuloidowej wciąż wymaga udowodnienia.

W klasyfikacji klinicznej trądu podział przyjęty na VI Międzynarodowym Kongresie (Madryt, 1953) na trąd guzowaty, tuberkuloidowy, nieokreślony i dwupostaciowy uznano za odpowiadający współczesnym wymaganiom. W diagnostyce uważa się, że badanie neurologiczne i dermatologiczne winno umożliwić pewne rozpoznanie wczesnych zachorowań na trąd. W przypadkach wątpliwych zaleca się wykonanie odczynu histaminowego; odczyn leprominowy ma nie mieć znaczenia diagnostycznego, ale jest pomocny w klasyfikacji przypadków i rozpoznawaniu postaci tuberkuloidowej trądu. Badanie mikrobiologiczne potwierdza rozpoznanie tylko postaci tuberkuloidowych a czasem dwupostaciowych trądu; rozstrzygające znaczenie w rozpoznaniu ma biopsja. Podkreśla się, że rozpoznanie trądu jest możliwe tylko w klinicznie wyrażonej fazie choroby, a diagnoza ze względów społecznych i psychologicznych winna być stawiana z absolutną pewnością.

Celem leczenia jest uwalnienie chorego od żywych prątków oraz cofnięcie odwracalnych zmian skórnych i neurologicznych. W ostatnich latach uzyskano dobre wyniki w leczeniu rifampicyną i clofaziminą, ale za podstawowy środek chemoterapeutyczny nadal uważa się dapsonę w dawce 50—100 mg dziennie lub w iniekcjach po 600 mg raz w tygodniu. Są jednak doniesienia o narastaniu w świecie wtórnej oporności prątków na dapsonę w wyniku nieregularnego leczenia lub zbyt małych dawek przy rozpoczynaniu kuracji.

W profilaktyce trądu szczepionka B.C.G. nie jest rekomendowana jako swoisty środek profilaktyczny i zdaniem Grupy Ekspertów może być lansowana jedynie na terenach z przeważającą postacią tuberkuloidową trądu. W postępowaniu chemoprofilaktycznym dapsonę ma względną wartość ochronną i nie jest zalecany na dużą skalę z wyjątkiem sytuacji gdzie ryzyko zakażenia jest wyjątkowo duże.

Współczesne programy zwalczania trądu obejmują następujące elementy: aktywne wykrywanie wczesnych zachorowań, ambulatoryjne leczenie wszystkich postaci zachorowań z ograniczeniem do minimum leczenia szpitalnego, zapewnienie okresowych kontroli osób z nieczynną postacią choroby, zapobieganie inwalidztwu i działanie rehabilitacyjne oraz świadczenie pomocy społecznej chorym i ich rodzinom.

Załącznikami w publikacji są zasady produkcji i kontroli leprominy typu Mitsuda, zasady pobierania materiału i badań mikrobiologicznych, łączonej wielolekowej chemoterapii zachorowań, metodyka laboratoryjnego oznaczania poziomu leków przeciwprątkowych w surowicy krwi, klasyfikacja inwalidztwa oraz wzory formularzy do zgłaszania i rejestracji zachorowań z możliwością analizy materiału przy wykorzystywaniu elektronicznej techniki obliczeniowej.

W. Zabicki

Adam Jankowski

NIEKTÓRE ASPEKTY ZAKAŻEŃ BAKTERYJNYCH U NIEMOWŁĄT

Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego Instytutu
Pediatrii Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr med. Z. Rudkowski

Noworodki i niemowlęta należą do jednej z grup o wysokim zagrożeniu zakażeniami bakteryjnymi. Jest to związane z nie w pełni jeszcze wykształconym funkcjonalnie układem odporności zarówno nieswoistej, jak i swoistej (8). Bezpośrednio po urodzeniu organizm dziecka jest wolny od bakterii. W normalnych warunkach kolonizacja bakteryjna przebiega w pierwszych godzinach po urodzeniu. Prawidłowy przebieg zasiedlania organizmu dziecka odpowiednią florą bakteryjną tworzy barierę biologiczną utrudniającą wtargnięcie i rozwój bakterii chorobotwórczych. Jednak już w czasie przechodzenia przez kanał rodny noworodek może zostać zakażony bakteriami przebywającymi w drogach rodnych matki. Niekoniecznie muszą to być uznane patogeny, szczególnie w przypadku porodów przedwczesnych może dojść do zakażenia noworodka szczepami bakterii saprofitycznymi, takimi jak *Streptococcus agalactiae* lub *Baccillus anitratum* (14). Również opisane zakażenia u noworodków wywołane przez takie bakterie jak *Flavobacterium meningosepticum*, *Herellae vaginiacola* i *Mimae polimorpha* (8, 10). Zakażenia te klinicznie przebiegają najczęściej pod postacią zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych lub posocznicy. Należy również podkreślić, że prawidłowa flora bakteryjna wywiera stymulujący wpływ na rozwój i dojrzewanie układu immunologicznego kompetentnego.

Wykazano w zwierząt hodowanych w warunkach sterylnych (tzw. *germ free*) gorszy od normalnego rozwój układu odpornościowego oraz istnienie upośledzenia jego funkcji. Również zaobserwowano, że u dzieci chowanych przez nadgorliwe matki w skrajnie sterylnych warunkach zmniejszenia — z konieczności — reżimu bakteriologicznego, dochodzi do znacznie częstszych i cięższych przebiegających zakażeń bakteryjnych (11).

W tym miejscu należy zwrócić uwagę na problem antybiotykoterapii związany z kliniką dziecka małego. Ogólnie należy stwierdzić, że w ostatnim okresie obserwuje się nadużywanie antybiotyków w leczeniu u dzieci. Często z banalnych przyczyn np. przy zakażeniach kataralnych wywołanych przez wirusy, a więc drobnoustroje potencjalnie odporne na antybiotyki, stosuje się leczenie tymi preparatami. Niestety, często jest to silny lek o szerokim spektrum działania, jak ostatnio roz-

powszechniona w leczeniu pediatrycznym rądomycyna. Takie postępowanie, abstrahując od ewentualnego wpływu na schorzenie podstawowe, wpływa również, co jest oczywiste, na prawidłową florę bakteryjną organizmu dziecka wywołując dysbakteriozę. Doprowadzić to może do reinfekcji tym razem jednak wywołanej już przez bakterie. W kolejnym etapie stosowany jest następny antybiotyk i tak może zostać puszczony w ruch mechanizm błędnego koła polegający na występowaniu coraz to nowych infekcji bakteryjnych wymagających stosowania coraz to nowych silniejszych antybiotyków.

Typ schorzenia, którego jedną z przyczyn jest opisany powyżej mechanizm to nawracające przewlekłe zapalenie oskrzeli oraz przewlekłe zapalenie migdałków. To szerokie nagminne stosowanie antybiotyków doprowadza do powstawania szczepów antybiootykoopornych, gdyż stosowanie tych leków — patrząc ze strony bakterii — jest niczym innym jak zatruciem ich naturalnego środowiska. Zostaje więc włączony jeden z podstawowych mechanizmów ewolucji, polegający na mutacji i klonalnej selekcji szczepów. W następstwie takie szczepy jak np. *E. coli* zasiedlające jelito grube człowieka, „ratując” się przed zgubnym działaniem antybiotyku, np. ampicyliny, wytwarzają szczepy odporne na dany antybiotyk. Z punktu widzenia bakteriologii szczególnie ciekawym czynnikiem determinującym oporność przeciwbakteryjną są plazmidy zwane również czynnikiem R lub episomami (1). Czynniki te są w bakteriach pozachromosomalnymi cząsteczkami o podwójnej spirali DNA. Ulegają one reduplikacji i nie są dziedziczone w taki sam sposób jak główne składniki bakteryjnego DNA (1, 15).

Działanie przeciw antybiotykowe tych czynników polega między innymi na determinowaniu syntezy odpowiednich enzymów modyfikujących antybiotyk w ten sposób, że staje się on nieczynny. Do takich enzymów należą np. penicylinaza czy też transacetylaza inaktywująca chloramfenikol. Również oporność przeciw tetracyklinom jest determinowana przez ten czynnik przez zmienioną permeazę, która decyduje o nieprzyjmowaniu lub odrzuceniu antybiotyku przez oporną komórkę (1). Dodatkową, a z punktu widzenia klinicysty, niezmiernie niebezpieczną, cechą plazmidów jest samodzielna spontaniczna zdolność tych czynników do przechodzenia z jednej bakterii do drugiej nieposiadającej tego czynnika. I tak np., żeby już trzymać się poprzedniego przykładu, *E. coli* posiadająca plazmid oporności na ampicylinę może przekazać go każdej bakterii należącej do rodziny *Enterobacteriaceae*. Jeżeli więc dojdzie do zakażenia np. *S. typhimurium* bakteria ta otrzyma od *E. coli* czynnik determinujący oporność na dany antybiotyk. Ten typ reakcji na ampicylinę mogliśmy wszyscy dokładnie prześledzić na przełomie lat 60 i 70-tych.

Na początku stosowania tego antybiotyku praktycznie wszystkie szczepy były wrażliwe na leczenie tym antybiootykiem, jednak już mniej więcej od roku 1972 ilość szczepów opornych zaczęła narastać, początkowo wolno, następnie lawinowo, tak że obecnie praktycznie 100% szczepów pał. *Salmonella* wykazuje oporność na ten preparat. Opisany powyżej przykład odzwierciedla zresztą od dawna znaną prawidłowość charakteryzującą się tym, że zaraz po wprowadzeniu nowego rodzaju antybiotyku stwierdza się jego stosunkowo znaczną skuteczność, w miarę jednak rozpowszechniania dochodzi do powstawania szczepów opornych i do znacznego zmniejszenia się skuteczności danego preparatu. Zawsze w

końcu wytwarza się pewien stan równowagi pomiędzy liczbą wrażliwych i opornych szczepów na dany terapeutyk.

Kolejnym problemem związanym z wprowadzeniem do leczenia chemioterapeutyków i antybiotyków jest zmiana profilu bakterii wywołujących zakażenia u niemowląt. Stwierdzono, że przed 1935 rokiem (wprowadzenie do leczenia sulfonamidów) najczęstszym czynnikiem patogennym w zakażeniach niemowląt były pneumokoki i streptokoki A, w latach następnych stwierdzono wzrost liczby zakażeń wywołanych przez gronkowce. Następnie w okresie obecnym, w dobie wprowadzania coraz to nowych antybiotyków, wyraźnie wzrosła liczba schorzeń zakaźnych wywołanych przez bakterie Gram ujemne, takie jak *Salmonella*, *Klebsiella* czy *Haemophilus* (4, 9, 12).

W ostatnich latach obserwuje się również występowanie zakażeń wywołanych przez drobnoustroje określane uprzednio jako niepatogenne, np. *Bacillus subtilis*, czy też *Erwinia species*. Te ostatnie bakterie są to Gram ujemne pałeczki tworzące w hodowli żółty pigment, niewrażliwe na ampicylinę, cephalorydynę, tetracyklinę oraz erytromycynę. Wrażliwe na gentamycynę, częściowo na chloramfenikol lub colistynę. Od ludzi izolowano je m. in. z ropnia mózgu, gardła, skóry, ucha i oka (2). Zakażenia takie występują w przypadku obniżenia odporności człowieka będącej skutkiem immunosupresji czy też terapii antybiotykami. U niemowląt, u których układ immunologicznie kompetentny jest jeszcze często niedojrzały, prędzej niż u ludzi dorosłych może dojść do rozwinięcia się tego typu zakażeń. Wśród bakterii mogących być przyczyną tego typu zakażeń, należy wymienić również beztlenowce nietworzące spor Gram ujemne bakterie takie jak *Bacteroides* i *Fusobacterium* (7, 8). Bakterie te są odporne na penicylinę, wrażliwe na rifampicynę, tetracykliny, erytromycynę. Należy jednak stwierdzić, że nawet leczenie tymi antybiotykami nie musi doprowadzić do eliminacji drobnoustrojów z organizmu. Opisano przypadek zapalenia wsierdza wywołany przez *Bacteroides fragilis* leczony przez 2 lata bez eliminacji zakażenia (13).

Następnym problemem wymagającym omówienia są bakterie uprzednio tylko sporadycznie stwierdzane w patologii człowieka lub też nie stwierdzane wcale. Klasycznym przykładem jest gwałtowny wzrost zakażeń wywołanych przez *Campylobacter* od zera w 1976 r. do przeszło 6000 w roku 1978 w Londynie. *Williams* (15), za którym cytuję te dane, sądzi, że taki znaczny wzrost zachorowań wywołanych przez te bakterie, objawiający się zapaleniem żołądka i jelita cienkiego, jest w głównej mierze spowodowany opanowaniem diagnostyki laboratoryjnej tego zakażenia.

Następną bakterią powodującą zakażenia typu oportunistycznego u dzieci jest *Aeromonas hydrophila* — jest to bakteria Gram ujemna występująca w wodach stojących, często stwierdzana na sprzęcie żeglarskim. *Philips* stwierdził, że zakażenia tymi ustrojami związane są z tzw. zakażeniami wodnymi. Opisane przypadki izolowanych ropni, zapaleń płuc, biegunek, zapaleń otrzewnej, posocznicy oraz zakażeń dróg moczowych wywołane są przez tę bakterię. Drobnoustrój ten wrażliwy jest na chloramfenikol, gentamycynę oraz kanamycynę, oporny zaś na ampicylinę. Spośród drobnoustrojów mogących wywołać u dzieci zakażenie oportunistyczne należy również wymienić drobnoustroje normalnie bytujące w przewodzie pokarmowym człowieka jak np. *Alcaligenes fecalis*. Opisano biegunki wywołane tym drobnoustrojem w przypadku

obniżenia ogólnej odporności człowieka lub też wywołaniem dysbakteriami jelitowej (8). Bakteria ta wrażliwa jest praktycznie jedynie na chloromycetynę.

Należy jednak również podkreślić, że ogólny wzrost poziomu higieny społeczeństwa wpłynął również na znaczne zmniejszenie się niektórych rodzajów zakażeń. Jednym z klasycznych tego przykładem jest *Actinomyces israeli*. Bakteria zasiedlająca jamę ustną u normalnych zdrowych dzieci. W latach 20 i 30-tych bieżącego stulecia opisano u dzieci nieprzeznaczających higieny jamy ustnej, znaczny odsetek zakażeń górnych dróg oddechowych oraz zapaleń płuc wywołanych tym drobnoustrojem. Obecnie zakażenie wywołane przez *Actinomyces israeli* należy do wielkiej rzadkości (wg 8).

Obok udoskonalenia metod diagnostycznych, bez wątpienia jednak na wzrost zakażeń wywołanych przez, poprzednio jedynie sporadycznie występujące, bakterie czy też bakterie uważane za względnie patogenne, może być nadmierne stosowanie antybiotyków również jako osłony w immunosupresji czy też w terapii cytostatykami. W pierwszej kolejności dochodzi wówczas do zahamowania wzrostu bezwzględnych patogenów. Jednak w obecnej dobie niemożliwe jest całkowite zahamowanie wzrostu bakterii w tak dla nich korzystnych warunkach jak np. jelito cienkie człowieka. Z braku konkurencji rozwijają się więc inne drobnoustroje, które w sprzyjających warunkach mogą doprowadzić do rozwoju zakażenia.

Ze schorzeń bakteryjnych występujących na naszym terenie najczęstsze są zakażenia jelitowe wywołane przez różne szczepy Gram ujemne, w tym dość znaczny odsetek stanowią biegunki wywołane przez salmonelle. W ostatnim czasie jest to *S. typhimurium*, poprzednio dominował szczep *S. enteritidis*. Należy stwierdzić, że w leczeniu zakażeń jelitowych wywołanych przez pał. *Salmonella*, napotykaemy obecnie na znaczne trudności. W przypadku zakażenia ograniczonego wyłącznie do śluzówki jelita, leczenie antybiotykami nie tylko, że nie przynosi poprawy, to jeszcze wpływa prawdopodobnie na przedłużenie nosicielstwa. Dzieje się tak dlatego, że dochodzi do wywołania dysbakteriozy, co tylko sprzyja rozwojowi chorobotwórczych drobnoustrojów. Próby leczenia bakteriofagami okazały się skuteczne jedynie w 50—60% przypadków.

Również zwalczanie infekcji poprzez podawanie preparatów zawierających bakterie, jak np. Lacid czy też zawierających produkty metaboliczne bakterii Gram ujemnych, np. Hylak nie wykazały większej skuteczności. Dzieje się tak dlatego, że powierzchnia wewnętrzna jelita cienkiego, zwielokrotniona przez układ kosmyków 7—9-krotnie, mikrokosmyki zaś zwiększają powierzchnię jelita aż 20-krotnie, stanowi olbrzymią powierzchnię dla drobnoustrojów. Jednocześnie trudno sobie wyobrazić aby tak olbrzymia powierzchnia życiowa była w miarę równomiernie infiltrowana przez podany preparat leczniczy. Niejednakowe rozłożenie stężeń danego leku sprzyja w znacznym stopniu w powstawaniu szczepów opornych.

Wydaje się, że w przypadkach lekkich a nawet średnio zaawansowanych biegunek należy stosować leczenie dietetyczne, ziołolecznictwo, starać się o przywrócenie prawidłowej flory jelitowej oraz stosować leczenie zapobiegające lub zwalczające zaburzenia wodno-elektrolitowe. Leczenie antybiotykami należy raczej zachować dla ciężkich biegunek oraz przypadków, w których dochodzi do pozajelitowego rozprzestrzenienia

się zakażenia. W tych przypadkach należy wkraczać energicznie z odpowiednio celowaną antybiotykoterapią.

W przypadkach bardzo ostrych, połączonej ze znacznym uszkodzeniem śluzówki jelita biegunki, skuteczną metodą jest odżywianie parenteralne. Należy, po odpowiedniej indywidualnej ocenie choroby, względnie szybko decydować się na zastosowanie tej metody, gdyż — jak to wynika z własnych obserwacji — wczesne wprowadzenie żywienia parenteralnego, z całkowitym wyłączeniem jelit, doprowadza szybciej i pewniej do wyleczenia. W trakcie stosowania żywienia parenteralnego dobrze jest podawać dziecku doustnie rumianek lub wywar z kory dębu. Jak wynika to z własnych doświadczeń, dobrze jest również w przypadku dłużej prowadzonego odżywiania pozajelitowego ograniczyć ilość preparatów tłuszczowych, takich jak np. lipofundin, ze względu na możliwość wystąpienia ujemnego wpływu tych preparatów.

Kolejnym problemem związanym z zakażeniami bakteryjnymi w okresie niemowlęcym jest posocznica. Jest to choroba, w której dochodzi do powstania ogniska zapalnego, czasem bardzo dyskretnego, z którego bakterie i ich jady, wskutek obniżenia odporności, wydostają się do krwi powodując powstanie wtórnych ognisk ropnych w różnych narządach i tkankach. Zarazek wywołujący chorobę może dostać się z zewnątrz lub też należeć do flory stale bytującej w organizmie. W okresie noworodkowym, ze względu na niedojrzałość systemu odpornościowego organizmu, zespół objawów towarzyszących posocznicy jest skąpy. Objawy kliniczne występują w tej chorobie wg częstości występowania: podwyższenie temperatury ciała, objawy ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, wymioty), powiększenie wątroby, śledziony, żółtaczka, drgawki, sinica, zaburzenia oddychania (4, 5).

Najczęściej w przebiegu posocznicy występuje zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, uszkodzenie nerek, uszkodzenie mięśnia sercowego. Zespół wewnątrznaczyniowego wykrzepiania. Śmiertelność w posocznicy noworodków dochodzi do 50%, u starszych niemowląt jest mniejsza. Wczesne rozpoznanie posocznicy ma duże znaczenie dla przebiegu leczenia i rokowania choroby. Ponieważ u niemowląt, zwłaszcza młodszych i noworodków, obraz kliniczny może być skąpoobjawowy, należy pamiętać o badaniach pracownianych pomocnych we wczesnym rozpoznawaniu tego stanu. Spośród tych badań wymienić należy: wzrost leukocytozy nawet do 30 000 lub też odwrotnie — występuje leukopenia poniżej 5000, podwyższenie OB, trombocytopenii poniżej 100 000, często kwasicy metabolicznej, również użyteczne może być oznaczenie poziomu białka C reaktywnego lub seromukoidu, testu NBT, poziomu haptoglobiny, stwierdzenie obecności bakterii w krwi obok ustalenia rozpoznania wyjaśnia również etiologię choroby. Należy pamiętać, że krew do badania bakteriologicznego pobierać najlepiej w okresie intensywnych dreszczy. Z najcięższych powikłań posocznicy stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia jest wystąpienie zespołu wewnątrznaczyniowego wykrzepiania. Zespół ten może wystąpić w przebiegu każdej posocznicy, szczególnie często występuje jednak w przypadku bakteriemii meninkokokowej, wywołanej przez *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *S. typhimurium*.

Głównym objawem klinicznym tego zespołu jest skaza krwotoczna z uszkodzeniem nerek. W badaniach pracownianych stwierdza się zmniejszenie liczby płytek, obniżenie poziomu surowiczych czynników krze-

pięcia z jednoczesnym wzrostem ilości produktów degradacji fibryno-
geny. W przypadku stanu zagrażającego rozwinięciem się tego zespołu,
korzystnym wydaje się podanie tracytolu jako czynnika będącego inhi-
bitorem enzymów proteolitycznych w tym plazminogenu. Zalecane jest
również w pełnoobjawowym zespole podawanie heparyny, które to jed-
nak wymaga kontrolowania poprzez oznaczanie poziomu surowiczych
czynników krzepnięcia krwi np. protrombiny lub też, w przypadku gdy
badanie to jest z przyczyn technicznych niewykonalne, czasu krzepnię-
cia, który nie powinien przekraczać 30 minut. Wskazane jest również po-
dawanie leków działających przeciwko agregacji płytek krwi np. persan-
tyna. Należy podkreślić, że leczenie uzupełniające niedobory krwi po-
winno być wszczęte dopiero po lekach hamujących uczynnienie układu,
inaczej bowiem staje się bodźcem dla patomechanizmu skazy dodając
dalszych porcji substratu dla toczącego się procesu.

Kolejnym schorzeniem bakteryjnym wymagającym oddzielnego omó-
wienia są zapalenia płuc i oskrzeli występujące u niemowląt. Są one
nadal jedną z głównych przyczyn zgonów w tej grupie wiekowej. W
ostatnich latach coraz częściej stwierdza się zapalenia płuc o nietypo-
wym przebiegu klinicznym, wykazujących tendencję do przewleknięcia
się procesu chorobowego. Spośród drobnoustrojów wywołujących zapa-
lenie płuc stwierdza się podobnie jak w poprzednio omawianych przy-
padkach znaczny wzrost liczby szczepów bakterii Gram ujemnych. Licz-
ba zapaleń oskrzeli i odoskrzelowych zapaleń płuc w ostatnich latach
wykazuje tendencję wzrostową. Stwierdzono, że najczęściej chorują dzie-
ci poniżej 6 miesięcy życia, chłopcy częściej od dziewczynek. W leczeniu
należy stosować antybiotykoterapię najlepiej celowaną, często wskaza-
ne jest leczenie skojarzone antybiotykami.

Reasumując chciałbym podkreślić, że obecnie obserwujemy wyraź-
ną zmianę w profilu bakterii wywołujących zakażenia u dzieci. Stwier-
dza się znaczny udział bakterii Gram ujemnych, szczepów pierwotnie
opornych na często stosowane antybiotyki oraz bakterii uznawanych
poprzednio za mało lub niepatogenne. W związku z tym obserwujemy
tendencję do przedłużania się infekcji co może być jedną z przyczyn
występowania takich późnych powikłań jak zaburzenia wchłaniania
jelitowego, czy też przewlekłego obturacyjnego zapalenia oskrzeli.

Kończąc chciałbym podkreślić, że jednokomórkowce do których nale-
żą również bakterie były podstawą wyjścia ewolucji i że organizmy
te przetrwały wszystkie ery rozwoju biologicznego na ziemi, są one
niezmiernie odporne na działanie czynników szkodliwych. Tak więc
prawdopodobnie nie doczekamy czasów w których nie istniałyby bak-
terie chorobotwórcze (11).

A. Янковски

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ
У МЛАДЕНЦЕВ

A. Jankowski

SOME ASPECTS OF BACTERIAL INFECTIONS IN INFANTS

PIŚMIENNICTWO

1. Benveniste R., Davies J.: *Ann. Rev. Bioch.*, 1973, 42, 471. — 2. Bettone E., Schneiersen S. S.: *Am. J. Clin. Path.*, 1972, 57, 400. — 3. Brook I., Anthen B. F., Finegold S. M.: *J. Ped.* 1978, 92, 13. — 4. Corretger J. M., Sanchez E., Uriz S., Ballesta F., Crus M.: *Paediatrician* 1979, 8, 73. — 5. Cruz M., Eddy L., Figueras J., Jimenez R.: *Paediatrician* 1979, 8, 4. — 6. Feigin R. D., Shearer W. T.: *J. Ped.*, 1975, 87, 507. — 7. Feigin R. D., Shearer W. T.: *J. Ped.*, 1975, 87, 677. — 8. Feigin R. D., Shearer W. T.: *J. Ped.*, 1975, 87, 852. — 9. Finland M.: *J. Inf. Dis.*, 1970, 122, 419. — 10. Gromiskh J. S., Gordon S. G., Bedrasin L., Sall T.: *A. J. Dis. Child.*, 1970, 119, 284.

11. Kruml J., Miler I.: *Życie bez drobnoustrojów*. Biblioteka Problemów, tom 257, W-wa, PWN, 1979. — 12. McCabe W. R., Jackson G. G.: *Arch. Intern. Med.*, 1962, 110, 847. — 13. Nostro L. J., Finegold S. M.: *Am. J. Med.*, 1973, 54, 484. — 14. Schneegan E., Lutz A., Haarscher A., Gangloix D.: *Arch. Fr. Ped.*, 1958, 15, 126. — 15. Williams R. E. O.: *Zmienne koleje chorób zakaźnych*. *Spectrum Międzynarodowe*. XXIII, Nr 28, 2.

Adres: 50-345 Wrocław, ul. Bujwida 14

PRACE Z EPIDEMIOLOGII, KLINIKI CHOROÓB ZAKAŻNYCH I ICH
POGRANICZA OGŁOSZONE W CZASOPISMACH POLSKICH
W 1980 ROKU

ACTA HAEMATOLOGICA POLONICA, 1980, 11

- B. K. Buchner, M. Śtraszak, J. Duravetz, B. P. L. Moore: Antygeny zakaźnego zapalenia wątroby u krwiodawców kanadyjskich. (Nr 2, str. 69)
- D. R. Milch, G. N. Vyas, P. V. Holland i inni: Plasmafereza u nosicieli antygenu HBs. (Nr 2, str. 73)
- H. W. Reesink, E.E. Reerink-Brongers i inni: Zapobieganie nosicielstwu antygenu HBs u dzieci, HBs — dodatnich matek przy pomocy immunoglobuliny anty HB. (Nr 2, str. 79)
- R. D. Aach, F. B. Hollinger, W. Szmuness i inni: Post-transfusion hepatitis: analysis of risk factors. (Nr 3, 159)

ACTA HYDROBIOLOGICA, 1980, 21

- K. Pasternak, M. Reczyńska-Dutka: Występowanie rtęci w wodach powierzchniowych różnych regionów południowej Polski. (Fasc. 4, str. 315)
- A. Starzecka: Bakteriologiczna charakterystyka wody Nidy i jej dopływów. (Fasc. 4, str. 341)
- A. Starzecka, K. Pasternak, M. Ostrowski: Próba klasyfikacji czystości wody w oparciu o wybrane bakteriologiczne i chemiczne cechy. (Fasc. 4, str. 397)

ACTA MEDICA POLONA, 1980, 21

- J. Paluszak, E. Szydtowski, T. Skalmowski, E. Jabłkowska: Lipid mobilizing activity and lipolytic activity of serum and blood lipids in viral hepatitis in children. (Nr 2, str. 113)
- B. Turowska, J. J. Pietrzyk, G. Turowska, M. Karpińska-Mrówka: Blood and serum group system in psoriasis. (Nr 2, str. 165)

ACTA MICROBIOLOGICA, 1980, 29

- E. Jabłońska, A. Piekarowicz: Bacteriophage N3 of *Haemophilus influenzae*. III. Characterization of bacteriophage N3 DNA. (Nr 2, str. 89)
- E. Jabłońska, A. Piekarowicz: Bacteriophage N3 of *Haemophilus influenzae*. IV. Intracellular events during infection by *Haemophilus influenzae* phage and transfection by its DNA. (Nr 2, str. 97)
- F. Meisel-Mikołajczyk, A. Didoszak: Immunochemical investigations on *Bacteroides fragilis* antigenic structure (Nr 2, str. 125)
- A. Piekarowicz, A. Stasiak, J. Stańczak: Specific restricting endonucleases from *Haemophilus influenzae* JC9. (Nr 2, str. 151)
- H. Kowalska, I. Pastuszek, M. Szymona: A mannoglucokinase of *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra. (Nr 3, str. 249)
- M. Jankowski, W. Gut, E. Nawrocka: Estimation of antibodies to human cytomegalovirus by immunofluorescence and radioimmunoassay. (Nr 3, str. 285)

Maria Krotochwil-Skrzypkowa

KLINICZNO-EPIDEMIOLOGICZNE PROBLEMY CHORÓB WIRUSOWYCH W WIEKU ROZWOJOWYM

Klinika Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych Wieku Dziecięcego
Instytutu Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych Akademii Medycznej
w Warszawie

Kierownik: prof. dr med. M. Wojnarowski

Wpływ wieku na przebieg kliniczny i epidemiologię chorób zakaźnych uwidacznia się szczególnie jaskrawo w zakażeniach wirusowych. Większość tzw. chorób zakaźnych wieku dziecięcego, jak: odra, ospa wietrzna, gorączka trzydniowa, rumień zakaźny, różyczka, świnka to choroby wirusowe, które pozostawiają trwałą odporność. Większość problemów związanych z wirusowymi chorobami wysypkowymi, z ostrymi infekcjami wirusowymi układu oddechowego i przewodu pokarmowego oraz z pierwotnymi zakażeniami wirusami z rodziny *Herpes* dotyczy wczesnego dzieciństwa. Oddzielny problem stanowią zakażenia wirusowe wrodzone i nabyte w okresie noworodkowym.

Zwalczanie chorób wirusowych jest trudne i polega głównie na zapobieganiu im przez ochronę wrażliwych dzieci przed zakażeniem, przez ograniczenie źródeł zakażenia w ich otoczeniu, przez poprawę warunków życia i szerzenie oświaty zdrowotnej. Najlepszą i najskuteczniejszą broń w zwalczaniu chorób wirusowych stanowią powszechne szczepienia ochronne, którym zawdzięczamy wykorzystanie ospy prawdziwej i opasowanie sytuacji epidemiologicznej *poliomyelitis*, jednej z najgroźniejszych chorób zakaźnych wieku dziecięcego szerzącej się od wieków epidemicznie na całym świecie. Natomiast ograniczone znaczenie ma uodpornianie bierne dzieci narażonych na zakażenie wirusowe przez podanie im swoistych przeciwciał w postaci immunoglobulin.

Leczenie chorób wirusowych jest zwykle tylko objawowe wobec dotkliwego nadal braku skutecznych i w pełni nieszkodliwych środków przeciwwirusowych. Pomimo prowadzonych od lat prób klinicznych ciągle nowych związków, czynnych w badaniach *in vitro*, tylko kilka z nich, jak idoksurzydina (JUDR), cytarabina (ara-C, arabinozyd cytozyny), vidarabina (ara-A, arabinozyd adeniny), acykloguanozyna, isoprinozyna, znalazło dotychczas zastosowanie w leczeniu chorób wirusowych i to głównie wywołanych wirusami z rodziny *Herpes* (1).

W tej sytuacji znajomość problemów klinicznych i epidemiologicznych chorób wirusowych powinna pomóc lekarzowi w przestrzeganiu zasady „*primum non nocere*” — w ochronie dzieci przed nadużywaniem toksycznych i nieskutecznych w tych chorobach leków przeciwbakteryj-

nych i w ostrożnym stosowaniu nowych środków przeciwwirusowych i to tylko wtedy, gdy zagrożenie wynikające z rozwoju choroby wirusowej jest większe niż ryzyko związane z zastosowaniem leku przeciwwirusowego. Przykładem może być wskazanie do podania cytarabiny lub lepiej — mniej toksycznej vidarabiny w przypadkach zakażenia ospą wietrzną u dzieci z białaczką lub innymi chorobami nowotworowymi, oraz zastosowanie vidarabiny w wyjątkowo ciężkich postaciach zakażeń herpeswirusowych, jak: opryszczkowe zapalenie mózgu, zapalenie płuc wywołane przez wirus *Varicella-Zoster* i cytomegalowirus oraz uogólnione zakażenie wirusem opryszczki zwykłej (1).

Na uwagę zasługuje, że idoksurydina i cytarabina zostały uznane za nieskuteczne w leczeniu opryszczkowego zapalenia mózgu. Acykloguanosyna jest jeszcze w okresie prób klinicznych, ale wydaje się mieć przewagę nad innymi środkami przeciwherpesowymi.

Omówienie wszystkich, a nawet najważniejszych problemów klinicznych i epidemiologicznych chorób wirusowych w wieku rozwojowym nie jest możliwe w jednym referacie ze względu na zbyt wiele znanych obecnie wirusów patogennych dla człowieka i wywoływanych przez nie chorób i zespołów klinicznych. Problemy te są związane ze zmienną odczynowością ustroju dziecka w różnych okresach rozwoju i obejmują ogromną rozpiętość przebiegu zakażeń wirusowych: zakażenia wrodzone i nabyte, bezobjawowe, poronne i pełnoobjawowe, zmienne stany nosicielstwa (wirus opryszczki zwykłej, adenowirusy), zakażenia utajone przetrwały po pierwotnym zakażeniu bezobjawowym lub ostrej chorobie klinicznej i ulegające reaktywacji w stanach zaburzenia równowagi immunologicznej (herpeswirusy) i wreszcie różnorodne powikłania (wirusowe, alergiczne, autoimmunologiczne) i późne następstwa chorób wirusowych nabytych i wrodzonych (podostre twardniejące zapalenie mózgu po odrze, głuchota, ślepotą, upośledzenie umysłowe, zaburzenia rozwoju psychoruchowego). Oddzielne zagadnienie stanowią zakażenia wirusowe u dzieci z zaburzeniami immunologicznymi wrodzonymi i nabytymi, zwłaszcza z upośledzeniem odporności u dzieci chorych na białaczkę, ziarnicę złośliwą i inne choroby nowotworowe oraz u dzieci na leczeniu immunosupresyjnym z różnych innych przyczyn. Zakażenia te mogą przebiegać bardzo ciężko z dużym zagrożeniem życia i wymagają stosowania zapobiegawczego swoistych immunoglobulin i leków przeciwwirusowych.

W tej sytuacji ograniczę się do szerszego omówienia niektórych tylko problemów związanych głównie z wczesnym okresem rozwojowym.

Wiele chorób wirusowych, podobnie jak i zakażeń bakteryjnych, stanowi największe niebezpieczeństwo dla noworodków i niemowląt. Przyczyną większej zapadalności i ciężkości przebiegu zakażeń wirusowych w najmłodszym wieku jest: 1) pierwsze zetknięcie się wrażliwego dziecka z licznymi czynnikami wirusowymi i rozwój pierwotnego, często uogólnionego zakażenia z rozsiewem wirusa drogą krwi do wielu narządów, 2) niedojrzałość czynnościowa i morfologiczna ustroju oraz 3) niedojrzałość czynnościowa mechanizmów obronnych nieswoistych i swoistej odpowiedzi humoralnej i komórkowej.

W okresie noworodkowym mogą ujawniać się wady rozwojowe i zakażenia wirusowe wrodzone o różnej etiologii i podobnych objawach klinicznych. Ponieważ stanowią one wspólny problem kliniczny i dia-

gnostyczny, zostały objęte łącznie z toksoplazmozą wspólną nazwą zespołu TORCH, tzn. zespołu toksoplazmozy, różyczki, cytomegalii i wirusa *herpes simplex* (14, 16).

Dzieci zakażone we wczesnym okresie życia płodowego mogą wykazywać po urodzeniu wady rozwojowe i objawy kliniczne przewlekłego zakażenia wewnątrzmacicznego o różnym nasileniu: od łagodnej do ciężkiej, śmiertelnej choroby. Zależnie od okresu życia płodowego, w którym nastąpiło zakażenie, od intensywności infekcji i innych czynników, objawy zakażenia wirusowego mogą być obecne w postaci uogólnionej choroby już w momencie przyjścia dziecka na świat lub rozwijają się stopniowo w ciągu pierwszego roku życia. I tak uszkodzenie narządu wzroku, prowadzące do częściowej lub całkowitej utraty wzroku, postępujące upośledzenie słuchu, podobnie jak zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym z upośledzeniem rozwoju psychoruchowego mogą ujawniać się po miesiącach a nawet latach wykazując stałą tendencję do postępowania (11).

Zespół objawów wrodzonego uogólnionego zakażenia wirusowego obejmuje najczęściej: niski ciężar urodzeniowy, powiększenie wątroby i śledziona, przedłużającą się żółtaczkę i wysypki krwiotoczne z małopłytkowością. Ten obraz kliniczny nie jest specyficzny dla czynników etiologicznych TORCH i może przypominać uogólnione zakażenie bakteryjne noworodka. O rozpoznaniu rozstrzygają badania wirusologiczne i serologiczne, ale wnikliwa ocena objawów klinicznych i jednoczesne stwierdzenie wad wrodzonych może ułatwić wstępne rozpoznanie kliniczne i właściwe ukierunkowanie badań laboratoryjnych. U dzieci, które przeżyły okres noworodkowy, obserwuje się we wczesnym okresie niemowlęcym ciężkie przewlekające się infekcje, przebiegające ze śródmiąższowym zapaleniem płuc i biegunką, objawy uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (zapalenie opon i mózgu, drgawki, porażenia spastyczne) i upośledzenie rozwoju fizycznego. Dzieci, u których stwierdzono zakażenie wrodzone wymagają wszechstronnej opieki lekarskiej. Wczesna korekcja wad wzroku i słuchu ma szczególnie duże znaczenie w przystosowaniu tych dzieci do życia w społeczeństwie.

Oprócz zespołu TORCH w okresie noworodkowym mogą wystąpić ciężkie objawy innych zakażeń wirusowych wrodzonych lub nabytych od matki lub osób z otoczenia bezpośrednio po urodzeniu. Na uwagę zasługują zakażenia wirusem ospy wietrznej, odry i *Coxsackie* ze względu na ich charakterystyczne objawy i przebieg, w dużym stopniu uzależniony od stanu immunologicznego matki (3, 8, 12). Zakażenie noworodków wirusem zapalenia wątroby typu B i możliwość zapobiegania rozwojowi tego zakażenia przez podanie swoistej immunoglobuliny ludzkiej stanowi oddzielny problem, związany z tematyką wirusowego zapalenia wątroby, który jest przedmiotem innych referatów.

Zakażenia wirusowe okresu noworodkowego zasługują na szczególną uwagę ze względu na możliwość wystąpienia ciężkiej, niebezpiecznej dla życia dziecka choroby i coraz większe, choć nadal ograniczone możliwości ich zwalczania. Występują one bardzo rzadko w porównaniu z chorobami wirusowymi w późniejszych okresach wieku rozwojowego. Noworodki, podobnie jak niemowlęta, są chronione przed wieloma zakażeniami wirusowymi przez przekazane przez łożysko przeciwciała *IgG* matki, która nabyła je przez przebyte zakażenia naturalne lub szczepienia. Ponadto wykazano, że zawarte w pokarmie matki od pierwszych

dni po urodzeniu swoiste przeciwciała *IgA* są ważnym czynnikiem w zapobieganiu infekcjom wirusowym przewodu pokarmowego u dzieci karmionych piersią (15). Przeciwciała te wiążą się z wirusem w nieobecności dopełniacza i są niewrażliwe na działanie enzymów proteolitycznych.

Przeciwciała *IgG*, przekazane w czasie ciąży przez matkę, chronią niemowlęta w pierwszych 3—6 miesiącach życia przed zachorowaniem na takie choroby wirusowe, jak odra, różyczka, gorączka trzydniowa, *poliomyelitis*, mononukleozą zakaźną. Nie zapewniają jednak odporności na zakażenie wirusem *Varicella-Zoster*, cytomegalowirusem, wirusem *RS*, adenowirusami, wirusami parainfluenzy. Ciężkość przebiegu tych zakażeń w wieku niemowlęcym jest jednak bardzo różna w zależności od czynnika wirusowego i związanych z zakażeniem zjawisk immunologicznych. Ospa wietrzna u niemowląt nie należy do rzadkości, ale przebieg jej w obecności przeciwciał nabytych od matki jest zwykle łagodny. Wysiew wysypki może być bardzo skąpy, ograniczony do pojedynczych pęcherzyków i łatwy do przeoczenia (3).

Przekazane przez matkę swoiste przeciwciała nie zapobiegają także pierwotnemu zakażeniu wirusem cytomegalii (17), ale przebieg jej w obecności przeciwciał jest z reguły bezobjawowy.

Natomiast przebieg infekcji wirusowych układu oddechowego pomimo nabytych od matki przeciwciał jest najczęściej pełnoobjawowy i może być ciężki. Przykładem jest zespół zapalenia oskrzelików i płuc wywołany pierwotnym zakażeniem wirusem *RS*, który powoduje najcięższe zachorowania u najmłodszych niemowląt (w pierwszych 3 miesiącach życia) z najwyższymi mianami przeciwciał neutralizujących dla tego wirusa, podobnie jak to obserwowano u dzieci uodpornionych zabita szczepionką *RS* (6). Przyczyną ciężkiego przebiegu choroby jest prawdopodobnie swoista odpowiedź immunologiczna (humoralna i komórkowa) i interakcja przeciwciał z antygenem wirusowym na powierzchni zakażonych komórek. Zakażeniom wirusowym układu oddechowego sprzyja także brak wydzielniczych przeciwciał *IgA* na błonie śluzowej nosa, które chronią starsze dzieci przed infekcją dolnych dróg oddechowych. Poza specyficznymi dla wieku niemowlęcogo zjawiskami immunologicznymi (obecność matczynych przeciwciał *IgG* przy niedoborach własnych immunoglobulin, zwłaszcza *IgA* wydzielniczej i surowiczej) dużą rolę odgrywają odrębności układu oddechowego związane z wczesnym okresem życia, jak niedojrzałość anatomiczno-fizjologiczna i mała obrona miejscowa, a zwłaszcza wąskie drogi oddechowe i obfite wydzielanie śluzu przy małej powierzchni wymiany gazowej (19).

Wiele wirusów rozsianych szeroko w populacji i powodujących najczęściej tylko lekkie infekcje górnych dróg oddechowych u starszych dzieci i osób dorosłych, wywołuje u najmłodszych dzieci ciężkie objawy chorobowe związane z pierwotnym charakterem zakażenia i wyżej wymienionymi właściwościami układu oddechowego i immunologicznego niemowlęcia i małego dziecka. Dobrze znane pediatrom zespoły kliniczne zapalenia oskrzelików i płuc, ostrego zapalenia krtani, tchawicy i oskrzeli występują prawie wyłącznie u niemowląt i małych dzieci do 2—3 lat i są wywołane najczęściej przez pierwotne zakażenie wirusem *RS*, wirusami parainfluenzy, rzadziej przez adenowirusy i wirusy odry, a bardzo rzadko przez rinowirusy. Wyjątek stanowią wirusy grypy, które mogą być przyczyną łagodnych objawów nieżytowych u małego

dziecka, podczas gdy u osób dorosłych w otoczeniu dziecka wywołują ciężką uogólnioną chorobę (3).

Na uwagę zasługuje jeszcze kilka obserwacji dotyczących chorób wirusowych układu oddechowego u dzieci:

1. W odporności na zakażenia wirusowe dróg oddechowych największe znaczenie ma obrona miejscowa-wydzielnicza przeciwciała IgA, wykrywane w wydzielinie nosa i dróg oddechowych (10), produkcja interferonu oraz swoista odpowiedź immunologiczna komórkowa, a ograniczoną rolę spełniają przeciwciała surowicze (9).

2. W wewnątrzszpitalnym szerzeniu się wirusowych infekcji oddechowych — oprócz bezpośredniego zakażenia drogą kropelkową — może odgrywać istotną rolę zakażenie kontaktowe przez ręce pielęgniującego personelu i zakażone wydzieliny z nosa przedmioty (np. zabawki), gdyż np. jak wykazano na podstawie badań wirusologicznych — infekcyjny wirus RS utrzymuje się w wydzielinie z nosa do 6 godzin, a na skórze przez 25 minut (7).

3. Na patogenezę wirusowego zapalenia oskrzelików i płuc rzucają światło przeprowadzone ostatnio badania wirusologiczne na hodowlach klonowanych komórek tkanki płucnej zarodka ludzkiego i organotypowych hodowlach ludzkich pneumocytów (5), które wykazały, że wirusy oddechowe (RS, adenowirusy, wirusy parainfluenzy, grypy, rinowirusy i koronowirusy) namnażają się w tych komórkach i niszczą pneumocyty typu 2 (18). Potwierdza to poprzednio wykonane doświadczalne na myszkach zakażonych wirusem grypy B (13). Zniszczenie komórek powierzchniowej warstwy nabłonka, produkujących surfaktant może tłumaczyć w dużym stopniu burzliwe objawy towarzyszące wirusowemu zapaleniu oskrzelików i płuc u najmłodszych dzieci (19).

4. Zwrócono uwagę na występowanie drgawek „gorączkowych” w przebiegu infekcji górnych dróg oddechowych i nieżytowego zapalenia ucha środkowego u niemowląt i małych dzieci (18). U 60 spośród 73 dzieci z drgawkami gorączkowymi stwierdzono infekcję wirusową, przy czym u 1/3 tych dzieci wykazano uogólnione zakażenie wirusowe na podstawie izolacji wirusów z gardła, krwi, moczu i płynu mózgowo-rdzeniowego. Dominowało zakażenie enterowirusami (głównie *Coxsackie A* i *ECHO*) i adenowirusami, rzadziej izolowano wirusy parainfluenzy, odry i cytomegalii. Autorzy przypuszczają, że drgawki mogły być spowodowane małym lub samowygasającym ogniskiem infekcji wirusowej w mózgu. Na podkreślenie także zasługuje, że etiologia wirusowa tych zakażeń była zupełnie inna niż u starszych dzieci i dorosłych, u których przeważają rinowirusy.

Wirusowe zakażenia przewodu pokarmowego stanowią następny przykład wpływu wieku dziecka na epidemiologię i przebieg choroby. Najjaskrawiej zaznacza się on w biegunkach niemowlęcych, których występowanie ogranicza się prawie wyłącznie do pierwszych 2 lat, z przewagą w pierwszym roku życia. Najczęstszą przyczyną ostrych biegunek w tym wieku są wykryte w 1973 roku rotawirusy, które znaleziono w dużych ilościach w stolcach i w nabłonku błony śluzowej dwunastnicy chorych dzieci dzięki zastosowaniu mikroskopu elektronowego (2, 4, 6). Rotawirusy zawierają dwupasmowy RNA, należą do rodziny *Reoviridae*, a morfologicznie mają wygląd małego kółka ze szprychami i obręczą. Nie replikują się w hodowlach tkankowych, co utrudnia badania diagnostyczne i epidemiologiczne (6).

Wyniki dotychczasowych badań sugerują, że rotawirusy są główną przyczyną ostrej choroby biegunkowej u niemowląt i małych dzieci na całym świecie (3). Zakażenie tymi wirusami można stwierdzić aż u 50—80% dzieci hospitalizowanych z objawami ostrego nieżytu żołądkowo-jelitowego, szczególnie w miesiącach zimowych (6).

Większość zakażeń występuje w wieku od 6 miesięcy do 3 lat. Pierwotne zakażenie przebiega z wytworzeniem swoistych przeciwciał i pozostawia długotrwałą odporność. Zakażenie przenosi się drogą pokarmową i łatwo szerzy się wśród niemowląt zwłaszcza w warunkach szpitalnych. Wydalanie wirusa w kale jest największe w 3—4 dniu choroby i kończy się w ciągu tygodnia. Okres wylegania jest krótki, zwykle około 48 godzin. Wywoływany przez rotawirusy ostry nieżyt żołądkowo-jelitowy, manifestujący się wymiotami, biegunką i gorączką stanowi poważny problem pediatryczny ze względu na dużą zachorowalność i zgony notowane zwłaszcza u młodszych niemowląt w wyniku gwałtownie postępującego odwodnienia i zapaści (16).

Chore dzieci powinny być izolowane od niemowląt i małych dzieci, wśród których łatwo szerzy się infekcja. Obowiązuje dokładne mycie rąk i czyszczenie zakażonych przez chore dzieci przedmiotów. Zakażenie rotawirusami u starszych dzieci i dorosłych stwierdza się bardzo rzadko.

Oprócz rotawirusów w stolcach biegunkowych pojedynczych chorych wykryto jeszcze inne nowe wirusy, prawdopodobnie znacznie mniej rozpowszechnione od rotawirusów: niezidentyfikowane dotychczas czynniki *Norwalk* i *Hawaii*, które mogą wywoływać wymioty i biegunkę u dzieci i dorosłych, astrowirusy — w biegunkach dzieci, i caliciwirusy — w niewielkiej ilości przypadków w nieżycie żołądkowym i „zimowych wymiotach” u dzieci (6).

Poza tym w okresie letnim biegunki u dzieci mogą wywoływać adenowirusy i enterowirusy (*ECHO* i *Coxsackie*), ale ich znaczenie epidemiologiczne jest znacznie mniejsze od rotawirusów. Adenowirusy mogą powodować jednocześnie objawy kliniczne infekcji układu oddechowego i przewodu pokarmowego. Adenowirusy biegunkowe są wykrywane w dużych ilościach w stolcach chorych dzieci, nie namnażają się jednak w hodowlach komórkowych, co utrudnia ich wykrycie. Stanowią one prawdopodobnie drugą co do ważności przyczynę biegunek u dzieci.

Tak więc w okresie niemowlęcym i u małych dzieci do 3 lat występuje większość pierwotnych zakażeń wirusowych układu oddechowego i przewodu pokarmowego. W tym wieku też, najczęściej między 6 a 18 miesiącem życia, chorują dzieci na jedną z najłagodniejszych chorób zakaźnych wieku dziecięcego — gorączkę trzydniową (*exanthema subitum*). Pierwotne zakażenie wirusem opryszczki zwykle ujawnia się także zwykle w pierwszych 3 latach życia najczęściej pod postacią ostrego zapalenia dziąseł i jamy ustnej — między pierwszym a 3 rokiem życia lub rzadziej jako wyprysk opryszczkowy w wieku od 6 do 18 miesięcy. Zachorowania na mononukleozę zakaźną, wyjątkowo rzadkie w pierwszym roku życia, występują znacznie częściej u dzieci w drugim i trzecim roku życia. Przebiegają zwykle z typowym zespołem objawów klinicznych i hematologicznych, ale sprawiają niejednokrotnie trudności diagnostyczne zwłaszcza, że odczyny heterofilne (odczyn PBD) w tym wieku są z reguły ujemne.

Inne choroby wirusowe, jak ospa wietrzna, odra, różyczka, przebiegają u małych dzieci z typowymi objawami klinicznymi, a częstość ich

występowania zależy od środowiska w jakim dziecko przebywa i od sytuacji epidemiologicznej. Natomiast rzadziej niż w starszych grupach wieku obserwuje się u małych dzieci do 3 lat wirusowe zapalenie wątroby typu A, świnkę i rumień zakaźny.

Wiek przedszkolny — to okres licznych kontaktów, dużej ruchliwości dziecka i częstych zmian środowiska, a jednocześnie okres dużej odczynowości układu limforetikularnego i żywej reaktywności utkania chłonnego na czynniki zakaźne. W tym wieku obserwuje się zwykle dość liczne infekcje wirusowe (zwłaszcza u dzieci w przedszkolu) z pełnoobjawowym przebiegiem, wyrażające się często wysoką gorączką i uogólnionym odczynem układu chłonnego i limforetikularnego. Przebieg chorób wirusowych jest zwykle łagodny i krótki, rzadko powikłany. Samopoczucie dzieci dobre i szybki powrót do zupełnego zdrowia. Okres rekonwalescencji krótszy niż u starszych dzieci i dorosłych.

Na pierwszy plan wysuwają się w tym okresie infekcje oddechowe występujące u wielu dzieci kilka razy w ciągu roku. Najczęściej zakażenia górnych dróg oddechowych wirusami parainfluenzy i rinowirusami powodują lekkie infekcje kataralne, a zakażenia adenowirusami — przewlekające się w infekcje gardła i migdałków. Zakażenie adenowirusowe, przebiegające często pod postacią *adenopharyngoconiunctivitis* lub wysiękowego zapalenia migdałków (imitującego anginę bakteryjną) szerzą się łatwo w przedszkolach, domach dziecka i oddziałach szpitalnych, czemu sprzyja długotrwałe wydzielanie wirusa ze śliną.

Częste i krótkotrwałe infekcje wirusowe są naturalnym zjawiskiem w tym wieku i nie powinny budzić niepokoju. Nie wymagają one zapobiegania ani leczenia. Natomiast przewlekające się choroby i częste powikłania mogą nasuwać podejrzenie niedoborów immunologicznych. Na uwagę zasługuje również, że na większość chorób wirusowych wieku dziecięcego, jak ospa wietrzna, mononukleozą zakaźną, wirusowe zapalenie wątroby typu A, świnka a także na grypę łagodniej chorują młodzie i dorośli.

Różnice w przebiegu klinicznym wielu chorób wirusowych zależne od okresu wieku rozwojowego są związane niewątpliwie z dojrzewaniem układu immunologicznego i zmieniającą się z wiekiem odczynowością ustroju dziecięcego na zakażenie wirusowe.

Zależności tych nie można jednak zbyt uogólniać. Problemy kliniczne, związane z przebiegiem choroby, która jest wynikiem walki między wirusem a makroorganizmem, różnią się znacznie w poszczególnych przypadkach zachorowań, zależnie od masywności zakażenia, odczynowości ustroju, uwarunkowanej genetycznie, od aktualnego stanu immunologicznego i często innych nieznanych czynników. Problemy te zmieniają się także w czasie — w wyniku zmiany sytuacji epidemiologicznej, szczepień, szerokiego stosowania antybiotyków, zaburzających fizjologiczną równowagę biologiczną, zmian klimatycznych i innych czynników środowiska zewnętrznego.

М. Кротохвиль-Скжипкова

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ВИРУСНЫХ
БОЛЕЗНЕЙ ДЕТЕЙ ПЕРИОД РАЗВИТИЯ

M. Krotoczwil-Skrzypkowa

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL PROBLEMS OF VIRAL
DISEASES IN CHILDREN

PIŚMIENICTWO

1. Bauer D. J.: „Antiviral Chemotherapy” w *Virus Diseases*, edit. by R. B. Heath, London, 1979, 129. — 2. Bishop R. F. i wsp.: *Lancet* 1973, 2, 1281. — 3. Christie A. B.: *Infectious Diseases: Epidemiology and Clinical Practice*, Edinburgh, London, Melbourne and New York, 1980. — 4. Davidson G. P. i wsp.: *Lancet*, 1974, 1, 149. — 5. Douglas W. H. J., Teel R. W.: *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1976, 113, 17. — 6. Flewett T. H.: „The diarrhoea viruses” w *Virus Diseases*, edit. by R. B. Heath, London, 1979, 45. — 7. Hall C. B. i wsp.: *J. Inf. Dis.*, 1980, 149, 98. — 8. Hanshaw J. B. i Dudgeon J. A.: *Viral diseases of the fetus and newborn*, Philadelphia, 1978. — 9. *Immunopatologia wieku rozwojowego pod red. H. Siwińskiej-Gotębiowskiej*, Warszawa, 1980. — 10. Kańtoch M., Fałęcka W.: *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 1976, 30, 150.
11. Kibrick S., Loria R.: *Ped. Clin. North. Am.*, 1974, 21, 513. — 12. Krugman S., Ward R., Katz S. L.: *Infectious Diseases of Children*, Saint Louis, 1977. — 13. Loosli C. H. i wsp.: *Chest*, 1975, 67, 75. — 14. Nahmias A. J.: *The TORCH complex*, *Hosp. Pract.*, May 1974, 65. — 15. Palmer E. L. i wsp.: *J. Med. Virology*, 1980, 5, 123. — 16. *Pediatric Infectious Diseases*, edit. by C. T. Cho i B. A. Dudding, New York, 1978. — 17. Reynolds D. W.: *J. Inf. Dis.*, 1978, 137, 564. — 18. Tyrell D.: „Respiratory viruses — some recent advances” w *Virus Diseases*, edit. by R. B. Heath, London, 1979, 3. — 19. *Wybrane problemy współczesnej pulmonologii dziecięcej*, pod red. M. H. Zapaśnik-Kobierskiej i K. Cegleckiej-Tomaszewskiej, Warszawa, 1978.

Adres: 01-201 Warszawa, ul. Wolska 37

T E M A T II: AKTUALNE ZAGADNIENIA WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY

Wiesław Magdzik, Danuta Naruszewicz-Lesiuk

SYTUACJA EPIDEMIOLOGICZNA WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY W OSTATNIM DZIESIĘCIOLECIU

Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie

Do roku 1977 przez kilkanaście lat notowano w Polsce zbliżone liczby zachorowań na wzw, tj. od około 70 do 85 tysięcy rocznie, a zapadalność jedną z wyższych w Europie w granicach 210–260 na 100.000. W 1978, 1979 i 1980 r. zanotowano spadek liczby zachorowań. Łącznie między 1977 a 1980 rokiem liczba zachorowań zmniejszyła się o 28 tysięcy, tj. o 36,6% w stosunku do 1977 roku. Zapadalność w 1978 roku po raz pierwszy od 1962 r. osiągnęła wartość niższą od 200, a w 1979 po raz pierwszy od 1957 r. niższą od 150,0. Liczba zgonów wzrastała do 1972 roku, od 1972 do 1978 roku była zbliżona do 400. W 1978 roku spadkowi liczby zachorowań nie towarzyszył zauważalny spadek liczby zgonów. Dopiero w 1977 r. wystąpił spadek o 54 zgony, tj. o 14% w stosunku do 1978 roku.

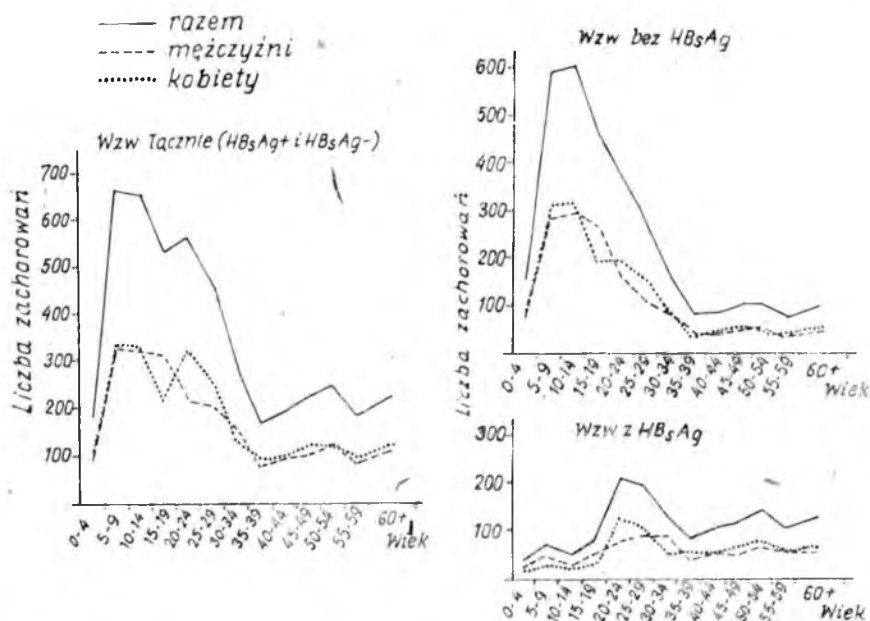
Umieralność wahała się około 1,1 na 100 000, śmiertelność około 0,5% i wykazuje zwłaszcza w ostatnich latach tendencję wzrastającą (tabela I).

Badania w kierunku antygeny HBs chorych na wirusowe zapalenie wątroby przy użyciu testu elektroimmunoosmoforezy rozpoczęto w 1977 roku a w 1979 roku podjęto oddzielne zgłaszanie zachorowań na wzv typ B rozpoznanych laboratoryjnie. W 1977 roku zachorowania na typ B stanowiły 20,9%, w 1978 r. — 24,9%, a w 1979 roku — 35,7% zachorowań na wzv, które poddane zostały badaniu w kierunku antygeny

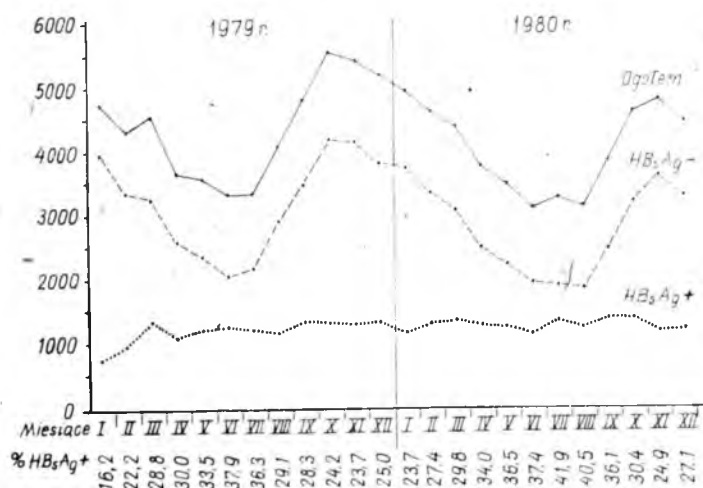
Wirusowe zapalenie wątroby w Polsce w latach 1970-1980

Lata	Zachorowania	Zgony	Zapadalność na 100.000	Umieralność na 100.000	Śmiertelność w %
1970-74 ^{a)}	80.083	356	244,5	1,05	0,46
1975	74.559	384	219,1	1,13	0,52
1976	73.392	397	213,6	1,16	0,54
1977	76.516	414	220,5	1,19	0,54
1978	65.283	393	186,5	1,12	0,60
1979	52.004	339	147,6	0,96	0,65
1980	48.509		136,3		

^{a)} mediana



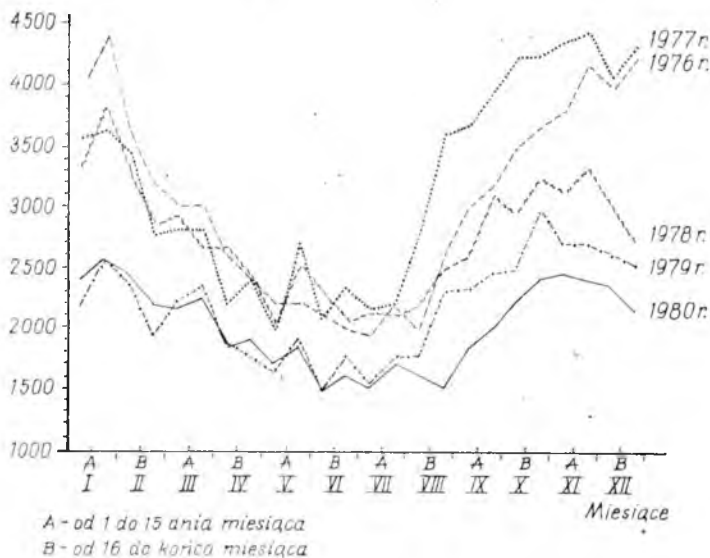
Ryc. 1. Virusowe zapalenie wątroby w Polsce w 1979 r. w oparciu o 10% wywiadów epidemiologicznych zachorowania na wzv, wzv bez HB_sAg i wzv z HB_sAg wg płci i wieku.



Ryc. 2. Virusowe zapalenie wątroby w Polsce w latach 1979 i 1980. Sezonowość zachorowań ogółem, z wykrytym HB_sAg i osób, u których nie wykryto HB_sAg.

HB_s. W 1979 roku badaniem tym nie obejmowano jeszcze około 8% chorych.

Najwyższą zapadalność na wzv notowano w grupie wieku 5—9 lat, a w szczególności 7—9 lat. Przyczyną jej były liczne w tej grupie wieku zachorowania, w których nie udało się wykryć antygenu HB_s. Zachorowania z wykrytym antygenem HB_s występowały najliczniej wśród osób



Ryc. 3. Sezonowy rozkład zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby w Polsce w latach 1976—80.

dorosłych, a szczególnie często wśród kobiet w wieku rozrodczym (ryc. 1). Spadek liczby zachorowań między 1977 a 1980 rokiem był głównie wynikiem spadku zachorowań wśród dzieci i młodzieży. Ogólnie pomiędzy 1970 a 1979 rokiem nastąpił znaczny spadek odsetka zachorowań dzieci do lat 14 z 42,4% w 1970 r. do 27,6 w 1979 r. oraz wzrost odsetka zachorowań wśród osób starszych od 45 lat z 18,8% do 25,9%, co pośrednio świadczyć może o spadku zachorowań na typ A, a wzroście zachorowań na typ B.

Zachorowania na wzw występowały z zachowaniem typowej sezonowości. Wysokie liczby zachorowań notowano w okresie jesienno-zimowym, niskie w okresie wiosenno-letnim. Zachorowania na postać B przebiegały bez sezonowych różnic liczb zachorowań, za różnice sezonowe odpowiedzialne są zachorowania, w których nie udało się wykryć antygeny HBs (ryc. 2).

Spadek liczb zachorowań w 1978 roku rozpoczął się w sierpniu i dotyczył całego okresu sezonowego nasilenia zachorowań. W następnych latach spadek zachorowań był również najbardziej intensywny w okresie jesienno-zimowym, aczkolwiek występował w ciągu całego roku (ryc. 3).

W 1976 roku wszedł w życie „Program zapobiegania i zwalczania wirusowego zapalenia wątroby na lata 1976—1980 oraz wytyczne w sprawie poprawy sterylizacji w placówkach służby zdrowia”. Nie wszystkie zadania nakreślone w tych dokumentach zostały zrealizowane. Nie zrealizowano lub niedostatecznie zrealizowano zwłaszcza te zadania, których celem jest zmniejszenie zakażeń parenteralnych. Rozszerzono natomiast znacznie stosowanie normalnej ludzkiej gamma-globuliny dla zapobiegania postaci A.

W wyniku prawdopodobnie tego podjętego działania uzyskano od 1978 roku poprawę sytuacji epidemiologicznej wzw w Polsce. Biorąc pod uwagę, że spadek zachorowań nastąpił głównie wśród dzieci i młodzieży,

w okresie jesienno-zimowego nasilenia zachorowań na wzw A, przy wzrastającym odsetku zachorowań wśród osób starszych i wzrastającej liczbie i odsetku zachorowań z antygenem HBs we krwi można przypuszczać, że spadek ten dotyczył wzw nie B. Zachorowania na wzw B utrzymują się na zbliżonym poziomie, a na podstawie niektórych danych można podejrzewać, że następuje nawet ich wzrost. Ze względu na charakter tej postaci, a w szczególności jej następstwa w postaci przewlekłego uszkodzenia wątroby osiągnięcia dotychczasowe uznać należy za nie w pełni satysfakcjonujące.

В. Магдзик, Д. Нарушевич-Лесюк

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА
В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНЕГО ДЕСЯТИЛЕТИЯ

W. Magdzik, D. Naruszewicz-Lesiuk

EPIDEMIOLOGICAL SITUATION OF VIRAL HEPATITIS
IN THE PAST DECADE

Adres: 00-618 Warszawa, ul. Tucholska 11 m 24

Piotr Boroń

AKTUALNE PROBLEMY WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY

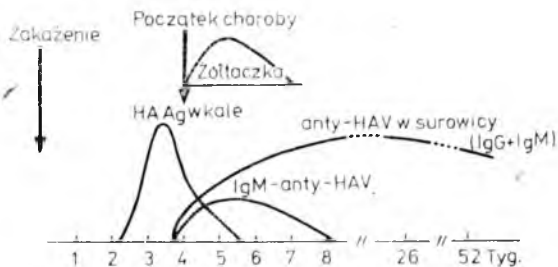
Klinika Chorób Zakaźnych Instytutu Chorób Zakaźnych
i Dermatologii Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik: prof. dr med. P. Boroń

Wirusowe zapalenie wątroby (wzw) należy nadal do najczęstszych chorób zakaźnych na świecie. W swoich skutkach biologicznych, niezależnie od znanych zróżnicowań geo-epidemiologicznych w różnych regionach świata, może ono przy zakażeniu wirusem B *hepatitis* prowadzić do przewlekłych zakażeń tym wirusem względnie nosicielstwa u około 200 milionów ludzi (5% ludności ziemskiej) (12). U około 80% chorych dorosłych i 95% dzieci dochodzi do całkowitego wyleczenia typu *restitutio ad integrum*. Niemniej, biorąc pod uwagę sam przebieg kliniczny choroby, różną prognozę zejścia chorobowego i jego ewentualne następstwa biologiczno-kliniczne aż do możliwego związku wirusa B *hepatitis* z rakiem pierwotnym wątroby (wątrobowokomórkowym) (11, 20), należy podkreślić rangę tego problemu zdrowotnego w skali światowej. Problem ten stał się również jednym z problemów priorytetowych Światowej Organizacji Zdrowia i jej Biur Regionalnych.

Obowiązująca dotychczas w Polsce rejestracja zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby do roku 1980 (postacie żółtaczkowe głównie) nie różnicująca zachorowań typu A, typu B czy ewentualnie typu Nie-A/Nie-B, wykazuje w ostatnim dziesięcioleciu zauważalną tendencję spadkową (w 1970 roku — 70.637 zachorowań, w 1979 roku — 52.055).

Uwzględniając jednak, że częstość beżółtaczkowych postaci wzw występuje co najmniej czterokrotnie częściej, można przyjąć, że obie postaci obejmują w Polsce łącznie, średnio za ostatnie 11 lat około 285.000 zachorowań rocznie. Może to dotyczyć zatem około 1% ogólnej liczby mieszkańców Polski i świadczy, że szacunkowo około 3 000 000 Polaków mogło chorować na wirusowe zapalenie wątroby w ostatnim 11-leciu. Uwzględniając fakt, że około 10—20% zachorowań u ludzi dorosłych, wykazuje długotrwałe następstwa chorobowe aż do marskości poniekrotycznej wątroby, a sporadycznie również raka pierwotnego wątroby (11, 21), konieczność długotrwałej specjalistycznej opieki lekarskiej oraz konsekwencje socjalno-ekonomiczne, należy przyjąć, że wirusowe zapalenie wątroby w Polsce stanowi nadal poważny problem epidemiologiczny, kliniczny, rehabilitacyjny i społeczno-ekonomiczny jak też i profilaktyczny.

Uzyskane dotychczas postępy w zakresie badań nad zróżnicowaną etiologią wirusową, wirusowego zapalenia wątroby, ciągle się komplikują. Według *Deinhardta* (10) można by sformułować nadal hipotetyczne py-



Ryc. 1. Serologia zakażenia wirusem A (wg 14).

tanie, czy stoi przed nami mnogość etiologiczna wirusów — wirusowego zapalenia wątroby od A do Z?

Należy przy tym podkreślić na co zwracają uwagę poszczególni badacze (27), że manifestujące się klinicznie ze zmianami histologicznymi wątroby i patologicznymi wartościami biochemicznymi stanu czynnościowego wątroby, zmiany wątrobowe w chorobach o innej etiologii wirusowej (np. mononukleozą zakaźną, świnka, zakażenia wirusem opryszczki i inne), nie mogą być traktowane jako odrębne jednostki nozologiczne — wirusowe zapalenia wątroby. Są one wyrazem współtowarzyszącego zasadniczej chorobie wirusowej — zapalenia wątroby, względnie są wyrazem współdziałania i zmian narządowej odczynności wątrobowej, na zakażenie ustroju danym (znanym) wirusem, które w zasadzie ustępują wraz z ustąpieniem zasadniczej choroby wirusowej.

Niewątpliwie zakażenia wirusem *A-Hepatitis*, z uwagi na jego oralny mechanizm zakażenia, w miarę poprawy i podnoszenia na wyższy poziom ogólnego stanu higieniczno-sanitarnego kraju ulegają zmniejszeniu, z narastającą (i w przyszłości też) przewagą zakażeń wirusem *B-Hepatitis* względnie *Nie-A/Nie-B-Hepatitis*. W tym zakresie zbliżamy się i będziemy się zbliżać do aktualnej sytuacji epidemiologicznej europejskiej, przy utrzymywaniu się zachorowań na tzw. *Tourist Hepatitis*, typu A. Szczególnie dotyczy to krajów Europy Środkowej. Np., według *Wildhirta* (27) rejestruje się aktualnie w RFN około 40 000 zachorowań rocznie na wirusowe zapalenie wątroby.

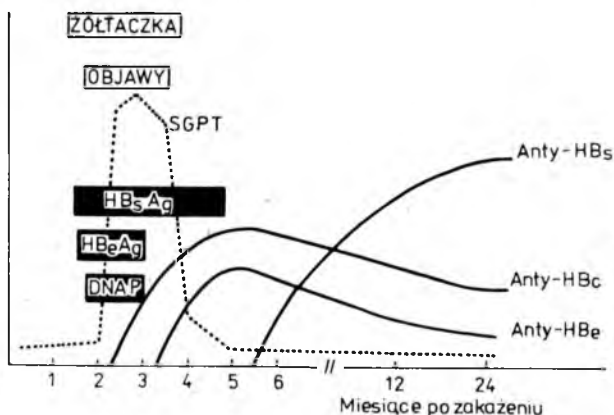
Z tego zakresu chciałbym podkreślić dwa problemy:

1. Niewystarczająca aktualnie w Polsce diagnostyka identyfikująca realnie zakażenia wirusem *Hepatitis A (HAV)*. Poza pojedynczymi niektórymi ośrodkami w kraju (Warszawa) oraz niektórymi specjalnymi akcjami profilaktycznymi w wypadku dużych epidemii zachorowań podejrzanych o zakażenia wirusem *Hepatitis A*, np. epidemia w południowych regionach kraju (2), identyfikacja diagnostyczna zakażeń wirusem *HAV*, opiera się aktualnie w Polsce głównie o kryteria epidemiologiczne, przy równoległym wykazywaniu nieobecności antygenemii *HBs* (metodą immunoelektroprecypitacji). Są to skromne kryteria diagnostyczne i winny być każdorazowo bardzo krytycznie analizowane i indywidualizowane. Aczkolwiek należy stwierdzić, że w strefie epidemiologicznej środkowo-europejskiej, do której należałoby zaliczyć również sytuację epidemiologiczną w tym zakresie naszego kraju, wczesna diagnostyka wirusologiczna zakażenia wirusem *HAV* poprzez identyfikację wirusa *A* w kale jeszcze w okresie przedzółtaczkowym, 1—2 tygodnie przed klinicznym ujawnieniem się choroby co ma być specyficzne dla czasokresu

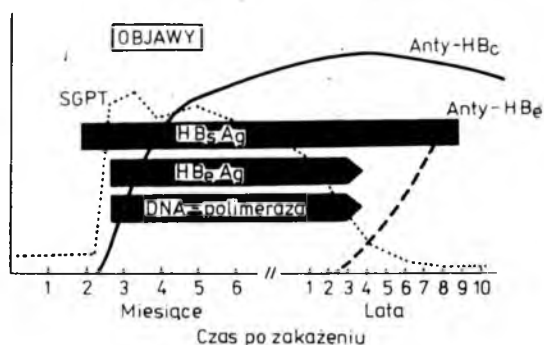
jego występowania, należy mimo możliwości techniczno-laboratoryjnych w tych krajach do dużych rzadkości.

Opiera się ona głównie na wykazywaniu wzrostu w badaniu kontrolnym przeciwciał anti-HAV w surowicy i specyficznych immunoglobulin IgM-antyHAV w ostrym okresie choroby z uwzględnieniem danych epidemiologicznych. Ilustruje to ryc. 1. Dla rozpoznania jednak wirusowego zapalenia wątroby typu A, badanie stolca na obecność wirusa HAV nie jest absolutnie konieczne, może być tylko zalecane. Jego obecność w stolcu potwierdza jednak jego zakaźność dla populacji w otoczeniu. W postaciach poronnych wzw typu A, o bezobjawowym nawet klinicznie przebiegu, zakażone osoby mogą go wydawać ze stolcem. Nieobecność (przy odpowiedniej czułości metody) przeciwciał anti HAV jak też IgM-anty HAV, wyklucza diagnozę świeżego wirusowego zapalenia wątroby typu A. Wykrycie samych tylko przeciwciał anti-HAV klasy IgG, wskazuje tylko na stan przebytego pierwotnego zakażenia wirusem A. Mimo trwającej dyskusji nie zidentyfikowano dotychczas przewlekłych nosicieli wirusa A ani z kału ani ze krwi, z możliwością jednak rozwinięcia się przewlekłych zapaleń wątroby po ostrym wirusowym zapaleniu wątroby typu A.

2. Drugim problemem na który należy zwrócić uwagę, jest kształtująca się sytuacja immunologiczna poszczególnych populacji i generacji w Polsce, związana, niezależnie od braku dokumentacji diagnostycznej, z dotychczas licznymi zachorowaniami (masowymi) na wirusowe zapalenie wątroby typu A, z wytwarzaniem specyficznych przeciwciał anti-HAV. Jest to problem już profilaktyczny. W uzyskiwanych w skali przemysłowej preparatach niespecyficznych gammaglobulin, w związku z obserwowanym systematycznym zmniejszaniem się zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby typu A, a za tym i zmniejszaniem się potencjalnych dawców ludzkich do tej gammaglobuliny z ewentualnym brakiem w ich surowicach specyficznych przeciwciał anti-HAV, należy się liczyć z koniecznością bieżącej kontroli i oceny w tych preparatach gammaglobulin obecności przeciwciał anti-HAV, względnie w jakim wystarczającym mianie stężenia jeszcze one występują, jeżeli nadal preparaty te („gammaglobulina”) w organizowanej immunoserologicznej profilaktyce przeciwko zakażeniu wirusem HAV, mają być skutecznie wykorzystywane.



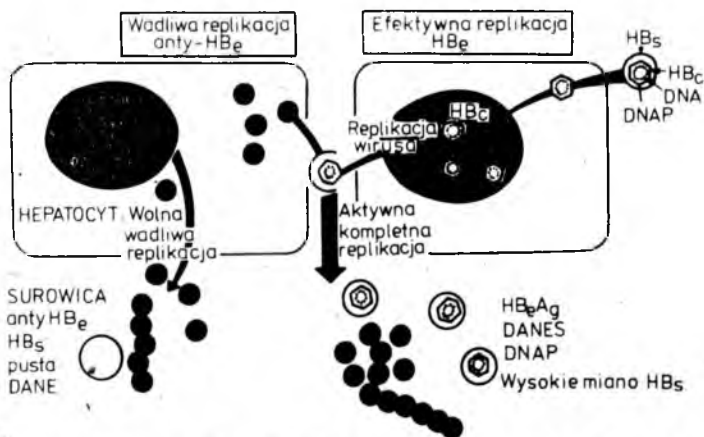
Ryc. 2. Wirusowe zapalenie wątroby typu B. Odczyny immunoserologiczne (wg 15).



Ryc. 3. Przewlekłe nosicielstwo wirusa B z reakcją serologiczną i rozwojem przewlekłego zapalenia wątroby (wg 15).

Zróznicowanie antygenowe wirusa *B-Hepatitis*, na antygeny *HBs*, *HBc*, *HBe*, i trójukładowa specyficzna odpowiedź immunologiczna ustroju na te antygeny zarówno typu humoralnego, jak i komórkowego, nie jest łatwa w jednoznacznej interpretacji zakaźności wątrobowego i ogólnoustrojowego procesu chorobowego, związanego z zakażeniem wirusem *B-Hepatitis* (*HBV*). Odkrywanie i identyfikacja zarówno doświadczalna jak i kliniczna nowych antygenów jak, np. tzw antygen delta (23), stwarza nadal dyskusyjną sytuację w tym zakresie. Dotyczy to zarówno okresu ich występowania i lokalizacji komórkowo-wątrobowej (jądro, cytoplazma, błona hepatocyta) (3, 20), względnie narządowej-pozawątrobowej (19, 24), ich roli biologicznej i immunopatogenetycznej w określonej fazie rozwoju procesu chorobowego, zarówno w jego fazie ostrej jak i fazie przewlekania się i przechodzenia u części chorych w przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B, względnie marskość poniekrotyczną wątroby. Ilustrują to kolejne ryciny 2, 3, 4, 5.

Dla problemu zakaźności i poszukiwania wskaźników przewlekania się procesu chorobowego ważne jest jednak stwierdzenie, że przewlekli nosiciele tylko samego antygeny *HBs* w surowicy mogą być zakaźni tylko w niewielkim stopniu. Natomiast nosiciele antygeny *HBs* w surowicy,



Ryc. 4. Dwa typy replikacji wirusa *B-hepatitis* w stosunku do antygeny *HBe* (kompletna) w stosunku do przeciwciał *anti-HBe* — wadliwa (wg 26).



Ryc. 5. Przebieg zakażenia wirusem B-hepatitis i jego wyznaczniki immunoserologiczne (wg 26).

łącznie z antygenem *HBe*, muszą być traktowani jako wysoce zakaźni dla środowiska. Utrzymywanie się antygenem *HBe* po ostrej fazie choroby, wskazuje na możliwy rozwój *hepatitis chronica activa*. Utrzymywanie się antygenem *HBe* i przeciwciał klasy anty *HBc* klasy *IgM* po ostrej fazie choroby wskazuje na przewlekłe utrzymywanie się *hepatitis chronica activa*.

W oparciu o dane epidemiologiczne jak też spostrzeżenia informujące, że u części osób, które zachorowały na potransfuzyjne wirusowe zapalenie wątroby, nie można wykazać etiologii związanej z wirusem B *Hepatitis*, zwrócono uwagę na możliwość innego etiologicznego czynnika wirusowego tych postaci wirusowego zapalenia wątroby, określonego umownie jako *Nie-A/Nie-B-Hepatitis*. Między innymi *Aach, Hollinger, Szmuness* i wsp. (1), podają, że w badaniach prospektywnych w latach 1974—1978 wykazano w materiale różnych ośrodków w USA występowanie u osób z potransfuzyjnym wirusowym zapaleniem wątroby 8,6% zachorowań typu *Nie-A/Nie-B*.

W analizowanych materiałach potransfuzyjne wirusowe zapalenie wątroby typu B stwierdzano tylko w 11,7% całej badanej populacji chorych. Nie wykazano ani w jednym przypadku potransfuzyjnego wirusowego zapalenia wątroby typu A. Możliwość potransfuzyjnego wzv typu *Nie-A/Nie-B* potwierdzają również niektóre badania doświadczalne na małpach z wykazywanymi zmianami histologicznymi wątroby i wzrostem w surowicy wątrobowych enzymów wskaźnikowych, jak też spostrzeżenia kliniczne z poszczególnych ośrodków (22). Wykazano możliwość występowania potransfuzyjnego wirusowego zapalenia wątroby *Nie-A/Nie-B* nie tylko po transfuzji pełnej krwi, ale również niektórych preparatów krwiopochodnych, czynnika VIII, czynnika IX, mrożonych i świeżych krwinek czerwonych. Przyjmuje się możliwość jednego względnie więcej czynników wirusowych *Nie-A/Nie-B*. W badaniach w mikroskopie elektronowym, w analizowanych preparatach wątrobowych od zakażonych małp wykazywano dwie cząstki wirusopodobne, z lokalizacją jednego w cytoplazmie a drugiego w jądrze hepatocytu. Wykazano rów-

nież u tych małą specyficzny układ immunologiczny antygen/przeciwciało w surowicy co potwierdzono również i u ludzi z „antygenem” Nie-A/Nie-B. Trepo i wsp. (26) sugerują wykazanie przez nich w specyficznym układzie immunologicznym antygen/przeciwciało trzech rodzajów tego układu związanego z wirusem Nie-A/Nie-B.

1) antygen NANBe-H — identyczny z frakcją antygenu HBe₃

2) antygen NANB „core”, występujący na powierzchni cząstek sferycznych o średnicy 20—25 nm zawierający DNA-polimerazę i stwierdzany w jądrze hepatocyta przy pomocy mikroskopu elektronowego,

3) NANBs — związany z cząsteczkami krążącymi o średnicy 15—35 nm, HBs-podobnymi.

Poszczególni badacze wypowiadają się za hipotezą o możliwości istnienia dwóch lub więcej Nie-A/Nie-B wirusów, względnie istnienia tylko jednego wirusa tego typu z większą ilością zróżnicowanych specyficznych układów immunologicznych antygen/przeciwciało. Np., w surowicy chorego u którego wykluczono *Hepatitis A* i *Hepatitis B*, wykazano obecność dwóch cząstek wirusopodobnych:

1) o średnicy 36,5 nm

2) o średnicy 61 nm.

Większa cząstka zawiera homogenną cząstkę rdzeniową o średnicy 40 nm. Ta cząstka rdzeniowa otoczona jest prostą błoną. Cząstka mniejsza ma podobną konfigurację jak większa, z centralną częścią rdzeniową o średnicy 28 nm. W jądrze hepatocyta u człowieka w badaniu w mikroskopie elektronowym stwierdzono cząstkę wirusopodobną o średnicy około 27 nm. Według *Dragosics* i wsp. histologiczne zmiany wątrobowe, w przypadku Nie-A/Nie-B (13), mają się charakteryzować wewnątrz zrazikowymi naciekami histiocytarnymi i dominującymi zmianami zapalnymi w przestrzeniach wrotnych. Jak podkreślono na ostatnim Międzynarodowym Sympozjum w Wiedniu, w dniach 17, 18.VI.1980, które było poświęcone aktualnemu stanowi badań nad wirusowym zapaleniem wątroby typu Nie-A/Nie-B, wszystkie te spostrzeżenia wynikające zarówno z badań doświadczalnych, jak i z obserwacji klinicznych, są w zasadzie hipotetyczne i wysoce dyskusyjne i wymagają koniecznych dalszych badań z tego zakresu. Między innymi dotyczy to diagnostyki Nie-A/Nie-B, dróg dostawiania się do ustroju tego wirusa, nie tylko na drodze bezpośredniego wprowadzania go do ustroju poprzez krew i poszczególne preparaty krwiopochodne, ale również i na możliwej drodze nieparenteralnej (16).

Okres wylęgania może być krótszy od 5 do 12 tygodni i dłuższy powyżej 20 tygodni. Wśród osób, które zachorowały na wirusowe zapalenie wątroby typu Nie-A/Nie-B przeważają ludzie dorośli, bez cech epidemiologicznych sezonowości rocznej.

W obrazie klinicznym mogą przeważać postaci bezzółtaczkowe, poronne i lekkiego stopnia, ale i postaci cholestatyczne z tendencją do przechodzenia w postaci przewlekłe u ponad 50% chorych. Zakłada się częstsze przechodzenie w przewlekłe zapalenie wątroby niż w *hepatitis* typu B. Ale ostre postaci żółtaczkowe Nie-A/Nie-B wykazują rzadziej tendencję do przechodzenia w przewlekłe zapalenie wątroby niż potransfuzyjne bezzółtaczkowe Nie-A/Nie-B. Mają one jednak mniejszą tendencję do dalszego rozwoju w kierunku marskości pomartwiczej wątroby, odwrotnie niż w zachorowaniach typu *hepatitis B*.

W badaniach nad immunopatogenezą wirusowego zapalenia wątroby,

szczególnie typu B, podkreśla się, że nie pierwotne bezpośrednie cytotatyczne oddziaływanie wirusa B na komórki wątrobowe odgrywa istotną rolę, ale, że odpowiedź immunologiczna makroorganizmu, głównie typu komórkowego, przebiegająca na różnej drodze efektorowej może warunkować uszkodzenia hepatocytów, traktowanych jako tzw. target organ, z immunologicznym mechanizmem eliminacji poprzez martwicę, zakażonych wirusem hepatocytów. Badania mechanizmów immunologicznych i prognostycznych wskaźników przechodzenia ostrego wirusowego zapalenia wątroby w przewlekłe zapalenie wątroby u poszczególnych chorych, stanowią nadal intensywny i ważny problem badawczy.

W klinice wirusowego zapalenia wątroby, istotne znaczenie mają aktualne tendencje w zależności od danej postaci klinicznej wzw i jej ciężkości przebiegu klinicznego, krytycznie oceniające zarówno dotychczasowe formy leczenia podstawowego — leczenia dietetycznego, jak też próby leczenia wzw wirostatykami względnie immunosupresją lub immunostymulacją (immunomodulacją).

W zakresie podstawowego leczenia dietetycznego ostrego i przewlekłego zapalenia wątroby w ostatnim okresie sugeruje się możliwość i konieczność indywidualizacji leczenia dietetycznego, stosowania tzw. diety fizjologicznej w zależności od okresu rozwoju procesu chorobowego. Od dawniej stosowanej diety ubogo- względnie prawie beztłuszczowej, przechodzi się aktualnie w zależności od indywidualnej tolerancji chorego i okresu rozwoju chorobowego, na tzw. dietę bogatotłuszczową, z pokryciem kalorycznym przez tłuszcze z zawartością niezbędnie nienasyconych kwasów tłuszczowych, sięgającym 30—40% dziennego pokrycia kalorycznego, kosztem węglowodanów, których odsetek pokrycia kalorycznego redukuje się do ok. 45—50%.

Istotnym zagadnieniem w farmakologicznej terapii wirusowego zapalenia wątroby jest aktualny krytycyzm przy ustalaniu wskazań do glikokortykoterapii. Jest to również jedna z form immunosupresji farmakologicznej stosowana u tych chorych. Z poprzedniego okresu euforii i dość swobodnej decyzji o stosowaniu glikokortykoidów w wirusowym zapaleniu wątroby, aktualnie bardzo krytycznie ustala się wskazania kliniczne do tej formy terapii. W ostrym wzw praktycznie tylko w dwóch postaciach klinicznych ustala się te wskazania:

- 1) postaci cholestatyczne wzw (cholangiolityczno-cholestatyczne) z cholestazą wewnątrzwątrobową, wykazujące tendencję do przewlekania się,
- 2) stany przedśpiączkowe z rozpoczynającą się encefalopatią wątrobową.

Aktualny stan wiedzy o możliwościach farmakologicznej terapii ostrego i przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby, zakłada z wyboru również możliwość stosowania: a) wirostatyków, b) immunosupresji, c) immunostymulacji (immunomodulacji).

W zależności od możliwości produkcji przemysłowej i dostępności preparatu interferonu, dotychczasowe, sporadyczne obserwacje i spostrzeżenia kliniczne o zastosowaniu w leczeniu ostrego i przewlekłego wzw ludzkiego, leukocyтарnego czy fibroblastycznego interferonu, będą niewątpliwie poszerzane i wprowadzane do praktyki klinicznej. Zastosowanie chemioterapeutyków o przeciwwirusowym działaniu — wirostatyków typu np. arabinozy adeninowej, może hamować wewnątrzkomórkową replikację wirusa. Stosowanie immunosupresji farmakologicznej jak

też i immunostymulacji (immunomodulacji) np. levamisolu, czy też możliwe również stosowanie tzw. czynnika transfer factor jako formy biernego uczulania, czy wykorzystywanie w terapi również niektórych antybiotyków, zmienia odczynowość i odpowiedź immunologiczną zakażonego wirusem *hepatitis* ustroju gospodarza, co oczywiście posiada określone konsekwencje terapeutyczno-kliniczne.

Problem ten stanowi jednak dotychczas alternatywę tego rodzaju terapii farmakologicznej na dalszą przyszłość, również i w warunkach Polski. Tym nie mniej wykazywany niedobór limfocytów T we krwi obwodowej już w ostrej fazie wzw np. typu B (8), może stanowić jedno z kryteriów do zastosowania terapii immunostymulacyjnej np. levamisolem. Jest to efektywny stymulator odpowiedzi immunologicznej zakażonego ustroju gospodarza. Ewentualne wykorzystywanie tzw. czynnika transfer factor w farmakologicznej terapii wzw opiera się na uzyskiwaniu niskocząsteczkowej substancji z uczulonych limfocytów, która w zakażonym wirusem wzw ustroju może mieć wpływ na indukcję odczynowości immunologicznej typu komórkowego. Ta forma leczenia może stanowić alternatywę dla metody immunizacji ustroju zwłaszcza przeciwko zakażeniom dla których brak jest skutecznych szczepionek, aczkolwiek sam mechanizm biologicznego oddziaływania czynnika „transfer factor” nie jest dotychczas jednoznacznie wyjaśniony. W leczeniu immunosupresyjnym wzw obok samego wykorzystania tylko glikokortykoidów prowadzi się również skojarzone leczenie preparatami typu Imuran i glikokortykoidy łącznie. Zgodnie z piśmiennictwem i z własnym doświadczeniem klinicznym, ta forma skojarzonego leczenia immunosupresyjnego przede wszystkim przewlekłego, aktywnego wirusowego zapalenia wątroby typu B daje najlepsze efekty terapeutyczne, zarówno w ocenie klinicznej jak i histologicznej wątroby.

Istotnym problemem terapeutycznym w przebiegu ostrego wirusowego zapalenia wątroby jest problem leczenia encefalopatii wątrobowej z endogenną śpiączką wątrobową u chorych z *hepatitis fulminans*. Ostra, masywna, rozlana martwica wątroby (hepatocytów) lub rozsiana ogniskowo ale również intensywna martwica hepatocytów jest warunkiem *sine qua non* ujawniającego się klinicznie *hepatitis fulminans* z współistnieniem obrzęku mózgu z naruszeniem bariery krew-mózg, z ewentualną hiperamonemią, ze współistnieniem szerokiego kompleksu zaburzeń metabolicznych określonych jako stan „pożaru metabolicznego”. Stan taki powoduje przechodzenie z układu krążenia do mózgu cząsteczek molekularnych zwykle pozostających tylko w układzie krążenia z ich toksycznym oddziaływaniem na tkankę mózgową.

Wystąpienie ostrej niewydolności wątroby z encefalopatią w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby z zespołem endogennej śpiączki wątrobowej, każdorazowo stanowi bezpośrednie zagrożenie utraty życia ze sporadycznym i minimalnym tylko odsetkiem przeżycia (mniej niż 10⁰/o). W dramatycznej i heroicznej walce o uratowanie życia, podkreśla się niemożność eliminacji z tej walki żadnej, pojedynczej metody leczenia typu „specyficznego”, jak też konieczność współdziałania w kompleksowym leczeniu pełnego zespołu metod typu „niespecyficznego” ale mającego duży zasięg oddziaływania regulacyjnego na wielostronne zaburzenia metaboliczne. Niestety jak dotychczas żadna „cudowna” terapia „specyficzna” nie doprowadza w tych stanach do skutecznego sukcesu leczniczego. W konfrontacji z piśmiennictwem jak też w doświadcze-

niu własnym potwierdza brak tego efektu, analizowana wybiórczo glikokortykoterapia, wymienna transfuzja krwi, plazmafereza, heparynizacja, hiperimmunizacja z przeciwciałami anty-*HBsAg* o wysokim stężeniu, dializa otrzewnowa, perfuzja pozaustrojowa poprzez wątrobę świni, całkowite wypłukanie krwi.

Z zabiegów typu krążenie skrzyżowane zrezygnowano. Hemoperfuzja na kolumnach z węglem aktywowanym, hiperbaria tlenowa, hemodializa a obecnie hemofiltracja jako nowa koncepcja sztucznego, wątrobowego systemu podtrzymującego (typu protezy wątrobowej), są dokumentem ciągłej troski o rozwój skutecznych metod leczniczych ratujących choremu życie w stanie endogennej śpiączki wątrobowej. W zespole tych możliwości jako problem techniki przyszłości, rozważa się możliwość stworzenia systemu pozaustrojowego — aparatu do wymiany specyficznych czynników immunologicznych względnie stworzenia „sztucznej komórki wątrobowej”, półprzepuszczalnej z nieimmunogennego materiału z odpowiednim układem enzymowym i energetyczno-regeneracyjnym, ukierunkowanym na specyficzną, indywidualną funkcję wątroby, z możliwością użycia takiego systemu zarówno *in vitro* jak i *in vivo* (9). Jak dotychczas są to jednak tylko problemy przyszłościowe. Przytaczana stosunkowo wielka liczba dramatycznych form leczenia zespołu endogennej śpiączki wątrobowej w przebiegu *hepatitis fulminans* świadczy również o ich słabej skuteczności. Sygnalizowane ostatnio korzystne współdziałanie terapeutyczne w tych stanach preparatów typu Catergen, winno być nadal krytycznie analizowane.

Jeżeli problem terapii tych najcięższych form wirusowego zapalenia wątroby nadal nie jest korzystnie dla życia chorego rozwiązywany, szczególnie uwaga winna być skoncentrowana na profilaktycznym przeciwdziałaniu wirusowemu zapaleniu wątroby. Problem aktywnej i masowej profilaktyki, zwłaszcza przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, wiąże się z intensyfikacją badań nad przygotowaniem i opracowaniem skutecznej szczepionki przeciwko zakażeniu wirusem *B hepatitis*. Niezależnie od wcześniej podejmowanych prób, opublikowana w październiku 1980 w *New Engl. J. Med.* (1980, 303, 15, 833), udokumentowana publikacja zespołu *W. Szmunessa* i wsp., o korzystnych skutkach profilaktycznego zastosowania szczepionki przeciwko zakażeniu wirusem *B hepatitis* u ludzi (szczepionka opracowana przez laboratorium *Dep. of Virus and Cell Biology Res., Merck Institute for Therapeutic Research, West Point — USA*), wprowadza problem masowych szczepień profilaktycznych przeciwko zakażeniu wirusem *B hepatitis* u ludzi jako już aktualny i możliwy do realizacji w określonych populacjach ludzkich. Znaczenie tego faktu, podkreśla również możliwość ewentualnego profilaktycznego wykorzystania tego typu szczepionek wśród populacji Afryki i Azji, zagrożonych rakiem pierwotnym wątroby z dodatnią korelacją w tych populacjach antygenem *HB_s*. Należy z satysfakcją podkreślić również fakt, że prowadzone intensywne badania nad polską szczepionką przeciwko zakażeniu wirusem *B hepatitis* (zespół prof. *Brzosko W.* z Warszawy) doprowadziły do zaawansowanego etapu, po przejściu którego i dalszych kontrolnych badań, również w Polsce zarysowuje się bliska możliwość uzyskania szczepionki przeciwko zakażeniu wirusem *B hepatitis*, do rozwinięcia praktycznych działań (szczepień) profilaktycznych wśród ludności polskiej.

Omówione problemy dotyczące wirusowego zapalenia wątroby, jak

wynika z przedstawionej analizy, stanowią na najbliższe dziesięciolecie i lata dalsze, ważny problem etiologicznego zróżnicowania wirusowego zapalenia wątroby, problem społeczno-epidemiologiczny i socjalny, problem kliniczny związany zarówno z prognozą zejścia chorobowego ostrej fazy wzw jak i z następstwami biologiczno-klinicznymi przewlekłych hepatopatii po ostrym wzw, problem leczniczo-rehabilitacyjny, ale też bardzo poważny problem kompleksowej profilaktyki, łącznie z perspektywą szczepień profilaktycznych.

П. Боро́нь

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

P. Boroń

CURRENT PROBLEMS OF VIRAL HEPATITIS

PIŚMIENNICTWO

1. Aach R. D., Hollinger F. B., Szmunes W. i wsp.: Acta Hematol. Pol., 1980, XI, 159. 2. Anusz Z., Dąbrowski W., Władyka W. i wsp.: Przeg. Epid., 1978, 32, 281. — 3. Bianchi L., Gudat F.: Schweiz. Med. Wschr., 1977, 107, 909. — 4. Boroń P. i wsp.: Pol. Arch. Med. Wewn., 1976, 56, 297. — 5. Boroń P.: Wirusowe zapalenie wątroby, w: Zarys chorób wątroby. Red. Z. Knapik. PZWL, Warszawa, 1980. — 6. Boroń P. i wsp.: Pol. Arch. Med. Wewn., 1980, 63, 327. — 7. Boroń P. i wsp.: Dt. Gesundh.-Wesen, 1977, 32, 1909. — 8. Boroń-Kaczmarek A. i wsp.: Z. Ges. Inn. Med., 1978, 33, 116. — 9. Conn H. O., Liberthal M.: The hepatic coma syndromes and lactulose. The Williams a. Williams Co./Baltimore, 1979. — 10. Deinhardt F.: Münch. med. Wschr., 1977, 24, 7. —
11. Desmyter J., De Groote J., Ray M. B., Bradborne A. F., Desmet V. J., De Somer P., Alexander J.: HBsAg — producing human hepatoma cell line: Tumours in male mice and interferon properties. Virus and the liver. Falk Symposium 28. MTP. Press Limited Falcone House. Lancaster, 1980, 217. — 12. Dienstag J. L.: New Engl. J. Med., 1980, 303, 15, 874. — 13. Dragosics B. i wsp.: Changes of liver histology in Non-A/Non-B hepatitis. Evaluation of 8 cases. Intern. Symposium, Vienna-Austria, 17—18.VI.1980. Poster presentation, 9. — 14. Frösner I. I., Deinhardt F., Roggendorf M., Scheid R., Bayerl B., Zachoval R.: Laboratory diagnosis of hepatitis A infection. Virus and the liver. Falk Symposium 28. MTP. Press Limited Falcon House. Lancaster, 1980, 17. — 15. Hoofnagle J. H.: Hepatitis B surface antigen (HBsAg) and antibody (anti HBs). Virus and the liver. Falk Symposium 28. MTP. Press Limited Falcone House. Lancaster, 1980, 27. — 16. Kommerell B. i wsp.: High prevalence of non-parenteral transmitted sporadic Non-A Non-B-hepatitis-analysis of 451 patients with acute hepatitis. Intern. Symposium, Vienna-Austria, 17—18.IV.1980, Poster presentation, 15. — 17. Meier E., Frümorgen P., Becker V.: Chronische Hepatitis nach akuter Virus-Hepatitis-A-Infektion. Vortrag — VIII Kongress der Gesellschaft für Gastroenterologie in Bayern, E. V. Schweinfurt, 7—8.XI.1980. BRD-RFN. — 18. Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D.: Przeg. Epid., 1980, 34, 93. — 19. Michalak T., Nazarewicz T., Nowostawski A.: Ped. Pol., 1976, 1, 1. — 20. Nowostawski A., Nazarewicz-de Mezer T., Krawczyński K., Michalak T.: Intracellular localization of HB antigens in liver tissue. Congress. Report Dr Falk Nr 28, V Intern. Congress of Liver Dis., Basel, Oct. 5—7, 1979, 12.
21. Okuda K., Nakashima T., Obata H.: Hepatitis B virus and primary liver cell carcinoma. Virus and the liver. Falk Symposium 28. MTP. Press Limited Falcon House. Lancaster, 1980, 209. — 22. Popper H.: Abstract of Abstracts. Hepatology. Rapid Literature. Review. Falk Foundation, Freiburg, Br, 1979, 5. —

23. *Rizetto M.* i wsp.: *Lancet*, 1979, 2, 986. — 24. *Takekoshi I.* i wsp.: *Lancet*, 1978, 2, 1065. — 25. *Trepo C.* i wsp.: Nature and significance of HBeAg specificities. Virus and the liver. Falk Symposium 28. MTP. Press Limited, Falcone House, Lancaster, 1980, 49. — 26. *Trepo C.*, *Vitvitski L.*, *Hantz O.* i wsp.: Characterisation and detection of three Non A Non B Hepatitis (NANB — H) virus antigens. International Symposium, Vienna-Austria 17—18.VI.1980. Non-A/Non-B-Hepatitis. Poster presentation, 4. — 27. *Wildhirt E.*: Kolloquium Hepatologicum. Hepatologie für die Praxis. Verlag Karl Thiemig, München, 1980. — 28. *Zielńska W.*, *Jasiel M.*: *Pol. Tyg. Lek.*, 1979, 34, 151.

Adres: 15-540 Białystok, ul. Żurawia 14

c.d. ze str. 326

ACTA PARASITOLOGICA POLONICA, 1980, 25

- K. Zembrzuski: The phenomenon of leucocyte agregation in guinea pigs infected with a subletal dose of *Ascaris lumbricoides* suis eggs. (Fasc. 1—11, str. 31)
- K. Karmańska, Z. Michalska: The influence of theophylline on the course of experimental trichinellosis in mice. (Fasc. 1—11, str. 49)
- K. Karmańska, Z. Michalska: The influence of phytohemagglutinin P on the course of experimental trichinellosis in mice. (Fasc. 1—11, str. 61)
- Z. Przyjatkowski, W. Cabaj: Some hematological and serological indicators in young conventional and germ — free mice of different strains experimentally infected with *Trichinella spiralis*. (Fasc. 1—11, str. 93)
- S. Furmaga, J. L. Gundlach: Changes in serum proteins in the course of experimental fasciolosis of calves. (Fasc. 12—21, str. 219)
- M. Prost: Fish Monogenea of Poland. V. Parasites of the carp, *Cyprinus carpio* L. (Fasc. 15—28, str. 125)
- S. Furmaga, J. L. Gundlach, K. Sobieszewski: Changes in aspartate aminotransferase, fructosephosphate aldolase, cholinesterase, glucose and total bilirubin levels in experimental fasciolosis in cattle. (Fasc. 15—28, str. 231)

ACTA POLONIAE PHARMACEUTICA, 1980, 37

- W. Woźniak-Parnowska, A. Najer, M. Sobiczewska: Mikrobiologiczna ocena sterylizacji tlenkiem etylenu wybranych surowców farmaceutycznych. (Nr 1, str. 113)
- W. Woźniak-Parnowska, A. Najer, M. Sobiczewska: Badania pozostałości tlenku etylenu po sterylizacji wybranych surowców farmaceutycznych. (Nr 2, str. 235)
- J. Leszczyńska: Analiza zużycia sulfonamidów i antybiotyków w Polsce w latach 1960—1975 na tle zmieniających się kierunków farmakoterapii. (Nr 3, str. 367)
- Z. Zakrzewski, W. Hudemowicz: Badania serologiczne oraz ocena biofarmaceutyczna maści z wybranymi antybiotykami. I. Wpływ pasażu na właściwości serologiczne maści oraz na szybkość uwalniania i wchłaniania siarczanu neomycyny. (Nr 5, str. 545)

ANNALES UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA, Sectio D 1978, 1979

- J. Klimek, J. Wrońska, S. Wawrzycki: Produkty redukcji białka toksoidu tężcowego. (1978, T. 33, str. 157)
- E. Eustachiewicz: Wpływ wielokrotnej sterylizacji na jakość opakowań z polipropylenu przeznaczonych do płynów parenteralnych. (1978, T. 33, str. 249)
- A. Paszewski, J. Jaroń: Antimicrobial action of garlic (*Allium sativum* L.) and garlic preparations produced in Poland. (1978, T. 33, str. 415)
- S. Bryc, T. Jastrzębski: Trudności rozpoznawcze następstw posocznicy gronkowcowej. (1979, T. 34, str. 71)
- M. Górski, E. Kukietka: Ocena przydatności testu redukcji błękitu nitrotetrazolowego w różnych stanach chorobowych. (1979, T. 34, str. 81)
- M. Górski, C. Wąsik: Test redukcji błękitu nitrotetrazolowego granulocytów obojętnochłonnych w wirusowym zapaleniu wątroby. (1979, T. 34, str. 99)

ANESTEZJA, REANIMACJA, INTESYWNA TERAPIA, 1980, 12

- E. Karpiel, A. Hermanowicz, M. Gross, A. Dyaczyńska-Herman: Zastosowanie nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych w leczeniu wstrząsu septycznego. (Nr 1, str. 73)

ARCHIWUM HISTORII MEDYCYNY, 1980, 43

- Z. Jastrzębowski: Epidemia duru w Królestwie Polskim w latach 1815—1870. (Zesz. 2, str. 179)
- B. Pielat: Dur plamisty w poglądach *Sebastiana Petrycego* i *Sebastiana Sleszkowskiego* w I połowie XVII wieku. (Zesz. 4, str. 393)

c.d. str. 364

Franciszek Taraszkiewicz

NIEKTÓRE PROBLEMY WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY W WIEKU ROZWOJOWYM

Klinika Chorób Zakaźnych Dzieci Instytutu Pediatrii Akademii Medycznej
w Białymstoku

Kierownik: doc. dr med. *F. Taraszkiewicz*

Wiek rozwojowy obejmuje okres od chwili poczęcia do pełnej stabilizacji biologicznej. W naszych warunkach do 18 roku życia. Cechą charakterystyczną tego okresu jest intensywny rozrost, różnicowanie się tkanek i narządów oraz szczególnie duża zależność od środowiska zewnętrznego.

W okresie ciąży ścisła więź biologiczna matki i płodu warunkuje znaczną zależność zdrowia i prawidłowego rozwoju płodu od zdrowia matki. W okresie pourodzeniowym niewykształcone mechanizmy odporności komórkowej oraz humoralnej stopniowo dojrzewają osiągając stan osób dorosłych około 16 roku życia. Spośród różnych schorzeń wieku rozwojowego w ostatnich kilkunastu latach coraz większej wagi nabiera wirusowe zapalenie wątroby (wzw) (13). Czynnikiem etiologicznym tego schorzenia są najczęściej: wirus A i B oraz pewna część tzw. potransfuzyjnych zapaleń wątroby uwarunkowanych innymi czynnikami wirusowymi, nie zaliczonymi do A i B, a określonymi tymczasowo jako wirus typu C (1, 20). U niemowląt i małych dzieci czynnikiem etiologicznym mogą być inne wirusy jak: herpes — wirusy, cytomegalii, mononukleozy (wirus *Epstein-Barra*), wirus różyczki, *Coxsackie* i inne (1, 20). Z wymienionych typów w wieku rozwojowym zasadnicza rola przypada wirusom A i B, których udział w poszczególnych okresach życia jest dość zróżnicowany (6, 19).

Dotychczas znacznie lepiej są poznane problemy związane z zakażeniem wirusem B. Po wtargnięciu do ustroju człowieka wirus krąży we krwi i wnika do komórek różnych narządów, jednakże szczególnie do wątroby, która stanowi główne miejsce jego namnażania (1, 2, 12, 20). O losach wirusa po wtargnięciu do ustroju i następstwach zakażenia decyduje odpowiedź immunologiczna gospodarza, która w wieku rozwojowym jest zróżnicowana głównie w zależności od okresu życia. Zachodzące procesy immunologiczne w zakażonym ustroju zmierzają do zniszczenia zakażonych komórek i eliminacji wirusa — ten typ określa się mianem odpowiedzi eliminacyjnej. W dość znacznej liczbie przypadków zakażenia, szczególnie u niedojrzałych immunologicznie osobników, do których należą płody i noworodki zakażone drogą łożyskową, niemowlęta w pierwszym kwartale życia, osobnicy w okresie leczenia

immunosupresyjnego, nie dochodzi do eliminacji wirusa i wyleczenia, a wytwarza się stan względnej lub całkowitej tolerancji organizmu wobec antygenów wirusa, prowadząc do ich nosicielstwa i klinicznie łagodnych lub agresywnych form przewlekłego zapalenia wątroby, czy też choroby kompleksów immunologicznych z lokalizacją zmian przede wszystkim pozawątrobowych (1, 4, 7, 9, 20, 27).

Wirusowe zapalenie wątroby typu A i B występuje we wszystkich częściach świata, niezależnie od warunków klimatycznych, geograficznych i społeczno-ekonomicznych oraz obejmuje wszystkie grupy wiekowe niezależnie od płci (13).

ZAKAŻENIA W OKRESIE PŁODOWYM

Ostre wirusowe zapalenie wątroby w przebiegu ciąży jest najczęstszą przyczyną (44%) żółtaczek u kobiet ciężarnych. Zdaniem *Dolińskiej* choroba ta nie stanowi zagrożenia dla życia matki i płodu, chociaż jak twierdzi autorka w około 13% przypadków może być przyczyną porodu przedwczesnego (7). Również *Rudkowski* stwierdza, że zakażenie płodu drogą łożyskową od matki $HBsAg^+$ nie odgrywa roli, natomiast zakażenie noworodka może nastąpić w okresie porodu lub wkrótce po nim drogą doustną lub przez skórę (20). Z badań *Jakimiak B.* i wsp. wynika, że antygen HBs od matek, bezobjawowych nosicielek tego antygu, przechodzi przez łożysko do dziecka (9). W donoszonych łożyskach znaleziono $HBsAg$ w ścianach małych naczyń krwionośnych kosmków, nie znaleziono go w łożysku 12-tygodniowym poronionego płodu. Metodą immunoelektroprecypitacji lub metodą odwróconej biernej hemaglutynacji wykryto antygen HBs w surowicach 4 żywo-urodzonych noworodków (9, 14). *Michalska Z.* i wsp. stwierdzili w badaniach własnych we krwi pepowinowej obecność $HBsAg (+)$ u 2 noworodków z 21 urodzonych z matek chorujących w czasie ciąży na HBV z obecnością $HBsAg$ we krwi (14). Noworodki pochodzące od matek z HBV w porównaniu z grupą kontrolną wykazały młodszy wiek płodowy, niższą wagę urodzeniową oraz wyższą śmiertelność okołoporodową (5 zgonów na 21 noworodków), przyczyna — wewnątrzmaciczne obumarcie płodu z powodu zaburzeń w krążeniu łożyskowym, mnogie wady rozwojowe, wcześniactwo i zespół niedotlenienia (9, 14).

Noworodki urodzone przez matki chore na w.z.w. $HBsAg(-)$ typ A nie wykazywały podobnych zmian (14). Zakażenie następuje częściej w czasie porodu, bądź w okresie poporodowym przy utrzymywaniu się aktywności procesu chorobowego u matki (8, 9, 14, 20, 23).

Długotrwałe nosicielstwo $HBsAg(+)$ u dzieci zakażonych we wczesnym okresie często przy braku żółtaczki i innych odchyłeń w badaniu fizykalnym mogą być przyczyną późnego rozpoznania lub nie rozpoznania schorzenia ze wszystkimi niekorzystnymi konsekwencjami.

Müller i *Sipos* w badaniach własnych stwierdzają, że na terenie RFN rocznie rejestruje się około 4.200 ciężarnych — nosicielek antygenu $HBsAg(+)$, które rodzą około 700 noworodków zakażonych przed urodzeniem się. Większość z nich pozostaje bezobjawowymi nosicielami $HBsAg(+)$ (cyt. wg 8). Z badań *Schweitzera* i wsp. wynika, że częstość zakażenia płodu przez ciężarne chore na ostre i przewlekłe postaci HBV w poszczególnych trymestrach ciąży kształtują się następująco: 1 tri-

mestr — 0⁰%, 2 trimestr — 25⁰%, 3 trimestr — 64⁰%, okres porodu — 83⁰%, ciężarne — nosicielki *HBsAg* bez klinicznych objawów choroby w 5⁰% (24). Murate i wsp. (15) stwierdzili, że istotną rolę w zakażeniu płodów i noworodków przez ciężarne i matki z *HBsAg*(+) odgrywa dodatkowa obecność u nich *HBeAg*(+). Ciężarne i matki z tymi antygenami w 100⁰% zakażają noworodki, bez antygenu *e* w 30⁰%. Kobiety ciężarne zakażone wirusem B czy A, nawet jeżeli nie stwierdzimy u płodów i noworodków z nich urodzonych obecności odpowiednich antygenów związanych z zakażeniem (być może z powodu stosowania niedostatecznie czułych metod badawczych), wykazują uszkodzenia nie tylko własnych komórek wątrobowych z następowymi zaburzeniami ich funkcji, ale również zmiany w innych narządach, które mogą wywierać niekorzystny wpływ na płód prowadząc do wielu niekorzystnych następstw, między innymi pod postacią wad wrodzonych, obumarcia płodów i zgonów noworodków, rzutuując na wciąż wysoką umieralność okołoporodową (7, 9, 14). U żyjących noworodków i niemowląt zakażonych wirusem B mogą rozwijać się w dalszym życiu niekorzystne następstwa wynikające z uszkodzenia wątroby i wielu innych narządów, jako wynik toczących się procesów immunologicznych (8, 17, 20):

WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY U DZIECI I MŁODZIEŻY PO OKRESIE PŁODOWYM I NOWORODKOWYM

Wirusowe zapalenie wątroby (w.z.w.) głównie o etiologii wirusa A i B jest chorobą przede wszystkim okresu dziecięcego. Częstotliwość zachorowań na to schorzenie wśród populacji wieku rozwojowego jest trudna do ustalenia. Przyczyną jest często przebieg beżółtaczkowy, o słabo wyrażonych symptomach klinicznych u wielu chorych, względnie z obecnością objawów, które kierują uwagę chorego i niekiedy lekarza na inne układy lub narządy, tworząc tzw. „maski” (1, 20). Jest to szczególnie charakterystyczne dla wieku niemowlęcego i małego dziecka, u których większość schorzeń przebiega ze zmianami i dolegliwościami wielonarządowymi lub wieloukładowymi. Stosowane metody laboratoryjne w ustaleniu częstości zakażeń lub zachodzących zmian w funkcji i strukturze wielu narządów, a szczególnie wątroby, nie są powszechnie dostępne, aczkolwiek niektóre z nich jak radioimmunologiczna metoda wykrywania znanych antygenów będących markerami zakażenia (*HBsAg*, *HBeAg*, *HAV*, przeciwciała anty *HBsAg*, *HBeAg*, *HBc* oraz anty *HAV*) są bardzo czułe, a ich upowszechnianie jest niezbędnym warunkiem dla prowadzenia powszechnej i skutecznej diagnostyki i profilaktyki tego schorzenia (12, 19).

Różnicowanie zakażenia wirusem A od B u dzieci na podstawie symptomów klinicznych jest prawie niemożliwe, aczkolwiek przebieg choroby w wyniku zakażenia wirusem A jest u nich łagodniejszy. Zachorowania u dzieci i młodzieży mogą mieć charakter sporadyczny oraz małych (rodzinnych) lub większych epidemii (12, 19, 20, 24).

Częstość ujawniania się klinicznych postaci w.z.w. A u dzieci do 5 lat wynosi około 10⁰% — wzrastając wraz z wiekiem, a zdrowi nosiciele wirusa A występują w około 2—6⁰% (1). Około 50—70⁰% zakażeń w.z.w. typu A przebiegających z żółtaczką dotyczy dzieci głównie w wieku przedszkolnym (1, 20).

Badania doświadczalne oraz spostrzeżenia poczynione nad epidemią w.z.w. typu A, w wyniku zakażenia sałatką, pozwoliły na ustalenie, że okres wylegania wynosi średnio 32,4 dni. W II połowie okresu wylegania wirus jest wydalany z kałem chorego, w pierwszych dniach objawów klinicznych z moczem (1, 6, 12, 19). W okresie od 1—3 mies. od początku choroby pojawiają się we krwi przeciwciała anty HAV osiągnąca wysokie miano po kilku miesiącach (6, 12).

Prowadzone przy użyciu mikroskopu elektronowego badania nad częstością występowania wirusa HAV w surowicach reprezentatywnych grup wiekowych w różnych krajach wykazały ich obecność u 22% dzieci żyjących w niekorzystnych warunkach sanitarno-epidemicznych i bytowych. Obecność p. ciał anty HAV u młodzieży żyjącej w niekorzystnych warunkach sanitarno-epidemicznych stwierdzono u 45% badanych, a wśród dorosłych u 60%. Z tego w przedziale wieku 20—29 lat — u 50% i powyżej 30 lat — u 80% badanych (6, 19). Potwierdzono zatem zależność obecności przeciwciał anty HAV od wieku. Dzieci z trudnych warunków bytowych i niekorzystnych sanitarno-epidemiologicznych częściej i wcześniej posiadały p. ciała anty HAV w porównaniu z dziećmi pochodzącymi z zamożnych rodzin. W Senegalu u 100% badanej młodzieży w wieku 18—19 lat, wykryto przeciwciała anty HAV, a w wieku 50 i powyżej — u 59% badanych. Badania serologiczne wykazały, że miano p. ciał anty HAV było częstsze niż przypuszczano na podstawie rejestracji zachorowań. Tylko u 3—5% wszystkich badanych z przeciwciałami anty HAV, stwierdzono uprzednio przebyte zachorowanie na w.z.w. (6, 19).

Badania te potwierdzają obserwacje kliniczne, że większość ludzi przechodzi bezobjawową formę zakażenia. Obserwacje nasze wskazują, że zachorowania na HAV wśród dzieci leczonych w Klinice Chorób Zakaźnych Dzieci I.P. występują częściej u dzieci z gorszych warunków bytowych i sanitarno-epidemicznych, ze wsi, a szczególnie z dużych skupisk oraz dzieci dojeżdżających do gminnych szkół, które przebywają poza domem dość długo, w trudnych warunkach, w poczekalniach, w środkach transportu, szkole, oraz zawyczał odżywiających się nieregularnie.

Zachorowania na ostre zapalenie wątroby po zakażeniu wirusem B ujawniają się bardziej ostrymi i dostrzegalnymi objawami i dlatego są częściej wykrywane. Ocenia się, że udział wirusa B w ostrych zachorowaniach na w.z.w. rozpoznawanych klinicznie sięga od kilku do około 70% (1, 20). Z badań Rudkowskiego wynika, że w badanej grupie 4112 polskich dzieci, zdrowych, w wieku od 0—16 lat, metodą screeningową, antygen HBsAg(+) wykryto we krwi u 1,2% chłopców i 0,6% dziewcząt (21). U dzieci przyjmowanych do Kliniki Chorób Zakaźnych Dzieci I.P. we Wrocławiu z powodu różnych schorzeń, antygen HBsAg(+) stwierdzono u 1,5% badanych, a w oddziale nefrologicznym stwierdzono go u 32% leczonych dzieci bez klinicznych cech uszkodzenia wątroby (21). Podobne wyniki przedstawiają inni autorzy (8, 16, 17, 18).

Na specjalną uwagę zasługują badania nad naturalną historią wirusowego zapalenia wątroby typu B u dzieci prowadzone przez Krugmana, Overbę i wsp. (12). Autorzy pracy przechowywali zamrożone do temp. —20° surowice pacjentów chorych na wirusowe zapalenie wątroby, zbierane przez 20 lat i metodą radioimmunologiczną oznaczali w nich antygeny: HBsAg, anty HBs, HBe, anty HBe, polimerazę DNA i an-

ty HBc. Otrzymane wyniki badań wniosły wiele nowych, ważnych danych, mających szczególne znaczenie we wczesnej diagnostyce, epidemiologii i profilaktyce wirusowego zapalenia wątroby typu B. Autorzy pracy ustalili, że czas między zakażeniem wirusem B a stwierdzeniem we krwi pacjenta HBsAg wynosił 6 dni i był on obecny najczęściej od 2 do 5 miesięcy, a w niektórych przypadkach powyżej roku po wyzdrowieniu. Antygen HBe pojawiał się we krwi wkrótce po antygenie HBs, utrzymywał się przez cały ostry okres choroby, u niektórych pacjentów był wykazywany do 3,5 lat. Znikał jednak wcześniej niż HBsAg. Przeciwciała anty HBc obserwowano u wszystkich chorych w ostrym okresie choroby przeważnie w 1 m-c po wykryciu HBsAg. U części pacjentów wykrywano go przez 7 lat, a u jednego pacjenta stwierdzano jego obecność we krwi przez 13 lat.

Przeciwciała anty HBsAg wykrywano od kilku tygodni do kilku miesięcy po zniknięciu HBsAg i pozostawały przez kilka lat. Przeciwciała anty HBsAg wykrywano stale w kilka dni po zniknięciu tego antygenu i znikaly po 1 1/2 roku. U pacjentów, u których ostry okres choroby przeszedł w formę przewlekłą stwierdzono obecność HBsAg, HBeAg i anty HBcAg w ciągu ośmiu lat obserwacji.

Zakażenie wirusem B może nastąpić nie tylko drogą krwiopochodną, ale również drogą oralną za pośrednictwem zakażonego śluzu, drogą kontaktu płciowego, co ma szczególnie niekorzystne znaczenie w szerzeniu się infekcji w internatach, na obozach, w dużych zgrupowaniach dzieci i młodzieży.

Obraz kliniczny HBV jest podobny do zakażenia HAV, aczkolwiek częściej objawy są bardziej nasilone, w znacznym odsetku wykazuje tendencję do przewlekania się i przechodzenia w postać przewlekłą. Ostre objawy choroby są podobne jak u dorosłych. Można jednak u dzieci stwierdzić pewne różnice, a mianowicie: początek przeważnie nagły, krótszy czas trwania ostrych objawów, duża śmiertelność, głównie wśród niemowląt, częstsze nosicielstwo HBsAg(+) oraz dość częste przejście ostrej fazy w formę przewlekłą, szczególnie u niemowląt (23). Podobne wyniki w ostatnich 10 latach stwierdza Rudkowski w badaniach własnych (21).

W latach 1966—68 w Klinice Chorób Zakaźnych Dzieci I.P. we Wrocławiu leczono dwoje dzieci z przewlekłym aktywnym zapaleniem wątroby, w latach 1971—75 już 15-ro, w latach 1975—78 — dalszych 23-je.

LECZENIE WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY U DZIECI I MŁODZIEŻY W OSTRYM OKRESIE

Podobnie jak u osób dorosłych w postępowaniu leczniczym w.z.w. u dzieci i młodzieży uwzględnia się 2 rodzaje leczenia:

- 1) podstawowe — które winno zapewnić choremu:
 - a) spokój fizyczny i psychiczny,
 - b) dietę oszczędzającą wątrobę,
- 2) uzupełniające — głównie farmakologiczne będące formą leczenia substytucyjnego.

W obszernym piśmiennictwie dotyczącym przedmiotu zagadnienia szczegółowo omówiono powyższe zasady (1, 20). W leczeniu dzieci cho-

rych na w.z.w. najczęściej zalecana jest dieta z ograniczeniem tłuszczu, aczkolwiek w ostatnich latach poglądy na ten temat zmieniają się (1, 2, 3, 11). *Taraszkiewicz* i wsp. (25) oraz *Kaczmarek* i wsp. (10) porównali u chorych dzieci, z lżejszą postacią choroby (do 5 mg⁰/o bilirubiny we krwi), działanie dwóch diet:

a) z zawartością 10⁰/o tłuszczu w 1 tygodniu leczenia i 20⁰/o począwszy od 2 tygodnia leczenia oraz

b) diety zawierającej 20⁰/o tłuszczu w 1 tygodniu leczenia i 40⁰/o tłuszczu, 10⁰/o białka i 50⁰/o węglowodanów od 2 tygodnia leczenia, przy średnim zapewnieniu 2070 Kcal/dobę u dziecka 7-letniego.

Wykazano lepszą tolerancję diety ze zwiększoną zawartością tłuszczów oraz szybszą normalizację badanych wskaźników biochemicznych uszkodzenia wątroby w następstwie oszczędzania komórki wątrobowej przez zmniejszenie syntezy endogennych kwasów tłuszczowych. Przy przewadze diety węglowodanowej powstają one z ich zużycia, co może obciążać nadmiernie uszkodzoną procesem chorobowym komórkę wątrobową. Powyższy system leczenia jest w Klinice prowadzony nadal z pomyślnymi rezultatami. Hormony kory nadnerczy u dzieci chorych na w.z.w. stosuje się bardzo rzadko w postaciach ciężkich, z wysoką aktywnością enzymów świadczącą o martwicy komórek wątrobowych. Ostrożność ta dotyczy szczególnie ostrej postaci w.z.w. typu B, ponieważ mogą one utrudniać eliminację wirusa z hepatocytów.

W przebiegu ciężkiego, ostrego okresu w.z.w. z objawami encefalopatii wątrobowej stosuje się wymienne przetaczanie świeżej krwi, plazmaferezę, dializę otrzewnej. Mogą one być skuteczne we wczesnym okresie śpiączki w połowie przypadków (1, 20). Prowadzone próby leczenia encefalopatii wątrobowej przy użyciu surowic z przeciwciałami anty *HBsAg*(+) u pacjentów z obecnością *HBsAg*(+) we krwi nie dały pełnej skuteczności (4). *Taraszkiewicz* i wsp. zastosowali u jednego niemowlęcia chorego na ostre zapalenie wątroby typu B przebiegające z encefalopatią wątrobową *Hyperimmunoglobulinę* anty *HBsAg*(+) (*Aunativ*) o mianie 1 : 350000, z dobrym wynikiem (26). Może to stanowić przyczynek do dalszych badań w tym zakresie.

IMMUNOPROFILAKTYKA W WIRUSOWYM ZAPALENIU WĄTROBY

Dotychczasowe metody profilaktyki w.z.w. typu A i B polegające na unieszkodliwianiu rezerwuaru wirusów w środowisku z eliminacją źródła zakażenia, przerywaniu dróg szerzenia się zachorowań oraz bierne uodpornianie populacji dziecięcej nie dały istotnego postępu. Główną przyczyną niepowodzeń jest zbyt późne podejmowanie postępowania przeciwepidemicznego — dopiero po rozpoznaniu schorzenia, które jest zazwyczaj opóźnione o kilka tygodni (1, 12). Wirus w.z.w. A pojawia się w kale, a B we krwi u zakażonego osobnika na kilka tygodni przed wystąpieniem pierwszych objawów klinicznych choroby lub zmiany wskaźników laboratoryjnych. Pozostają nadal aktualne wszystkie stosowane dotychczas metody zapobiegania biernego łącznie z immunoprofilaktyką poprzez stosowanie gamma-globuliny w ilości od 0,02—0,12 ml/kg ciężaru ciała w stosunku do w.z.w. typu A (20). Również w stosunku do *HBV* stosowanie immunizacji biernej przez podanie preparatów immunoglobuliny z wysokim mianem przeciwciał anty *HBsAg* może być sku-

teczne, pod warunkiem, że zostanie ona zastosowana możliwie w najkrótszym czasie od chwili zakażenia — najkorzystniej do 48 godzin, gdyż okres pojawiania się *HBsAg(+)* u zakażonych dzieci, od chwili zakażenia wynosi 6 dni (12). Biorcy tego preparatu nabywają biernie w nim zawarte p-ciała anty *HBsAg*, anty *HBc* i anty *HBe* (8, 12).

• Pewne realne możliwości zapobiegania przeciw zachorowaniom na *HBV* zarysowują się w wyniku podawania odpowiednio przygotowanego preparatu antygenowego typu *HBsAg(+)* jako szczepionki, którą zastosowano u zwierząt doświadczalnych, u których po upływie jednego tygodnia od pierwszej iniekcji antygenu stwierdzono przeciwciała anty *HBsAg* (1, 5).

• Stwierdzono również korzystne wyniki po wstrzyknięciu domięśniowym ochotnikom surowicy z antygenem *MS-2 (HBV)* w ilości 0,1 ml. w rozcieńczeniu 1 : 10 — ogrzanej w temp. 98°C przez 1 min. U osób poddanych immunizacji stwierdzono we krwi przeciwciała anty *HBs*, anty *HBe* i anty *HBc* (12). Wyniki tych prac stwarzają realne przesłanki do wprowadzenia powszechnego uodporniania czynnego populacji wieku rozwojowego przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby. Byłoby to dalszym wielkim sukcesem nauki w zwalczaniu tego groźnego schorzenia.

Ф. Тарашкевич

НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В ПЕРИОД РАЗВИТИЯ

F. Taraszkiewicz

SOME PROBLEMS OF VIRAL HEPATITIS IN DEVELOPMENTAL PERIOD

PIŚMIENICTWO

1. Boroń P.: Wirusowe zapalenie wątroby. Rozdział: w „Zarysie Chorób Wątroby”. Wyd. PZWL, Warszawa, 1980, 96. — 2. Boroń P., Kucharski C.: Pol. Tyg. Lek., 1979, 29, 1385. — 3. Boroń P., Pawiński A.: Przeg. Lek., 1970, 4, 422. — 4. Boroń P., Szpakowicz T., Borzuchowska A., Prokopowicz D., Nadowska K. i inni: Pol. Arch. Med. Wewn., 1980, 63, 327. — 5. Brzosko W. J., Plotkin S., Mikulska B., Pragert H. i inni: Materiały Naukowe VIII Zjazdu Pol. Tow. Epid. i Lek. Chor. Zak., Poznań, 1978, 215. — 6. Dienstag I. L., Szmuness W., Stevens C. E., Purcell R. H.: J. Inf. Dis., 1978, 137, 323. — 7. Dolińska G.: Wątroba a ciąża. Rozdział: w „Zarysie Chorób Wątroby”. Wyd. PZWL, Warszawa, 1980, 255. — 8. Feist D.: Leber Magen Darm, 1980, 4, 187. — 9. Jakimiak B., Krzysztofik R., Pieczyńska H., Brzosko W. J.: Materiały Naukowe VIII Zjazdu Pol. Tow. Epid. i Lek. Chor. Zak., Poznań, 1978, 285. — 10. Kaczmarek M., Taraszkiewicz F., Kurpios J., Górski J. i inni: Ped. Pol., 1979, 54, 1245.

11. Kretowska A.: Przeg. Ped., 1972, 381, 384. — 12. Krugman S., Overby L. R., Mushahwar I. K., Ling Ch. M., Frösner G. G.: New. England J. Med., 1979, 300, 101. — 13. Magdżik W., Naruszewicz-Lesiuk D.: Przeg. Epid., 1980, 34, 93. — 14. Michalska Z., Czajkowska T., Ledochowski H.: Materiały Naukowe VIII Zjazdu Pol. Tow. Epid. i Lek. Chor. Zak., Poznań, 1978, 295. — 15. Murata S. i inni: N. Engl. J. Med., 1977, 296, 692. — 16. Rabenda C.: Materiały X Konf. Nauk.-Szkol. Ped. Pol. Pól., Bydgoszcz, 1978, 100. — 17. Ratajczak B.: Materiały X Konf. Nauk.-

- Szkol. Ped. Pol. Pół., Bydgoszcz, 1978, 92. — 18. *Ratajczak B., Uszycka-Karcz M.*: Materiały Naukowe X Konf. Nauk. Ped. Pol. Pół., Bydgoszcz, 1978, 145. — 19. *Routenberg J. A., Dienstag J. L., Harrison W. O.* i inni: *Am. J. Med. Sci.*, 1979, 278, 123. — 20. *Rudkowski Z.*: Odrębności chorób wątroby u dzieci. Rozdział: w „Zarysie Chorób Wątroby”. Wyd. PZWL, Warszawa 1980, 292.
21. *Rudkowski Z., Rabenda C., Saraczyńska E.*: *Monatsschr. Kinderheilkd.*, 1980, 128, 255. — 22. *Rudkowski Z., Saraczyńska E.*: Materiały Naukowe X Konf. Nauk. Ped. Pol. Pół., Bydgoszcz, 1978, 141. — 23. *Schaffner F.*: Hepatitis B. virus infection in children In: *SR. Berenberg (Hrsg): Liver diseases in infancy and childhood.* Martinus Nijhoff, den Haag, 1976, 163. — 24. *Schweitzer I. L., Mosley W., Ashcaval M.* i inni: *Gastroenterology*, 1973, 65, 277. — 25. *Taraszkiewicz F., Kurpios J., Kaczmarski M., Górski J.*: *Ped. Pol.*, 1979, 11, 1251. — 26. *Taraszkiewicz F., Kurpios J., Kaczmarski M.*: *Ped. Pol.*, 1980, 2, 229. — 27. *Zielińska W., Jasiel M.*: Materiały X Konf. Nauk.-Szkol. Ped. Pol. Pół., Bydgoszcz, 1978, 92.

Adres: ul. Nowy Świat 6 m 21. 15-459 Białystok.

*Jerzy Gil, Marek P. Dąbrowski, Barbara Dąbrowska-Bernstein,
Witold J. Brzosko, Stanisław Szmigielski, Janusz Jeljaszewicz*

IMMUNOTERAPIA PRZEWLEKŁEGO WIRUSOWEGO
ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B ZA POMOCĄ PREPARATÓW
BAKTERYJNYCH (*PROPIONIBACTERIUM GRANULOSUM*
KP-45)

Centrum Kształcenia Podyplomowego WAM, Zakład Immunopatologii Instytutu Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych Akademii Medycznej w Warszawie, Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii, Państwowy Zakład Higieny w Warszawie

Ponad dwudziestoletnie doświadczenie z leczeniem immunosupresyjnym przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B (pzw-B) glikokortykoidami, a następnie związkami antymetabolicznymi (28) daje dostatecznie wiele dowodów do konieczności rewizji tej koncepcji leczenia, która, zwłaszcza w aktywnych postaciach pzw-B, nadal uważana jest za metodę z wyboru. W wyniku wieloletnich badań zespołu Zakładu Immunopatologii I.Ch.Z.iP. AM w Warszawie (4, 5, 17) nad etiologią i patogenезą pzw-B zrodziła się nowa koncepcja postępowania leczniczego w tej chorobie — immunoterapia (30). Koncepcja immunoterapii pzw-B została sformułowana w oparciu o badania patogenetyczne, które wykazały, że chorzy na pzw-B nie eliminują wirusa i/lub nie kontrolują właściwego przebiegu reakcji immunologicznych w następstwie zaburzeń kooperacji komórek immunologicznych (10, 28); szczególnie stałym zjawiskiem u tych chorych jest dysfunkcja limfocytów T odpowiedzialnych za supresję (T_s). U chorych na pzw-B opisano rozliczne następstwa zaburzeń reakcji układu immunologicznego, w tym: obniżoną syntezę przeciwciał przeciwwirusowych (18, 30), obniżone zjawisko cytotoxyczności zależnej od swoistych przeciwciał (tzw. reakcji ADCC) (28), obniżoną aktywność makrofagów (2, 23), obniżoną syntezę interferonu immunologicznego (30, 32) i podwyższoną produkcję autoprzeciwciał (5, 10).

Celem działań immunoterapeutycznych u chorych na pzw-B jest usunięcie tych nieprawidłowości poprzez korekcję układu immunologicznego. Pierwsze próby leczenia pzw-B za pomocą immunoterapii polegały na parenteralnym podawaniu antygeny HBs ($HBsAg$) (10). Antygen podawano śródskórnym, podskórnym lub domięśniowo po uprzednim zawieszeniu w roztworze fizjologicznym soli lub w adjuwantach immunologicznych. Jako adjuwanty stosowano wodorotlenek glinu oraz niepełny i pełny adjuwant Freund'a. Celem takiego działania była próba przełamania tolerancji układu odpornościowego wobec $HBsAg$ i/lub wystymulowanie odpowiedzi na ten antygen. Spodziewano się uzyskać nasilenie eli-

minacji hepatocytów zakażonych wirusem typu B (*WHB*) i przyspieszenie procesów zdrowienia. Zachęcające wyniki uzyskano jedynie u tych chorych, którym podawano *HBsAg* zawieszony w pełnym adjuwancie Freund, który, jak wiadomo, zawiera zabite prątki gruźlicy bydłowej. Pełną eliminację *HBsAg*, a więc i zakażenia *WHB*, uzyskano u 2 spośród 15 chorych (17). Obserwacja ta skłoniła nas (*W.J.B., M.P.D.*) do skontrolowania bezpośredniego wpływu prątka gruźlicy na proces eliminacji *WHB* (5). Posłużono się w tym celu szczepionką *BCG*, obejmując badaniami zarówno ludzi dorosłych, jak i dzieci. Eliminację wirusa uzyskano u około połowy obserwowanych przypadków, a normalizację biochemiczną u prawie wszystkich 40 dzieci poddanych temu leczeniu (5). Wstępne badania analizujące mechanizmy odpowiedzialne za otrzymane wyniki pozwoliły ustalić, że mogły być one związane ze wzmocnieniem aktywności układu makrofagów, limfocytów T i indukcją endogenego interferonu. Niemożność stosowania terapii *BCG* we wszystkich przypadkach pzw-B oraz uboczne skutki leczenia w postaci blizn skórnych sugerowały poszukiwanie innych immunomodulatorów.

Opisywane w literaturze próby pobudzenia u chorych na pzw-B układu odporności komórkowej za pomocą lewamizolu (30, 31), który moduluje poziom wewnątrzkomórkowego cyklicznego AMP i GMP (13) oraz powoduje wzrost puli limfocytów T nie przyniosły korzystnych efektów i obecnie lewamizol nie jest polecany u chorych na pzw-B (30).

Zachęcające wyniki przyniosło natomiast leczenie chorych na pzw-B, szczególnie chorych z aktywną postacią tej choroby, za pomocą interferonu ludzkiego (8, 9, 12, 18). Chorzy z pzw-B mają niski poziom interferonu we krwi (32), a upośledzenie syntezy tej substancji próbowano wiązać z brakiem eliminacji *WHB* z ustroju. Podanie wysokich dawek oczyszczonego interferonu ludzkiego (10^4 IU/kg dziennie przez kilkanaście tygodni) chorym z obecnością DNA-polimerazy wirusowej (uznany objaw czynnego procesu namnażania cząstek *WHB* i zakaźności) i antygeny *HBs* we krwi powoduje zahamowanie produkcji cząstek Dane'a już we wczesnym okresie leczenia (8, 12). Towarzyszą temu spadek miana *HBsAg* i *HBcAg* we krwi, zniknięcie DNA-polimerazy wirusowej (18) oraz normalizacja parametrów biochemicznych. Kontrolne biopsje przyżyciowe wątroby wykonane w kilka miesięcy po zakończeniu leczenia interferonem wykazały zahamowanie procesu chorobowego manifestujące się zmniejszeniem martwicy i nacieku zapalnego komórek (9), choć dotychczas brak udokumentowanych opisów pełnego wyleczenia popartego rzetelną analizą morfologiczną wątroby. Pomimo, że doświadczenia kliniczne z leczeniem pzw-B interferonem są bardzo zachęcające, ta forma terapii nie ma dotychczas realnych szans na szersze zastosowanie wobec trudnej dostępności i ogromnego kosztu oczyszczonego interferonu ludzkiego. Opublikowane dotychczas obserwacje dotyczą pojedynczych przypadków pzw-B leczonych interferonami różnego pochodzenia (leukocytarnym lub fibroblastycznym) i dlatego noszą charakter raczej obserwacji empiryczno-kazuistycznych, niż kontrolowanych doświadczeń klinicznych.

W ostatnich latach obserwuje się duże zainteresowanie różnego rodzaju immunomodulatorami pochodzenia bakteryjnego (3, 33), które nieswoiście pobudzają reakcje immunologiczne, a w mechanizmie ich działania na czoło wysuwa się aktywacja układu makrofagalno-monocytnego i indukcja endogenego interferonu (15, 19). Postęp w wykorzysta-

niu immunomodulatorów bakteryjnych w leczeniu pzw-B zależy od uzyskania odpowiednio skutecznych i bezpiecznych produktów oraz wyizolowania z nich substancji aktywnych pozbawionych działania ubocznego. Główna uwaga skupia się na stosowanych od wielu lat (przede wszystkim w immunoterapii nowotworów złośliwych) bakterii BCG oraz *Corynebacterium parvum* (od r. 1974 niechorobotwórcze *Corynebacteriae*) (3, 27, 33), rzadziej przedmiotem badań są *Bordetella pertussis* oraz *Listeria monocytogenes* (21, 33). Z bakterii BCG wyizolowano ostatnio substancje czynne jako immunostymulatory — początkowo MER (methanol extraction residue), a później MDP (muramyl dipeptide) i tzw. „cord factor” (diestry-6-6'-alfa-trehalozy) (22). Preparaty te przy wysokiej aktywności immunostymulującej mają bardzo niską toksyczność i nie posiadają wad związanych z podawaniem żywych bakterii BCG, tym bardziej, że istnieją duże różnice w aktywności poszczególnych szczepów.

Zainteresowanie *Propionibacterium* jako mikroorganizmami obdarzonymi właściwościami immunomodulującymi datuje się od roku 1964, kiedy to opisano pobudzenie układu siateczkowo-śródbłonkowego myszy po wstrzyknięciu zabitych bakterii tego gatunku (14). Jednorazowe dożylnie podanie *Propionibacterium* myszom powoduje znaczne powiększenie śledziony, wątroby, a niekiedy również i węzłów chłonnych. Wzrost masy tych narządów zaznacza się już po kilku dniach, osiągając najwyższe wartości po około dwu tygodniach. Powrót do masy wyjściowej jest powolny i trwa kilka tygodni. W badaniach histologicznych stwierdzono, że w powiększonej śledzionie dochodzi do proliferacji makrofagów, histiocytozów i komórek hemopoetycznych (14). Powiększenie wątroby wydaje się być związane z naciekiem monocytów i makrofagów, podczas gdy liczba i rozmieszczenie komórek Kupfera nie ulega zmianie. Niezależnie od pochodzenia, makrofagi pobudzone przez *Propionibacterium* wykazują lepszą i szybszą adherencję do szkła, zwiększoną wakuolizację i zmienione rozmieszczenie lizosomów z podwyższeniem aktywności enzymów lizosomalnych (14). Pobudzone makrofagi uwalniają również czynnik o działaniu przeciwwirusowym (15). Czynniki te, znajdujący w wysięku otrzewnowym hamuje namnażanie wirusa VSV (*vesicular stomatitis virus*) *in vitro*, wywiera również hamujący efekt *in vivo* u myszy zakażonych wirusem EMC (*encephalomyocarditis virus*) (19). Podanie *Propionibacterium* chroni myszy przed rozwojem doświadczalnych zakażeń wirusem opryszczki (*HSV₁*) (20), krowianki (VV) i mysiego zapalenia wątroby (*MHV-3*) (19, 21, 29). Uważa się, że efekt ten jest, przynajmniej częściowo, wynikiem indukcji interferonu, którą stwierdzono po podaniu *Corynebacterium parvum* zarówno *in vitro* (15, 16), jak i *in vivo* (15).

C. parvum jest jednym z najsilniejszych znanych induktorów interferonu *in vivo* (15), wykazując u myszy szczyt działania po 5—7 dniach. Poszczególne szczepy *Propionibacterium* charakteryzują się różną aktywnością immunostymulującą i przeciwnowotworową (1, 21), przy czym niektóre z nich są całkowicie nieaktywne. Zależy to od składu ścian komórkowych, w których zlokalizowana jest aktywność immunomodulująca. Niestety, dostępne handlowo *Corynebacterium parvum* (*Propionibacterium acnes*) szczep CN 6134 produkowany przez Brough Wellcome Labs i stosowany w większości, opublikowanych badań doświadczalnych i klinicznych nie jest ani najbardziej aktywny jako immunosty-

mulator, ani co gorsza, nie jest pozbawiony licznych objawów ubocznych (7, 14). W związku z powyższym zaistniała konieczność wybrania bardziej odpowiednich szczepów. Na podstawie selekcji ponad 300 szczepów *Propionibacterium* dostępnych w Instytucie Higieny Uniwersytetu w Kolonii (Kierownik: prof. dr med. *Gerhard Pulverer*) wybrano szczep *P. granulosum* KP-45 o wysokiej aktywności immunostymulacyjnej i przeciwnowotworowej (25, 26), a następnie wyizolowano z nich i stopniowo oczyszczono ściany bakteryjne. Zabite *P. granulosum* KP-45, a później wyizolowane z ich ściany bakteryjne były przedmiotem badań doświadczalnych, a następnie klinicznych przeprowadzanych przez nasz zespół (J.J., S.S.) w latach 1977—1980 (11, 24, 29).

W jednym z układów doświadczalnych stwierdzono, że *P. granulosum* KP-45 i izolowane ściany bakteryjne podane myszom 3—7 dni przed zakażeniem wirusem opryszczki (HSV₁) chronią te zwierzęta przed rozwojem opryszczkowego zapalenia mózgu (29); efekt ten występuje również przy jednoczesowym podaniu bakterii i inokulacji wirusa. Również myszy szczepu C₃H zakażone wirusem zapalenia wątroby (MHV-3) i rozwijające przewlekłe zakażenie z namnażaniem cząstek wirusa w wątrobie wykazywały zahamowanie choroby po podaniu im *P. granulosum* KP-45 (obniżona śmiertelność, niższe miano wirusów w wątrobie 4 miesiące po zakażeniu (29)).

Zachęcające wyniki badań doświadczalnych u myszy z przeszczepialnymi nowotworami (26) oraz doświadczalnymi zakażeniami wirusowymi (29) skłoniły nas do podjęcia w roku 1977 wstępnych prób klinicznych, początkowo u chorych na nowotwory (11, 24), a ostatnio u chorych na pzw-B. Podanie dożylnie całych zabitych bakterii *P. granulosum* KP-45 co dwa tygodnie we wzrastającej dawce 30—60—120—240 mg powodowało już po kilkudziesięciu minutach wystąpienie reakcji gorączkowej (38,5—39,5°C) z silnymi dreszczami. Towarzyszył temu wzrost liczby leukocytów we krwi obwodowej (początkowo granulocytoza, po kilkunastu godzinach limfocytoza) (24). Gorączka i dreszcze trwały kilka godzin, podwyższona liczba leukocytów utrzymywała się przez 24—48 godzin. Dalsza obserwacja chorych nie wykazywała istotnych objawów ubocznych wynikających z samego podania *P. granulosum* KP-45, a w szczególności nie stwierdzono zmian w badaniach dodatkowych (w tym testy wątrobowe i testy czynnościowe nerek). Lepiej tolerowane były podania dożylnie izolowanych ścian bakteryjnych w dawce 10 mg. liofilizowanego preparatu. W tym przypadku reakcja gorączkowa była słabsza (37,5—38,0°C), nieznaczne dreszcze występowały tylko u części chorych. W 2—4 godziny po podaniu ścian bakteryjnych występowała podwyższona liczba leukocytów we krwi obwodowej (do 12 000 w mm³) z granulocytozą utrzymującą się przez 6—8 godzin.

Badania kliniczne u chorych z pzw-B rozpoczęto w II połowie 1980 r. Do wstępnych badań wybrano czterech chorych z pzw-B, u których na podstawie badań klinicznych, biochemicznych i histologicznych rozpoznano *hepatitis chronica aggressiva* (z obecnością HBsAg, HBcAg i DNA-polimerazy we krwi w okresie 2—3 lata od ostrej fazy wirusowego zapalenia wątroby). U chorych tych wykonano przed rozpoczęciem immunoterapii ocenę czynności układu odporności komórkowej i monocytarno-makrofagalnego oraz określono poziom przeciwciał anty-HBs i anty-HBc w surowicy krwi. Chorzy, po uzyskaniu od nich odpowiedniej zgody na przeprowadzenie immunoterapii otrzymywali dożylnie wlewki

izolowanych, wysterylizowanych promieniami X ścian bakteryjnych *P. granulosum* KP-45 w dawce 10 mg w dniach 1—7—14—30, a potem co miesiąc przez okres 6 miesięcy. W chwili sporządzania niniejszego opracowania szczegółowe wyniki terapii nie są jeszcze znane, wstępna ich ocena zostanie przedstawiona w czasie Zjazdu.

Е. Гиль, М. Домбровски, В. Домбровска-Бернштейн,
В. Бжоско, С. Шмигельски, Я. Ельяшевич

ИММУНОТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА
ТИПА В С ПОМОЩЬЮ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ
(PROPIONOBACTERIUM GRANULOSUM KP-45)

J. Gil, M. P. Dąbrowski, B. Dąbrowska-Berenstein,
W. J. Brzosko, S. Szmigielski, J. Jeljaszewicz

IMMUNOTHERAPY OF CHRONIC VIRAL HEPATITIS TYPE B
WITH BACTERIAL PREPARATIONS (PROPIONOBACTERIUM
GRANULOSUM KP-45)

PIŚMIENNICTWO

1. Adlam C., Reid D. E., Marshall A. J., Torkington P.: *J. Med. Microbiol.*, 1979, 12, 429. — 2. Allison A. C.: *Progr. Med. Virol.*, 1974, 18, 15. — 3. Baldwin R. W., Byers V. S.: *Spring. Sem. Immunopathol.*, 1979, 2, 79. — 4. Brzosko W. J., Dąbski R., Derecka K.: *Lancet*, 1978, 2, 311. — 5. Brzosko W. J., Krawczyński K., Nazarewicz T.: *Lancet*, 1974, 2, 478. — 6. Chisari F. V., Rutenburg J. Y., Fiala M., Edington T. S.: *J. Clin. Invest.*, 1977, 59, 134. — 7. Currie G.: *Cancer and the Immune Response*. II wyd., E. Arnold, London, 1980. — 8. Desmyter J. i wsp.: *Lancet*, 1976, 2, 645. — 9. Dolen J. G., Carter W. A., Horoszewicz J. S.: *Am. J. Med.*, 1979, 67, 127. — 10. Edington T. S., Chisari F. V.: *Am. J. Med. Sci.*, 1975, 270, 313.
11. Gil J., Orłowski T. i wsp.: *Dis. Colon Rectum*, 1980, w druku. — 12. Greenberg H. B. i wsp.: *New Engl. J. Med.*, 1976, 2, 645. — 13. Hadden J. W. i wsp.: *Cell. Immunol.*, 1975, 20, 98. — 14. Halpern B. (Red.): *Corynebacterium parvum: Application in Experimental and Clinical Oncology*. Plenum Press, N. York, 1975. — 15. Hirt H. M., Becker H., Kirchner H.: *Cell. Immunol.*, 1978, 38, 168. — 16. Hirt H. M. i wsp.: *Clin. Exp. Immunol.*, 1978, 32, 471. — 17. Kassur B., Babiuch L., Brzosko W. J.: *Arch. Helv. Med. Soc.*, 1977, 3 (Suppl.), 4. — 18. Kingham J. G. G. i wsp.: *Gut*, 1978, 19, 91. — 19. Kirchner H., Hirt H. M., Munk K.: *Infection and Immunity*, 1977, 16, 9. — 20. Kirchner H. i wsp.: *Comp. Immun. Microb. Inf. Dis.*, 1979, 2, 149.
21. Kirchner H. i wsp.: *J. Gen. Virol.*, 1978, 41, 97. — 22. Lederer E.: *Spring. Sem. Immunopathol.*, 1979, 2, 133. — 23. Piontek G., Weltzin R., Tompkins W. A. F.: *J. Reticul. Soc.*, 1980, 27, 175. — 24. Roszkowski K. i wsp.: *Scand. J. Resp. Dis.*, 1980, w druku. — 25. Roszkowski W. i wsp.: *Zentralbl. Bakt. Hyg. Inf., Abt. I (Orig.)*, 1980, 246, 405. — 26. Roszkowski W. i wsp.: *Zentralbl. Bakt. Hyg. Inf., Abt. I (Orig.)*, 1980, 246, 393. — 27. Roszkowski W., Roszkowski K., Szmigielski S.: *Post. Mikrobiol.*, 1980, 19, 87. — 28. Sherlock S.: *Viral hepatitis*, W. B. Saunders, London, 1980. — 29. Szmigielski S. i wsp.: *Zentralbl. Bakt. Hyg. Inf.*, 1980, w druku. — 30. Thomas H. C., Bassendine M. F.: *Clinics in Gastroenterology*, 1980, 9, 85.
31. Thomas H. C. i wsp.: *Gastroenterology*, 1979, 76, 673. — 32. Tolentino P. i wsp.: *J. Inf. Dis.*, 1975, 132, 459. — 33. Waksman B. H.: *Spring. Sem. Immunopathol.*, 1979, 2, 6.

c.d. ze str. 350

ARCHIWUM IMMUNOLOGIAE ET THERAPIAE EXPERIMENTALIS, 1980, 28

- B. Szulc, H. Szalaty: Effect of influenza virus infection on the production of interferon by alveolar and peritoneal cells *in vitro*. (Nr 1, str. 93)
- M. Łobodzińska, M. Albin: Interferon and humoral immune response in experimental influenza: infection with A/PR8 virus adapted to the mouse. (Nr 2, str. 323)
- M. Metzger, J. Podwińska, W. Smogór: Development of immune logical responsiveness and resistance to infection with *Treponema pallidum* in rabbits given immune lymphocyte preparations. (Nr 2, str. 329)
- E. Oleszak, A. D. Inglot: Double infection of BALB/c mice with rauscher murine leukemia and *Herpes simplex* virus type 2. (Nr 2, str. 337)
- D. Kowalewska, Z. Wieczorek: Studies on acquired systemic resistance in mice after oral immunization with *Shigella sonnei*. (Nr 2, str. 345)
- Z. Wieczorek, D. Kowalska: Immune processes in the course of infection with dysentery bacilli. IV. Transfer of immunity of BV MEANS fractions isolated from sera of mice immunized with dysentery bacilli. (Nr 2, str. 357)
- P. Jakoniuk, W. Jabłońska-Stryżkowska, B. Musiałowicz, J. Borowski: Effect of *Listeria monocytogenes* lipids on the immunity of mice against *Candida albicans*, *Creptococcus neoformans* and *Trichomonas vaginalis*. (Nr 3, str. 377)
- D. Dzierżanowska, P. Jakubicz, M. Niedzwiecka, J. Borowski: Activity of cephamandole against some gram-negative bacillis and staphylococci. (Nr 3, str. 389)
- G. Adamus, E. Romanowska: Outer membrane proteins of *Shigella sonnei*. I. Characterization of phase I, phase II, and R-from *Shigella sonnei*. (Nr 4, str. 547)
- G. Adamus, E. Romanowska: Outer membrane proteins of *Shigella sonnei*. II. Comparative studies on virulent and avirulent strains of phase I. (Nr 4, str. 555).
- D. Kowalewska, Z. Wieczorek: Adaptive transfer of immunity dysentery bacilli with immune T lymphocytes from mice orally immunized with *Shigella sonnei* bacilli. (Nr 4, str. 593)
- P. Jakoniuk, J. Borowski: The effect of *Listeria monocytogenes* lipids on the mouse lymphocytes *in vitro*. (Nr 4, str. 603)
- P. Jakoniuk, J. Borowski, W. Jabłońska-Stryżkowska: The effect of *Listeria monocytogenes* lipids on the activity of nonspecific immune mechanisms. (Nr 4, str. 611)
- G. Gościński, J. Ładosz, J. Maresz-Babczyszyń, M. Sokalska: Phagocytosis and intracellular killing of mucoid and nonmucoid *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from wounds of burred patients. (Nr 4, str. 619)

CHIRURGIA NARZĄDÓW RUCHU I ORTOPEDIA POLSKA, 1980, 45

- D. Zarzycki, A. Bielska: Przypadek zabiegu operacyjnego wykonanego w okresie inkubacji choroby zakaźnej. (Zesz. 3, str. 299)
- H. Zwierzchowski, D. Zwierzchowska: Leczenie poinfekcyjnych przykurczów mięśniowych stawu biodrowego u dzieci. (Zesz. 4, str. 327)

CZASOPISMO STOMATOLOGICZNE, 1980, 33

- R. Miksza-Żytkiewicz: Wykrywanie drobnoustrojów z gatunku *Rothia dentocariosa* w odczynie immunofluorescencji bezpośredniej. (Nr 2, str. 93)
- J. Mossor-Ostrowska, I. Bilewicz, L. Sykut i inni: Wirusowe zapalenie wątroby wśród pracowników Kliniki Chirurgii Stomatologicznej. (Nr, str. 245)
- W. Kulikowski, E. Szymaniak: Wrażliwość bakterii izolowanych z miazgi zgorzelinowej na niektóre chemioterapeutyki. (Nr 5, str. 401)
- K. Stefański: Czyrak czoła powikłany posocznicznym zapaleniem płuc. (Nr 8, str. 729)
- H. Wanyura, M. Rajchert-Trapie: Niektóre aspekty bakteriemii poekstrakcyjnej. (Nr 11, str. 1001)
- J. Mitrega, M. Myślińska, D. Pietkiewicz, F. Turowski: Wpływ elektrochlorsterylacji na florę bakteryjną kanałów korzeniowych. (Nr 12, str. 1061)
- R. Miksza-Żytkiewicz, H. Linda: Doświadczenie zakażenia myszy szczepem *Rothia dentocariosa*. (Nr 12, str. 1073)

c.d. str. 380

TEMAT III: SZCZEPIENIA OCHRONNE (konferencja okrągłego stołu)

Wiesław Magdzik

ROLA SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH W ZAPOBIEGANIU I ZWALCZANIU CHOROÓB ZAKAŻNYCH

Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie

Czynne uodpornienie uzyskane w wyniku szczepień ochronnych jest jednym ze skuteczniejszych sposobów zapobiegania chorobom zakaźnym. Szczepienia powodują podniesienie odporności poszczególnych osób wrażliwych na zakażenie. W stosunku do chorób rezerwuarem których jest człowiek, obserwuje się prócz indywidualnego działania także ich działanie zbiorowiskowe. Następuje zahamowanie krążenia zarazka w środowisku zaszczepionych ludzi.

W profilaktyce chorób zakaźnych znaczną rolę odgrywają szczepienia ochronne prowadzone w skali masowej. Objęte nimi mogą być wszystkie osoby żyjące na danym terenie, jak również, i to częściej, osoby z grupy wysokiego ryzyka, tj. zależnie od okoliczności osoby w określonych grupach wieku, żyjące w szczególnie złych warunkach, pracownicy specjalnie narażeni na zakażenia ze względu na pełnione funkcje zawodowe itp.

Szczepienia pojedynczych osób np. eksponowanych na zakażenie wścieklizną, tężcem mają ważne znaczenie w podniesieniu odporności tych osób dla zapobieżenia rozwinięcia się choroby. Obejmowane nimi są zazwyczaj pojedyncze osoby.

Masowe szczepienia ochronne mogą być realizowane w zasadzie w dwojaki sposób, zależnie od celu jaki się zamierza osiągnąć. Mogą to być masowe szczepienia akcyjne lub masowe szczepienia wykonywane w oparciu o program zwany kalendarzem szczepień.

Szczepienia akcyjne prowadzone są ze wskazań przeciwepidemicznych zwłaszcza w sytuacjach stwarzających zagrożenie wzmożenia liczby zachorowań lub wybuchu epidemii, takich jak np. kataklizmy w rodzaju powodzi, trzęsienia ziemi, przemieszczenie dużych grup ludności i ich okresowego pobytu w złych warunkach życiowych i sanitarnych, a także zawleczenia choroby nie występującej w danym kraju itp. Celem masowych szczepień ochronnych realizowanych akcyjnie jest podniesienie odporności w miarę wysokiego odsetka ludzi żyjących na określonym, zwykle niezbyt rozległym terenie, w krótkim okresie czasu i w ten sposób zapobieżenie wybuchowi epidemii. Jako przykład tak prowadzonych szczepień w naszym kraju można wymienić szczepienia przeciw durowi brzuszemu na terenach objętych powodzią, w przeszłości szczepienia przeciw ospie prawdziwej w przypadkach zwalczania tej choroby, szczepienie przeciw cholerze w okresie wystąpienia zagrożenia jej zawlecze-

Szczepienie przeciw	Kalendarz obowiązujący w 1970 r. Wiek dzieci	Zmiany kalendarza					
		I-1972r.	IX-75r.	I-76r.	X-77r.	I-79r.	I-80 r.
Gruźlica	4-15 dzień	→	→	→	→	→	
Próba tuberk. szczepienie p-w gruźlicy tuberkulino ujemnych	10-12 mies. (Moro)	█	→	→	→	→	
	2 rok (Moro)	13-18 m	→	→	→	→	
	4 rok (Moro)	█	→	→	→	→	
	7 rok (Mantoux)	6 rok	→	→	Moro	Mantoux	→
	12 rok (Mantoux)	10 rok	→	→	█	█	→
	15 rok (Mantoux)	→	→	→	14 rok	→	→
18 rok (Mantoux)	→	→	→	→	→	→	
Poliomyelitis	4-12 mies. typ 1	→	poliwal.	→	3 m*	→	→
	4-12 mies. typ 3	→	poliwal.	→	4/5 m*	→	→
	4-12 mies. typ 2	→	poliwal.	→	6 m*	→	→
	19-24 m. poliwal.	→	→	→	→	→	→
Di-Te-Per	3 miesiąc	→	→	→	→	→	
	4 miesiąc	→	→	→	4/5 m*	→	→
	5 miesiąc	→	→	→	6 m*	→	→
	19-24 miesiąc	→	→	→	→	→	→
Di-Te	7 rok	6 rok	→	→	→	→	
	10 rok	█	→	→	→	→	
	14 rok	→	→	→	→	→	
Ospa prawdziwa	6-7 mies.	10-12 m	→	→	→	█	
	7 rok	6 rok	█	→	→	→	
	15 rok	→	→	→	→	→	
Odra			13-18 m	→	→	11-14 m	
Dusznica brzuszna**	5 rok-2razy	→	█				
	6 rok	→	█				
	9 rok	→	█				
	12 rok	10 rok	█				
	15 rok	14 rok	█				
	18 rok	17 rok	█				
	20 rok	█					

→ kontynuowanie szczepienia

→ wprowadzenie szczepienia

█ wycofanie szczepienia

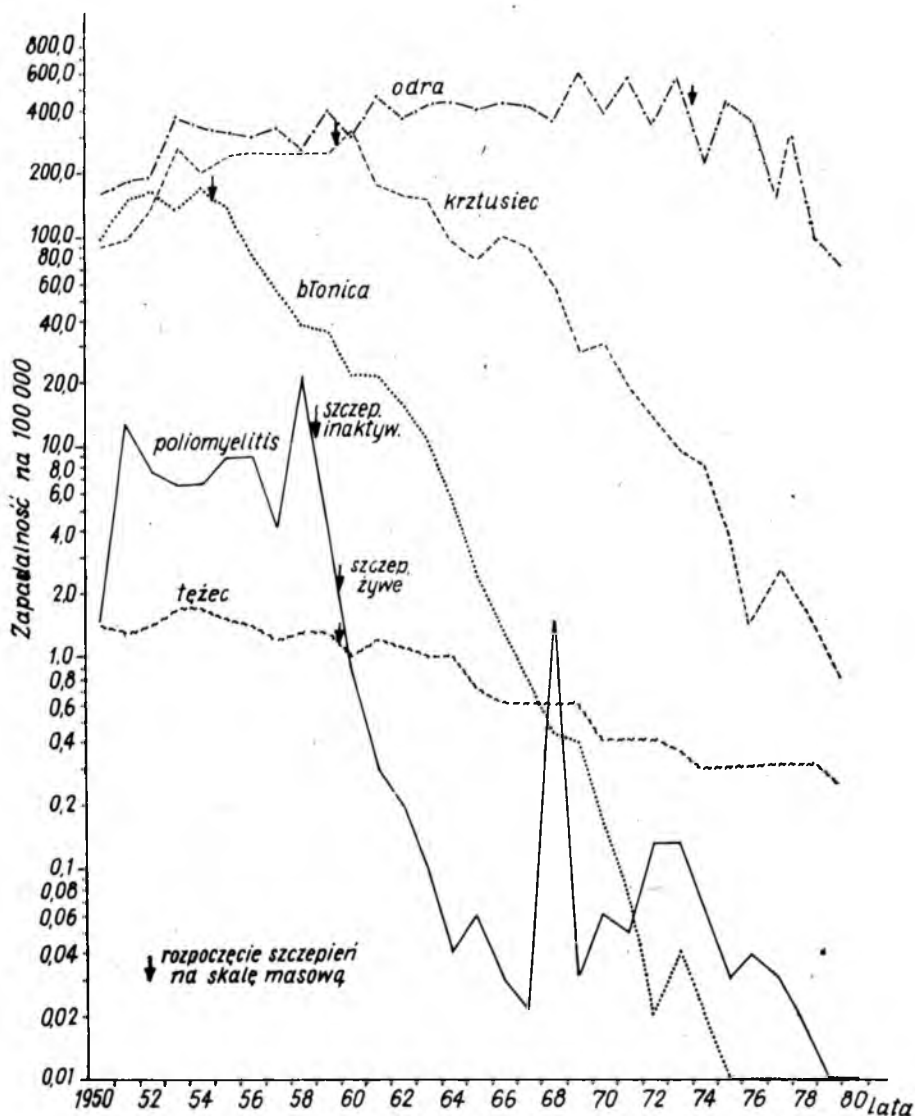
* jednoczasowo podskórne szczepienie Di-Te-Per i doustne przeciw poliomyelitis

** w 1975 r. szczepienie ograniczono do grup ryzyka

Ryc. 1. Zmiany w kalendarzu szczepień jakie wprowadzono pomiędzy 1970 a 1980 rokiem.

nia. W wyniku masowych szczepień prowadzonych tą metodą na ogół nie można uzyskać trwałej poprawy sytuacji epidemiologicznej lub likwidacji choroby na określonym terenie. Uzyskać to natomiast można przez masowe szczepienia ochronne prowadzone w oparciu o stały program szczepień zwany najczęściej kalendarzem szczepień.

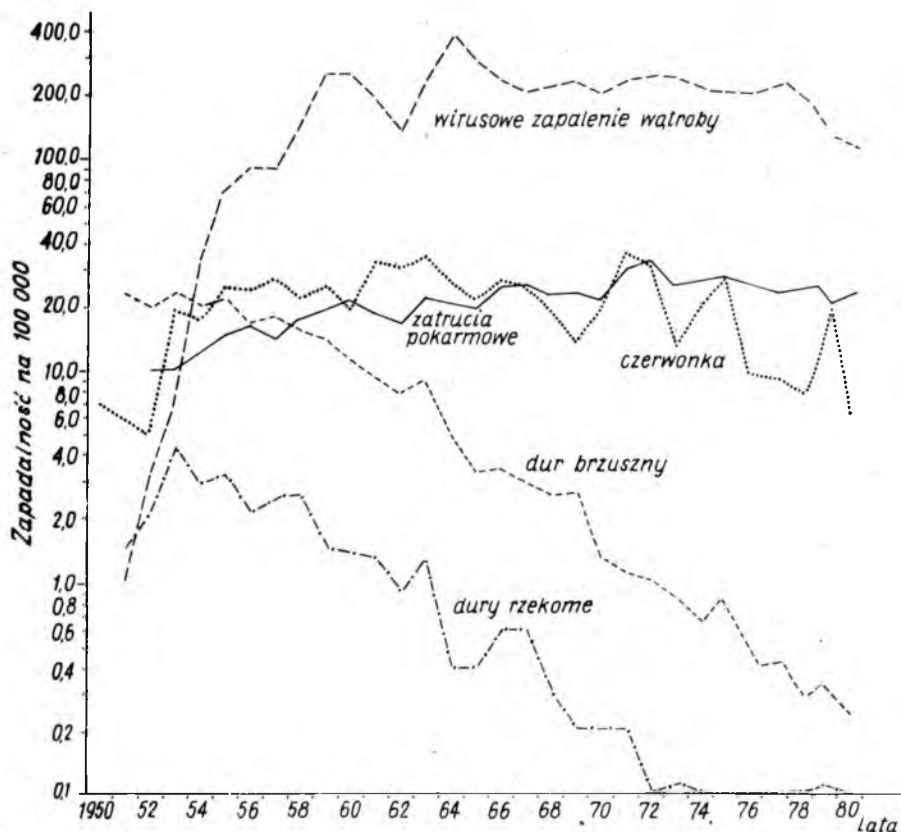
Program czyli kalendarz szczepień uwzględnia najczęściej szczepienia dzieci i młodzieży w określonym wieku, w którym powinny być podane poszczególne dawki szczepienia pierwotnego, uzupełniająca dawka szczepienia podstawowego oraz dawki przypominające. Kalendarz szczepień powinien obejmować zarówno szczepienia dla wszystkich osób w danym wieku, jak również szczepienia dla osób z grup wysokiego ryzyka. Powinien być on ułożony w oparciu o informacje o skuteczności szczepień



Ryc. 2. Wybrane choroby zakaźne w Polsce w latach 1950—1980. Zapadalność na 100 000 ludności.

z jednej strony, a o odczynach i powikłaniach po szczepieniach z drugiej, z wzięciem pod uwagę takich spraw jak charakter choroby, przeciw której zamierza się uodparniać, sytuacja epidemiologiczna, a zwłaszcza zależność zachorowań od wieku i od zagrożeń epidemicznych związanych np. z rozpoczęciem nauki w szkole, rozpoczęciem pracy zawodowej itp. Podczas układania kalendarza szczepień powinno się brać pod uwagę także rodzaj szczepionki pozostającej w dyspozycji, odporność jej na czynniki zewnętrzne, możliwość jej dostarczenia, uświadomienie ludności, organizację służby zdrowia.

Zależnie od zmiany czynników, od których uzależnia się w kalenda-

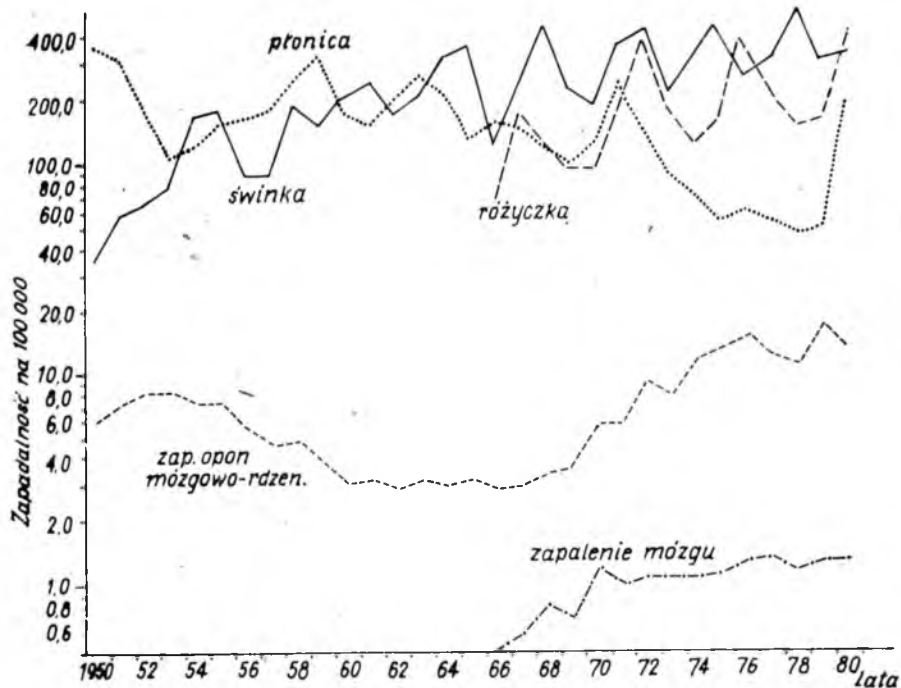


Ryc. 3. Wybrane choroby zakaźne w Polsce w latach 1950—1980. Zapadalność na 100 000 ludności.

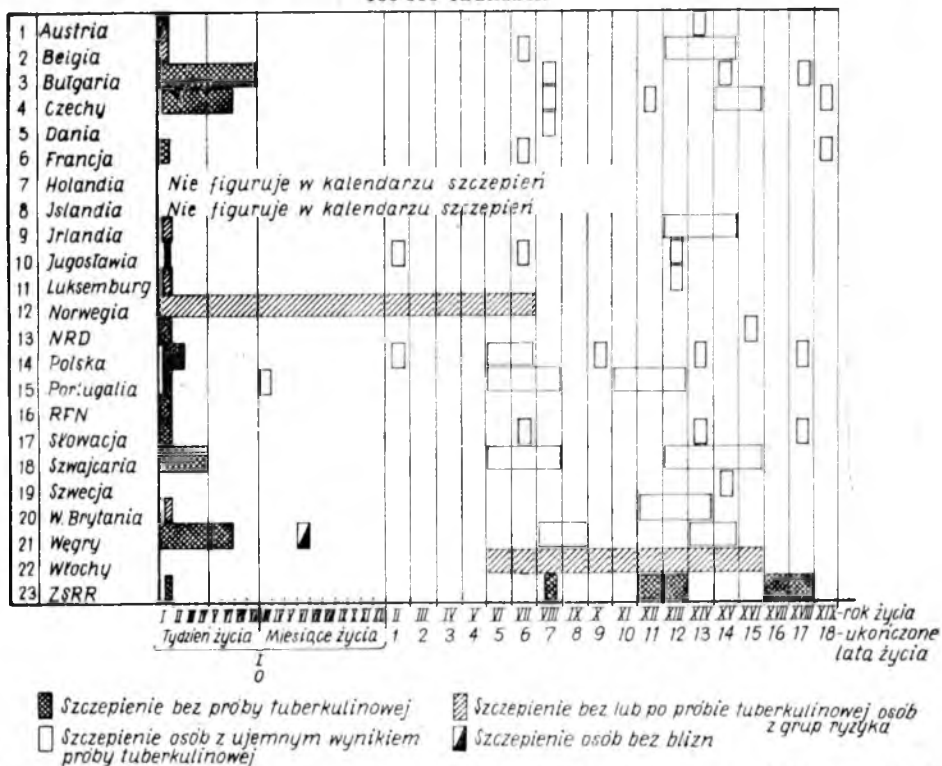
rzez wiek dzieci podlegających szczepieniu, kalendarz ulega okresowym zmianom. Dla przykładu na ryc. 1. przedstawiono zmiany w kalendarzu szczepień obowiązującym w Polsce jakie nastąpiły pomiędzy 1972 a 1980 rokiem. Kalendarz w tym czasie uległ sześciu zmianom.

W wyniku masowych szczepień wykonywanych w oparciu o kalendarz szczepień uzyskano trwałą poprawę sytuacji epidemiologicznej. Rycina 2 przedstawia zapadalność w Polsce w latach 1950—1980 na ostre choroby zakaźne, przeciwko którym szczepienia są uwzględnione w kalendarzu szczepień. Obserwowano intensywny spadek zapadalności na błonicę, *poliomyelitis*, krztusiec. Obserwuje się dotychczas mniej intensywny spadek zapadalności na odrę. Również spadek zapadalności na tężec, mimo szczepień prowadzonych od dwudziestu lat jest stosunkowo mało intensywny. Zachorowania na tężec dotyczą obecnie niemal wyłącznie osób dorosłych w starszym wieku. Nie notuje się zachorowań wśród dzieci i ludzi młodych, którzy są na ogół dobrze uodpornieni.

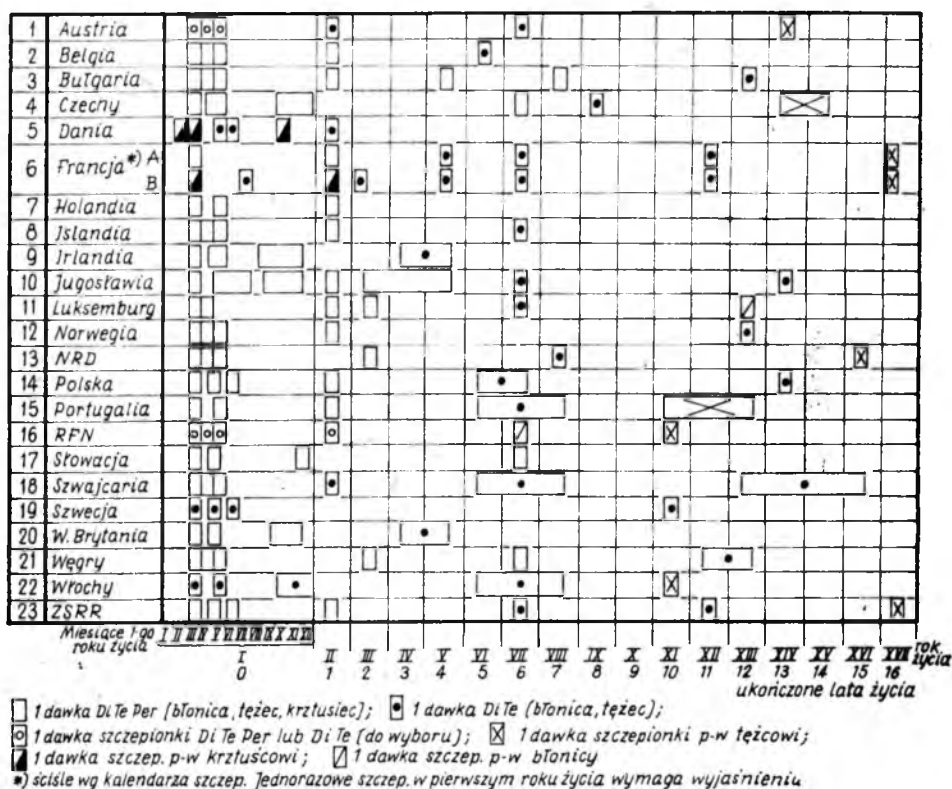
Zanotowano również spadek zapadalności na dur brzuszny i dury rzekome, mimo że szczepienia prowadzone tylko przeciw durowi brzuszemu w zapobieganiu i zwalczaniu tych chorób odgrywają rolę pomocniczą. Natomiast nie osiągnięto poprawy sytuacji innych chorób, których zwalczanie i zapobieganie polega głównie na unieszkodliwieniu źródła zakażenia i przecięciu dróg szerzenia się choroby (ryc. 3, 4).



Ryc. 4. Wybrane choroby zakaźne w Polsce w latach 1950—1980. Zapadalność na 100 000 ludności.



Ryc. 5. Szczepienie przeciw gruźlicy w kalendarzach szczepień z krajów europejskich. Wiek dzieci badanych testem tuberkulinowym i szczepionych BCG.



Rys. 6. Szczepienie przeciw błonicy, tężcowi i krztuscowi wg kalendarzy z krajów europejskich. Wiek dzieci szczepionych poszczególnymi dawkami szczepionek.

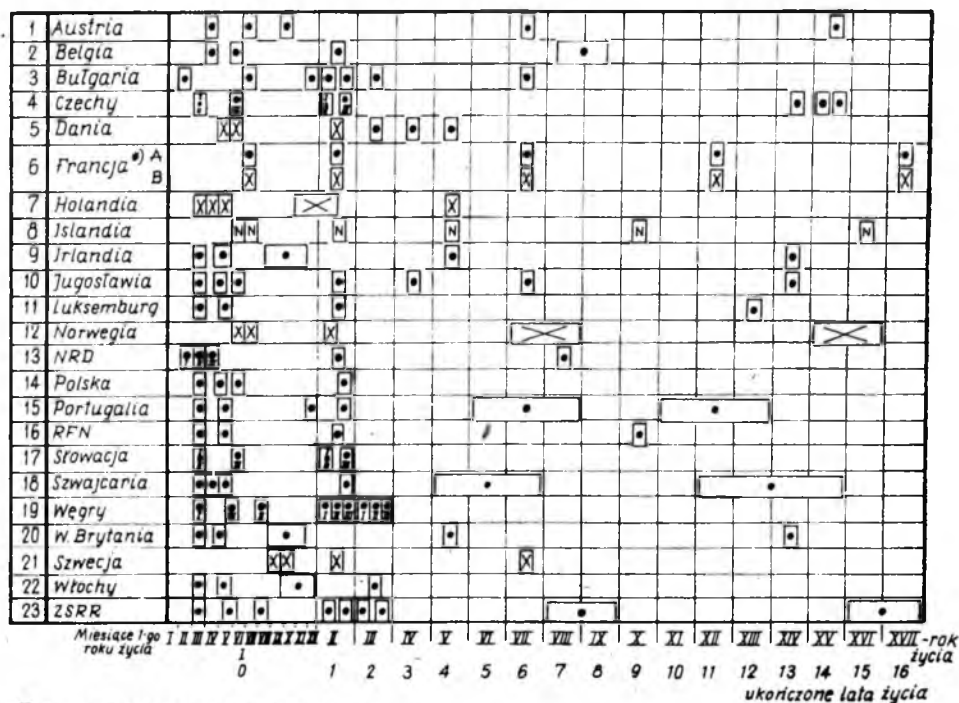
Omawiając rolę szczepień ochronnych w zapobieganiu i zwalczaniu chorób zakaźnych nie można pominąć sprawy likwidacji ospy prawdziwej na kuli ziemskiej. Głównie szczepienia prowadzone według specjalnie opracowanej strategii przyczyniły się do jej likwidacji.

Również wspomnieć należy o realizowanym obecnie w krajach rozwijających się rozszerzonym programie uodporniania Światowej Organizacji Zdrowia. Można mieć nadzieję, że szczepienia wpłyną w zasadniczy sposób na sytuację epidemiologiczną chorób zakaźnych w tych krajach.

Zależnie od istniejących warunków i sytuacji programy szczepień w poszczególnych krajach znacznie się różnią. Dokonano analizy kalendarzy szczepień z 23 krajów europejskich w 1980 roku.

W 10 krajach szczepienia były obowiązkowe; w 9 krajach dobrowolne, zalecane, podobnie jak zalecane były schematy szczepień; w 4 krajach część szczepień była obowiązkowa, część zalecana.

Zestawione dane odnośnie szczepień przeciw gruźlicy, błonicy, tężcowi, krztuscowi, poliomyelitis i odrze przedstawiono na rycinach 5—8.



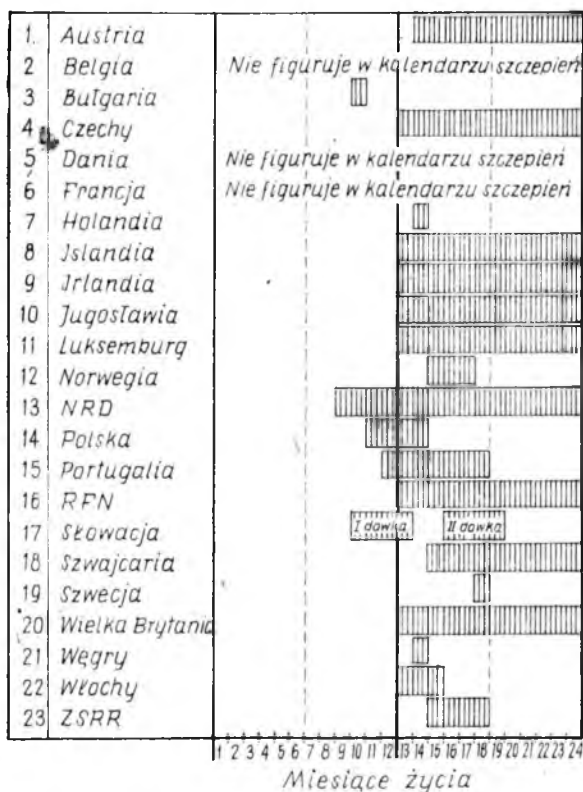
*) ściśle wg kalendarza szczepień. Jednorazowe szczepienie w pierwszym roku życia wymaga wyjaśnienia.

Ryc. 7. Szczepienie przeciw poliomyelitis wg kalendarzy z krajów europejskich. Wiek dzieci szczepionych poszczególnymi dawkami.

Ponadto należy zaznaczyć, że:

- szczepienie przeciw śwince uwzględnione jest w kalendarzu szczepień 5 krajów, a szczepienie przeciw różyczce w kalendarzu szczepień z 10 krajów.
- stosowane są następujące szczepionki skojarzone: przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (Di Te Per), przeciw błonicy i tężcowi (Di Te), przeciw błonicy, tężcowi i poliomyelitis (zabita — Salka), przeciw śwince i odrze, a w kalendarzu ze Szwajcarii jest wzmianka o szczepionce przeciw śwince, odrze i różyczce.
- stosowano następujące szczepienia jednoczasowo: szczepionką Di Te Per i szczepionką żywą przeciw poliomyelitis, szczepionką Di Te i żywą przeciw poliomyelitis: przeciw odrze i przeciw śwince.

Mimo różnic w kalendarzach szczepień z różnych krajów efektem ich była poprawa sytuacji epidemiologicznej chorób, przeciw którym szczepienia były prowadzone w oparciu o kalendarz szczepień, który w każdym kraju był zapewne dostosowany do lokalnych warunków i sytuacji.



Ryc. 8. Szczepienie przeciw odrze w krajach europejskich w 1980 r. Wiek dzieci podlegających szczepieniu.

В. Магдзик

ЗНАЧЕНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ И БОРЬБЕ С ИНФЕКЦИОННЫМИ БОЛЕЗНЯМИ

W. Magdzik

VACCINATIONS IN THE PREVENTION AND CONTROL OF INFECTIOUS DISEASES

Jan Kostrzewski

SZCZEPIENIA OCHRONNE W PROGRAMACH ŚWIATOWEJ ORGANIZACJI ZDROWIA

SZCZEPIENIA W ZWALCZANIU OSPY

Szczepienia krowianką przeciwospową zapoczątkowane przez Jennera w Anglii w 1796 r. okazało się jednym z największych odkryć w historii medycyny, które doprowadziło do zlikwidowania tej choroby na świecie. W roku 1801 Jenner powiedział: „Unicestwienie ospy, tej najstraszniejszej plagi ludzkości, będzie ostatecznym rezultatem szczepień”. Prawie 180 lat trzeba było czekać na spełnienie tej przepowiedni. Stało się to możliwe dzięki: strategii zwalczania ospy w świecie opracowanej i wprowadzonej w życie przez Światową Organizację Zdrowia (ŚOZ); u powszechnieniu i właściwemu wykorzystaniu szczepień; współdziałaniu wszystkich krajów naszego globu, w światowym programie wykorzenienia ospy; ofiarności i wytrwałości ludzi uczestniczących w tym programie, a wśród nich nie małej liczby polskich lekarzy; oraz dzięki sprawności organizacyjnej i skuteczności kierowania akcją.

W dniu 9 grudnia 1979 r. międzynarodowa komisja złożyła następującą deklarację: „My członkowie Światowej Komisji dla Potwierdzenia Wykorzenienia Ospy stwierdzamy, że ospa została wykorzeniona w świecie”. W maju 1980 r. Światowe Zgromadzenie Zdrowia przyjęło raport Światowej Komisji wraz z jej zaleceniami, wśród których stwierdzono, że należy natychmiast zaprzestać szczepień przeciw ospie, z wyjątkiem szczepienia badaczy narażonych na szczególne ryzyko, i należy zrezygnować z żądania międzynarodowego świadectwa szczepienia przeciw ospie w tych krajach, które nie zaprzestały jeszcze tej praktyki. Światowa Organizacja Zdrowia powinna utrzymywać zapasy liofilizowanej szczepionki przeciw ospie w ilości wystarczającej do zaszczepienia 200 milionów osób.

Według sprawozdania Ś. O. Z. z lutego 1980 r. na 154 państwa członkowskie w 87 krajach zaprzestano rutynowych szczepień przeciw ospie, w 17 krajach w dalszym ciągu prowadzono szczepienia, a z 50 krajów nie uzyskano informacji. Żaden kraj nie wymaga obecnie międzynarodowego świadectwa szczepienia przeciw ospie, z wyjątkiem Republiki Kampuczy i Czadu, których stanowisko w tej sprawie jest nie znane. W dwu miejscach składowania liofilizowanej szczepionki, w Genewie i w Nowym Delhi, zmagazynowano już 75 milionów dawek nominalnych i przewiduje się zmagazynowanie dodatkowych zapasów 105 mln dawek nominalnych, co łącznie powinno wystarczyć do zaszczepienia ponad

200 mln ludzi. Ponadto utrzymuje się nadal światowy system zwiadu epidemiologicznego dla wykrywania i rozpoznawania przypadków podejrzanych o ospę. W Zairze, Kongo, Sierra Leone i na Wybrzeżu Kości Słoniowej prowadzi się intensywne badania epidemiologiczne i epizotologiczne ospy małpiej, którym towarzyszą badania wirusologiczne szczepów ospy małpiej wyhodowanych od ludzi oraz białych wirusów wyhodowanych od zwierząt.

ROZSZERZONY PROGRAM SZCZEPIEŃ PRZECIW CHOROBYM WIEKU DZIECIĘCEGO

W krajach gospodarczo rozwiniętych, w których rozwój służby zdrowia umożliwił zorganizowanie systematycznych szczepień dzieci, przeciw chorobom zakaźnym, opanowano w ciągu ostatniego dwudziestolecia błonicę, tężec, *poliomyelitis* i gruźlicę dziecięcą, a w ostatnich latach znacznie zredukowano również liczbę zachorowań na krztusiec i odrę. Z dobrodziejstwa szczepień przeciw tym chorobom korzysta jednak bardzo niewiele dzieci w ubogich krajach, które dopiero przystępują do zorganizowania podstawowej opieki zdrowotnej.

Według szacunkowych obliczeń Ś. O. Z. dokonanych w 1976 r. w krajach trzeciego świata rodzi się 80 000 000 dzieci rocznie, z których niecałe 10³% zostaje zaszczepionych przeciw błonicy, krztuścowi, tężcowi lub *poliomyelitis*. Nieco wyższy odsetek dzieci otrzymuje szczepienie BCG, a mniej niż 5⁰% zostaje zaszczepionych przeciw odrze.

Około 5 000 000 dzieci umiera rocznie z powodu wymienionych sześciu chorób, a co najmniej drugie tyle ulega trwałemu kalectwu z powodu uszkodzenia mózgu, porażen, zahamowania rozwoju, głuchoty lub ślepoty. Brak jeszcze dokładnych danych o zachorowaniach i zgonach z powodu tych sześciu chorób. Szacuje się jednak, że błonica występuje obecnie coraz częściej w niektórych rozwijających się krajach i powoduje 10 do 20 razy większą umieralność niż w krajach rozwiniętych. Około 80⁰% dzieci choruje na krztusiec, a śmiertelność chorych na krztusiec dochodzi od 1 do 3⁰% i jest najwyższa w pierwszym i drugim roku życia. Roczną liczbę zgonów z powodu tężca w świecie szacuje się na 50 000; zapadalność różni się znacznie w różnych częściach świata. W krajach nierozwiniętych pod względem gospodarczym tężec jest jedną z głównych przyczyn zgonów niemowląt dochodząc do 100 zgonów na 1 000 urodzeń żywych. Zapadalność na gruźlicę jest co najmniej 10 razy wyższa w krajach rozwijających się niż w krajach rozwiniętych. Odra należy do najważniejszych przyczyn zgonów dzieci w krajach Afryki, Ameryki Łacińskiej i południowo-wschodniej Azji. W zachodniej Afryce około 500 000 dzieci umiera co roku z powodu odry, głównie dzieci w pierwszym i drugim roku życia. Również *poliomyelitis* jest nadal groźną chorobą w rozwijających się krajach. Od kilku do ponad 20 przypadków porażen typowych dla przebytego *poliomyelitis* na 1000 badanych wykryto wśród dzieci uczęszczających do szkół w krajach Afryki, Ameryki Łacińskiej, Azji i Zachodniego Pacyfiku.

Doświadczenia zdobyte w czasie zwalczania ospy były bodźcem do podjęcia nowego światowego programu zwalczania chorób wieku dziecięcego z pomocą szczepień przeciw błonicy, krztuścowi, tężcowi, *poliomyelitis*, odrze i gruźlicy dziecięcej. Do inicjatorów tego programu szczepień rozszerzonego na teren całego świata należeli polscy specjaliści, któ-

rzy brali czynny udział w opracowaniu planów działania i uczestniczą w realizacji tych planów.

W maju 1974 r. Światowe Zgromadzenie Zdrowia zdecydowało o podjęciu rozszerzonego programu szczepień, którego celem jest: — obniżenie zapadalności i umieralności z powodu błonicy, krztuśca, tężca, *poliomyelitis*, odry i gruźlicy przez objęcie szczepieniami wszystkich dzieci naszego globu do 1990 roku; szczepienia przeciw innym chorobom mogą być również włączone do programu szczepień jeżeli uzna się to za uzasadnione i możliwe;

— z pomocą Ś. O. Z. doprowadzić do samodzielności wszystkich krajów w prowadzeniu systematycznych szczepień dzieci w ramach podstawowej opieki zdrowotnej;

— zapewnić samodzielność poszczególnych regionów Ś. O. Z. w sprawach badania jakości i produkcji szczepionek.

Na lata 1978—1983 opracowano szczegółowy program działania w poszczególnych regionach i krajach. Do końca 1979 r. na 46 krajów regionu afrykańskiego 35 (76⁰/o) opracowało plany szczepień dzieci, z tego 30 (65⁰/o) wprowadziło te plany w życie; na 23 kraje regionu bliskiego wschodu 20 (87⁰/o) opracowało plany szczepień i wprowadziło je w życie; podobnie w regionie południowo-wschodniej Azji na 11 krajów 9 (82⁰/o) rozpoczęło realizację rozszerzonego programu szczepień. Również wiele krajów południowej i środkowej Ameryki i Zachodniego Pacyfiku rozpoczęło szczepienia.

Wprawdzie tempo rozwoju światowego programu szczepień można uznać za zadowalające, ale realizacja tego programu napotyka na wiele trudności zwłaszcza w krajach gorącego klimatu. Niedostateczny rozwój podstawowej opieki zdrowotnej, nie dość sprawna organizacja i mało skuteczne kierowanie akcją szczepień; słabo rozwinięta sieć dróg i system transportu wewnątrz kraju, brak elektryczności i odpowiedniego wyposażenia w chłodnie dla przechowywania i transportu szczepionki oraz wiele innych trudności napotykanym w pracy terenowej stwarza poważne przeszkody w akcji szczepień. W pierwszych latach realizacji programu główny nacisk kładzie się na szkolenie organizatorów i wykonawców szczepień, na wyposażenie w odpowiedni sprzęt chłodniczy, na zaopatrzenie w szczepionkę o sprawdzonej jakości, na zorganizowanie zwiadu epidemiologicznego dla oceny zapadalności i umieralności z powodu wymienionych chorób oraz nadzoru nad przebiegiem akcji szczepień.

Do rozszerzonego programu szczepień nie przystąpiły jeszcze rozwinięte kraje Europy, Ameryki płn. i Zachodniego Pacyfiku. Ale i w tych krajach wyłaniają się problemy wymagające współpracy międzynarodowej oraz udziału Ś. O. Z. Należy tu np: problem szczepień przeciw *poliomyelitis* i spór dotyczący stosowania żywej czy zabitej szczepionki, należy tu problem bezpieczeństwa szczepień przeciw krztuścowi i inne.

SZCZEPIENIE W INNYCH PROGRAMACH Ś. O. Z.

Światowa Organizacja Zdrowia podjęła również sprawę szczepień jako część specjalnego programu badań i zwalczania chorób tropikalnych oraz chorób biegunkowych.

Prace nad przygotowaniem szczepionki przeciw trądowi są zaawanso-

wane. Zgromadzono dużą ilość masy bakteryjnej uzyskanej z tkanek pancerników zakażonych w warunkach laboratoryjnych. W ciągu najbliższych pięciu lat przewiduje się przygotowanie szczepionki dla podjęcia pierwszych prób szczepienia ludzi.

Widoczny jest również postęp badań nad szczepionką przeciw malarii dzięki sztucznej hodowli pasożytów i postępom badań immunologicznych na zwierzętach.

W ramach programu zwalczania chorób biegunkowych prowadzone są badania nad różnego typu szczepionkami przeciw cholercie. Te badania dotyczą zarówno stosowanych dotychczas zabitych szczepionek zawierających całe bakterie jak i prób stosowania szczepionek zawierających lipopolisacharydy, szczepionek adsorbowanych na wodorotlenku glinu, szczepionek zawierających oczyszczony toxoid. Prowadzone są również prace nad uodpornieniem przeciw zakażeniom enterotoksynogenną postacią *E. coli*, które są częstą przyczyną dużych epidemii biegunek. Badania dotyczą zarówno szczepień parenteralnych jak i doustnych. Wstępne badania obejmują ponadto próby uodpornienia przeciw biegunkom wywoływanym przez wirusy. Są one jednak w stadium początkowym i wymagają zarówno opanowania techniki hodowli wirusów jak i opracowania modelu badań na zwierzętach.

Я. Костжевски

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА В ПРОГРАММАХ
ВСЕМИРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

J. Kostrzewski

WHO VACCINATION PROGRAMS

Danuta Naruszewicz-Lesiuk

EPIDEMIOLOGICZNA OCENA ODCZYNOWOŚCI I SKUTECZNOŚCI SZCZEPIEŃ I SZCZEPIONEK

Zakład Epidemiologii i Studium Sanitarno-Higieniczne
Państwowego Zakładu Higieny

Jedyną właściwą metodą pozwalającą na ostateczną ocenę odczynowości i skuteczności szczepień i szczepionek jest epidemiologiczne, terenowe badanie kontrolowane (field, trial). Nowa szczepionka tzn. szczepionka dotychczas niestosowana w świecie lub w danym kraju lub jej wariant np. zawierający nowy szczep, może być poddana ocenie w badaniu kontrolowanym dopiero po stwierdzeniu jej bezpieczeństwa i skuteczności w określonych przepisami badaniach laboratoryjnych i po przeprowadzeniu szczepień u ludzi na skalę laboratoryjną.

Podstawowym kryterium oceny skuteczności szczepionki względnie szczepień jest zmniejszenie zapadalności wśród osób szczepionych. Badania oparte o to kryterium oceny są trudne do zorganizowania, a ponadto są szczepionki, dla oceny których tego typu badań nie można przeprowadzić np. szczepionka przeciw wściekliznie. W takich sytuacjach jako kryterium oceny skuteczności szczepionek stosuje się odpowiedź immunologiczną szczepionych osób a niekiedy nawet szczepionych zwierząt.

M. in. dlatego jeżeli jest to tylko możliwe należy w badaniach kontrolowanych stosować równoległe obserwację zapadalności osób szczepionych i badania laboratoryjne odpowiedzi immunologicznej. Pozwala to na porównanie wyników oceny i dobór takiego testu laboratoryjnego, którego wyniki są w najwyższym stopniu skorelowane z wynikiem badania zapadalności, np. odczyn zahamowania hemaglutynacji u osób szczepionych przeciw odrze. Test taki może być wykorzystany jako podstawowe kryterium oceny w następnych badaniach kontrolowanych jak również powinien być stosowany w bieżącej kontroli skuteczności szczepień i szczepionek.

Zasadniczymi, charakterystycznymi cechami terenowego badania kontrolowanego są

- prowadzenie badania ściśle według uprzednio opracowanego planu
- uwzględnienie w badaniu grupy kontrolnej
- zapewnienie porównywalności grup badanej i kontrolnej
- zapewnienie obiektywności oceny wyników przez spełnienie zasady ślepej próby.

Plan badania kontrolowanego powinien zawierać kryteria oceny odczynowości i skuteczności szczepionek względnie szczepień,

konieczne definicje, zasady obserwacji klinicznej i epidemiologicznej osób szczepionych, zasady oceny laboratoryjnej m. in. jaki materiał będzie badany jakimi testami, zasady alokacji i sprawdzenia porównywalności grup, zasady opracowania statystycznego oraz podstawy organizacyjne.

Grupa kontrolna — grupę tę mogą stanowić osoby:

- 1) nieszczepione, którym podano placebo tzn. preparat biologicznie nieczynny w zapobieganiu danej chorobie lub nie podano żadnego preparatu, ale np symulowano szczepienie,
- lub 2) szczepione szczepionką standardową przeciw tej samej chorobie co szczepionka badana.

Porównywalność grup. Wiadomo, że badana populacja może podlegać działaniu różnych czynników, które mogą zaburzać przebieg eksperymentu np. hamować w sposób nieswoisty działanie stosowanej szczepionki. Działania takich czynników często nie można wyeliminować — wobec tego należy dążyć aby cała populacja badana podlegała w równym stopniu działaniu tych czynników; innymi słowy należy dążyć aby grupy badane i grupa kontrolna różniły się między sobą możliwie wyłącznie rodzajem podlegającego ocenie preparatu. W tym celu do poszczególnych grup badanych i do grupy kontrolnej przydziela się objęte eksperymentem osoby w sposób losowy. Przed przystąpieniem do oceny wyników badania sprawdza się czy grupy badane nie różnią się istotnie pod względem wybranych parametrów np wieku, płci, wzrostu, wagi, zapadalności na różne choroby zakaźne, wykształceniem, przebytymi szczepieniami itp.

Zarówno dobór populacji badanej, grupy kontrolnej i metody losowania są różne i zależą od rodzaju ocenianego preparatu i celu badania.

Zasada ślepej próby. W celu obiektywizacji oceny wyników m. in. wyeliminowania błędu obserwatora konieczne jest stosowanie tzw. ślepej próby. Jest to tego rodzaju postępowanie, które zapewnia, że osoba szczepiona nie wie jaki preparat otrzymała. Ponadto osoby prowadzące badanie nie wiedzą, które z obserwowanych osób należą do grupy szczepionej ocenianą szczepionką a które do grupy kontrolnej. Zakodowanie wyników badania należy utrzymać tak długo jak to jest merytorycznie uzasadnione.

Badanie kontrolowane jest badaniem trudnym, wymagającym zaangażowania znacznej grupy pracowników o wysokich kwalifikacjach zawodowych, znających kanony pracy naukowej. W czasie badania może powstać szereg trudnych do rozstrzygnięcia zagadnień o charakterze etycznym. Badanie to dostarcza jednak najbardziej wiarygodnych informacji.

Ocena rutynowo stosowanych szczepień i szczepionek powinna być prowadzona w sposób ciągły w ramach nadzoru czyli zwiadu epidemiologicznego (surveillance).

W ramach zwiadu epidemiologicznego ocena skuteczności prowadzona jest głównie na podstawie analizy zapadalności w grupach osób szczepionych rutynowo i porównania z zapadalnością wśród nieszczepionych lub zapadalnością w poprzednich okresach obserwacji. Brak jest tu wyodrębnionej a priori grupy kontrolnej. Zbieranie i opracowywanie danych powinno być jednak prowadzone w sposób ujednolicony, zgodny z uprzednio opracowanymi zasadami.

Д. Нарушевич - Лесюк

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА РЕАКТИВНОСТИ
И ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ И ВАКЦИН

D. Naruszewicz-Lesiuk

EPIDEMIOLOGICAL EVALUATION OF THE REACTIVITY
AND EFFICACY OF VACCINES AND VACCINATIONS

c.d. ze str. 364

- M. Rajchert-Trzpił, H. Wanyura, L. Kryst i inni:** Częstotliwość występowania bakteriami poekstrakcyjnej. (Nr 12, str. 1077)

DIAGNOSTYKA LABORATORYJNA, 1980, 16

- M. Jasiel, W. Zielińska:** Interpretacje diagnostyczne badań biochemicznych w chorobach wątroby. (Nr 3, str. 161)
- H. Linda, A. Wojnar:** Zastosowanie CAMP-testu z użyciem krążków bibułowych w identyfikacji paciorkowców grupy B. (Nr 3, str. 197)
- B. Pawlik:** Oznaczanie wrażliwości grzybów drożdżopodobnych na chemioterapeutyki krążkową metodą dyfuzyjną. (Nr 4, str. 273)
- J. Ziobro, J. Prokopowicz:** Lizozym bakterii. (Nr 5, str. 280)
- M. Nowicki, K. Szelzyński:** Przydatność testów cytoimmunologicznych w ocenie stanu odporności chorych z czynną gruźlicą płuc. (Nr 5, str. 294).

DZIENNIK URZĘDOWY MINISTERSTWA ZDROWIA I OPIEKI SPOŁECZNEJ
1980

- Poz. 8, str. 11 — Zarządzenie w sprawie opłat za badania w resortowych instytutach naukowo-badawczych i stacjach sanitarno epidemiologicznych.
- Poz. 10, str. 23 — Komunikat o preparatach chemicznych przeznaczonych do dezynsekcji i deratyzacji oraz do szerokiego stosowania dla celów nieprzemysłowych.

FARMACJA POLSKA, 1980, 36

- J. Pluta, H. Krutul, Z. Olszewski:** Zanieczyszczenie mikrobiologiczne surowców roślinnych i produkowanych z nich granulatów. (Nr 4, str. 205)
- B. Starościak, A. Ptak, W. T. Dobrzański:** Bakteriobójcza i grzybobójcza aktywność *in vitro* jodoforowego preparatu dezynfekcyjnego „Jodoseptan”. (Nr 6, str. 331)

GAZ, WODA I TECHNIKA SANITARNA, 1980, 55

- H. Klimowicz:** Znaczenie badań biologicznych dla oceny czystości wód. (Nr 9—10, str. 266)
- A. L. Kowal, T. Kowalski:** Dezynfekcja chlorem, ozonem i dwutlenkiem chloru wód i ścieków biologicznie czynnych. (Nr 11, str. 319)
- M. Stręk:** Nowe filtry do usuwania bakterii i drobnych zawiesin z wód. (Nr 12, str. 354)

GINEKOLOGIA POLSKA, 1980, 51

- E. Kapeć, R. Sikorski:** Zachowanie się wybranych parametrów odporności komórkowej i humoralnej u kobiet ze stanami zapalnymi przydatków macicy. (Nr 1, str. 25)
- J. Woytoń, J. Gerber:** Ocena metod rozpoznawczych drożdżycy pochwy oraz wyników jej leczenia pimafuliną. (Nr 1, str. 59)
- L. Gocyla, W. Rokicki:** Stan zdrowia noworodków urodzonych przez matki chore na wirusowe zapalenie wątroby w ostatnim trymestrze ciąży. (Nr 5, str. 433)
- Z. Kasperczyk, S. Kasperczyk-Glinkowska:** Faza septyczna wrodzonej toksoplazmozy potwierdzonej wyizolowaniem *Toxoplasma gondii* u noworodka. (Nr 6, str. 557)
- S. Kryński, E. Becla:** Wyniki badań flory bakteryjnej noworodków w oddziałach położniczych województwa gdańskiego i elbląskiego przeprowadzonych okresowo w ciągu jednego roku. I. Nosicielstwo gronkowców, pałeczek otoczkowych i pałeczek ropy błękitnej. (Nr 7, str. 619)
- S. Kryński, E. Becla:** Wyniki badań flory bakteryjnej noworodków w oddziałach położniczych województwa gdańskiego i elbląskiego przeprowadzanych okresowo w ciągu jednego roku. II. Wrażliwość gronkowców złocistych, pałeczek

c.d. str. 390

Zbigniew Rudkowski, Elżbieta Saraczyńska

SZCZEPIENIE JAKO PROFILAKTYCZNY ZABIEG LEKARSKI

Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego Instytutu Pediatrii Akademii Medycznej i Poradnia Rehabilitacji i Profilaktyki Chorób Zakaźnych Specj. ZOZ nad Matką i Dzieckiem we Wrocławiu

Kierownik Kliniki i Poradni: prof. dr med. Z. Rudkowski

Szczepienia są najbardziej skutecznym sposobem zapobiegania niektórym chorobom zakaźnym. Poza tym pozytywnym działaniem mogą mieć one także wpływ szkodliwy w postaci np. odczynów i powikłań w niektórych, co prawda rzadkich przypadkach. Przy masowych rozmiarach szczepień odczynny i powikłania są ważnym problemem i dlatego podejmuje się różne środki, które przyczyniają się do zmniejszenia indywidualnego ryzyka szczepienia.

Podejście wobec szczepienia, jako zabiegu lekarskiego, powinno uwzględniać stale zmieniające się w czasie różne czynniki, a zwłaszcza:

- 1) sytuację epidemiologiczną i realną możliwość zakażenia,
- 2) bezpieczeństwo stosowania szczepionki, skuteczność oraz jej ewentualne uboczne działanie,
- 3) stan zdrowia osoby szczepionej z uwzględnieniem istniejących, a nawet potencjalnych przeciwwskazań.

W wyniku bilansu tych czynników dokonanego indywidualnie wobec każdego pacjenta dochodzi do tzw. przez nas „wyboru pacjenta do szczepienia”.

Ocena stanu zdrowia osoby szczepionej obejmuje takie czynniki lekarskie jak:

- a) anamneza: rodzinna, środowiskowo-epidemiologiczna i osobnicza
- b) ocena: rozwoju psycho-motorycznego dziecka, stanu odżywienia, wpływu przebytych chorób etc.
- c) badanie ogólnolekarskie
- d) ewentualnie badania laboratoryjne, o ile istnieje potrzeba uzyskania dodatkowych danych potwierdzających lub wykluczających przeciwwskazania do szczepień.

W niektórych przypadkach można oprzeć się o dane z badań ogólnolekarskich zawartych w kartotece pacjenta.

Pragniemy podkreślić, że wybór pacjenta do szczepienia jest podstawową czynnością lekarską, którą może wykonać jedynie lekarz. Czynność ta wykonywana jest w leczeniu podstawowym. Obarczona jest ogromną odpowiedzialnością zawodową, etyczną, a nawet prawną. Niewłaściwe jest wykonywanie szczepień przez pielęgniarki bez dokonania

„wyboru pacjenta do szczepienia”. Również lekarz poradni w tym działaniu natrafia niekiedy na trudności w kwalifikacji do szczepienia. Dlatego następnym koniecznym krokiem organizacyjnym jest utworzenie terytorialnych poradni konsultacyjnych (przykliniczne, regionalne, wojewódzkie), gdzie można by uzyskać odpowiednią specjalistyczną poradę lub przeprowadzić badanie laboratoryjne w przypadkach wątpliwości w klasyfikacji do szczepień.

Z powodu odpowiednich przeciwwskazań dziecko może być zwolnione od szczepień okresowo lub w przypadkach uzasadnionych nawet na stałe. Lekarz też zobowiązany jest do zastosowania w niektórych przypadkach szczególnego sposobu szczepienia jak np. szczepienia pod osłoną przeciwciał, szczególną szczepionką, szczepienia stopniowanego, szczepienia pod osłoną antyhistaminową etc.

Z drugiej strony zwalnianie ze szczepień bez ustalonych ściśle przeciwwskazań może nie ochronić dziecka przed zachorowaniem i przyczynić się do pogorszenia sytuacji epidemiologicznej. Dlatego troska o zdrowie pacjenta, analiza zagrożenia ze strony czynników zakaźnych i rzetelny osąd, a także etyczna postawa lekarza mają znaczenie w „wyborze pacjenta do szczepienia”.

Poza wyborem pacjenta do szczepienia lekarz powinien ustalać indywidualny kalendarz szczepień dla dzieci, u których schemat szczepienia został zaburzony, rozpoznać odczyny i powikłania poszczepienne lub też wyłączyć tło poszczepienne innych wikłających chorób. Pozostałe czynności dotyczące szczepienia mogą być pozostawione pielęgniarce pracującej pod nadzorem lekarza.

Nasze stanowisko przytoczone powyżej opiera się na doświadczeniu z pracy w Poradni Rehabilitacji i Profilaktyki Chorób Zakaźnych Dzieci we Wrocławiu, która działa od roku 1970 i udziela rocznie średnio około 800 porad z zakresu szczepień.

Dla ustalenia indywidualnego kalendarza szczepień kierowano do Poradni dzieci z dużymi opóźnieniami szczepień w stosunku do obowiązującego kalendarza najczęściej na skutek choroby, innych przeciwwskazań lub wyjazdu. Ustalono również sposób kontynuowania szczepień u dzieci szczepionych uprzednio wg innych schematów szczepienia i czasem przy użyciu niestosowanych u nas szczepionek, np. podczas pobytu dziecka wraz z rodzicami za granicą.

Ustalenie przeciwwskazań do szczepień dotyczyło dzieci z nawracającym obturacyjnym zapaleniem oskrzeli, chorobami alergicznymi skóry, przewlekłym nosicielstwem pałeczek Salmonella, wadami serca, chorobami neurologicznymi, obarczonych anamnezą co do chorób występujących rodzinnie lub co do patologii okresu noworodkowego.

W zależności od indywidualnych okoliczności podejmowano decyzję zaszczepienia lub decyzję zwalnającą okresowo lub na stałe dziecko od szczepienia. Zwolnienie na stałe dotyczyły dawniej najczęściej szczepienia przeciw ospie, a obecnie są najczęstsze wobec szczepienia przeciw krztuścowi szczepionką Di-Per-Te. Zalecano szczepienie szczepionką Di-Te z wyłączeniem komponenty krztuścowej u dzieci po przebytych drgawkach, z podejrzeniem chorób neurologicznych, urodzonych z objawami patologii okresu noworodkowego lub cechami gorszego rozwoju psychomotorycznego lub fizycznego, a także dzieci powyżej wieku przewidzianego kalendarzem szczepień. Najrzadziej, w szczególnych, tylko sporadycznych przypadkach zwalniano ze szczepienia przeciw błonicy,

tężcowi lub przeciw polio. W niektórych przypadkach, np w wyniku anamnezy dotyczącej alergii przeprowadzano szczepienia pod osłoną środków przeciwhistaminowych oraz szczepienie metodą frakcjonowania dawek, ewentualnie szczepienie poprzedzone próbą śródskórną rozcieńczonym antygenem szczepionkowym. W niektórych przypadkach kontrolowano serologicznie odporność poszczepienną.

Odrębnym, ważnym zagadnieniem jest kwalifikacja do szczepień przeciw wścieklicznie. Ogromna liczba pokąsań dzieci przez zwierzęta sprawia, że jest to codzienny problem poradnictwa. Konieczna jest w tym zakresie stała współpraca ze służbą weterynaryjną, a ponadto występuje potrzeba ustalenia wskazań do podania surowicy p-wścieklicznie lub szczepionek specjalnych. Należy stwierdzić, że często występuje w praktyce tendencja do niepotrzebnego kwalifikowania do szczepień przeciw wścieklicznie.

Konsultacje z zakresu diagnostyki odczynów i powikłań poszczepiennych prowadzono w oparciu o ścisłą współpracę oraz ewentualną hospitalizację w klinice. W latach ubiegłych większość przypadków stanowiły powikłania lub odczyny po szczepieniu przeciw ospie. Obecnie występują one najczęściej po szczepieniu Di-Per-Te. Najbardziej podejrzaną o przyczynę tych następstw jest komponenta krztuścowa. W okresie ostatnich trzech lat przeprowadzono 26 konsultacji z powodu drgawek po tym szczepieniu.

Nie obserwowano w naszej poradni powikłań po szczepieniu przeciw odrze, poza sporadycznymi zachorowaniami na odrę mimo przebytego szczepienia. Nie notowano powikłań po szczepieniu przeciw błonicy i tężcowi oraz przeciw tężcowi, poza sporadycznymi lokalnymi odczynami alergicznymi. Ewentualne zachorowania tzw. towarzyszące szczepieniu przeciw *poliomyelitis* do naszej poradni nie trafiały, lecz były hospitalizowane.

Podanie danych odsetkowych powikłań poszczepiennych w stosunku do liczby przeprowadzonych szczepień nie jest możliwe, gdyż nie wszyscy pacjenci z powikłaniami kierowani są do poradni, jak również teren objęty działaniem poradni nie jest ściśle ograniczony.

Rozległość poruszanych zagadnień świadczy o potrzebie organizowania poradni profilaktyki chorób zakaźnych oraz wprowadzenia zgłaszalności odczynów i powikłań poszczepiennych. Należałoby ulepszyć diagnostykę w celu wykluczenia podejrzenia lub fałszywego rozpoznania powikłania poszczepiennego, tam gdzie podejrzenie jego oparte jest jedynie o następstwo czasowe szczepienia i zachorowania.

WNIOSKI

1. Szczepienie jest odpowiedzialnym zabiegiem lekarskim dokonywanym w oparciu o przeprowadzony przez lekarzy „wybór pacjenta do szczepienia” zgodnie z aktualną kliniczną wiedzą lekarską.

2. Wobec licznych problemów dotyczących ustalenia indywidualnych wskazań i przeciwwskazań do szczepień, oceny odczynów oraz powikłań poszczepiennych, jest celowe organizowanie terenowych poradni konsultacyjnych profilaktyki chorób zakaźnych.

3. Należy ulepszyć zgłaszalność i weryfikację odczynów oraz powikłań poszczepiennych.

3. Рудковски, Э. Сарачиньска

ПРИВИВКИ КАК ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ ВРАЧЕБНЫЙ ПРИЕМ

Z. Rudkowski, E. Saraczyńska

VACCINATION AS PROPHYLACTIC MEDICAL PROCEDURE

Jadwiga Zabicka

SZCZEPIENIE PRZECIW POLIOMYELITIS. KSZTAŁTOWANIE SIĘ ODPORNOŚCI W OPARCIU O WYNIKI PRZEGLĄDÓW SEROLOGICZNYCH

Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie

Poliomyelitis (porażenie dziecięce) jest wirusową chorobą zakaźną, w zapobieganiu której zastosowanie szczepień dało stosunkowo szybkie i trwałe wyniki. Do 1960 roku w Polsce rejestrowano od 2 000 do 6 000 zachorowań rocznie. Masowe szczepienia stosowane systematycznie w kraju doprowadziły do zredukowania liczby do sporadycznych, kilku zachorowań w roku.

Rezerwuarem i źródłem zakażenia trzech patogennych typów wirusa *poliomyelitis* jest wyłącznie człowiek zakażony bezobjawowo lub chory. Do zakażenia dochodzi drogą pokarmową. Wirus namnaża się w przewodzie pokarmowym, wydalany jest z kałem. Jest słabo wrażliwy na działanie środowiska zewnętrznego i w ściekach lub w wodzie może przetrwać wiele miesięcy. Rozsianie wirusa w środowisku nieuodpornionej populacji stwarza ryzyko zakażeń, a także 'wybuchu epidemii.

Aktualnie stosowane są dwa rodzaje szczepionek: inaktywowana szczepionka (Salka) oraz szczepionka zawierająca żywe atenuowane wirusy (Sabina). Szczepionka inaktywowana przygotowana jest z trzech typów wirusa polio unieczynnionych przy pomocy formaldehydu, podawana jest podskórnie. Szczepionka żywa jest przygotowana z trzech typów wirusa — atenuowanych, tj. o osłabionej wirulencji podawana doustnie. Szczepionki mogą być stosowane jako monowalentne, tj. zawierające po jednym typie wirusa, bądź poliwalentne zawierające trzy lub dwa typy. Odporność po szczepieniu zwłaszcza szczepionką żywą jest na ogół długotrwała.

U osób szczepionych wirus atenuowany jest wydalany przez pewien czas z kałem i w związku z tym istnieje znaczny jego rozsiew w środowisku osób szczepionych. Wirus szczepionkowy po pasażu w przewodzie pokarmowym może zmienić stopień swej atenuacji i nabyć cech chorobotwórczych. Zmieniony w ten sposób szczep wirusa może stać się przyczyną zakażenia dla osób nieuodpornionych, szczególnie dla nieuodpornionych dzieci w otoczeniu szczepionych. Z wieloletniej obserwacji wynika, że zachorowania na porażenną postać *poliomyelitis* etiologicznie związane z wirusem szczepionkowym zdarzają się, chociaż rzadko. Częstość ich występowania ocenia się na jeden przypadek na kilka milionów podanych dawek. Sugeruje się, że wrażliwość na wirus szczepion-

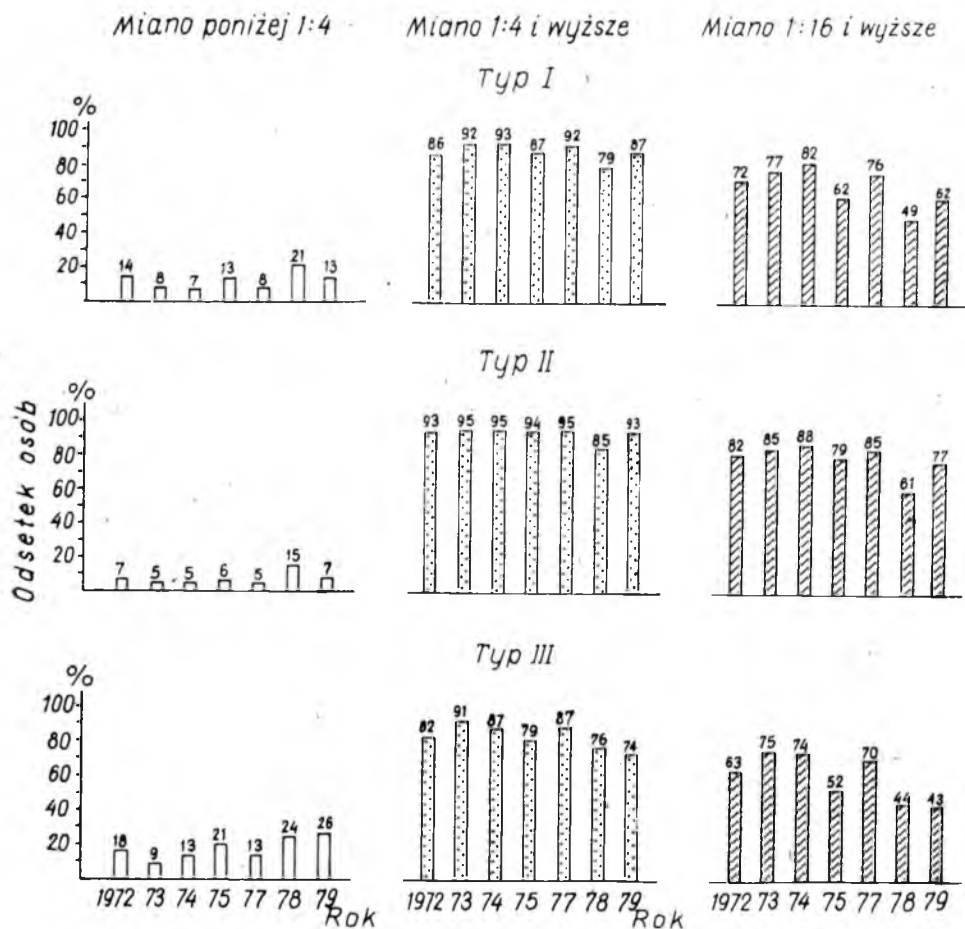
kowy może być związana z zaburzeniami immunologicznymi. Praktycznie ryzyko powikłań po szczepieniu żywą szczepionką u dzieci zdrowych jest bardzo małe. Zarówno szczepionka jak i wydalone wirusy stanowią znikome zagrożenie dla osób szczepionych oraz wrażliwych kontaktów.

Po szczepieniu wirus szczepionkowy staje się bodźcem do produkcji przeciwciał. W odporności poszczepiennej odgrywają rolę dwa rodzaje przeciwciał:

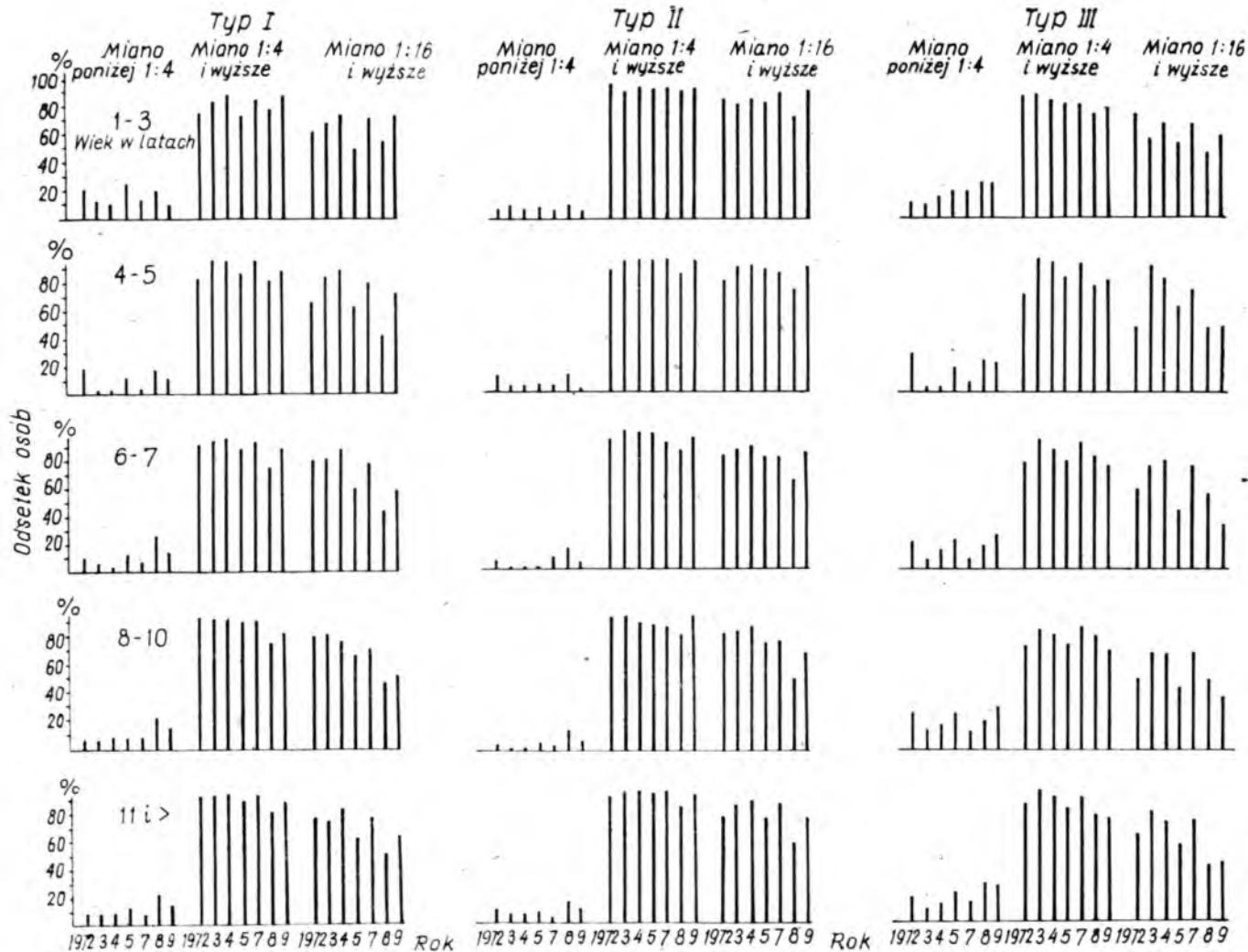
a) przeciwciała wytwarzane w grudkach chłonnych błony śluzowej przewodu pokarmowego tzw. wydzielnicze (IgA). Znajdują się w wydzielinie jelita i stanowią miejscową barierę uniemożliwiającą namnażanie wirusa w jelicie.

b) przeciwciała krążące we krwi (IgG) stanowią drugą barierę, która zabezpiecza przed namnażaniem wirusa we krwi i przenikaniem jego do układu nerwowego.

Wymienia się stosunkowo niewiele przeciwwskazań do szczepień — ostra choroba gorączkowa i biegunka. Przeciwwskazania do szcze-



Ryc. 1. Wyniki przeglądów serologicznych w kierunku poliomyelitis w wybranych województwach w latach 1972—1979.



Ryc. 2. Wyniki przeglądu serologicznego w kierunku poliomyelitis w wybranych województwach w latach 1972—1979 — podział wg wieku.

pień należy ograniczać do minimum zwłaszcza u dzieci przebywających w środowiskach zamkniętych (żłobek, dom dziecka) oraz w środowisku rodzinnym przy równoczesnym szczepieniu rodzeństwa. Pozostawienie dziecka nieszczepionego wśród szczepionych stwarza ryzyko zakażenia wirusem szczepionkowym.

W Polsce obecnie stosowana jest szczepionka radziecka, poliwalentna, doustna zawierająca trzy typy atenuowanego wirusa *poliomyelitis* (Sabina).

Zgodnie z obowiązującym kalendarzem doustne szczepienie przeciw *poliomyelitis* rozpoczyna się u niemowląt od 3 miesiąca życia. Szczepionka podawana jest jednocześnie ze szczepieniem DiTePer. Szczepienie podstawowe obejmuje trzy dawki szczepionki podawane w odstępach sześciotygodniowych (szczepienie pierwotne) oraz jedną dawkę podaną między 18—24 miesiącem życia (dawka uzupełniająca). Od 1981 r. podaje się dawkę przypominającą poliwalentnej szczepionki doustnej zawierającej trzy typy wirusa polio podczas pierwszych czterech miesięcy nauki w pierwszej klasie szkoły podstawowej. Wprowadzenie tej dawki było uzasadnione wynikiem przeglądów serologicznych, wykonanych w latach 1972—1979. Próby krwi pobierano od ludzi zdrowych, wytypowanych metodą losową. Każdego roku badano od 950 do 1500 surowic. Co trzy lata pobierano surowice w tych samych województwach. Badania serologiczne wykonano w pracowniach wirusologicznych WSSE wg. metodyki opracowanej przez Zakład Wirusologii PZH. Analizie poddano wyniki badań surowic w których nie stwierdzono przeciwciał, stwierdzono przeciwciała o mianie 1 : 4 i wyższym, oraz o mianie 1 : 16 i wyższym. Jak wynika z ryciny 1, odsetki osób z przeciwciałami o mianie 1 : 16 i wyższym szczególnie dla wirusa polio typu 3 a także dla typu 1 były stosunkowo niskie i w ciągu ostatnich czterech lat uległy obniżeniu; równocześnie narastał odsetek osób bez przeciwciał. Najbardziej korzystną sytuację stwierdzono dla 2 typu wirusa polio. W 1979 r. odsetek osób bez przeciwciał wynosił 26,3% dla typu 3, 13,0% dla typu 1, 6,9% dla typu 2. Rycina 2 przedstawia odsetki osób z przeciwciałami i bez nich wg. grup wieku. Jak z niej wynika pomiędzy osobami z grup wieku 4—5 lat a 6—7 lat i 8—10 lat następuje zasadniczy spadek odsetka osób z przeciwciałami oraz odpowiednio wzrost odsetka osób bez przeciwciał. W 1979 r. odsetek osób bez przeciwciał wynosił:

	4—5 lat	8—10 lat
dla typu 3—	20,6%	29,5%
dla typu 1—	10,6%	16,0%
dla typu 2—	1,4%	5,5%

Dane te były przyczyną wystąpienia z wnioskiem do Głównego Inspektora Sanit. o wprowadzenie dawki przypominającej szczepionki przeciw *poliomyelitis*, o której wspomniano powyżej.

Я. Жабицка

ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПОЛИОМИЕЛИТА. ФОРМИРОВАНИЕ
УСТОЙЧИВОСТИ ИСХОДЯ ИЗ СЕРОЛОГИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

J. Żabicka

POLIOMYELITIS VACCINATION. THE DYNAMICS OF IMMUNITY AS
EVALUATED BY SEROLOGICAL SURVEILLANCE

c.d. ze str. 380

otoczkowych i pałeczek ropy błękitnej na antybiotyki i biseptol. (Nr 8, str. 699)

J. Kuczyńska-Sicińska: Zakażenie narządu moczowego u kobiet z uwzględnieniem ciąży. (Nr 10, str. 877)

S. Kryński, E. Becla: Wyniki badań flory bakteryjnej noworodków w oddziałach położniczych województwa gdańskiego i elbląskiego przeprowadzanych okresowo w ciągu jednego roku. III. Typy bakteriofagowe gronkowców złościstych. (Nr 10, str. 905)

HERBA POLONICA, 1980, 26

J. Zbierska, Z. Kowalewski: Właściwości przeciwnowotworowe i antybiotyczne N-tlenku chelidoniny. (Nr 1, str. 61)

IMMUNOLOGIA POLSKA, 1980, 5

J. Czurko, K. Wołko, S. Mackiewicz: Aktywność supresyjna limfocytów u chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B. (Nr 2, str. 99)

A. Jankowski: Immunoglobuliny ze szczególnym uwzględnieniem klasy D oraz komórki B i T w niektórych chorobach zakaźnych dzieci. II. Wirusowe zapalenie wątroby typu nie-B. (Nr 2, str. 105)

A. Jankowski, S. Szymaniec: Immunoglobuliny w surowicy krwi ze szczególnym uwzględnieniem klasy D oraz limfocyty B i T u dzieci w przebiegu niektórych chorób zakaźnych. (Nr 2, str. 115)

M. Krzymański, Z. Niemir, E. Wojt i inni: Określenie czasu wystąpienia pierwotnej immunizacji antygenem paciorkowcowym u dzieci. (Nr 2, str. 169)

J. H. Goch, B. Rzetelski: Limfocyty T krwi obwodowej w przewlekłym wirusowym zapaleniu mięśnia sercowego. (Nr 2, str. 177)

KLINIKA OCZNA, 1980, 82

E. Leszkiewicz: Wartość optymalnych warunków krioterapii owrzodzeń wirusowych rogówki. (Zesz. 1, str. 17)

Z. Szymankiewiczowa, M. Hycnar-Terlecka: Zastosowanie soczewki kontaktowej miękkiej w zakażeniu rogówki pałeczką ropy błękitnej. (Zesz. 9, str. 467)

A. Filipowicz-Banachowa, D. Potępa: Grzybica dróg łzowych. II. Grzybica worka łzowego. (Zesz. 11, str. 585)

I. Matuszczyk, H. Dołbniak: Przypadek grzybicy kanalika łzowego dolnego. (Zesz. 11, str. 587)

LEKARZ WOJSKOWY, 1980, 56

J. Łańcucki: Zachorowalność i profilaktyka świerzb u wojsku. (Nr 1—2, str. 13)

J. Tomaszewski: Badania antygeny parenchymowego *hepatitis B* (HBsAg) u wojskowych krwiodawców. (Nr 3—4, str. 142)

A. Szudziński: Przypadek śmiertelnego wstrząsu septycznego w przebiegu ropnego zapalenia opon mózgowych. (Nr 3—4, str. 169)

W. Lisowski: Profesor doktor *Jan Mikulicz-Rodecki* (1850—1905) — twórca nowoczesnych metod w chirurgii, aseptyce i antyseptyce. (Nr 5—6, str. 294)

R. Zablotniak: Sanitarно-Epidemiologiczne Laboratorium Frontu Nr 9. (Nr 5—6, str. 299)

J. Bończak: Tularemia wśród żołnierzy. (Nr 7—8, str. 311)

Z. Wierzbicki, T. Plusa, M. Krzysztoń, S. Zabielski: Przypadek przywrycy pęcherzowej u żołnierza DSZ ONZ na Bliskim Wschodzie. (Nr 7—8, str. 397)

J. Kwasucki: Leczenie i rokowanie w ropnym zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych u żołnierzy służby zasadniczej. (Nr 9—10, str. 446)

L. Bienias, F. Cichy: Ocena wyników leczenia rzeżączki na podstawie materiału Przychodni i Kliniki Dermatologicznej WAM. (Nr 9—10, str. 462)

Z. Onisk, B. Tkacz, S. Ciepłucha: Kliniczno-epidemiologiczna analiza zachorowań na ospę wietrzną i półpasiec u żołnierzy. (Nr 11—12, str. 531)

Danuta Seroka

SZCZEPIONKI PRZECIW WŚCIEKLIŹNIE, WSKAZANIA DO SZCZEPIEŃ I NAJCZĘŚCIEJ SPOTYKANE BŁĘDY W PODEJMOWANIU SZCZEPIEŃ (DANE ZA LATA 1970—1979)

Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie

CHARAKTERYSTYKA STOSOWANYCH PREPARATÓW PRZECIW WŚCIEKLIŹNIE I SCHEMATY ICH DAWKOWANIA

W Polsce od 1926 roku stosowana jest szczepionka typu Semple'a. Dla osób źle reagujących lub mających przeciwwskazania dla podania szczepionki typu mózgowego, importowana jest szczepionka kaczka, przygotowana z zawiesiny embriona kaczego. Od roku 1974 importuje się z Instytutu Pasteura w Paryżu rezerwowo ilości szczepionki przygotowanej na mózgach osesków mysich.

Szczepionkę typu Semple'a oraz kaczka stosuje się według schematu 14-tu codziennych iniekcji oraz dwóch dawek przypominających w odstępie dziesięciodniowym; szczepionka francuska stosowana jest codziennie przez 7 dni, a następnie 4—5 dawki przypominające podawane śródskórnym. W przypadkach groźniejszych ekspozycji podawana jest końska surowica odpornościowa przeciw wściekliznie importowana z Instytutu Pasteura w Paryżu, stosowana wg schematu 40 J. M./kg wagi ciała.

CZYNNIKI WARUNKUJĄCE WSKAZANIA DO SZCZEPIEŃ LUDZI PRZECIW WŚCIEKLIŹNIE W POLSCE

Decyzja w sprawie szczepień przeciw wściekliznie ludzi zależy od następujących czynników:

- zwierzęcego źródła zakażenia,
- organizacji i poziomu diagnostyki przyżyciowej i pośmiertnej u zwierząt w kierunku wścieklizny,
- kompetencji osób prowadzących szczepienie ludzi.

W latach 1970—1979 zaszczepiono w Polsce przeciwko wściekliznie — 30.043 osoby. Źródłem zakażenia wścieklizną w Polsce jest przede wszystkim lis rudy (64% zachorowań wśród zwierząt); lis nie stanowi jednak głównej przyczyny szczepienia ludzi (21% ogółu szczepionych). Szczepienia ludzi w 40% są zalecane na skutek kontaktu ze zwierzętami domowymi, podejrzany o zakażenie. Praktycznie każdy przypadek pokąsania człowieka przez zwierzę domowe jest rozpatrywany pod kątem wykluczenia możliwości zakażenia wścieklizną. W obecnej sytuacji epi-

zootologicznej nie można mieć pewności, że zwierzę które pokąsało człowieka, nie miało kontaktu z chorym zwierzęciem dzikim. Niemożność wykluczenia wścieklizny u zwierzęcia staje się automatycznie wskazaniem do szczepienia człowieka. Związany z warunkami bytowania człowieka pies lub kot w tej sytuacji przyczynia się częściej do szczepień niż odległy od środowiska udomowiony lis czy borsuk.

OCENA SKUTECZNOŚCI SZCZEPIONEK STOSOWANYCH PO EKSPOZYCJI

Mechanizmy ochronnego działania szczepionki przeciw wściekliznie nie są ostatecznie wyjaśnione, z tego więc względu podstawowe świadectwo skutecznego działania szczepionki, stanowią wyniki szczepienia osób, głęboko lub rozlegle poranionych przez zwierzęta chore.

W każdym przypadku szczepienia człowieka narażonego na zakażenie przez zwierzę wściekle, brane są pod uwagę następujące dane:

- charakter ekspozycji, rozległość i głębokość rany, warunkujące okres wylegania choroby,
- czas, który upłynął pomiędzy pokąsaniem a rozpoczęciem szczepień,
- przestrzeganie schematu dawkowania szczepionki.

Szczepienie nieskuteczne, w przypadku późno lub niewłaściwie podanej szczepionki nie obciąża winą preparatu. W grupie 14 037 osób narażonych na zakażenie przez zwierzęta z potwierdzoną wścieklizną, 1 903 osoby były pokąsane, w tym 436 osób — pokąsanych niebezpiecznie. Najwięcej ciężkich obrażeń zadają psy i koty, zarówno chore jak i podejrzone. Podanie szczepionki powyżej 14 dni po ekspozycji 2 924 osobom, narażonym na zakażenie przez zwierzęta chore, nie zaważyło na wynikach skuteczności szczepienia, prawdopodobnie ze względu na przewagę w tej grupie raczej błahych ekspozycji, nie grożących szybkim okresem wylegania choroby.

OCENA BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANYCH SZCZEPIONEK

W latach 1970—79 szczepionkę typu Semple'a podano 26 399 osobom. Odczyn miejscowy wystąpił u 11% szczepionych, ogólny — 5%, uogólniona reakcja alergiczna — 0,3%, zapaść i szok — 0,12%. W 26 przypadkach wystąpił odczyn ze strony o.u.n. — 0,1%. Wśród 2 150 szczepionych szczepionką francuską było 1 powikłanie neurologiczne (0,04), jak również 1 powikłanie tego typu wśród 480 szczepionych szczepionką kaczą — 0,2%.

ZASADY USTALANIA WSKAZAŃ DO SZCZEPIENIA CZŁOWIEKA PRZECIW WŚCIEKLIŹNIE

Szczegółowe postępowanie związane z zapobieganiem wściekliznie u ludzi określa instrukcja Ministrów Zdrowia i Opieki Społecznej oraz Rolnictwa, opublikowana w Dz. Urz. Min. Zdr. O. S. nr 22, pozycja 94, z dnia 15 grudnia 1967 r. Za podejrzone o zakażenie wścieklizną uważa się osoby, które mogły ulec zakażeniu w wyniku:

- pokąsania przez zwierzę wściekle,
- zanieczyszczenia błon śluzowych bądź uszkodzonej skóry śliną lub substancją mózgową zwierzęcia wściekłego,
- pokąsania przez zwierzę podejrzane o wściekliznę, u którego nie wykluczono wścieklizny przeżyciowo lub pośmiertnie.

Zachorowanie na wściekliznę zależy od miejsca ekspozycji w aspekcie jego unerwienia i bliskości ośrodkowego układu nerwowego oraz ilości wirusa, który wniknął wraz ze śliną zakażonego zwierzęcia.

Na niewłaściwe ustalanie wskazań do szczepień ludzi przeciw wścieklźnie mają wpływ dwa czynniki:

- brak współdziałania lekarza med. z lekarzem wet. w zakresie potwierdzenia lub wykluczenia potrzeby szczepienia;
- niewłaściwa interpretacja pojęcia oślinienia przez zwierzę chore.

W latach 1970—1979, wśród 30 043 szczepionych osób przeciw wścieklźnie, 11% zaszczepiono w sytuacjach nieusprawiedliwionych znajomością patogenezы i dynamiki tego zakażenia (kontakty pośrednie, picie mleka, dotykание skóry martwego już zwierzęcia).

Praktyczna możliwość zakażenia poprzez oślinienie skóry (mikrourazy!) i błon śluzowych powinna być brana pod uwagę tylko w sytuacji intensywnych zabiegów nieosłoniętą ręką w jamie ustnej chorego zwierzęcia, takich jak zabiegi lekarskie, obciążanie tuszy ze skóry, sekcji mózgu i rdzenia, bądź wytworzenia się aerosolu przy prysnięciu śliną w twarz lub homogenizacji zakażonego materiału.

Na zakażenie tą drogą mogą być również narażeni właściciele, z którymi chore zwierzę przebywało i było pielęgnowane przez cały okres wylegania choroby i wydzielania wirusa ze śliną.

PODSUMOWANIE

Szczepionki przeciw wścieklźnie stosowane w kraju, powodują pojawienie się w związku czasowym ze szczepieniem odczynów poszczepiennych miejscowych, ogólnych i neurologicznych. Po szczepionce typu Semple'a odczyny neurologiczne pojawiają się średnio u 1 osoby na 1 000 szczepionych. Tradycyjne podejście ludzi do szczepień przeciw wścieklźnie w Polsce wynika z następujących przyczyn:

1. Pełnego rozeznania w zakresie oceny skuteczności stosowanej przez 54 lata szczepionki typu Semple'a i schematu jej dawkowania.
2. Nielicznej jeszcze dokumentacji w zakresie epidemiologicznej oceny skuteczności nowego typu szczepionek, podanych po ekspozycji, według skróconych schematów szczepienia.
3. Braku powtarzalnych laboratoryjnych dowodów skuteczności szczepień po ekspozycji.

W organizacji i wykonawstwie prowadzonych szczepień stwierdza się następujące najistotniejsze uchybienia:

1. Zbyt pochopne naznaczanie wskazań do szczepień.
2. Podejmowanie i kontynuowanie szczepień ludzi pokąsanych przez zwierzęta zdrowe, obserwowane przez lekarza weterynarii, bez uwzględnienia wyników przyżyciowej obserwacji zwierzęcia.

Д. Серока

АНТИРАВИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ, ПОКАЗАНИЯ И НАИБОЛЕЕ ЧАСТО
ВСТРЕЧАЕМЫЕ ОШИБКИ ВАКЦИНАЦИИ (ДААННЫЕ ЗА 1970—1979 ГОДЫ)

D. Seroka

RABIES VACCINES; INDICATIONS FOR VACCINATION AND MOST COMMON
ERRORS (DATA FOR 1970—1979)

Romuald Semkow

SZCZEPIENIA PRZECIW GRYPIE

Zakład Wirusologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie

Na początku tzw. ery Hong Kong (lata 1968—69) wydawało się, że zwalczanie grypy poprzez szczepienia będzie wkrótce możliwe. Wiązało się to z systemem szybkiej informacji poprzez Światową Organizację Zdrowia oraz mrozliwością posiadania nowych wariantów wirusa przed dotarciem fali epidemicznej do danego kraju. Sądzono wówczas, że będzie możliwe przeprowadzenie szczepień wirusem, który dopiero nadejdzie, a więc że zostanie ominięta główna trudność wynikająca ze zmienności wirusa.

Nadzieje te jednak nie spełniły się. Okazało się bowiem, że nawet szczepienie na dużą skalę szczepionką odpowiadającą wirusowi epidemicznemu nie hamuje rozwoju epidemii, mimo iż w pojedynczych przypadkach lub w małych grupach ludzi stwierdza się pewien stopień działania ochronnego.

Obecnie szczepionki grypowe nie są produkowane i stosowane na skalę masową. W szeregu krajów wytwarza się w niezbyt wielkich ilościach różne odmiany szczepionek, których stosowanie ogranicza się do grup wysokiego ryzyka. Szczepionki te następujące:

1. Szczepionka konwencjonalna inaktywowana, zawierająca częściowo oczyszczone całe cząstki wirusa. Są to preparaty mono- lub poliwalentne, najczęściej adsorbowane na wodorotlenku glinu, inaktywowane formaliną.

2. W niektórych krajach wytwarza się szczepionki inaktywowane wysoko oczyszczone, nie zawierające obcego białka poza wirusowym. Wirus oczyszcza się chromatograficznie lub przez ultrawirowanie. W porównaniu z poprzednią, szczepionki te nie dają reakcji ubocznych i dzięki koncentracji są silniejszym bodźcem antygenowym, ale koszt produkcji jest wyższy.

3. Szczepionki zawierające cząstki wirusowe rozbite detergentami i działaniem ultradźwięków. Ich zaletą jest odsłonięcie wskutek rozbicia struktury wirionu większej liczby determinant antygenowych, a zatem szerszy zakres swoistości antygenowej. Natomiast zawierają one szereg uwolnionych białek balastowych, które nie mają znaczenia w wywoływaniu odpowiedzi immunologicznej, a ponadto produkcja ich jest kosztowna i wymaga użycia skomplikowanej aparatury.

4. Szczepionki podjednostkowe są produkowane tylko w nielicznych krajach i na bardzo małą skalę, ze względu na bardzo wysoki koszt produkcji i niską wydajność. Są to szczepionki zawierające oczyszczone podjednostki strukturalne wirusa — hemaglutyninę i neuraminidazę — które według obecnych poglądów są głównymi składnikami wirionu aktywnymi antygenowo. Szczepionki te jak dotąd wydają się najlepsze — dają stosunkowo najlepszą odpowiedź immunologiczną i są całkowicie pozbawione działania ubocznego.

5. Szczepionki zawierające żywy wirus były jak dotychczas stosowane tylko eksperymentalnie. Brak bowiem jednolitych i wystarczających kryteriów atenuacji wirusa i metod jego kontroli w populacji szczepionej, nie mówiąc o innych problemach jak np. eliminacja czynnika leukozy kurzej z materiału szczepionkowego. Niemniej jednak, obserwuje się ostatnio wzrost liczby prac poświęconych żywym preparatom szczepionkowym, przy użyciu opracowanych ostatnio metod otrzymywania rekombinantów i mutantów temperaturowych wirusa.

W Polsce produkowana jest szczepionka typu pierwszego, tj. konwencjonalna inaktywowana, zawierająca szczepy wirusa aktualizowane co roku na dany sezon epidemiczny. Zakres produkcji wynosi 150—200 tysięcy dawek rocznie. Szczepionka jest przeznaczona przede wszystkim dla grup wysokiego ryzyka, chociaż pewna jej ilość jest także dostępna w sprzedaży w opakowaniach po jednej dawce. Przyjęty u nas schemat szczepienia obejmuje dwie dawki podskórnie w odstępie 2—3 tygodnie przy pierwszym szczepieniu i jedną dawkę przy rewakynacji. W tym miejscu warto może wspomnieć, że z całkowitej produkcji zużywana jest co roku tylko pewna część szczepionki, stosunkowo niewielka. Liczba szczepionych osób rocznie waha się od kilku do dwudziestu kilku tysięcy.

Mimo niezadawalającej obecnie sytuacji w zakresie szczepień przeciw grypie, perspektywy na przyszłość — nawet niezbyt odległa — wydają się obiecujące. Badania lat ostatnich przyniosły szereg danych które z jednej strony częściowo wyjaśniają dotychczasową niską skuteczność szczepień, a z drugiej stwarzają podstawy dla zwalczania grypy opartej na rzetelnych podstawach naukowych. Dane te dotyczą problemów takich jak mechanizm subtelných zmian antygenowych określonych jako „antigenic drift”, związku wirusów człowieka i zwierząt i krążenia wirusa w przyrodzie, udziału czynników immunologicznych w patogenezie grypy, mechanizmów odporności decydujących o rzeczywistej protekcji, elementów struktury wirusa odpowiedzialnych za odpowiedź immunologiczną. Zwłaszcza dwa ostatnie zagadnienia wydają się szczególnie ważne dla skutecznych szczepień przeciw grypie.

Ustalono dość dokładnie strukturę genetyczną i białkową wirionu. Można sądzić że 8 genów i tyleż białek strukturalnych wirusa nie może występować w nieskończonej liczbie kombinacji, niezależnie od tego czy przyjmie się za podstawę rozważań hipotezę ekologiczną czy antropogenną zmienności wirusa. Metody genetyczne pozwalają już obecnie konstruować mutanty i rekombinanty o założonych cechach. Zależnie od rozstrzygnięcia problemów immunologicznych, wydaje się że przyszłość mają dwie odmiany szczepionki: wysoko oczyszczone, antygenowo czynne podjednostki wirionu lub szczepionki zawierające żywy wirus.

Na zakończenie warto wspomnieć o możliwości, która się ostatnio zarysowuje chociaż jej realizacja jest raczej odległa. Metodami inżynierii genetycznej udało się zsyntetyzować hemaglutyninę wirusa grypy w hodowli bakteryjnej. Jest to dopiero pierwszy krok na drodze do syntetycznych preparatów profilaktycznych, ale został on już zrobiony.

Р. Семков

ПРОТИВОГРИППОЗНАЯ ВАКЦИНАЦИЯ

R Semkow

INFLUENZA VACCINATION

c.d. ze str. 390

- M. Borkowski, J. Łańcucki, B. Knast: Epidemiologia i profilaktyka rzesistkowicy u kobiet hospitalizowanych w Klinice Dermatologicznej. (Nr 11—12, str. 570)
- L. Bienias: Rozpoznanie i leczenie rzesistkowicy. (Nr 11—12, str. 596)
- K. Mazurek, R. Dąbrowa: Przypadek bakteryjnego zapalenia wsierdza o ciężkim przebiegu u 51-letniego mężczyzny. (Nr 11—12, str. 603)

Opracował: Zbigniew Anusz

Jadwiga Zabicka

SZCZEPIONKI I SZCZEPIENIA PRZECIWIW ŚWINCE

Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie

Nagminne zapalenie przyusznicy (nzp) — świnka powszechnie uważana jest za chorobę wieku dziecięcego, która w przeważającej większości przypadków przebiega łagodnie i bez następstw. W związku z tym szczepienia przeciw śwince nie znalazły dotychczas powszechnej aprobaty, i prowadzone są tylko w niektórych krajach.

Co roku wirus świnki w wielu rejonach wywołuje masowe zachorowania oraz pokaźną liczbę zachorowań o nietypowym przebiegu. Najczęstszą pozaliniakową postacią nzp jest zapalenie opon m-r. Łagodne objawy oponowe występują u około 15⁰/o chorych, następstwa neurologiczne należą do rzadkości, lecz u około 20⁰/o dzieci po świnkowym zapaleniu opon m-r stwierdzano odchylenia psychologiczne. Inne objawy narządowe w przebiegu świnki jak zapalenie jąder, trzustki, nerwu słuchowego występujące rzadziej mogą być przyczyną trwałych uszkodzeń narządowych.

W Polsce w okresie ostatniego pięciolecia świnka należała do chorób zakaźnych o wysokiej zapadalności. W latach 1975—1979 średnia roczna liczba zachorowań wynosiła 118 000 a średnia zapadalność (mediana) 298/100 000. Co roku od 2,9 do 3,3⁰/o ogółu zarejestrowanych chorych leczono w szpitalach; wśród tych chorych 60—65⁰/o stanowiły świnkowe zapalenia opon m-r. Częstość rozpoznawania świnkowych zapaleń opon m-r wynosiła 1 800 do 2 000/100 000 zarejestrowanych zachorowań, 70⁰/o dotyczyło dzieci w wieku od 5 do 14 lat. Uzyskanie szczepionki przeciw śwince umożliwiła adaptacja wirusa świnki do owodni zarodka kurzego (*Habel i wsp.*, 1945 r.) oraz opracowanie metody izolacji i namnażania wirusa świnki na hodowli tkankowej (*Henle i wsp.*, 1948 r.). Znanne są dwa rodzaje szczepionki: inaktywowana oraz żywa przygotowana z wirusów atenuowanych. Badania nad szczepionką inaktywowaną rozpoczęto w USA (*Enders*, 1945 r.). Szczepionkę do podskórnego podawania przygotowano z wirusa adaptowanego do owodni zarodka kurzego, który inaktywowano formaliną. Badania serologiczne potwierdziły pojawienie się przeciwciał u 50—70⁰/o szczepionych. Jednak odporność uzyskana tą drogą była krótkotrwała; obniżała liczbę zachorowań u szczepionych zaledwie dwu, trzykrotnie. Szczepionka inaktywowana okazała się nieprzydatną do szerokiego stosowania. Obecnie jedynie w Finlandii prowadzi się rutynowe szczepienia rekrutów przy pomocy szczepionki inaktywowanej. Odsetek serokonwersji po dwukrotnym szczepieniu podskórnym wynosi tam 73—92⁰/o. W okresie rutynowo prowadzonych szczepień wśród rekrutów liczba zachorowań na świnkę w wojsku zmniej-

szyla się o 94⁰%, a na zapalenie jąder o 96⁰%. Zapadalność wśród osób szczepionych była ponad dziesięciokrotnie niższa w porównaniu z nie-szczepionymi.

Skuteczną metodą zapobiegania śwince okazało się szczepienie żywą szczepionką nad którą badania zapoczątkowano w USA (1951 r.) i w ZSRR (1954—1955). Żywa szczepionka radziecka uzyskana była ze szczepu Leningrad, atenuowanego na zarodkach kurzych. Przy podawaniu podskórnym dawała 90—95⁰% serokonwersji u osób wrażliwych, nie powodowała odczynów poszczepiennych, wirus szczepionkowy nie rozprzestrzenił się w otoczeniu. Szczepionka wpływała na obniżenie 10—12 krotnie zapadalności w porównaniu z grupą nieszczepionych. Szczepionką tą zaszczepiono ponad milion dzieci w Leningradzie, Pskowie i Wielkich Łukach. Ze względów technologicznych zawieszono jej produkcję. Obecnie prowadzone są badania nad szczepionką przygotowaną ze szczepu Leningrad — 3, który atenuowano na fibroblastach zarodka przepórki. Szczepionka produkowana jest do szczepień na ograniczoną skalę.

W Bułgarii (1965 r.) wyprodukowano żywą, atenuowaną szczepionkę przeciw śwince, którą podaje się podskórnice, jednorazowo. Do produkcji użyto szczep Sofia — 6, atenuowany na tkance nerki świnki morskiej. Szczepionka nie powoduje odczynów, u ponad 90⁰% szczepionych daje serokonwersję, wskaźnik efektywności wynosi 95⁰%. Do roku 1975 zaszczepiono w niektórych rejonach Bułgarii około 900 000 dzieci w wieku od 1 do 15 lat a obecnie szczepienie przeciw śwince znajduje się w bułgarskim kalendarzu szczepień.

W USA żywą, atenuowaną szczepionkę wyprodukowano w 1967 r. ze szczepu *Jeryl Lynn* pasażowanego na zarodkach kurzych. Wirus szczepionkowy nie przenosi się na otoczenie. Serokonwersję stwierdzano u ponad 95⁰% osób szczepionych. Przeciwciała neutralizujące po podaniu szczepionki osiągają miana niższe niż po naturalnym zakażeniu, ale opadają znacznie wolniej. Szczepionka świnkowa podawana jest jako monowalentna lub w połączeniu z żywą szczepionką przeciw odrze i różyczce. W latach 1968—1976 w USA rozprowadzono 13 000 000 dawek szczepionki monowalentnej przeciw śwince i 13 000 000 dawek szczepionki poliwalentnej.

Odczyny poszczepienne są rzadkie, krótkotrwałe, zazwyczaj o charakterze alergicznym. Częstość zaburzeń ze strony układu nerwowego po zastosowaniu monowalentnej szczepionki świnkowej w latach 1968—1976 wynosiła 0,9/1 000 000 szczepionych, natomiast częstość objawów neurologicznych w przebiegu zachorowań na świnkę 2600/1 000 000 zachorowań.

W USA — wg zaleceń doradców szczepionka podawana jest u dzieci w każdym wieku powyżej 12 miesięcy życia, szczególnie wskazana jest u dzieci przed okresem pokwitania, zwłaszcza u chłopców, którzy nie chorowali na świnkę. Stosowana jest bez uprzedniej kontroli serologicznej. Również w Rumunii, NRD, Czechosłowacji, Francji oraz w Japonii prowadzono badania nad szczepionką świnkową. W Polsce przeprowadzono badania nad aktywnością immunogenną i korelacją cech patogennych i immunogennych wirulentnych i atenuowanych szczepów wirusa świnki. Szczepienia przeciw śwince w sposób zorganizowany nie były prowadzone.

Я. Жабицка

ВАКЦИНЫ И ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ЭНДЕМИЧЕСКОГО
ПАРОТИТА

J. Zabicka

MUMPS VACCINES AND VACCINATION

ADRESY KSIĘGARNI „DOMU KSIĄŻKI”,

w których można kupić lub zamówić za zaliczeniem
pocztowym wydawnictwa PZWL:

- 15-062 Białystok — ul. Warszawska 39
- 85-005 Bydgoszcz — ul. 1 Maja 5
- 41-902 Bytom — Pl. Kościuszki 10
- 42-200 Częstochowa — Al. N.M.P. 27
- 80-239 Gdańsk-Wrzeszcz — ul. Miszewskiego 16
- 44-100 Gliwice — ul. Zwycięstwa 47
- 40-009 Katowice — ul. Warszawska 11
- 25-005 Kielce — ul. Sienkiewicza 37
- 75-007 Koszalin — Pl. Bojowników PPR 1
- 31-027 Kraków — ul. Mikołajska 3
- 20-076 Lublin — ul. Krakowskie Przedmieście 62
- 90-004 Łódź — ul. Piotrkowska 102a
- 10-102 Olsztyn — Pl. Wolności 2/3
- 45-020 Opole — Rynek 19/20
- 05-400 Otwock — ul. Warszawska 27
- 61-805 Poznań — ul. Czerwonej Armii 62
- 05-800 Pruszków — ul. Kościuszki 42
- 26-600 Radom — ul. 1 Maja 28
- 35-030 Rzeszów — ul. 3 Maja 2/II
- 35-030 Rzeszów — ul. 3 Maja 2/II
- 27-600 Sandomierz — Rynek 16/17
- 76-200 Słupsk — Pl. Zwycięstwa 11
- 70-414 Szczecin — Pl. Lotników SDM
- 87-100 Toruń — Rynek Staromiejski 30
- 58-300 Wałbrzych — ul. Słowackiego 1
- 00-762 Warszawa — ul. Belwederska 20/22
- 00-068 Warszawa — ul. Krakowskie Przedmieście 7
- 01-882 Warszawa — ul. Żeromskiego 81
- 50-068 Wrocław — Księgarnia Centralna, ul. Świdnicka 28
- 50-369 Wrocław — ul. C. Skłodowskiej 39
- 41-800 Zabrze — ul. Wolności 288
- 65-066 Zielona Góra — ul. Żeromskiego 16
- 68-200 Żary — ul. Rosenbergów 1

Ośrodek Rozpowszechniania Wydawnictw Naukowych PAN
00-110 Warszawa Pałac Kultury i Nauki

Halina Rudnicka

SZCZEPIENIA PRZECIW RÓŻYCZCE

Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny

Różyczka jest ostrą, wirusową chorobą zakaźną, przebiegającą na ogół łagodnie, czasem nawet bezobjawowo. Jest ona pospolitą chorobą wieku dziecięcego, ale zdarzają się również zachorowania wśród dorosłych. W krajach zachodnich około 10—15% kobiet w wieku rozrodczym jest wrażliwych na zakażenie wirusem różyczki. W Polsce odsetek ten wynosił kilka procent. Zakażenie wirusem różyczki kobiety w ciąży, może być przyczyną infekcji wewnątrzmacicznej płodu, co prowadzi do uogólnionego zakażenia, powodującego mnogie wady wrodzone, wzrost częstości występowania poronień i martwych urodzeń oraz może być przyczyną zgonów w okresie wczesnego dzieciństwa. Wady rozwojowe dzieci mogą występować również po bezobjawowej różyczce u matek. Są to przeważnie wady mnogie. Główne z nich to: głuchota, zaćma, wady serca, niedorozwój umysłowy. Zespół tych wad określono mianem różyczki wrodzonej.

Ryzyko infekcji płodu i związanego z nią uszkodzenia zależne jest od stanu immunologicznego ciężarnej kobiety oraz od okresu ciąży, w którym wystąpiło zachorowanie na różyczkę. Najbardziej niebezpieczny pod tym względem jest pierwszy trymestr ciąży. Zapobieganie infekcji płodu a w następstwie różyczce wrodzonej jest głównym celem szczepień przeciw różyczce.

Możliwości opracowania szczepionki przeciw różyczkowej zaistniały z chwilą izolacji wirusa różyczki w 1962 roku równoległe przez Wellera i Neveę oraz Parkmana i współpracowników. Obecnie na świecie stosowanych jest kilka różnych szczepionek z żywego, atenuowanego wirusa różyczki. Należą do nich:

- Cendehill — uzyskana przez pasażowanie wirusa na komórkach nerki małpiej oraz komórkach nerki króliczej
- HPV-77 DE5 — uzyskana przez pasażowanie na komórkach nerki małpiej oraz na hodowli zarodka kaczk
- RA-27/3 — szczepionka przygotowana w ludzkich diploidalnych fibroblastach
- Leningrad-8/23 — wirus atenuowany przez pasażowanie na komórkach nerki królika.

Szczepionki te są stosowane jako monowalentne lub skojarzone ze szczepionką odrową lub ze szczepionką świnkową i odrową. Osobie szczepionej podaje się jedną dawkę szczepionki podskórną lub w przypadku RA-27/3 donosowo. Po szczepieniu około 95% wrażliwych osób wykazuje

serokonwersję. Poziom przeciwciał jest niższy niż po naturalnej infekcji lecz chroni przed klinicznym zachorowaniem. Od chwili wprowadzenia szczepień w Stanach Zjednoczonych w 1969 roku prowadzone są badania mające na celu określenie czasu trwania odporności. Stwierdzono, że w ciągu tych lat poziom przeciwciał u obserwowanych obniżył się nieznacznie. Przypuszcza się, że odporność powodująca ochronę przed kliniczną różyczką lub subkliniczną wiramią, będzie wieloletnia lub nawet trwająca przez całe życie.

U części szczepionych osób, mających niski poziom przeciwciał, mogą wystąpić subkliniczne reinfekcje. Nie powodują one jednak wykrywalnej wirerii lub wydalania wirusa w wydzielinie z nosogardzieli i nie stanowią zagrożenia dla wrażliwych osób z otoczenia. Potrzebne są dalsze badania dla oceny klinicznego i epidemiologicznego znaczenia reinfekcji, ale brak wirerii sugeruje, że nieprawdopodobne jest zakażenie płodu wskutek reinfekcji uodpornionej uprzednio ciężarnej.

W okresie od 1 do 10 tygodni po szczepieniu, u osób szczepionych mogą wystąpić odczyny podobne do towarzyszących naturalnej różyczce takie jak: wysypka, limfadenopatia, gorączka, zapalenie stawów, bóle stawowe, parestezje. Objawy te trwają kilka dni, mają charakter łagodny i przemijający. Ich częstota i ostrość zależna jest od płci, wieku oraz rodzaju szczepionki. Według danych z literatury objawy stawowe występują u 23—58% dorosłych, szczepionych kobiet w porównaniu z 2,5—10% u szczepionych dzieci.

Jednym z głównych przeciwwskazań do szczepień przeciw różyczce poza przeciwwskazaniami ogólnymi dla wszystkich szczepień, jest ciąża. Żywy, atenuowany wirus różyczki może przenikać przez łożysko i istnieje teoretycznie możliwość jego teratogennego wpływu na płód. Od chwili rozpoczęcia szczepień w Stanach Zjednoczonych zaszczepiono nieumyślnie kilkaset kobiet w ciąży. U około 20% wrażliwych kobiet wykryto wirus różyczki w resztkach po poronieniu. W przypadku kilkudziesięciu wrażliwych kobiet, które zdecydowały się na urodzenie dziecka, nie wykryto wad u dzieci. Mimo to uważa się, że istnieje teoretyczne ryzyko infekcji płodu. Ocenia się, że ryzyko wystąpienia wad u dziecka po nieumyślnym zaszczepieniu wrażliwej ciężarnej jest mniejsze od 5%, zaś ciężarnej o nieznanym stanie immunologicznym — mniejsze od 1%. Natomiast po przechorowaniu różyczki przez ciężarną, ryzyko wystąpienia wad u dziecka wynosi ponad 20%. W związku z tym nie wskazane jest szczepienie kobiet ciężarnych, jak również kobiety szczepione nie powinny zachodzić w ciążę przez 3 miesiące po szczepieniu.

W chwili obecnej w wielu krajach na świecie prowadzone są szczepienia przeciw różyczce. W Stanach Zjednoczonych w pierwszych latach prowadzenia szczepień zalecano je dzieciom od 1 do 12 lat oraz dorosłym, wrażliwym kobietom. Wychodzono z założenia, że dzieci, zwłaszcza w wieku szkolnym, odgrywają zasadniczą rolę w szerzeniu się choroby. Zakładano, że uodpornienie dzieci ochroni pośrednio kobiety w ciąży. Koncepcja ta nie potwierdziła się. Występowały zachorowania wśród młodzieży i młodych dorosłych osób. W 1977 roku 70% przypadków różyczki zanotowano wśród osób w wieku powyżej 15 lat. Obecnie oprócz szczepienia dzieci w wieku powyżej 12 miesięcy, zalecane są szczepienia młodzieży, kobiet w wieku rozrodczym oraz wrażliwych kobiet bezpośrednio po porodzie, kiedy nie istnieje niebezpieczeństwo zajścia

w ciąży. Polecane jest również prowadzenie serologicznych, rutynowych badań przedmażeńskich.

W większości krajów europejskich uważa się, że szczepienia w dzieciństwie mogą nie dać odporności tak długoletniej, aby utrzymywała się ona w okresie rozrodczym, tym bardziej, że poziom przeciwciał po szczepieniu jest niższy niż po naturalnej infekcji. Dlatego w Europie szczepieniami obejmuje się na ogół dziewczęta zbliżające się do okresu pokwitania lub w okresie pokwitania, zwłaszcza z grup wysokiego ryzyka, za które uważa się uczennice szkół pielęgniarских, pedagogicznych, studentki medycyny itp., a ponadto dorosłe, wrażliwe kobiety na ich własne życzenie. Informuje się szczepione kobiety, że nie mogą być w ciąży i nie powinny zająć w ciąży przez 3 miesiące po szczepieniu.

Jak wynika z przeglądów serologicznych, ponad 90% kobiet w wieku rozrodczym w Polsce jest odpornych na zachorowanie na różyczkę. Około 2% przypadków różyczki występuje wśród osób w wieku powyżej 20 lat. Ocenia się, że częstość występowania różyczki wrodzonej w Polsce również nie jest duża. Celowe wydaje się szczepienie wrażliwych kobiet w wieku rozrodczym, zwłaszcza z niektórych, wyżej wymienionych grup zawodowych. W Polsce nie prowadzi się obecnie planowo szczepień przeciw różyczce. Przeprowadzono tylko w 1976 roku szczepienia ograniczonych grup dziewcząt w sposób kontrolowany na terenie Wrocławia i okolic.

X. Рудницка

ПРОТИВОРОЗЕОЛЕЗНАЯ ВАКЦИНАЦИЯ

H. Rudnicka

RUBELLA VACCINATION

IV. WYKAZ DONIESIEŃ ZGŁOSZONYCH NA IX ZJAZD POLSKIEGO TOWARZYSTWA EPIDEMIOLOGÓW I LEKARZY CHORÓB ZAKAŻNYCH WE WROCŁAWIU *)

TEMAT I: POSTĘPY W ZWALCZANIU (SZCZEPIENIA) I NOWE PROBLEMY CHORÓB ZAKAŻNYCH WIEKU DZIECIĘCEGO

Zagadnienia kliniczne w chorobach zakaźnych u dzieci

- J. Szampan, A. Sawicka: Biegunki u niemowląt hospitalizowanych w Oddziale Dziecięcym Szpitala Zakaźnego w Toruniu w latach 1979—1980
- Z. Szczepański, I. Świętochowska, H. Chechlińska, S. Sikora, A. Obuchowicz, L. Warsińska, E. Ziota: Zakażenia pałeczkami rodzaju *Salmonella* u niemowląt jako przyczyna lub powikłanie przewlekłych enteropatii
- I. Kacprzak-Bergman, A. Jankowski, A. Prandota-Schoepp, Z. Rudkowski: Odżywianie parénteralne jako skuteczne leczenie ciężkiej biegunki salmonelozowej
- M. Chmielowa, E. Wysocka, J. Wysocki: Półpasiec i ospa wietrzna u dzieci chorych na białaczkę i ziarnicę złośliwą — obserwacje własne
- S. Chabudzińska, J. Remion, Z. Rudkowski: Arabinozyd cytozyny w zapobieganiu i leczeniu ospy wietrznej i półpaśca u dzieci z białaczką i chłoniakiem złośliwym
- J. Szezęśniak, Z. Lachowicz, A. Żoch, B. Krawczyńska: Zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych leczone w Szpitalu im. Janusza Korczaka we Wrocławiu w latach 1978—1979
- M. Chmielowa, W. Stuzewski: Następstwa przyzakaźnych zapaleń mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci
- K. Kucharska-Demczuk, H. Małchrowicz: Świnka jako neuroinfekcja — spostrzeżenia kliniczne
- R. Stępień, I. Lipińska-Piotrowska, J. Fabianowski, E. Hauk-Szklarek: Zastosowanie terapinu w odżywianiu dzieci z ciężkimi postaciami neuroinfekcji
- S. Gawrychowski: Przypadek zespołu DIC u dziecka chorego na odrę
- M. Urban, I. Krasowska, A. Iwaszkiewicz-Pawłowska, A. Niewiarowska: Blok śródkomorowy u dzieci w przebiegu infekcji grypowej
- J. Anańko, J. Vieth: Przebieg krztuśca u niemowląt leczonych w latach 1970—79 w Wojewódzkim Szpitalu Zespolonym w Radomiu
- H. Foltyn, Z. Roman: Dwa przypadki wrodzonego, pneumocystozowego zapalenia płuc u wcześniaków — rozpoznane za życia
- C. Głowniak: Izosporydioza — Nowy problem parazytologiczny i diagnostyczny na terenie Polski południowo-wschodniej

Postępy w diagnostyce z uwzględnieniem immunodiagnostyki w chorobach zakaźnych dzieci

- M. Krotoczwil-Skrzypkova, G. Najberg: Znaczenie diagnostyczne przeciwciał dla antygeny kapsydowego wirusa *Epstein-Barra* w mononukleozie zakaźnej u dzieci
- S. Maj, M. Krotoczwil-Skrzypkova, S. Pawelski, B. Mariańska: Zawartość DNA w izolowanych subpopulacjach limfocytów krwi obwodowej w przebiegu mononukleozy zakaźnej u dzieci

*) Streszczenia prac IX Zjazdu zawiera numer specjalny Kwartalnika „Oświata Zdrowotna”, 1981

- I. Stowińska: Ocena odporności typu komórkowego u chorych na odrę
- I. Stowińska: Odpowiedź komórkowa na antygen odrowy w teście zahamowania migracji leukocytów u dzieci po odrze i po szczepieniu atenuowanym wirusem odry
- M. Rudobielska, W. Zoch-Zwierz, R. Kossakowski: Zachowanie się frakcji białkowych płynu mózgowo-rdzeniowego u dzieci w przebiegu zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych
- J. Anańko, B. Toczyska: Przydatność diagnostyczna oznaczenia białka C-reaktywnego w surowicy krwi u dziecka w przebiegu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych
- K. Kucharska-Demczuk: Odrębności cytologiczne płynu mózgowo-rdzeniowego w świnkowym zapaleniu opon
- J. Wardęcka: Limfocyty T i B w różnych klinicznych postaciach nagminnego zapalenia przyusznic
- I. Stowińska, J. Wardęcka: Ocena odpowiedzi typu komórkowego na swoisty antygen w nagminnym zapaleniu przyusznic u dzieci
- A. Jankowski: Oznaczenie AFP i LP-X w diagnostyce żółtaczek okresu niemowlęcego
- I. Chrzanowska, W. Prusek: Limfocyty T i B oraz surowicze immunoglobuliny u dzieci chorych na biegunkę prostą
- W. Prusek, I. Chrzanowska: Zachowanie się populacji limfocytów oraz surowiczych immunoglobulin u dzieci chorych na biegunkę toksyczną
- M. Szczepańska-Putż: Trudności diagnostyczne toksoplazmozy wrodzonej w pierwszym roku życia
- A. Janowski: Immunoglobuliny klas A i D w przebiegu niektórych chorób zakaźnych dzieci

Aspekty epidemiologiczne oraz zapobieganie chorobom zakaźnym

- E. Rodecka-Gustaw: Uwagi w sprawie wskazań do szczepień przeciwoodrowych
- R. Lutyński, A. Reznier: Poziom przeciwciał odrowych a sytuacja epidemiologiczna i stan szczepień przeciwko odrze
- E. Rodecka-Gustaw: Zachowanie się przeciwciał odrowych u niemowląt
- J. Vieth, J. Anańko: Kliniczny przebieg powikłań odrowych w latach 1970—1979 w materiale własnym
- H. Noiszewska, A. Polewska-Jeske, D. Imbs: Ognisko różyczki w ośrodku skoszarowanym na terenie Szczecina
- Z. Anusz: Epidemiologia zakażeń szpitalnych wywołanych przez pałeczki *Salmonella* na oddziałach noworodkowych i dziecięcych w Polsce w latach 1978—1979
- A. Balcar-Boroń, M. Czerwionka-Szaflarska, M. Wysocki, T. Lewandowski: *Salmonella agona* — jako czynnik etiologiczny ostrego biegunk u niemowląt z terenu bydgoskiego
- Z. Anusz: Świerzb jako społeczny problem wieku dziecięcego w Polsce
- A. Czapor, Z. Dąbrowski, W. Jakubowski, B. Michulka: Ognisko zakażenia szpitalnego *Proteus mirabilis* w oddziale noworodków szpitala ZOZ w Brzozowie

TEMAT II: AKTUALNE PROBLEMY WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY

Postępy w diagnostyce zapaleń wątroby

- J. Suchecka, P. Zaborowski, M. Michalewicz: Próba prognozowania przebiegu wirusowego zapalenia wątroby przy użyciu komputerowych metod klasyfikacji
- J. Cianciara, D. A. Peterson: Wykrywanie antygeny wirusa nie-A/nie-B metodą immunodyfuzji
- E. Bobrowska, A. Boroń-Kaczmarek, I. Rzewnicki, D. Rogowska-Szadkowska: Badania korelacji zachowania się immunoglobulin *IgG*, *IgA* i *IgM* w surowicy i przeciwciał przeciwko mięśniom gładkim w ostrym wirusowym zapaleniu wątroby
- A. Boroń-Kaczmarek, P. Boroń, E. Sokolewicz-Bobrowska: Epidemiologiczno-różnicujące aspekty zachowania się krążących kompleksów immunologicznych w wirusowym zapaleniu wątroby typu A, typu B i nie-A/nie-B

- A. Boroń-Kaczmarek: Immunopatogenetyczne aspekty zachowania się krążących kompleksów immunologicznych w ostrym wirusowym zapaleniu wątroby typu B
- I. Rzewnicki, P. Boroń, E. Bobrowska, A. Boroń-Kaczmarek, J. Dewajtene: Zróżnicowane zachowanie się poziomu immunoglobuliny IgM w surowicy krwi w wirusowym zapaleniu wątroby typu A i typu B
- K. Simon, A. Machaj, A. Gładysz, I. Molin: Zachowanie się immunoglobulin klasy IgA, IgG, IgM u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu B po zabiegach operacyjnych
- M. Jasiel, M. Sztaba-Kania, A. Bąkowska, W. Zielińska, J. Stolarczyk: Wyniki badań obecności immunoglobulin i antygenów HBV w tkance wątroby 100 chorych na ostre i przewlekłe zapalenie wątroby typu B w korelacji z ilością krążących kompleksów immunologicznych w ich surowicy krwi
- I. Jabłońska-Kaszewska, W. Bielawski, A. Zóttowska, I. Zamorska, E. Fenc: Badania immunomorfologiczne antygenów HB_s, HB_c i immunoglobulin w wątrobie chorych z przewlekłymi chorobami wątroby
- T. Szpakowicz, P. Boroń, E. Bobrowska, A. Borzuchowska, A. Kaczmarek: Badania nad korelacją serotoninemii i zachowania się zespołu wskaźników immunologicznych humoralnych i komórkowych w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby
- B. K. Dąbrowska, W. Badmajew, M. P. Dąbrowski, W. Brzasko: Zaburzenia nieswoistej funkcji supresorowej limfocytów u chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B oraz nosicieli HB_s
- K. Nadowska, E. Bobrowska, M. Bobrowski, A. Boroń-Kaczmarek, R. Farbiszewski, T. Szpakowicz: Diagnostyka wartości testu hamowania migracji leukocytów z antygenem specyficznym HB_sAG w różnicowaniu wirusowego zapalenia wątroby typu A i typu B
- W. J. Brzasko, P. Janicki, M. Jabłoński, B. Kassur: Ocena odporności na zakażenie wirusem hepatitis B (anty-WHB) za pomocą testu skórniego z antygenem HB_s
- T. Szpakowicz: Serotonina i jej metabolity w ostrym wirusowym zapaleniu wątroby
- J. Sowa, E. Kostka-Trąbka, A. Dembińska-Kieć: Wpływ uszkodzenia mięśnia wątroby na tolerancję egzogennej prostacykliny (PGI₂)
- E. Bobrowska, P. Boroń, A. Boroń-Kaczmarek, A. Borzuchowska, T. Szpakowicz, T. Pawińska, I. Rzewnicki, L. Michalski: Okres nosicielstwa pochorobowego antygenem HB_s w korelacji z dodatnią antygenem „e” jako wskaźnikami epidemiologicznymi ujawnia się w przewlekłych hepatopatii po ostrym wirusowym zapaleniu wątroby
- E. Prusak, E. Ziomek, K. Barczyk-Łuczykowska, A. Szewczuk: Nowe metody fluorymetrycznego i enzymoimmunologicznego oznaczania acylazy w surowicy chorych na wirusowe zapalenie wątroby
- H. Gruszecka, H. Poznańska, L. Babiuch: Acylaza aktywowana kobaltem w różnych postaciach wirusowego zapalenia wątroby
- H. Winogrodzka-Szaflik: Ocena wartości diagnostycznej monoamino oksydazy (MAO) w wirusowym zapaleniu wątroby
- I. Mierzejewska, E. Potorska-Mach, G. Rzeszowska: Poziom 5' nukleotydyazy i fosfatazy zasadowej w surowicy krwi w ostrym zapaleniu wątroby w zależności od poziomu bilirubiny
- J. Sowa, B. Malkiewicz-Wąsowicz, S. Odrobina, D. Żmudzińska: Porównanie lipidogramu w ostrych i przewlekłych zapaleniach wątroby
- A. Borzuchowska, P. Boroń, D. Szadkowska, E. Bobrowska, A. Kaczmarek, D. Prokopowicz, T. Szpakowicz, I. Rzewnicki: Zachowanie się wolnych kwasów tłuszczowych i trójglicerydów w surowicy krwi u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby w zależności od zwiększonej podaży tłuszczów w diecie
- A. Gładysz, A. Milewicz, A. Machaj: Zachowanie się poziomu magnezu w surowicy krwi, w krwi pełnej i w krwinkach czerwonych w wirusowym zapaleniu wątroby
- A. Majda: Zachowanie się stężenia jonu cynku (Zn⁺⁺) w surowicy krwi chorych na wirusowe zapalenie wątroby
- B. Tkacz, D. Dworniak, K. Kociotek: Zawartość wolnych grup sulfhydrylowych w surowicy krwi chorych na wirusowe zapalenie wątroby, przewlekłe jej zapalenie i marskość oznaczona metodą Ellmana
- T. Łoch, M. Fiejka, J. Pintera, W. J. Brzasko: Przeciwciała przeciw endogennemu antygenowi enterobakterii u chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu B

- W. Tkaczewski, H. Adamska-Dyniewska, I. Kowalczyk, G. Gajewska: Próba antypirynowa w pozapalnych uszkodzeniach wątroby
- K. Hołubicka, A. Oszczak, H. Brykczyńska, S. Szostek, W. Dworak: Przydatność bleomycyny znakowanej Tc-99m w diagnostyce zmian ogniskowych wątroby
- G. Mach, A. Majda, K. Lis-Szyber, A. Machaj, W. Albert: Problemy diagnostyczno-terapeutyczne u chorych po operacjach na drogach żółciowych, kierowanych z powodu żółtaczk do oddziałów chorób zakaźnych

Aspekty epidemiologiczne i kliniczne wirusowego zapalenia wątroby

- B. Tkacz, Z. Zielonka: Ogniskowość rodzinna wirusowego zapalenia wątroby w obserwacjach własnych
- G. Mach, A. Machaj, A. Gladysz, J. Reck: Ogniskowe występowanie wirusowego zapalenia wątroby w niektórych środowiskach medycznych Wrocławia
- E. Matolepsza: Wirusowe zapalenie wątroby wśród pracowników wybranych oddziałów szpitalnych
- R. Stempień, J. Fabianowski, E. Matolepsza, J. Kurydowicz: Ocena przebiegu klinicznego i następstwa wirusowego zapalenia wątroby u pracowników służby zdrowia województwa łódzkiego i sieradzkiego
- R. Stempień, A. Kretkowska, Z. Dereń, J. Zelanka-Zeleński: Wirusowe zapalenie wątroby wśród pracowników służby zdrowia
- E. Bobrowska, A. Boroń-Kaczmarek, A. Borzuchowska, T. Szpakowicz, D. Rogowska-Szadkowska, I. Rzewnicki: Epidemiologiczno-socjalne zróżnicowanie antygenemii HB_s w populacjach medycznych i pozamedycznych regionu biłostockiego
- J. Sowa, A. Wójcik, M. Mizianty: Zachorowania studentów uczelni krakowskich na wirusowe zapalenie wątroby
- J. Sowa: Ostre i przewlekłe zapalenie wątroby z wewnątrzwątrobowym zastojem
- M. Poplewska, J. Cianciara, T. Łoch: Wartość oznaczania HBeAg i przeciwciał anti-HBe u osób z bezobjawową antygenemią HB_s
- R. Morzevska, G. Rzeszowska, Z. Pięciński, I. Radomińska: Występowanie antygenu E i przeciwciał anti E w surowicy krwi u nosicieli antygenu HB_s leczonych w poradni hepatologicznej
- P. Boroń, I. Rzewnicki, J. Dybczyńska, E. Bobrowska, A. Kaczmarek, T. Pałubińska, T. Szpakowicz: Dynamika antygenemii HB_s w systemie kliniczno-sanatoryjnego leczenia chorych z wirusowym zapaleniem wątroby typu B w uzdrowisku Długopole Zdrój
- J. Ziemia: Badania kliniczne żołnierzy z antygenemią wirusa hepatitis B
- C. Rabenda, A. Prandota-Schoepp, Z. Rudkowski: Analiza przypadków zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B u dzieci w wieku do dwóch lat leczonych w klinice w latach 1977—1980
- H. Kozakiewicz, B. Betlejewska, T. Labun, J. Prus, B. Tomaszewska: Przewlekłe zapalenie wątroby u dzieci w materiale własnym
- E. Kościelniak, C. Rabenda: Wirusowe zapalenie wątroby typu B u dzieci ze schorzeniami rozrostowymi układu krwiotwórczego i chłonnego
- J. Remion, C. Rabenda, Z. Rudkowski: Przebieg wirusowego zapalenia wątroby typu B u 12 dzieci z ostrą białaczką limfoblastyczną
- B. Mach, J. Mossor-Ostrowska, S. Odrobina, M. Mokrzyc: Hepatitis viralis post transfusionem — kłopotliwy problem współczesnej epidemiologii, transfuzjologii i kliniki
- B. Kalinowska, Z. Anusz: Badania nad etiologią, epidemiologią i kliniką wirusowego zapalenia wątroby nabytego drogą przetaczania krwi lub preparatów krwiopochodnych
- J. Januszkiewicz, H. Brykczyńska, S. Sarnecka, K. Krawczyński: Spostrzeżenia kliniczne u chorych z potransfuzyjnym ostrym wirusowym zapaleniem wątroby typu nie-A/nie-B
- R. Sworeń, E. Kala, L. Marcinek, I. Darka: Epidemia wirusowego zapalenia wątroby typu A w środowisku zamkniętym
- W. Kocielska, L. Dryl: Próba oceny skuteczności działań podjętych w zakresie zapobiegania i zwalczania wirusowego zapalenia wątroby
- K. Bochyński: Ocena skutków ekonomicznych i następstw zdrowotnych wirusowego zapalenia wątroby w Radomiu
- H. Krawiecka, R. Lutyński, I. Matuszczyk, L. Snarski: Wyniki obserwacji ochronnego działania gamma-globuliny w zapobieganiu wirusowemu zapaleniu wątroby

T. *Sucheck*: Efekty profilaktycznego podania gamma-globuliny w woj. białostockim w roku 1979 w zakresie spadku zachorowań na wirusowe zapalenie wątroby

Pozawątrobowe zmiany narządowe w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby

S. *Koba*, W. *Kryczka*: Obraz endoskopowy górnego odcinka przewodu pokarmowego w wirusowym zapaleniu wątroby typu nie-B

W. *Halota*: Niektóre aspekty czynności wydzielniczej żołądka w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby

S. *Koba*, W. *Kryczka*, J. *Chmielarska-Schmidt*: Gastroskopia u chorych z *posthepatitis syndrome*

G. *Mach*: Badanie wydzielania kwasu solnego w żołądku i stężenia gastryny w surowicy krwi u chorych na wirusowe zapalenie wątroby

S. *Koba*, L. *Zamorska*, J. *Niweliński*, W. *Kryczka*: Badania histochemiczne aktywności niektórych enzymów utleniających w błonie śluzowej żołądka w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby

S. *Koba*, L. *Zamorska*, J. *Niweliński*, W. *Kryczka*: Badania histochemiczne aktywności niektórych enzymów utleniających w błonie śluzowej jelita grubego w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby

S. *Koba*, H. *Zioto*, W. *Kryczka*: Dynamika zmian w układzie hemostazy w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby

J. *Knap*, W. *Frogalski*, B. *Górska*: Przypadek utajonego zespołu hemolitycznego w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu B wywołanego prawdopodobnie kompleksami immunologicznymi (tzw. typ „innocent bystander”)

R. *Krzysztofik*: Oznaczanie niektórych parametrów immunologicznych uszkodzenia kłębków nerkowych w przebiegu różnych postaci klinicznych wirusowego zapalenia wątroby typu B

H. F. *Nowak*, S. *Kurasz*, T. *Szpakowicz*, A. *Bernaczyk*, E. *Bobrowska*, A. *Boroń-Kaczmarska*: Próba zróżnicowania morfologicznego zmian nerkowych u osób zmarłych ze śpiączką wątrobową z zażyciowo dodatnim i ujemnym antygenem HBsAg w surowicy

J. *Mossor-Ostrowska*, T. M. *Ostrowski*, I. *Billewicz*, S. *Odrobina*: Próba oceny czynności ośrodkowego układu nerwowego oraz stanu emocjonalnego przy użyciu metod psychologicznych w przebiegu zapalenia wątroby i w okresie zdrowienia

M. *Jasiel*, H. *Trocha*, W. *Zielińska*, M. *Kicińska*, H. *Kozakiewicz*, H. *Chrostowska*: Próba oceny funkcji ośrodkowego układu nerwowego u chorych z marskością wątroby

J. *Januszkiewicz*, H. *Pogonowska*, I. *Sulej*, T. *Chorzelski*: Badania immunologiczne skóry niezmiętej w przewlekłych zapaleniach wątroby (doniesienie wstępne)

Zaburzenia endokrynne w wirusowym zapaleniu wątroby z uwzględnieniem cukrzycy

J. *Janeczko*: Wpływ wirusowego zapalenia wątroby na cukrzycę

J. *Janeczko*, D. *Janeczko*, A. S. *Królewski*: Wirusowe zapalenie wątroby i antygenemia HB_s u chorych na cukrzycę

T. *Szpakowicz*, E. *Bobrowska*, A. *Kaczmarska*: Analiza przebiegu klinicznego i prognoza zejścia chorobowego wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz wirusowego zapalenia wątroby bez wykazywanej HBs-antygenemii u chorych z *diabetes mellitus*

J. *Janeczko*: Wpływ cukrzycy na przebieg wirusowego zapalenia wątroby

J. *Janeczko*: Układ krzepnięcia i fibrynolizy u chorych na cukrzycę z wirusowym zapaleniem wątroby

B. *Neumann-Tomaszewska*: Wewnątrzustrojowy obrót i transport tyroksyny u chorych na wirusowe zapalenie wątroby

B. *Neumann-Tomaszewska*: Zachowanie się tyroksyny i białek transportujących tyroksynę w surowicy krwi u chorych na ostre wirusowe zapalenie wątroby

Z. *Szychowska*, B. *Halawa*: Aktywność reninowa osocza i stężenie aldosteronu w surowicy w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby u dzieci

Wirusowe zapalenie wątroby u ciężarnych i następstwa wobec potomstwa

- Z. Michalska: Wirusowe zapalenie wątroby u ciężarnych
- A. Oswaldo-Rusinowa, M. Martynska, M. Mazurkiewicz: Wpływ zakażenia wirusem hepatitis B na przebieg ciąży
- D. Setman, T. Sawaryn, L. Czarniecki, M. Karasińska: Wpływ wirusowego zapalenia wątroby w III trymestrze ciąży i samoistnej żółtaczki ciężarnych na płód i przebieg porodu
- T. Barszcz, K. Roszkowska, J. Rybacka-Atamaniuk: Obserwacje dzieci urodzonych przez matki zakażone wirusem zapalenia wątroby typu B
- M. W. Mirecka, T. Michalak, K. Krawczyński: Dynamika wskaźników serologicznych zapalenia wątroby typu B u dzieci matek nosicielek HBsAg

Leczenie zapaleń wątroby

- B. Kalinowska, J. Wysocki: Glikokortykoidy w leczeniu ostrego wirusowego zapalenia wątroby
- F. Taraszkiewicz, M. Kaczmarski, R. Kossakowski, S. Kreczko, R. Grabowski, P. Lisowski: Kolonia zdrowotna dla dzieci po ostrym okresie wirusowego zapalenia wątroby jako forma opieki specjalistycznej
- B. Tkacz, J. Matuszak, D. Dworniak: Ocena skuteczności leczenia śpiączki wątrobowej wirusowego zapalenia wątroby w świetle własnych spostrzeżeń
- J. Matuszak, B. Tkacz, Z. Kidawa: Hemoperfuzja węglem aktywowanym w śpiączce w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby
- W. Zielińska, M. Jasiel, G. Wojciechowicz: Sześć przypadków ostrej niewydolności wątroby leczonych glukagonem i insuliną
- W. J. Brzosko, P. Janicki, T. Łoch, J. Płachcińska, M. Dąbrowski, B. Dąbrowska, B. Kassur: Polska szczepionka przeciw zakażeniu wirusem hepatitis B (anty-WHB)
- J. Cienciara, L. Babiuch, B. Kassur, E. Górską, W. J. Brzosko: Leczenie przewlekłego agresywnego zapalenia wątroby (HBsAg⁺) wyciągiem z grasic (TFX, Polfa). Etapowe podsumowanie badań
- M. Jabłkowski: Wpływ leczenia levamisolem na przebieg i następstwa wirusowego zapalenia wątroby typu B
- Z. Dereń: Wpływ levamisolu na zachowanie się niektórych parametrów odporności komórkowej w przedłużającym się wirusowym zapaleniu wątroby typu B
- M. Karasińska, T. Sawaryn, M. Machalska: Wyniki leczenia glikokortykoidami i azathiopryną przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby u dzieci
- Z. Rudkowski, E. Saraczyńska, C. Rabenda: Ocena wyników leczenia przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby u dzieci. Porównanie 2 metod leczenia enortonem i azatiopryną oraz catergenem
- B. Rychalska, H. Poznańska, L. Babiuch, H. Rychlik: Catergen w przewlekłych zapaleniach wątroby
- A. Gładysz, G. Mach, K. Simon, A. Machaj, K. Lis-Szyber, A. Majda, J. Szozda: Wstępna ocena preparatu catergen w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby w następstwie przebycia wirusowego zapalenia wątroby typu B
- R. Dębski, W. J. Brzosko: Próba leczenia przewlekłego zapalenia wątroby szczepionką BCG
- B. Mach, J. Mossor-Ostrowska, I. Billewiczowa: Trudności w leczeniu stanów zapalnych wątroby.

СОДЕРЖАНИЕ

ПРОГРАММНЫЕ РЕФЕРАТЫ IX СЪЕЗДА ПОЛЬСКОГО ОБЩЕСТВА ЭПИДЕМИОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ

ТЕМА I: ПРОГРЕСС В БОРЬБЕ И НОВЫЕ ПРОБЛЕМЫ ИНФЕКЦИОН- НЫХ БОЛЕЗНЕЙ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА

Г. Щепаньска: Современные проблемы инфекционных болезней детей в Польше	295
З. Рудковски: Влияние инфекционных факторов во время наиболее существенного периода развития	303
Б. Заwirска: Патоморфология выбранных инфекций у маленьких детей	309
А. Янковски: Некоторые аспекты бактериальных инфекций у младенцев	319
М. Кротохвиль - Скжипкова: Клинико-эпидемиологические проблемы вирусных болезней в период развития	327

ТЕМА II: СОВРЕМЕННЫЕ ВОПРОСЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

В. Магдзик, Д. Нарушевич - Лесюк: Эпидемиология вирусного гепатита в течение последнего десятилетия	335
П. Боронь: Современные проблемы вирусного гепатита	339
Ф. Тарашкевич: Некоторые проблемы вирусного гепатита в период развития	351
Е. Гиль, М. Домбровски, Б. Домбровска - Бернштейн, В. Бжоско, С. Шмигельски, Я. Ельяшевич: Иммуно-терапия хронического вирусного гепатита типа В с помощью бактериальных препаратов (<i>Propionobacterium granulosum</i> КР-45)	359

ТЕМА III: ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ПРИВИВКИ (КОНФЕРЕНЦИЯ КРУГЛОГО СТОЛА)

В. Магдзик: Значение профилактических прививок в предотвращении и борьбе с инфекционными болезнями	365
Я. Костжевски: Вакцинопрофилактика в программах Всемирной Организации Здравоохранения	373
Д. Нарушевич - Лесюк: Эпидемиологическая оценка реактивности и эффективности вакцинации и вакцин	377
З. Рудковски, Э. Сарачиньска: Прививки как профилактический врачебный приём	381
Я. Жабицка: Вакцинация против полиомиелита. Формирование устойчивости исходя из серологических испытаний	385
Д. Серока: Антирабические вакцины, показания и наиболее часто встречаемые ошибки вакцинации (данные за 1970—1979 годы)	391
Р. Семков: Противогриппозная вакцинация	395
Я. Жабицка: Вакцины и вакцинация против эндемического паротита	399
Х. Рудницка: Противорозеолёзная вакцинация	412

IV. ПЕРЕЧЕНЬ ДОКЛАДОВ ПРОЧИТАННЫХ НА IX СЪЕЗДЕ	406
ОЦЕНКА	302

РАБОТЫ ИЗ ОБЛАСТИ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛИНИКИ ИНФЕКЦИОН- НЫХ БОЛЕЗНЕЙ И БЛИЗКИХ ИМ ДИСЦИПЛИН ОПУБЛИКО- ВАННЫЕ В ПОЛЬСКИХ НАУЧНЫХ ЖУРНАЛАХ В 1980 ГОДУ	326
--	-----

CONTENTS

LECTURES AT THE IX CONGRESS OF POLISH SOCIETY OF EPIDEMIOLOGISTS AND INFECTIONISTS

TOPIC I: NEW PROBLEMS IN THE INFECTIOUS DISEASES OF CHILDHOOD AND PROGRESS IN THEIR CONTROL

H. Szczepańska: Current problem of the infectious diseases of children in Poland	295
Z. Rudkowski: Effects of infectious agents in crucial period of development	303
B. Zawirska: Pathomorphology of some infections in small children	309
A. Jankowski: Some aspects of bacterial infections in infants	319
M. Krotochwil-Skrzypkowa: Clinical and epidemiological problems of viral diseases in current	327

TOPIC II: ACTUAL PROBLEMS OF VIRAL HEPATITIS

W. Magdzik, D. Naruszewicz-Lesiuk: Epidemiological situation of viral hepatitis in the past decade	335
P. Boroń: Current problems of viral hepatitis	339
F. Taraszkiewicz: Some problems of viral hepatitis in developmental period	351
J. Gil, M. P. Dąbrowski, B. Dąbrowska-Bernstein, W. J. Brzosko, S. Szmigielski, J. Jeljaszewicz: Immunotherapy of chronic viral hepatitis type B with current bacterial preparations (<i>Propionobacterium granulosum</i> KP-45)	359

TOPIC III: VACCINATIONS (ROUND-TABLE DISCUSSION)

W. Magdzik: Vaccinations in the prevention and control of infectious diseases	365
J. Kostrzewski: WHO vaccination programs	373
D. Naruszewicz-Lesiuk: Epidemiological evaluation of the reactivity and efficacy of vaccines and vaccinations	377
Z. Rudkowski, E. Saraczyńska: Vaccination as prophylactic medical procedure	381
J. Zabicka: <i>Poliomyelitis</i> vaccination. The dynamics of immunity as evaluated by serological surveillance	385
D. Seroka: Rabies vaccines; indications for vaccination and most common errors (data for 1970—1979)	391
R. Semkow: Influenza vaccination	395
J. Zabicka: Mumps vaccines and vaccination	399
H. Rudnicka: Rubella vaccination	403

IV. LIST OF PAPERS PRESENTED AT THE IX CONGRESS	406
REVIEW	302
PAPERS ON EPIDEMIOLOGY, INFECTIOUS DISEASES, AND RELATED SUBJECTS PUBLISHED IN POLISH JOURNALS IN 1980	326

SCISŁY KOMITET REDAKCYJNY

Redaktor: Prof. dr JAN KOSTRZEWSKI — Warszawa
 Zastępca redaktora: Doc. dr ZBIGNIEW ANUSZ — Warszawa
 Sekretarz: Dr med. MIROSŁAW WYSOCKI — Warszawa

KOLEGIUM REDAKCYJNE

Prof. dr Z. BRZEZIŃSKI — Warszawa, prof. dr B. KASSUR — Warszawa,
 dr K. NEYMAN — Poznań, prof. dr A. STRYSZAK — Warszawa, prof. dr
 H. SZCZEPAŃSKA — Warszawa, dr H. WIÓROWA — Warszawa, prof. dr E. WOJ-
 CIECHOWSKI — Warszawa

Adres Redakcji: Państwowy Zakład Higieny
 Warszawa, ul. Chocimska nr 24

WARUNKI PRENUMERATY:

Cena prenumeraty:

półrocznie zł 90.—
 rocznie zł 180.—

Prenumeratę na kraj przyjmują Oddziały RSW „Prasa-Książka-Ruch” oraz urzędy pocztowe i doręczyciele w terminach:
 — do 25 listopada na I półrocze roku następnego i na cały rok następny
 — do dnia 10 czerwca na II półrocze roku bieżącego.

Jednostki gospodarki uspołecznionej, instytucje i organizacje społeczno-polityczne składają zamówienie w miejscowych Oddziałach RSW „Prasa-Książka-Ruch”.

Zakłady pracy i instytucje w miejscowościach, w których nie ma Oddziałów RSW, oraz prenumeratorzy indywidualni zamawiają prenumeratę w urzędach pocztowych lub u doręczycieli.

Prenumeratę ze zleceniem wysyłki za granicę przyjmuje RSW „Prasa-Książka-Ruch”, Centrala Kolportażu Prasy i Wydawnictw ul. Towarowa 28, 00-958 Warszawa, konto NBP XV Oddział w Warszawie nr 1153-201045-139-11. Prenumerata ze zleceniem wysyłki za granicę jest droższa od prenumeraty krajowej o 50% dla zleceniodawców indywidualnych i o 100% dla zlecających instytucji i zakładów pracy.

Indeks: 37085

Zam. 284/81 Obj. ark. 7,5 Format B-5, Papier ilustrac. kl. V, 70 g. 70 × 100
 Nakład 1620 egz. Druk ukończono w sierpniu 81 r. — F-6

Drukarnia Narodowa-3, Kraków, ul. Berka Joselewicza 24

315

PRZEGLĄD EPIDEMIOLOGICZNY

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

—
KWARTALNIK

*

4

3.804

TOM XXXV

WARSZAWA

ROK 1981

PAŃSTWOWY ZAKŁAD WYDAWNICTW LEKARSKICH

Przegląd Epidemiologiczny

K W A R T A L N I K

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

Tom XXXV

1981

Nr 4

TREŚĆ

M. Jankowski: Problemy swoistości i czułości metod szybkiego wykrywania przeciwciał w zakażeniach wirusowych.	413
Z. Jarząbek, G. Najberg: Występowanie enterowirusów w Polsce w latach 1973—1979.	429
J. Aleksandrowicz: Procesy fizykochemiczne zachodzące w preparatach ludzkich normalnych immunoglobulin i niektóre problemy z nimi związane.	437
H. Stypułkowska-Misiurewicz, A. Adonajło: Struktura etjologicznej czerwoni bakteryjnej w Polsce w latach 1965—1979.	443
Z. Gułowska: Charakterystyka chorych hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego w okresie 10 lat (1970—1979) na tle sytuacji epidemiologicznej kraju.	455
J. Janeczko, L. Babiuch, E. Górska, Z. Olejnik: Niektóre wskaźniki koagulologiczne w ocenie uszkodzenia czynności wątroby w przebiegu różnych form klinicznych wirusowego zapalenia wątroby. IV. Marskość wątroby.	463
L. Babiuch, H. Poznańska, B. Rychalska: Wpływ Catergenu na przebieg ostrych wirusowych zapaleń wątroby.	471

EPIDEMIOLOGIA CHORÓB NIEZAKAŻNYCH

W. Jędrychowski, E. Flak, J. Garlińska, J. Bruzgielewicz: Występowanie objawów przewlekłego nieżytu oskrzeli i dychawicy oskrzelowej wśród pracowników przemysłu chemicznego.	479
S. Grajek, S. Paradowski, T. Cieślicka: Ocena zależności ciśnienia tętniczego od masy ciała przy użyciu różnych wskaźników wagowo-wzrostowych.	489

PRACE POGLĄDOWE

J. Juszczyk: Zmiany morfologiczne w wątrobie i ich patogeneza w przebiegu brucelozy człowieka.	497
J. Knap, J. Ziemka, J. Zuber: Nie-A/nie-B hepatitis — współczesny stan badań.	506
M. Kwast: Rola kadmu w powstawaniu osteopatii.	510

DONIESIENIA

S. Kryński, E. Becla, Z. Pytasz, J. Malanowski: Masowe wystąpienie nosicielstwa gronkowców złocistych typu 187 pochodzenia psiego w oddziale noworodków.	516
Z. Nencyz-Grabiec, F. Fabian: Przypadek pierwotnie przewlekłej brucelozy z objawami stwardnienia rozsianego.	521
Z. Olejnik, S. Korniluk: Zapalenie wielokorzeniowo-nerwowe typu Landry w przebiegu ostrego wirusowego zapalenia wątroby typu B.	524
J. M. Kostrzewski: Własny sposób przesyłania materiału do badań mikrobiologicznych.	528

WSPOMNIENIA POŚMIERTNE	532
STRESZCZENIA Z PIŚMIENNICTWA ZAGRANICZNEGO	428



Marek Jankowski

PROBLEMY SWOISTOŚCI I CZUŁOŚCI METOD SZYBKIEGO WYKRYWANIA PRZECIWCIAŁ W ZAKAŻENIACH WIRUSOWYCH *

Zakład Wirusologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie
Kierownik: prof. dr med. M. Kańtoch

Przedmiotem badań były odczynny immunofluorescencyjne, radioimmunologiczne i immunoenzymatyczne przydatne do wykrywania przeciwciał dla wirusów różyczki, cytomegalii, odry i herpes simplex. Zbadano czynniki powodujące nieswoiste reakcje w tych metodach oraz opracowano testy ich eliminacji i kontroli. Porównano informacje o przeciwciałach i o zakażeniu wirusowym otrzymywane opracowywanymi metodami z wynikami badań serologicznych wykonanych technikami konwencjonalnymi.

Obok odczynu pośredniej immunofluorescencji, test radioimmunologiczny na stałych nośnikach (RIA) i test immunoadsorpcyjny ELISA to najczęściej opisywane metody tzw. szybkiej serologicznej diagnostyki zakażeń wirusowych. W pośredniej wersji tych odczynów, stosowanej do wykrywania przeciwciał, antygen utrwalaony jest na nośniku, którym jest probówka, kulka lub mikropłytką wykonana ze szkła, poliwinylu, polistyrenu lub innego materiału. Przeciwciała obecne w badanej surowicy, po związaniu z antygenem, są wykrywane za pomocą tzw. koniugatów. W badaniach radioimmunologicznych koniugaty otrzymywane są po wyznakowaniu gatunkowo-swoistych immunoglobulin izotopami jodu. Mierzona w liczniku promieniowania gamma liczba impulsów wysyłana przez koniugat związany z kompleksem immunologicznym w badanej próbie w odniesieniu do liczby impulsów w próbach kontrolnych informuje o występowaniu swoistych przeciwciał.

W metodzie ELISA do kompleksu antygen-przeciwciało przyłączana jest antyimmunoglobulina znakowana enzymem. Na obecność swoistych przeciwciał wskazuje reakcja barwna, mierzona za pomocą spektrofotometru, jaką powoduje enzym zawarty w kompleksie antygen-przeciwciało-antyimmunoglobulina z odpowiednim substratem.

Śród korzyści jakie oferują te metody w odniesieniu do tradycyjnych technik diagnostycznych należy wymienić: wysoką precyzję, czułość i swoistość, możliwość otrzymania wyniku w ciągu kilku godzin, niezależność wykonania testu od odczynników biologicznych jak dopełniacz czy erytrocyty, możliwość mechanizacji metody.

Na oznaczenia serologiczne wykonywane metodami szybkiej diagnostyki rzutu ją nieswoiste reakcje. W badaniach przeciwciał dla wirusów

*) Praca stanowi skrót habilitacyjnej rozprawy przedstawionej Radzie Naukowej Państwowego Zakładu Higieny. Rozprawę w pełnym brzmieniu wydaje Państwowy Zakład Higieny jako maszynopis powielany.

herpes simplex i cytomegalii ich przyczyną jest syntetyzowany przez komórki receptor dla fragmentu Fc, obecny w antygenach, który nieswoiście wiąże przeciwciała IgG (Furukawa i wsp., 1975; Keller i wsp., 1976; Rahman i wsp., 1976; Westmorland i wsp., 1976). Czynnikiem reumatoidalny klasy IgM, który występuje w surowicach, po przyłączeniu do kompleksów antygen-przeciwciała IgG jest przyczyną nieswoistych wyników w testach do wykrywania wirusowych przeciwciał klasy IgM (Chantler i wsp., 1976; Fraser i wsp., 1971; Shirodaria i wsp., 1973). Nieswoiste wyniki powodowane są również przez przeciwciała i koniugaty przyłączane do nośników i antygenów (Lehtonen i Viljanen, 1980; Schmitz i wsp., 1977, 1978).

Wymienione nieswoiste reakcje były przedmiotem badań opisywanych w tej pracy. Celem doświadczeń było opracowanie optymalnych antygenów i warunków wykonania testów szybkiej diagnostyki do wykrywania przeciwciał wirusowych. Głównym zadaniem było zbadanie jakie informacje o przeciwciałach i o zakażeniu wirusowym można otrzymać w badaniach serologicznych wykonanych testami szybkiej diagnostyki w porównaniu do danych otrzymanych metodami tradycyjnymi. Do badań wybrano zakażenia wirusowe, wobec których istnieje aktualna potrzeba zastąpienia tradycyjnej metody diagnostycznej jak odczyn zahamowania hemaglutynacji (OZHA) w zakażeniach wirusem różyczki i odry, odczyn wiązania dopełniacza (OWD) w diagnostyce zakażeń wywołanych wirusem cytomegalii (CMV) i odczyn neutralizacji w zakażeniach wirusem *herpes simplex*, precyzyjniejszą techniką wykrywania przeciwciał wirusowych.

MATERIAŁ I METODY

Surowice i płyny mózgowo-rdzeniowe: Do badań wykorzystano surowice i płyny mózgowo-rdzeniowe przesłane do Zakładu Wirusologii PZH celem wykonania oznaczeń przeciwciał wirusowych.

Surowice badane w kierunku przeciwciał dla wirusa różyczki obejmowały siedemnaście surowic pobranych od 9 kobiet ciężarnych z klinicznymi objawami różyczki (3 pojedyncze, 4 podwójne i 2 potrójne pobrania od poszczególnych osób). Od 37 zdrowych kobiet, które miały kontakt z chorymi na różyczkę, pobranych zostało siedemnaście par surowic i dwadzieścia pojedynczych prób. Pierwszą surowicę pobierano w 2—14 dni po wystąpieniu objawów klinicznych choroby lub kontakcie z chorymi na różyczkę. Wszystkie wymienione kobiety ciężarne były w pierwszym trymestrze ciąży. Do badań włączono pojedyncze surowice od grup kontrolnych, które stanowiły: 8 dzieci od 3 do 14 dni chorych na różyczkę, 30 zdrowych kobiet ciężarnych w pierwszym trymestrze ciąży i 17 zdrowych dziewcząt w wieku 17—19 lat, które do tej pory nie były w ciąży.

Surowice i płyny mózgowo-rdzeniowe badane w kierunku przeciwciał dla wirusa odry pobrane były od 21 chłopców i 17 dziewcząt w wieku od 5 do 16 lat, u których stwierdzono objawy podostrego stwardniającego zapalenia mózgu (SSPE). Diagnostyka tych przypadków oparta została na następujących kryteriach: zmiany kliniczne do utraty funkcji kory mózgowej włącznie, podniesiony poziom gammaglobulin w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym, charakterystyczny obraz EEG. Od 17 osób surowice i płyny mózgowo-rdzeniowe pobrano dwu- i trzykrot-

nie w różnych okresach choroby. Badania wykonano również z 22 surowicami i 7 płynami mózgowo-rdzeniowymi od osób u których rozpoznano: zapalenie mózgu, padaczkę, encefalopatię i inne objawy neurologiczne. Dwanaście surowic pobrano od 8 dzieci z objawami odry, w pierwszym lub drugim tygodniu po zachorowaniu. Piętnaście surowic pobrano od zdrowych osób dorosłych.

Surowice badane w kierunku przeciwciał dla wirusa cytomegalii otrzymano z Instytutu Transplantologii AM w Warszawie od 8 osób, którym przeszczepiono nerki (3 kobiety, 5 mężczyzn). Próby pobierano w różnym czasie i od różnych osób: od dnia wykonania zabiegu do 15 miesięcy po operacji. Od 17 osób pobierano surowice bezpośrednio przed wykonaniem przeszczepu. Wszystkie osoby przechodziły przed przeszczepem zabiegi dializy w aparacie sztucznej nerki i liczne transfuzje krwi, w których otrzymały od 1 do 10 litrów krwi.

Surowice od kobiet chorych na raka szyjki macicy pobrane zostały od pacjentek hospitalizowanych we Frauenklinik przy Uniwersytecie we Fryburgu (RFN).

Badania serologiczne: Wykonano następujące odczyny:

Odczyn zahamowania hemaglutynacji do wykrywania przeciwciał dla wirusa odry (Norrbj, 1962) i wirusa różyczki (Stewart i wsp., 1967).

Odczyn wiązania dopełniacza do wykrywania przeciwciał dla wirusa cytomegalii (Sever, 1962).

Odczyn neutralizacji do wykrywania przeciwciał dla wirusa *herpes simplex* (Petersen i wsp., 1975).

Odczyn pośredniej immunofluorescencji do wykrywania przeciwciał dla wirusa różyczki (Jankowski i wsp., 1977) i wirusa cytomegalii (Schmitz i Haas, 1970).

Odczyn immunofluorescencji do wykrywania komplementu związane-go z kompleksami antygen—przeciwciało (Rao, i wsp., 1976).

Odczyn immunofluorescencji do wykrywania przeciwciał dla natychmiastowego wczesnego antygeny wirusa cytomegalii (Michelson i wsp., 1979).

Odczyn immunofluorescencji do wykrywania przeciwciał dla wczesnego antygeny wirusa cytomegalii, który powstaje przy zahamowanej replikacji CMV w komórkach nerki królika (Färber i wsp., 1979) i wczesnego antygeny powstającego przy zahamowanej replikacji CMV za pomocą inhibitora arabinozydu cytozyny (The i wsp., 1974).

Odczyn radioimmunologiczny do wykrywania przeciwciał dla wirusa *herpes simplex* (Jankowski i wsp., 1977).

Odczyn radioimmunologiczny do wykrywania przeciwciał wiązanych przez komórki zakażone wirusem cytomegalii (Jankowski i wsp., 1980).

Odczyn ELISA do wykrywania przeciwciał dla wirusa cytomegalii i odry (Jankowski, 1980).

Metody immunochemiczne: Wykonano następujące badania:

Test absorpcji zawiesiną bakterii *Staphylococcus aureus*, Cowan 1 NCTC 8530 wykonano zgodnie z metodą Mallinsona i wsp., 1976.

Test absorpcji surowic cieplnymi agregatami immunoglobulin (*Shirodaria* i wsp., 1971).

Ultrawirowanie surowic w gradiencie gęstości sacharozy (Vesikari, Vaheri, 1968).

Test radialnej immunodyfuzji (Mancini i wsp., 1965).

Pomiar koncentracji białka (Lowry, 1951).

WYNIKI

Optymalne antygeny i warunki wykonania RIA i ELISA do wykrywania przeciwciał wirusowych.

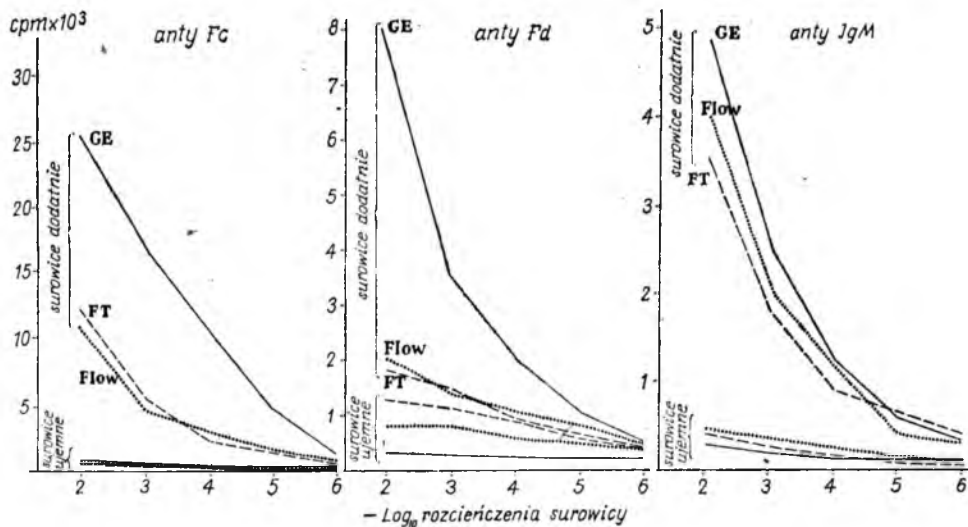
Czułość i swoistość opisywanych metod radioimmunologicznej i metody ELISA związana była ze sposobem przygotowania preparatów wirusowych, ich koncentracją używaną do opłaszczania mikrodołka oraz ilością koniugatu do wykrywania przeciwciał związanych z antygenem. Optymalne wyniki w testach do wykrywania przeciwciał dla wirusa cytomegalii otrzymano przy użyciu antygeny przygotowanego po uwolnieniu z zakażonych komórek za pomocą ultradźwięków w środowisku 0,2 M buforu glicynowego $\text{pH} = 9,5$ (antygen GE). Do wykrywania przeciwciał dla wirusa odry antygen otrzymano po oczyszczeniu i skoncentrowaniu płynu zewnątrzkomórkowego z zakażonej hodowli *Ve-ro*. Tym antygenem opłaszczano dołki mikroplątki przy koncentracji 200 μg białka/ml. Przy użyciu antygeny wirusa odry oczyszczonego metodą ultrawirowania, najpierw w gradiencie gęstości sacharozy a następnie w gradiencie winianu sodowo-potasowego, mikroplątki opłaszczano antygenem w stężeniu 50 μg białka/ml. Przy wyższych koncentracjach obu antygenów otrzymywano nieswoiste wyniki w badaniach przeciwciał. Aktywność właściwa znakowanych ^{125}J immunoglobulin przeciw ludzkim *IgM* i *IgG* wynosiła od 2,8 do 4 mCi/mg białka. Najlepsze wyniki otrzymano po dodaniu do dołków od 100 000 do 200 000 cpm (impulsów promieniowania wysyłanych na minutę) wyznakowanych immunoglobulin, co odpowiadało 0,45—0,65 μg znakowanego białka. W teście ELISA nie stwierdzono odchyień wyników otrzymywanych przy stosowaniu własnych i handlowych koniugatów znakowanych enzymem — chrzastą peroksydazą.

FC-RECEPTOR SYNTETYZOWANY W KOMÓRKACH
ZAKAŻONYCH WIRUSEM CYTOMEGALII

W cytoplaźmie komórek zakażonych wirusem cytomegalii syntetyzowany jest obok antygenów wirusowych receptor dla fragmentu Fc *IgG*. Obecność Fc-receptora utrudnia odczyny serologiczne, w których zakażone komórki wykorzystywane są do wiązania swoistych przeciwciał z surowicy.

W badaniach immunofluorescencyjnych i badaniach radioimmunologicznych zaobserwowano, że nieswoiste wyniki, których przyczyną jest reakcja immunoglobulin z zakażonymi CMV komórkami, są eliminowane jeśli stosowano koniugat swoisty dla fragmentu Fc *IgG* zamiast koniugatu swoistego dla pełnej immunoglobuliny G.

Szczegółowe badania wykonano za pomocą metody radioimmunologicznej przy użyciu preparatów wirusowych adsorbowanych do polistyrenowego mikrodołka. Jak przedstawiono na wykresie 1 przy zastosowaniu koniugatu anty-Fc wykrywano przeciwciała swoicie związane z antygenami wirusa. Obecność receptora dla fragmentu Fc stwierdzono w preparatach otrzymanych po zamrażaniu i odmrażaniu zakażonych CMV komórek (antygen FT). Na tych antygenach wykrywane były za pomocą koniugatu anty-Fd przeciwciała swoicie związane z antygenami wirusa oraz przeciwciała związane poprzez Fc-receptor. Obecność Fc-re-



Ryc. 1. Mianowanie przeciwciał dla CMV metodą RIA przy użyciu różnych antygenów wirusa, dodatnich i ujemnych (N) dla CMV surowic i stałych koncentracji znakowanych ^{125}I immunoglobulin swoistych dla fragmentów Fc i Fd oraz IgM. GE — antygen z zakażonych komórek otrzymany po rozbijaniu ultradźwiękami w buforze glicynowym, FT — antygen otrzymany po zamrażaniu i odmrażaniu komórek, Flow — firmowy antygen do odczynu wiązania dopełniacza.

ceptora stwierdzono również w antygenach wirusa cytomegalii do odczynu wiązania dopełniacza.

Wysoką swoistość metody radioimmunologicznej do wykrywania przeciwciał dla wirusa cytomegalii, w której używano antygeny GE i koniugat swoisty dla fragmentu Fc, potwierdzono w badaniach ludzkich surowic. W tej metodzie uzyskano wysoki stopień korelacji wyników z oznaczeniami wykonanymi odczynem wiązania dopełniacza ($r = 0,81$) i metodą immunofluorescencji dla komplementu przyłączanego do kompleksów antygen-przeciwciała ($r = 0,88$).

CZYNNIK REUMATOIDALNY (RF)

Czynnik reumatoidalny, obecny w surowicach, jest przyczyną ujemnych wyników i obniżonych mian przeciwciał dla wirusa cytomegalii wykrywanych w odczynie wiązania dopełniacza.

W badaniach wykonanych za pomocą odczynu pośredniej immunofluorescencji dla przeciwciał IgM wirusa różyczki (około 50% badanych surowic kobiet ciężarnych), w badaniach immunofluorescencyjnych, radioimmunologicznych i wykonanych testem ELISA w kierunku przeciwciał IgM dla wirusa cytomegalii (około 30% surowic od osób zakażonych wirusem cytomegalii) obserwowano nieswoiste reakcje. Ich występowanie określono na podstawie równoległego wykrywania przeciwciał IgM w pełnych surowicach i w izolowanych z nich po ultrawirowaniu w gradiencie sacharozy frakcjach przeciwciał IgM.

Jak przedstawiono w tabeli I, nieswoiste reakcje dla przeciwciał IgM związane były zarówno z obecnością swoistych przeciwciał IgG jak i czynnika reumatoidalnego klasy IgM. W nieswoistej reakcji koniugat anty-IgM reaguje nie z przeciwciałami IgM związanymi z wirusowym

Tabela I. Swoiste i nieswoiste wyniki dla przeciwciał *IgM* wirusa różyczki otrzymane metodą pośredniej immunofluorescencji w mieszaninach przeciwciał *IgM* oraz surowicach zawierających czynnik reumatoidalny (RF) i przeciwciała *IgG* dla wirusa różyczki

Obecność przeciwciał <i>IgM</i> dla wirusa różyczki	Surowica RF ⁺ <i>IgG</i> ⁺ <i>IgM</i> ⁻		Surowica RF ⁺ <i>IgG</i> ⁻ <i>IgM</i> ⁻		Surowica RF ⁻ <i>IgG</i> ⁻ <i>IgM</i> ⁻	
	Miano <i>IgM</i>	Miano <i>IgM</i>	Miano <i>IgM</i>	Miano <i>IgG</i>	Miano <i>IgG</i>	Miano <i>IgG</i>
+	1 : 160	1 : 640	1 : 40	neg	1 : 80	neg
-	1 : 80	1 : 640	neg	neg	neg	neg

Tabela II. Reakcje przeciwciał *IgM* z antygenami wirusów różyczki i odry wykrywane odczynem pośredniej immunofluorescencji w surowicach osób z objawami różyczki i w surowicach kontrolnych

Osoby badane	Liczba badanych surowic	Liczba dodatnich wyników z antygenami wirusów		Liczba dodatnich wyników w teście releteksowym
		różyczki	odry *)	
Kobiety ciężarne z kliniczną różyczką	17	15 (15)	12 (0)	4
Kobiety ciężarne po kontakcie z różyczką	54	28 (9)	27 (0)	6
Kobiety ciężarne	30	16 (0)	14 (0)	1
Dzieci z kliniczną różyczką	8	8 (8)	0 (0)	0
Kobiety nie ciężarne	17	1 (0)	1 (0)	1

*) wynik dodatni przy mianie ≥ 20

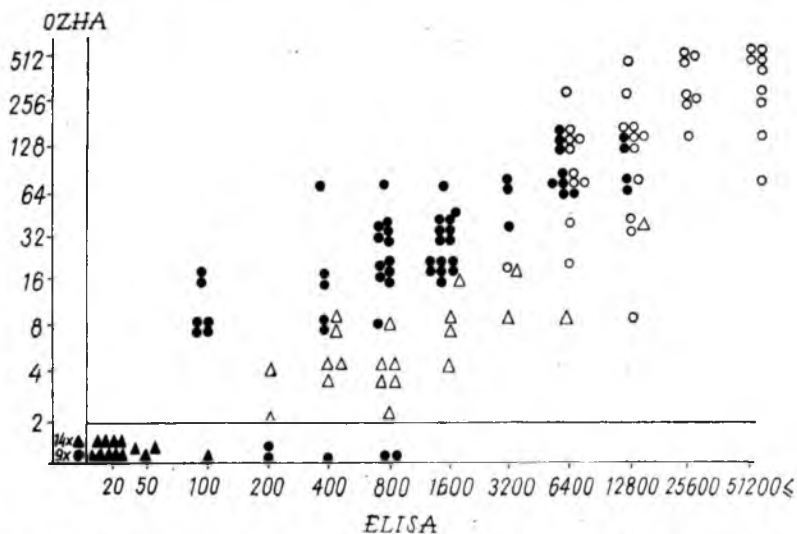
Wyniki w nawiasach wskazują liczbę prób dodatnich po absorpcji białkiem A i agregatami immunoglobulin.

antygenem, lecz z czynnikiem reumatoidalnym przyłączonym do kompleksów przeciwciała *IgG*-antygen wirusa.

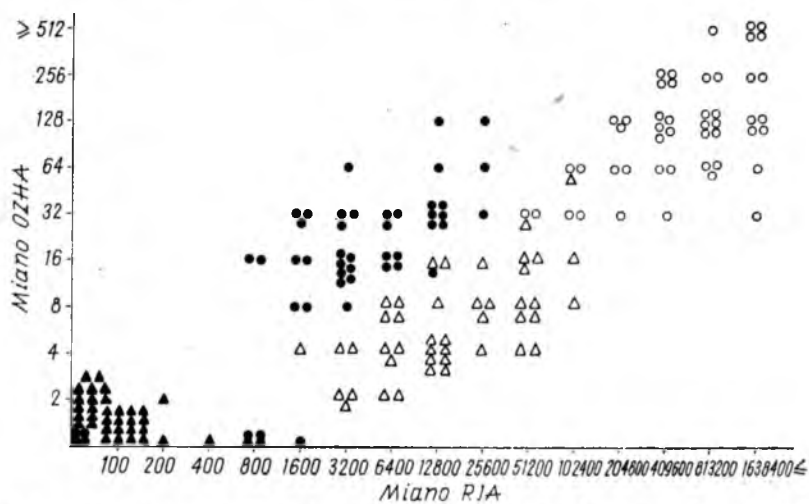
W tej sytuacji istotne znaczenie ma test kontrolny do wykrywania czynnika reumatoidalnego. Za pomocą aglutynacji lateksu opłaszczonego przeciwciałami *IgG* nie wykrywano czynnika reumatoidalnego w surowicach, który w testach z kontrolnymi antygenami wirusowymi powodował nieswoiste reakcje w kierunku przeciwciała klasy *IgM* (tabela II). Jak przedstawiono również w tabeli II, absorpcja surowic białkiem A *Staphylococcus aureus* i agregatami immunoglobulin skutecznie usuwa czynniki, które są przyczyną nieswoistych reakcji w badaniach przeciwciał klasy *IgM* dla wirusa różyczki.

PRZECIWCIAŁA DLA WIRUSA ODRY W ZACHOROWANIACH NA SSPE

Obserwowano wysoką czułość testu radioimmunologicznego i testu ELISA do wykrywania przeciwciał dla wirusa odry w surowicach i płynach mózgowo-rdzeniowych od chorych na SSPE.



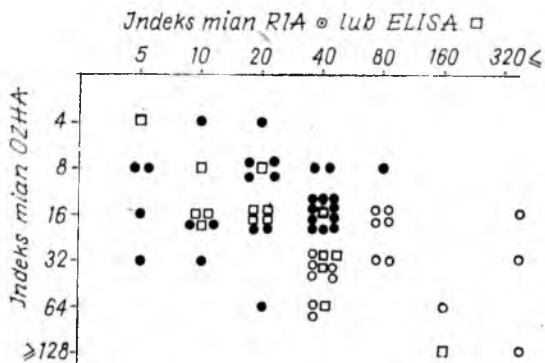
Ryc. 2. Miana przeciwciał dla wirusa odry w surowicach (O) i płynach mózgowo-rdzeniowych (Δ) chorych na SSPE oraz surowicach (●) i płynach mózgowo-rdzeniowych (▲) osób z innymi chorobami neurologicznymi — mierzone OZHA i ELISA.



Ryc. 3. Miana przeciwciał dla wirusa odry w surowicach (O) i płynach mózgowo-rdzeniowych (Δ) chorych na SSPE oraz surowicach (●) i płynach mózgowo-rdzeniowych (▲) osób z innymi chorobami neurologicznymi — mierzone OZHA i RIA.

Miana przeciwciał otrzymywanych metodą ELISA (wykres 2) były w większości 100—1000 razy wyższe niż w OZHA. Tylko w kilku przypadkach, i to wyłącznie z innego rodzaju zachorowań niż SSPE, wartości te były niższe niż 10 razy. W 5 na 105 badanych surowic i w 13 na 46 badanych płynów mózgowo-rdzeniowych dodatkowo wyniki w niskich mianach (od 1 : 20 do 1 : 800) otrzymano tylko metodą ELISA.

W surowicach chorych na SSPE miana przeciwciał dla wirusa odry oznaczone RIA wynosiły od 1 : 51200 do 1 : 3260000, podczas gdy u osób



Ryc. 4. Indeks mian = $\frac{\text{Miano przeciwciał dla wirusa odry w płynie m.-rdz.}}{\text{Miano przeciwciał dla wirusa odry w surowicy}}$
oznaczony w próbach pobranych od osób z SSPE metodami OZHA, ELISA i RIA.

z innymi objawami neurologicznymi nie były wyższe niż 1:25600 (wykres 3). Miana przeciwciał dla wirusa odry mierzone RIA w surowicach chorych na SSPE były od 1600 do 51200 razy wyższe niż miana otrzymane w OZHA. W pozostałych grupach badanych (grupa zdrowych osób, chorych na odrę, stwardnienie rozsiane i osób z innymi objawami neurologicznymi) miana przeciwciał dla wirusa odry mierzone RIA nie były wyższe 800 razy niż miana wykrywane w OZHA. Wskazuje to, że w surowicach chorych na SSPE w wysokim mianie występują przeciwciała, które wiążą się z antygenami wirusa odry, lecz nie są wykrywane za pomocą odczynu zahamowania hemaglutynacji.

Ważnym diagnostycznie faktem jest relacja mian przeciwciał dla wirusa odry obecnych w surowicy do mian w płynie mózgowo-rdzeniowym ustalana w indywidualnych przypadkach zachorowań na SSPE. Jak można zaobserwować na wykresie 4, ta relacja mierzona metodami RIA, ELISA i OZHA jest zbliżona. Wartość ta wyrażona jako indeks mian była w większości wspomnianych przypadków niższa od 1:80, co sugeruje syntezę przeciwciał dla wirusa odry w centralnym układzie nerwowym.

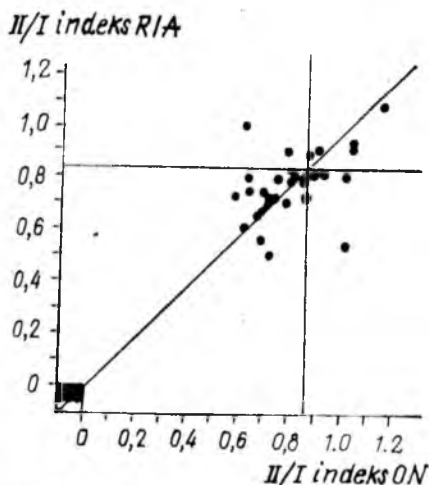
Wysokie miana przeciwciał dla wirusa odry obserwowano niezależnie od szczepu wirusa odry (szczep izolowany od chorego na SSPE, chorego na odrę, atenuowany szczep z żywej szczepionki) użytego jako antygen w metodzie radioimmunologicznej.

W pięciu na 20 badanych surowic z przypadków SSPE i w 3/12 płynów mózgowo-rdzeniowych wykryto przeciwciała dla wirusa odry klasy IgM. Miana tych przeciwciał były niskie w odniesieniu do mian przeciwciał IgM wykrywanych w surowicach chorych na odrę.

PRZECIWCIAŁA DLA WIRUSÓW HERPES SIMPLEX W SUROWICACH Kobiet chorych na raka szyjki macicy

Surowice od 39 kobiet chorych na raka szyjki macicy zbadano na obecność przeciwciał dla wirusów herpes simplex 1 i 2 typu.

Zastosowany test radioimmunologiczny umożliwił wykrycie przeciwciał w 5—10 razy wyższych mianach niż w metodzie neutralizacji. Współ-



Ryc. 5. Porównanie indeksów mian przeciwciał dla 2 typu i 1 typu Herpes simplex otrzymanych metodą radioimmunologiczną i odczynem neutralizacji.

czynnik korelacji mian RIA i neutralizujących wynosił 0,62 w odniesieniu do badań z antygenem 1 typu wirusa i 0,81 w badaniach z 2 typem wirusa herpes simplex.

Dla różnicowania przeciwciał dla 1 i 2 typu wirusa zastosowano indeks mian przeciwciał zgodnie z podanym wzorem:

$$\text{II/I indeks} = \frac{\text{miano (log}_{10}\text{) z antygenem 2 typu}}{\text{miano (log}_{10}\text{) z antygenem 1 typu}}$$

Zgodnie z wartościami podanymi przez Rawlisa i wsp. (1970) przyjęto, że II/I indeks $\geq 0,85$ może być związany z obecnością przeciwciał dla wirusa *herpes simplex* 2 typu. Jak przedstawiono w wykresie 5, w 20 spośród 31 surowic, w których otrzymano miana przeciwciał z antygenami obu wirusów *herpes simplex*, w 10 obserwowano przeciwciała dla 2 typu metodą neutralizacji. Za pomocą testu radioimmunologicznego przeciwciała dla wirusa *herpes simplex* 2 typu wykryto w 8 surowicach, lecz tylko w 6 surowicach otrzymano wyniki dodatnie przy pomocy obu stosowanych metod.

PRZECIWCIAŁA DLA WIRUSA CYTOMEGALII U OSÓB LECZONYCH IMMUNOSUPRESYJNIE PO TRANSPLANTACJI NEREK

Badania wykonano równolegle różnymi metodami: odczynem wiązania dopełniacza, testem ELISA w kierunku przeciwciał *IgG* i *IgM*, oraz odczynem pośredniej immunofluorescencji przy użyciu antygenów powstających przy pełnym (późny antygen) i zahamowanym (wczesne antygeny i natychmiastowe wczesne antygeny) cyklu replikacyjnym wirusa.

U pięciu spośród 6 badanych osób wykryto przeciwciała dla wirusa cytomegalii. W dwóch przypadkach (tabela III) obserwowano przyrost miana przeciwciał dla wirusa cytomegalii wykrywany odczynem wiązania dopełniacza, testem ELISA w kierunku swoistych przeciwciał *IgG*

Tabela III. Przeciwciała dla wirusa cytomegalii wykrywane w surowicach osób z przeszczepami nerek*

Surowica	Czas po wykonaniu przeszczepu nerki	OWD	ELISA		Odczyn immunofluorescencji			
			IgG	IgM	IEA	EA AraC	EAK	LA
1-1	10 mies.	1 : 32	1 : 6400	—	—	—	—	—
1-2	13 mies.	1 : 16	1 : 6400	≥ 1 : 100	1 : 80	1 : 40	1 : 40	1 : 160
1-3	14 mies.	1 : 16	1 : 6400	≥ 1 : 100	1 : 40	1 : 80	1 : 80	1 : 80
1-4	15 mies.	1 : 128	1 : 25200	1 : 400	1 : 40	1 : 160	1 : 160	1 : 1280
2-1	6 mies.	1 : 4	1 : 80	< 1 : 100	1 : 160	< 1 : 20	≥ 1 : 20	1 : 80
2-2	9 mies.	1 : 8	1 : 800	< 1 : 100	1 : 160	< 1 : 20	≥ 1 : 20	1 : 80
2-3	10 mies.	1 : 8	1 : 1600	1 : 100	1 : 160	1 : 40	1 : 40	1 : 160
2-4	12 mies.	1 : 16	1 : 3200	1 : 200	1 : 160	1 : 40	1 : 80	1 : 160
3-1	0	1 : 16	1 : 1600	1 : 400	1 : 40	1 : 40	1 : 80	1 : 160
3-2	1 mies.	1 : 16	1 : 1600	1 : 400	1 : 80	1 : 40	1 : 40	1 : 160
3-3	3 mies.	1 : 16	1 : 1600	1 : 800	1 : 80	1 : 40	1 : 40	1 : 160
4-1	0	1 : 8	1 : 800	—	—	—	—	—
4-2	2 tyg.	1 : 8	1 : 800	1 : 200	1 : 20	1 : 40	1 : 40	1 : 80
4-3	1 mies.	1 : 4	1 : 1600	1 : 800	1 : 80	1 : 40	1 : 40	1 : 80
5-1	0	1 : 4	1 : 400	< 1 : 100	< 1 : 20	< 1 : 20	< 1 : 20	1 : 160
5-2	2 mies.	1 : 8	1 : 800	1 : 400	1 : 40	1 : 40	1 : 40	1 : 320
5-3	4 mies.	1 : 8	1 : 800	1 : 800	1 : 40	1 : 80	1 : 80	1 : 320

* IEA — Przeciwciała dla natychmiastowych wczesnych antygenów CMV

EA AraC — Przeciwciała dla wczesnych antygenów CMV powstających przy zahamowaniu cyklu replikacyjnego wirusa inhibitorem cytozydkiem arabinozy

EAK — Przeciwciała dla wczesnych antygenów CMV powstających przy replikacji wirusa w hodowli z nerek królika

LA — Przeciwciała dla antygenów CMV powstających przy pełnej replikacji wirusa w komórkach ludzkich fibroblastów

oraz przeciwciał IgG wykrywanych odczynem immunofluorescencji dla późnych antygenów wirusa.

U wszystkich badanych wykryto przeciwciała IgM w przynajmniej jednej z badanych surowic i wykryto również przeciwciała dla antygenów powstających przy zahamowanych cyklach replikacji wirusa. W jednym przypadku (2—1, 2—2) wykryto przeciwciała dla natychmiastowych wczesnych antygenów CMV przy braku przeciwciał dla wczesnych antygenów i swoistych przeciwciał IgM. W następnych próbach pobranych od tej osoby wykryto obecność wszystkich badanych przeciwciał dla CMV.

W trzech surowicach na 17 badanych prób, pobranych bezpośrednio przed wykonaniem przeszczepu, wykryto przeciwciała dla natychmiastowych wczesnych antygenów wirusa. W dwóch przypadkach ich występowanie powiązano z wykryciem swoistych przeciwciał IgM jak również występowaniem przeciwciał dla wczesnych antygenów CMV. Wyniki te sugerują związek między licznymi transfuzjami krwi jakie przechodzą chorzy przed transplantacją nerek, a zakażeniem wirusem cytomegalii.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Wcześniejsze doniesienia dotyczące opracowań testów ELISA i RIA sugerowały, że jako antygeny mogą być używane fabrycznie produkowane preparaty do wykonania innych metod serologicznych, a w opisach metodycznych nie uwzględniono stosowania antygenów kontrolnych (Cappel i wsp., 1978; Cleary i wsp., 1978; Voller i Bidwell, 1975, 1976). Przedstawione doświadczenia i aktualnie publikowane dane (Forghani i wsp., 1979; Schmitz i wsp., 1977; Lehtonen i Viljanen, 1980) podważają słuszność tych informacji. W badaniach przeciwciał dla wirusa cytomegalii konieczne jest otrzymanie antygeny z wnętrza zakażonych komórek i wartość otrzymanych antygenów jest różna w zależności od ich stopnia zanieczyszczenia składnikami cytoplazmy. Natomiast do wykonania testów RIA i ELISA przydatnych jest szereg antygenów wirusa odry, chociaż antygeny przygotowane na hodowlach z płynów zewnątrzkomórkowych pozwalają na uzyskanie precyzyjniejszych wyników niż antygeny z lizatów komórkowych. Zaobserwowano również, że nieswoisty wynik związany z bakteryjnym zakażeniem, wielokrotnym zamrażaniem i odmrażaniem surowic i ich inaktywacją występował w badaniach wykonanych równolegle z antygenem z niezakażonych komórek. Na konieczność stosowania tego typu kontroli wskazują informacje, że nieswoiste reakcje występowały i wówczas, jeśli antygeny kontrolne, tak jak i antygeny wirusowe były przygotowane precyzyjnymi technikami oczyszczania i koncentracji i zawierały nieznaczne ilości składników białkowych (Forghani i wsp., 1979; Gravel i wsp., 1977).

Otrzymane w tej sprawie wyniki i dane innych autorów (Daugharty i wsp., 1973; Dreesman i wsp., 1979; Gehle i wsp., 1979; Kangro i wsp., 1978; Forghani i wsp., 1979; Voller i Bidwell, 1977; Atanasiu i wsp., 1977; Mc Intoshi i wsp., 1978) wskazują, że ocena poziomu przeciwciał mierzona testami szybkiej diagnostyki jak test ELISA i RIA, w znacznym stopniu koreluje z wynikami testów konwencjonalnych, a także dzięki ich wysokiej czułości w tym samym materiale wykrywany jest

wyższy odsetek dodatnich surowic niż technikami tradycyjnymi. Jednak czułość tych metod w porównaniu do tej samej konwencjonalnej techniki jest różnie przedstawiana przez autorów. Przyczyną mogą być rozbieżności w interpretacji wyników. W ocenie poziomu swoistych przeciwciał uwzględniane są, lub nie, wyniki w równoległych oznaczeniach z antygenami kontrolnymi, ze standardowymi surowicami dodatnimi i ujemnymi i wyniki tzw. ślepej próby z płynem fizjologicznym zamiast surowicy. Wynik przedstawiony jest jako miano, podobnie jak w testach konwencjonalnych albo jako bezwzględna wartość otrzymywana spektrofotometrycznie lub w liczniku promieniowania. Wydaje się, że dotychczas opublikowane prace opisujące test ELISA i RIA stanowią wystarczającą podstawę do opracowań dotyczących ujednoczenia interpretacji wyników otrzymywanych tymi metodami.

W surowicach, w których występuje czynnik reumatoidalny, wykrywanie swoistych przeciwciał klasy *IgM* może być podjęte dopiero po usunięciu RF. Optymalnym rozwiązaniem byłoby badanie wykonane w frakcjach *IgM* przeciwciał izolowanych z surowic po ultrawirowaniu w gradiencie gęstości sacharozy lub po rozdziale chromatograficznym. Techniki te stosować można w ograniczonej liczbie pracowni diagnostycznych. Powszechniejsze zastosowanie może mieć opisana w tej pracy metoda usuwania RF i przeciwciał *IgG* za pomocą absorpcji surowic białkiem A i agregatami immunoglobulin. Jak stwierdzono w opisywanych doświadczeniach czułość testu kontrolnego do wykrywania RF w opracowaniach białkiem A i nieopracowanych surowicach powinna odpowiadać czułości testu stosowanego do wykrywania przeciwciał w klasie *IgM*. Warunki te spełnia test wykonany w kierunku przeciwciał w klasie *IgM* z heterologicznym antygenem względem badanego wirusa. Takim antygenem może być wirus odry, dla którego przeciwciała, zwłaszcza po wprowadzeniu masowych szczepień tym wirusem, występują niemal u wszystkich badanych osób.

Swoiste przeciwciała *IgM* wytwarzane w odpowiedzi na pierwotne zakażenie wirusowe zazwyczaj pojawiają się natychmiast po zakażeniu i utrzymują przez kilka tygodni (*Bringuer* i wsp., 1978; *Dall* i wsp., 1980; *Schmidt*, 1979). Na wykrywaniu przeciwciał *IgM* dla wirusa różyczki oparta jest diagnostyka bezobjawowych zakażeń tym wirusem u kobiet ciężarnych w pierwszym trymestrze ciąży. Z uwagi na często występujący czynnik reumatoidalny, diagnostyka różyczki podejmowana w tych przypadkach, powinna uwzględniać nieswoiste reakcje w kierunku przeciwciał wirusowych klasy *IgM*, które opisano w przedstawionych tu doświadczeniach.

W dotychczas opublikowanych doświadczeniach, dotyczących radioimmunologicznych i immunoenzymatycznych badań wirusów herpes metodą pośrednią (*Dreesman* i wsp., 1979; *Froghami* i wsp., 1976; *Hayashi* i wsp., 1972; *Knez* i wsp., 1976; *Patterson* i wsp., 1978), przeciwciała związane z antygenem wykrywano za pomocą koniugatów swoistych wobec pełnej cząsteczki *IgG*. Z przedstawionych w tej pracy doświadczeń wynika, że związane poprzez wirusowy Fc-receptor przeciwciała *IgG* nie wiążą się ze znakowanymi przeciwciałami anty-Fc, natomiast reagują z przeciwciałami dla innych fragmentów immunoglobuliny na przykład fragmentu Fd. Stąd stosowanie do badań znakowanych przeciwciał anty-Fc umożliwia selektywną identyfikację tych immunoglo-

bulin G, które z wirusowym antygenem są związane przez determinanty antygenowe.

W porównaniu do metod opartych na obserwacji przyrostu przeciwciał w kolejno pobranych surowicach, u osób leczonych immunosupresyjnie po transplantacjach nerek, bardziej miarodajnym wskaźnikiem zakażenia wywołanego wirusem cytomegalii było wykrycie swoistych przeciwciał w klasie IgM i przeciwciał dla wczesnych antygenów CMV. Z tego punktu widzenia istotne są obserwacje *Musianiego* i wsp. (1978), którzy ściśle powiązali występowanie przeciwciał dla natychmiastowych wczesnych antygenów CMV z wydzieleniem wirusa w moczu badanych osób.

Przeciwciała hamujące hemaglutynację wirusa odry występowały w znacznie wyższym mianie u osób chorych na SSPE niż u innych badanych. Z drugiej strony u chorych na SSPE przeciwciała te stanowiły mniejszy odsetek przeciwciał dla wirusa odry mierzonych metodą radioimmunologiczną niż u osób z innych badanych grup. Sugeruje to, że w chronicznym zakażeniu występującym przy SSPE stymulacja humoralnej odpowiedzi immunologicznej komponentą hemaglutynującą wirusa występuje w mniejszym stopniu niż stymulacja innymi antygenami. Stąd szczególnie wysokie miano przeciwciał dla wirusa odry wykrywane w opracowanej, w tych badaniach metodzie radioimmunologicznej jest charakterystyczne dla osób chorych na SSPE.

Przeciwciała dla wirusa herpes simplex 2 typu występują częściej w surowicach kobiet z rakiem szyjki macicy niż w równoległe badanych grupach kontrolnych (*Petersen* i wsp., 1975; *Plummer*, 1973). Wykrycie tych przeciwciał jest utrudnione, ponieważ zakażenie wirusem typu 1 jak i typu 2 indukuje powstawanie przeciwciał dla komponent antygenowych obu wirusów (*Mc Clung* i wsp., 1976). Antygeny wirusa herpes simplex i indukowane nimi przeciwciała badano najczęściej metodą neutralizacji (*Plummer*, 1973), a w innych metodach różnicowanie przeciwciał dla antygenów 1 i 2 typu wirusa było wyłącznie możliwe po absorpcji surowic antygenami heterologicznego typu (*Mc Clung* i wsp., 1976; *Forghani* i wsp., 1975; *Nahmias* i wsp., 1971; *Plummer*, 1973). Znacznym stopień korelacji wyników otrzymanych metodą neutralizacji z oznaczeniami radioimmunologicznymi sugeruje przydatność testu RIA do wykrywania typowo-swoistych przeciwciał wirusów *herpes simplex* w ludzkich surowicach.

WNIOSKI

1. Zastosowanie znakowanych immunoglobulin swoistych dla fragmentu Fc IgG w odczynach ELISA, RIA i pośredniej immunofluorescencji do wykrywania przeciwciał dla wirusa cytomegalii, umożliwia różnicowanie przeciwciał reagujących z antygenowymi determinantami wirusa od tych, które reagują z indukowanym przez wirus receptorem Fc.

2. Z uwagi na wysoką czułość, swoistość i łatwość wykonania test ELISA powinien zastąpić odczyn wiązania dopełniacza w serologicznej diagnostyce zakażeń wywołanych wirusem cytomegalii.

3. Występowanie w surowicach przeciwciał dla antygenów syntetyzowanych na wczesnych etapach replikacji wirusa cytomegalii (zwłasz-

cza przeciwciał dla „natychmiastowych wczesnych antygenów”) wskazuje na aktualnie występujące zakażenie tym wirusem.

4. Czynniki reumatoidalny, występujący w wysokim odsetku surowic kobiet ciężarnych i osób zakażonych wirusem cytomegalii jest przyczyną nieswoistych wyników w odczynach serologicznych.

5. U chorych na podostre stwardniejące zapalenie mózgu (w porównaniu do innych badanych jak osoby zakażone wirusem odry, choroby z innymi objawami neurologicznymi) występują w wysokich mianach przeciwciała, które wiążą się z antygenami wirusa odry, lecz nie są wykrywane za pomocą odczynu zahamowania hemaglutynacji.

6. Testy RIA i ELISA powinny znaleźć zastosowanie w serologicznej diagnostyce zakażeń wywołanych wirusem odry, ponieważ umożliwiają ujawnienie przeciwciał nie wykrywanych innymi metodami.

7. Test radioimmunologiczny umożliwia różnicowanie przeciwciał dla wirusów *herpes simplex* typu 1 i typu 2 w surowicach chorych na raka szyjki macicy.

Piśmiennictwo u autora.

М. Янковски

ПРОБЛЕМЫ СПЕЦИФИЧНОСТИ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ МЕТОДОВ БЫСТРОГО ОБНАРУЖЕНИЯ АНТИТЕЛ ПРИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ

Резюме

Для обнаружения противовирусных антител применяли методы быстрой диагностики: радиоиммунологический тест на твердом носителе (RIA), иммуноадсорбционную реакцию (ELISA) а также реакцию непрямой иммунофлуоресценции (OIF) для антигенов имеющихся при подавленных и полных циклах репликации вирусов. Установлено, что ревматоидный фактор, содержащийся в большом проценте проб сыворотки крови беременных женщин и лиц, зараженных вирусом цитомегалии, является причиной неспецифических результатов в серологических реакциях, в особенности в исследованиях, проведенных в направлении вирусных IgM; неспецифические реакции усириались после абсорбции сывороток с помощью белка А и агрегатов иммуноглобулинов.

Fc-рецептор образуемый в клетках зараженных вирусом цитомегалии является причиной неправильных результатов при обнаружении антител IgG для CMV. Применение меченных иммуноглобулинов специфических для фрагмента Fc IgG в реакциях ELISA, RIA и OIF позволяет дифференцировать антитела реагирующие с антигенными детерминантами вируса и те, которые реагируют с индуцированным вирусом рецептором Fc.

Достоверным показателем заражения вирусом цитомегалии было содержание в сыворотке крови специфических антител класса IgM и антител для антигенов появляющихся в ранние стадии репликации CMV.

Было установлено, что у больных с SSPE титр антител, которые связываются с антигенами вируса кори большой, но они не обнаруживаются с помощью ОЗНА.

Наблюдалась корреляция титра антител для вируса *Herpes simplex* 1 и 2 типа в реакции RIA и с помощью реакции нейтрализации.

Установлено также, что отношение титра антител полученного с антигеном вируса 2 типа к титру полученному с антигеном вируса типа 1 позволяет типологически дифференцировать антитела для HSV-1 и HSV-2.

M. Jankowski

PROBLEMS OF SPECIFICITY AND SENSITIVITY OF METHODS FOR RAPID ANTIBODY DETECTION IN VIRAL INFECTIONS

Summary

Methods of rapid diagnosis were applied for detecting virus antibodies. These were: solid phase radioimmunoassay (RIA), immunoadsorption test (ELISA), and indirect immunofluorescence test (IF) for antigens that occur in whole and inhibited virus replication cycles. It was found that rheumatoid factors, which occurs in high proportion of pregnant women and persons infected with cytomegalovirus, is a cause to nonspecific serological results, especially in tests for IgM. The nonspecific reactions were avoided by absorption of sera with A protein and immunoglobulin aggregates.

Fc receptor produced by cytomegalovirus-infected cells induced false results of tests for IgG antibodies against CMV. Then use in ELISA, RIA, and IF tests of labelled immunoglobulins specific for the Fc fragment of IgG made it possible to differentiate antibodies for virus antigenic determinants from those reacting with virus-induced Fc receptor.

The occurrence in sera of specific IgM antibodies and antibodies for antigens appearing in early phases of CMV replication proved a decisive index of CMV infection.

Patients with SSPE were found to have high titers of antibodies binding with measles virus antigens, but they were not detectable by HI test.

There was a correlation of antibodies for Herpes simplex virus type 1 and 2, as determined by RIA and neutralization tests. A comparison of antibody titer for type 2 and type 1 viruses made it possible to differentiate type specific antibodies for HSV-1 and HSV-2.

Adres: Warszawa, ul. Dunikowskiego 5 m. 24

Choroba Kawasaki — Report C.D.C. — Atlanta, Georgia, 25. VII. 1980.

Choroba Kawasaki została opisana po raz pierwszy w 1961 r. przez tokijskiego pediatrę dr *Tomisaku Kawasaki*. W USA pierwszy przypadek tej choroby rozpoznano w 1971 r., od 1976 r. wprowadzono krajowy system nadzoru, w wyniku czego zgłoszono dotychczas ponad 600 zachorowań. W Japonii liczba zgłoszonych dotychczas zachorowań przekracza 20.000. Etiologia choroby nie jest znana, zachorowania występują głównie wśród dzieci w wieku do 5 lat; u dzieci w wieku 5—12 lat i młodzieży zdarzają się rzadko, a u niemowląt i dorosłych występują sporadycznie. Przeważają zachorowania wśród chłopców w porównaniu z dziewczętami w stosunku 1,5:1. W USA dużą liczbę zachorowań zgłoszono z Hawajów chociaż chorują zarówno biali, czarni jak i mulaci, zachorowania występowały również w Europie, Afryce, Ameryce Południowej, Australii i Indii. Nie jest pewne czy schorzenie jest chorobą zakaźną a jeśli tak, to o niewielkiej zaraźliwości. Większość zachorowań stanowią przypadki sporadyczne, zachorowania zbiorowe występują rzadko.

W USA i Japonii nie obserwowano sezonowości zachorowań sporadycznych, w USA wszystkie zachorowania zbiorowe wystąpiły jesienią, zimą i wiosną. Nie stwierdzono wspólnego źródła zakażenia u chorych, a także dowodów przenoszenia zakażenia od człowieka do człowieka. Powtórne zachorowania zdarzały się wyjątkowo. Jako kliniczne kryteria diagnostyczne przyjęto: 1) gorączkę trwającą 5 lub więcej dni oraz cztery z następujących objawów: 2) obustronne zapalenie spojówek, 3) zaczerwienienie i obrzęki policzków oraz jamy ustnej i gardła, 4) wysypka na ciele, 5) obrzęk i zaczerwienienie rąk i stóp ze złuszczeniem skóry, 6) limfadenopatia z obrzękiem węzłów, przy czym wymienione objawy nie mogą być wywołane jakimkolwiek innym procesem chorobowym jak np. płońca. Dotychczas nie są znane swoiste badania laboratoryjne, które mogłyby potwierdzić rozpoznanie. W przebiegu choroby może wystąpić trombocytoza do 1,8 mln płytek (w trzecim tygodniu choroby), podwyższone OB do 50—150, oraz u połowy chorych stwierdzono leukocytozę sięgającą do 20 tys. z przesunięciem wzoru w lewo (w ostrym okresie choroby). Objawy utrzymują się zazwyczaj przez 2—3 tyg. po czym może występować osłabienie przez następne 2—3 tyg. Około 2% chorych umiera z powodu tętniaków naczyń wieńcowych; 50% zgonów występuje w ciągu pierwszego miesiąca od początku choroby, 75% w ciągu 2 miesięcy a 95% — w ciągu 6 miesięcy. Jak wynika z badań japońskich u około 18% chorych występują tętniaki z których 2/3 ustępuje w ciągu roku. Największe ryzyko tętniaków występuje u dzieci, które posiadają ponad dziewięć z następujących czynników ryzyka: 1) płeć męska, 2) wiek do 1 roku, 3) utrzymanie się początkowej gorączki ponad 15 dni, 4) nawracająca wysypka, 5) nawracająca gorączka, 6) leukocytoza ponad 30 tys. 7) OB ponad 100, 8) utrzymywanie się podwyższonego OB ponad 5 tyg., 9) kardiomegalia, 10) arytmia, 11) objawy zawału mięśnia sercowego, 12) Hb poniżej 10. U dzieci posiadających pięć czynników ryzyka niebezpieczeństwo tętniaków jest niewielkie.

Celem leczenia jest zapobieganie powikłaniom sercowym. W USA brak jest wytycznych dotyczących leczenia, powszechnie stosowana jest aspiryna. W ostrym okresie choroby w warunkach umożliwiających kontrolę poziomu leku we krwi — aspirynę stosuje się w dużych dawkach 100—150 mg/kg/dobę. U chorych niehospitalizowanych, a także po ustąpieniu ostrego okresu stosuje się niższe dawki leku do 30 mg/kg/dobę.

Leczenie trwa zazwyczaj 6—8 tyg. — do normalizacji liczby płytek i OB.

Zdzisław Jarząbek, Grażyna Najberg*

WYSTĘPOWANIE ENTEROWIRUSÓW W POLSCE W LATACH 1973—1979

Zakład Wirusologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie

Kierownik: prof. dr med. M. Kańtoch

Pracownie Wirusologiczne Wojewódzkich Stacji Sanitarно-Epidemiologicznych

Wykonano analizę występowania enterowirusów w Polsce w latach 1973—1979 na podstawie wyników wirusologicznych badań diagnostycznych u ludzi chorych i ścieków. Ujawniono występowanie w Polsce 34 typów enterowirusów. Dominowały poliovirusy typu 1—3, Coxsackie B typy 2—5, Coxsackie A typ 9 i echowirusy typu 4—7, 9, 11 i 30.

Oznaczono wskaźnik ret i IST szczepów poliomyelitis izolowanych od ludzi i ze ścieków, stwierdzając wzrost liczby krążących szczepów podobnych w strukturze antygenowej do szczepów szczepionkowych.

Praca jest podsumowaniem wyników diagnostycznych badań wirusologicznych i badań ścieków w Polsce w latach 1973—1979, wykonywanych w Pracowniach Wirusologicznych WSSE przy współpracy Zakładu Wirusologii PZH, w aspektach częstości występowania poszczególnych typów enterowirusów oraz charakterystyki genetycznej krążących szczepów poliovirusów. Poprzednie opracowanie w tym zakresie (7) obejmowało lata 1965—1970.

MATERIAŁY I METODY

Dane dotyczące izolacji szczepów zebrano drogą ankietyzacji przeprowadzonej w Pracowniach Wirusologicznych WSSE. Do opracowania włączono wyniki badań diagnostycznych i genetycznych wykonanych w Zakładzie Wirusologii PZH. Materiały diagnostyczne pochodziły głównie ze szpitali i klinik. Do pobierania materiału ze ścieków stosowano metodę tamponów.

Izolacje szczepów wykonywano głównie w hodowli pierwotnej nerki

* Przy współpracy: Tamary Śnieżek, Zofii Stachowskiej, Krystyny Smólskiej, Czesławy Auguścik, Ewy Daniel, Ewy Niedźwiedzkiej-Adamaszek, Haliny Wysockiej, Barbary Mrozińskiej, Heleny Kurek, Barbary Zeglickiej, Teresy Nocoń, Aliny Rezner, Romana Lutyńskiego, Ireny Kenig, Jadwigi Piotrowskiej, Heleny Bilek-Mikolajek, Zofii Kuśmirek, Krystyny Radomańskiej, Jadwigi Bocheńskiej, Teresy Węglińskiej, Zofii Załuskiej, Stefanii Dzięwanowskiej, Elżbiety Bogaczyńskiej, Joanny Schnëider, Ireny Wojnarowskiej, Marii Haber, Hanny Kołota, Hanny Marzec-Horbowskiej, Hanny Grodzickiej-Królak, Hanny Wielopolskiej, Danuty Brzezickiej, Jolanty Halladin, Krystyny Dzisiów, Barbary Zawistowskiej, Danieli Menzel, Bożeny Gołubskiej, Czesławy Gawędy.

Tabela I. Izolacja enterowirusów z materiałów

Rok	Izolacja	Poliowirusy				Coxsackie							
		1	2	3	Ra- zem*	B1	B2	B3	B4	B5	B6	A9	Ra- zem
1973	M. diag.	34	49	26	109	4	7	11	5	62	4	8	101
	Ścieki	12	45	16	73	1	10	8	8	26	1	1	55
1974	M. diag.	27	18	22	67	4	6	13	5	7		115	150
	Ścieki	43	21	9	73		5	5	5	15	6	11	47
1975	M. diag.	24	19	19	62	3	7	3	25	20	1	26	85
	Ścieki	12	11	8	31		9			1		13	23
1976	M. diag.	16	32	10	58	11	9	3	4	8	3	36	74
	Ścieki	5	8	4	17	2	3	1	2	4		7	19
1977	M. diag.	15	27	17	59		14	6	19	6	2	21	68
	Ścieki	8	15	8	31		5	3	8	1	1	14	32
1978	M. diag.	14	9	17	40	1	30	20	63	7	4	49	174
	Ścieki	12	26	17	55		6	6			2	7	21
1979	M. diag.	18	27	18	53	1	10	7	18	234	5	12	287
	Ścieki	6	6	6	18					7	2		9
Razem	M. diag.	148	171	129	448	24	83	63	139	344	19	267	939
	Ścieki	98	132	68	298	3	38	23	23	54	22	53	206

* ECHO t. 3 — z m. diag. w 1973 r. — 1 szczep, w 1978 r. — 2, ze ścieków 1; ECHO t. 17 — ze ścieków w 1979 r. — 1; ECHO t. 20 — z m. diag. w 1975 r. — w 1975 r. — 1; ECHO t. 25 — z m. diag. w 1975 r. — 1; ECHO t. 27 — z m. diag. ECHO t. 31 z m. diag. w 1975 r. — 1.

małpiej *Cercopithecus aethiops*. Stosowano również linie ciągłe: HEB, GMK, RD, FL i PZ. Z niektórych materiałów diagnostycznych, przede wszystkim z tych, z których izolacje w hodowlach komórkowych i liniach ciągłych nie powiodły się, wykonywano izolacje na 1–2-dniowych noworodkach mysich. Izolacje wykonywano rutynowymi metodami (10). Do identyfikacji szczepów opartej o odczyn neutralizacji, stosowano w Pracowniach Wirusologicznych: WSSE surowice monowalentne produkowane przez WSiSz w Lublinie, a w Zakładzie Wirusologii PZH od 1976 roku również zestaw surowic *Lim Benyesh-Melnick*, pozwalający na typowanie 42 typów enterowirusów (9).

Wskaźniki genetyczne rct i IST oznaczano metodami opisanymi w poprzednim doniesieniu (4).

WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

W tabeli I zamieszczono liczby poszczególnych typów enterowirusów izolowanych w latach 1973–1979 z materiałów diagnostycznych i ścieków. Ogółem izolowano 34 typy enterowirusów: poliowirusy typy 1–3, Coxsackie B typy 1–6, Coxsackie A typ 9, echowirusy typy 1–9, 11–15, 17–20, 24–25, 27, 29–31. W tabeli I zamieszczono liczby izolowanych szczepów ECHO typy 1 i 8 łącznie, ze względu na krzyżowe reakcje

diagnostycznych i ze ścieków w latach 1973—1979

ECHO

1/8	2	4	5	6	7	9	11	12	13	15	18	19	30	Ra- zem *
1	—	1			1	10				1				17
3			1	1	34	1		1	1			1		44
1		2	1	11	4	30	1		2	2				54
10		1			129	17	1	1						159
13	2	48	39	1	25	36	3	2	2	3			57	234
51					57	8	1							118
4	1	1	14	74	9	296	6	1	2	1	2		2	418
6				6	24	1								37
3	3	3	5	7	7	198	41	5			3	1		290
9		1			4	9								23
5		4		22	8	58	8	1	1	4	2	1	1	117
14				2	6					1		1		26
11	2	2		28	43	73		5	1			1	1	169
				4	1									6
38	8	61	59	143	97	701	59	14	7	11	7	3	61	1299
93		2	1	13	255	36	2	2	2	1		2		414

w 1973 r. — 1; ECHO t. 14 — z m. diag. w 1979 r. — 2, ze ścieków w 1978 — 1, w 1977 — 4; ECHO t. 24 — z m. diag. w 1977 r. — 10, w 1979 — 1, ze ścieków w 1973 r. — 2; ECHO t. 29 — z m. diag. w 1976 r. — 5, ze ścieków w 1978 r. — 1;

w odczynie neutralizacji pomiędzy tymi typami. Wśród echowirusów izolowanych z materiałów diagnostycznych przeważały typy 4, 5, 6, 7, 9, 11 i 30, co stanowiło 90,9% izolowanych szczepów. Wśród wirusów *Coxsackie* przeważały typy B2, 3, 4 i 5 oraz A9. Poliovirusy trzech typów izolowano regularnie z dużą częstością w całym badanym okresie.

Spośród typów enterowirusów, w kierunku których prowadzono diagnostykę w Pracowniach Wirusologicznych WSSE, nie izolowano wirusów ECHO typu 26. W kierunku wirusów ECHO typu 16, 21—23, 32 i 33 oraz wirusów *Coxsackie* A, za wyjątkiem typu 9, diagnostyki w tych laboratoriach nie prowadzono. Część niezidentyfikowanych w Pracowniach Wirusologicznych szczepów, jak również materiałów diagnostycznych, z których nie izolowano wirusów, trafiała do Zakładu Wirusologii PZH gdzie były wykonywane izolacje na szerszym spektrum linii ciągłych i noworodkach mysich. Izolowane szczepy były typowane w kierunku 42 typów enterowirusów i w przypadku izolacji na noworodkach mysich również w kierunku wirusów *Coxsackie* A i B. W materiałach tych nie stwierdzano również występowania wirusów *Coxsackie* A, za wyjątkiem typu 9 i wirusów ECHO typu 26.

Zaobserwowano, że dominujące typy enterowirusów w latach 1973—1979, za wyjątkiem poliovirusów typu 1—3 i echowirusów typu 7 i 9, nie występowały w wysokiej liczbie w kolejnych latach, a jedynie w ciągu jednego lub dwóch lat. I tak typy 4, 5 i 30 dominowały w 1975 ro-

Tabela II. Izolacja enterowirusów z materiałów diagnostycznych w latach 1973—1979 w poszczególnych miesiącach

Wirus	Miesiąc											
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII
Poliowirusy	29	20	35	46	49	52	42	11	35	48	61	20
Coxsackie	17	11	28	20	44	152	163	150	174	107	46	27
ECHO	21	15	22	49	72	73	154	260	291	182	119	41

Tabela III. Wskaźniki genetyczne szczepów *polio* izolowanych w latach 1973—1979

Izolacja	Typ	Liczba badanych szczepów	Wskaźnik ret			Wskaźnik IST*		
			—	±	+	podobny	pośredni	odległy
Zachorowania na poliomyelitis	1	12	3	5	4	11	0	1
	2	32	1	8	23	30	1	1
	3	8	0	2	6	4	3	1
Razem		52	4	15	33	45	4	3
Odsetek			7,7	28,8	63,5	86,5	7,7	5,8
Zachorowania nie związane z poliomyelitis	1	24	10	6	8	17	2	5
	2	37	6	7	24	33	1	3
	3	22	3	10	9	16	3	3
Razem		83	19	23	41	66	6	11
Odsetek			22,9	27,7	49,4	79,5	7,2	13,3
Ścieki	1	15	7	4	4	15	0	0
	2	50	11	23	16	48	2	0
	3	16	3	10	3	14	0	2
Razem		81	21	37	23	77	2	2
Odsetek			25,9	45,7	28,4	95,0	2,5	2,5

* Stopień analogii ze szczepami szczepionkowymi.

ku, typ 6 w 1976 i 1979 r., typ 11 w 1977 r., *Coxsackie A* typ 9 w 1974 r. Wśród typów wirusów *Coxsackie B*, chociaż występujących bardziej regularnie, wzrost liczby izolacji typu 4 obserwowano w 1978 r., a typu 5 w 1979 r. Zjawisko to stanowi pewne ograniczenie w codziennej praktyce laboratoryjnej w zakresie ustalenia kolejności typowania poszczególnymi surowicami monowalentnymi izolowanych szczepów.

Porównanie wyników badań diagnostycznych, przeglądów wirusologicznych i ścieków z lat 1965—1970 (7) z wynikami obecnego podsumowania wskazuje na wzrost liczby izolowanych typów enterowirusów z 27 do 34 typów (echowirusy typy 13, 14, 17, 24, 25, 29 i 30 nie były poprzednio izolowane), utrzymywanie się wysokiej liczby izolacji poliovirusów, echowirusów typu 6, 7, 9, 11, wirusów *Coxsackie B* i *A9* oraz spadek liczby izolacji echowirusów typu 12, 15. Izolowanie 7 typów echowirusów, nie stwierdzanych w latach 1965—1970, może wiązać się z wprowadzeniem do diagnostyki surowic odpornościowych dla tych typów w latach 1969—1970.

Ze ścieków izolowano 27 typów enterowirusów. Za wyjątkiem izolacji poliovirusów z materiałów diagnostycznych i ze ścieków obserwowano niski stopień korelacji izolacji pozostałych enterowirusów z tych 2 źródeł. W świetle tego zestawienia większość informacji dotyczących występowania poszczególnych typów i liczby izolacji uzyskano z badań diagnostycznych.

W tabeli II zamieszczono liczby izolowanych szczepów enterowirusów z materiałów diagnostycznych w poszczególnych miesiącach. Zdecydowaną większość szczepów *ECHO*, *Coxsackie B* i *A* z materiałów diagnostycznych izolowano w okresie od czerwca do listopada. Poliovirusy izolowano z większą regularnością, co wiąże się ze stosowaniem atenuowanej szczepionki przeciwko *poliomyelitis* w ciągu całego roku.

Spśród 448 szczepów poliovirusów izolowanych z materiałów diagnostycznych i 298 szczepów izolowanych ze ścieków, dla 52 szczepów izolowanych z przypadków zachorowań na *poliomyelitis*, 83 szczepów izolowanych z zachorowań nie związanych z *poliomyelitis* i 81 szczepów izolowanych ze ścieków oznaczono wskaźniki genetyczne *rect* i *IST* (tabela III). Szczegółowe dane dotyczące tych badań wraz z podaniem sytuacji szczepów krążących w okresie stosowania różnych systemów szczepień, ze szczególnym uwzględnieniem szczepów izolowanych z przypadków zachorowań na *poliomyelitis*, zostały już opublikowane w latach 1979 i 1980 (4, 5). W tabeli 3 zamieszczono sumaryczne dane dotyczące charakterystyki genetycznej szczepów *poliomyelitis* izolowanych w latach 1973—1979.

Uzyskane wyniki wskazują na dalszy wzrost liczby szczepów podobnych antygenowo do szczepów szczepionkowych *Sabina*, również wśród szczepów izolowanych z przypadków zachorowań na *poliomyelitis*, w porównaniu z wynikami oznaczeń cech genetycznych szczepów krążących w Polsce w latach 1959—1972 (2, 6, 7, 8).

W dalszym ciągu izoluje się jednak z niewielką częstością szczepy o strukturze antygenowej pośredniej i odległej od szczepów szczepionkowych. Najwyższą liczbę szczepów o wskaźniku *rect*(+), częściowo skorelowanym ze wskaźnikiem neurowirulencji (1, 3, 11) izolowano z przypadków zachorowań na *poliomyelitis*. Wśród szczepów izolowanych z innych źródeł wskaźnik *rect*(±) i (+) przeważał wśród szczepów typu 2 i 3.

WNIOSKI

1. Ujawniono występowanie w Polsce 34 typów enterowirusów. Dominowały poliovirusy typy 1—3, *Coxsackie B* typy 2—5, *Coxsackie A9* i echowirusy typy 4—7, 9, 11 i 30.

2. Określenie typów dominujących może być przydatne w ustaleniu kolejności typowania izolowanych szczepów oraz do ilościowego planowania produkcji poszczególnych surowic, z ograniczeniem omówionym w tej pracy.

3. Zdecydowana większość poliovirusów izolowanych z różnych źródeł posiada strukturę antygenową podobną do szczepów szczepionkowych Sabina, w tym również szczepy izolowane z przypadków zachorowań na *poliomyelitis*.

4. Wykrywanie większej liczby typów enterowirusów w materiałach diagnostycznych sugeruje celowość rezygnacji z badań ścieków w kierunku występowania wirusów *ECHO* i *Coxsackie*. Celowe wydaje się okresowe wykonywanie badań ścieków wyłącznie na obecność poliovirusów i oznaczanie ich cech genetycznych; co łącznie z wynikami przeglądów serologicznych oraz liczbą przypadków zachorowań na *poliomyelitis* dałoby obraz sytuacji epidemiologicznej w tym zakresie.

З. Яжомбек, Г. Найберг

ЭНТЕРОВИРУСЫ В ПОЛЬШЕ В 1973—1979 ГОДЫ

Резюме

Работа является подведением итогов диагностических вирусологических исследований и исследований сточных вод проведённых в 1973—1979 годы в аспекте частоты появления отдельных типов энтеровирусов а также генетической характеристики встречаемых штаммов полиовирусов.

Установлено наличие 34 типов энтеровирусов. Преобладали полиовирусы типа 1—3, вирусы Коксаки В типа 2—5, Коксаки А типа 9 и ЕСНО — вирусы типа 4—7, 9, 11 и 30. Установлено увеличение количества встречаемых штаммов полиовирусов по антигенной структуре сходных с вакцинными штаммами.

Z. Jarzabek, G. Najberg

ENTEROVIRUSES IN POLAND IN THE PERIOD 1973—1979

Summary

A summary is presented of diagnostic virological results and the results of sewage testing in the years 1973—79, with respect to the occurrence of the individual enterovirus types and genetic characteristic of the circulating poliovirus strains.

It was found that 34 types of enteroviruses do occur in Poland. Poliovirus types 1—3, Coxsackie B types 2—5, Coxsackie A type 9, and echoviruses types 4—7, 9, 11, and 30 were shown to be predominant. An increase was found in the number of the circulating poliovirus strains resembling vaccine strains in their antigenic structure.

PIŚMIENNICTWO

1. Benyesh-Melnick M., Melnick J. L., Rawlis W. E., Wimberly I., Barrera-Oro J., Ben-Porath E., Rennick V.: *Am. J. Epid.* 1967, 86, 112. — 2. Dobrowolska H.: *Med. Dośw. Mikrobiol.*, 1966, 4, 397. — 3. Jarzabek Z., Sadowski W., Kańtoch M., Magrath D., Krawczyński K.: *Acta Virol.*, 1976, 20, 373. — 4. Jarzabek Z., Najberg G.,

- Sadowski W.: Przeg. Epid., 1979, 2, 277. — 5. Jarząbek Z.: Przeg. Epid., 1980, w druku. — 6. Kańtoch M., Dobrowolska H.: Pol. Tyg. Lek., 1968, 23, 1568. — 7. Kańtoch M., Magdzik W., Głowacka A., Dobrowolska H.: Przeg. Epid., 1972, 2, 345. — 8. Kańtoch M., Dobrowolska H., Jarząbek Z., Jankowski M.: Med. Dośw. Mikrobiol., 1975, 27, 365. — 9. Lim K. A., Benyesh-Melnick M.: J. Immunol., 1960, 84, 309. — 10. Melnick J. L., Wenner H. A.: Enteroviruses, w: Diagnostic procedures for viral and rickettsial infections. Lennette E. H., Schmidt N. J., 1969, p. 569, IV edition, A.P.H.A.
11. Wilterdink, J. B., Smit G. L., Verlinde J. D.: Arch. Ges. Virusforsch., 1969, 28, 68.

Adres: 02-685 Warszawa, ul. Bryły 3 m. 310.

C.d. ze str. 428

S. Bengtsson, A. Hambræus, G. Laurell: Zakażenie ran pooperacyjnych w nowoczesnym bloku operacyjnym; wynik badań klinicznych, bakteriologicznych i epidemiologicznych. *J. Hyg. Camb.* 1979, 83, 41.

Przeprowadzono badania prospektywne w celu oceny roli zakażeń przenoszonych drogą powietrzną wśród 2983 chorych operowanych w 4 salach operacyjnych nowoczesnego bloku operacyjnego. Co tydzień pobierano wymazy z nosogardzieli personelu operującego, jak również z nosogardzieli, skóry i kroczca pacjenta. Zanieczyszczenia powietrza badano przy użyciu płytek podstawowych, które wykazywały niskie miano bakterii — 9 i 15 c.f.u./m², ze średnim mianem *S.aureus* w granicach 0,03—0,06 c.f.u./m²/min.

Nie znaleziono zależności pomiędzy ogólną liczbę bakterii i liczbą przypadków śródoperacyjnych zakażeń, jak również pomiędzy mianami *S.aureus* w powietrzu a zakażeniami *S.aureus*. Stwierdzono, że dalsze nasilenie powietrza może w najlepszym przypadku wpłynąć, tylko w nieznacznym stopniu na wzrost zakażeń śródoperacyjnych. Pooperacyjne zakażenie ran występowało w 9% przypadków. W operacjach czystych 5,3%, w zakażonych 47,6%. Około 75% zakażeń sklasyfikowano jako umiarkowane lub ciężkie. Wzrost odsetka zakażeń do 15% obserwowano u pacjentów o obniżonej aktywności ogólnej, leczonych sterydami; u pacjentów normalnych wynosił on 3,8%. W 31% ran znaleziono Gram-ujemne pałeczki, często z innymi bakteriami. *S. aureus* stwierdzono w 28% ran.

W 72 przypadkach zakażeń pooperacyjnych wywołanych *S. aureus*, 32 były wywołane przez własne szczepy pacjenta, a z pozostałych 44 zakażeń 22, tj. 8% wszystkich zakażeń mogło być wywołane przez szczepy wykryte w powietrzu lub drogach oddechowych personelu biorącego udział w operacji.

Wykazano, że czas pobytu pacjenta w szpitalu nie ma wpływu na liczbę nosicieli ani obecność *S. aureus* u osób operowanych. Odsetek pooperacyjnych zakażeń ran był znamienne wyższy u pacjentów — nosicieli *S. aureus*.

Pacjenci z zakażonymi ranami byli leczeni dłużej przeciętnie o 15 dni niż pacjenci bez zakażenia rany. W przypadkach poważnych infekcji okres pobytu pacjentów w szpitalu przekraczał 20 dni. Zakażenia pooperacyjne były częstsze u starszych pacjentów, średni dodatkowy okres pobytu nie wzrastał z wiekiem.

Jeżeli zakażenia pooperacyjne przestudiujemy w powiązaniu z przedstawionymi danymi można wziąć pod uwagę 12 000 łóżko-dni potrzebnych na ich leczenie, względnie 12 łóżek (5,5%) będą zawsze zajęte przez zakażonych pacjentów.

K. Ryffa

S. Bernander, A. Hambræus, K. K. Myrback, B. Nyström, B. Sundelöf: Występowanie zakażeń szpitalnych w pięciu szwedzkich szpitalach, w 1975 roku. *Sc. J. Inst. Dis.* 1978, 10, 55.

Praca przedstawia wskaźnik rozpowszechnienia zakażeń towarzyszących pobytowi w szpitalu według stanu w dniu 4 listopada 1975 r. Wśród 4 246 chorych objętych tymi badaniami, 3 657 pacjentów przebywało w klinikach chorób ostrych, 589 w klinikach chorób przewlekłych. Ogólny wskaźnik zapadalności wynosił 17%; w Klinikach Chorób Ostkich 11%, w klinikach chorób przewlekłych 57%.

Najwyższy odsetek zakażeń obserwowano w oddziałach intensywnej terapii (72%), podczas gdy w oddziałach okulistycznych tylko 1%. Zakażenia dróg moczowych stanowiły 50% ogólnej liczby zakażeń, z czego 68% zakażeń wystąpiło u pacjentów z cewnikami założonymi „na stałe”.

Zakażenia w klinikach chorób ostrych to najczęściej pooperacyjne zakażenia ran (25%), a w klinikach chorób przewlekłych głównie zakażenia skóry, włącznie z zakażeniami owrzodzeń żyłakowatych podudzi i odleżyn. Z zakażeń towarzyszących pobytowi w szpitalu w 58% wyhodowano Gram-ujemne pałeczki, natomiast 12% szczepów stanowiły *S. aureus*. Również w ranach pooperacyjnych przeważały nad *S. aureus* Gram-ujemne pałeczki (23—35%).

Ogólny wskaźnik zakażeń związanych z pobytym w szpitalach w Szwecji był porównywalny ze wskaźnikami w innych krajach.

K. Ryffa

Janina Aleksandrowicz

PROCESY FIZYKOCHEMICZNE ZACHODZĄCE W PREPARATACH LUDZKICH NORMALNYCH IMMUNOGLOBULIN I NIEKTÓRE PROBLEMY Z NIMI ZWIĄZANE *

z Zakładu Badania Surowic i Szczepionek Państwowego Zakładu Higieny
w Warszawie
p.o. Kierownik: doc. dr hab. D. Rymkiewicz

Badania stanowią próbę wyjaśnienia przyczyn powstawania niepożądanych procesów fizykochemicznych zachodzących w preparatach ludzkich normalnych immunoglobulin pochodzenia łożyskowego i surowiczego. Szczególnie zwrócono uwagę na zjawisko degradacji i agregacji jakim może podlegać cząsteczka IgG i wpływ tych zjawisk na wartość biologiczną i bezpieczeństwo ich stosowania.

Zagadnienie stabilności preparatów ludzkich normalnych immunoglobulin jest przedmiotem zainteresowania wielu badaczy (10, 12, 49, 89, 91, 94, 95, 108, 109, 111). Rozwój badań biochemicznych (55, 62, 63, 85, 112, 146) i immunochemicznych (20, 40, 51, 53, 56, 73—77) pozwolił na bardziej wnikliwą ocenę tych preparatów (30, 53, 59, 66, 67).

W niniejszej rozprawie przedstawiono aktualny stan wiedzy o surowcu i procesach zachodzących w cząsteczce IgG (11, 26, 27, 44).

Celem pracy było prześledzenie procesów fizykochemicznych zachodzących w krajowych preparatach ludzkich normalnych immunoglobulin (LNI) otrzymanych metodą Cohna z łożysk, lub z osocza, plazmy i surowicy łożyskowej, oraz ocena stabilności tych preparatów w okresie ich ważności.

Przebadano 332 serie preparatów pochodzenia łożyskowego i 291 serii preparatów pochodzenia surowiczego wyprodukowanych w latach 1969—1980. W niektórych doświadczeniach stosowano połączone serie preparatów z odpowiedniego okresu produkcji. Dla porównania badano preparaty LNI z bieżącej produkcji i preparaty przeterminowane.

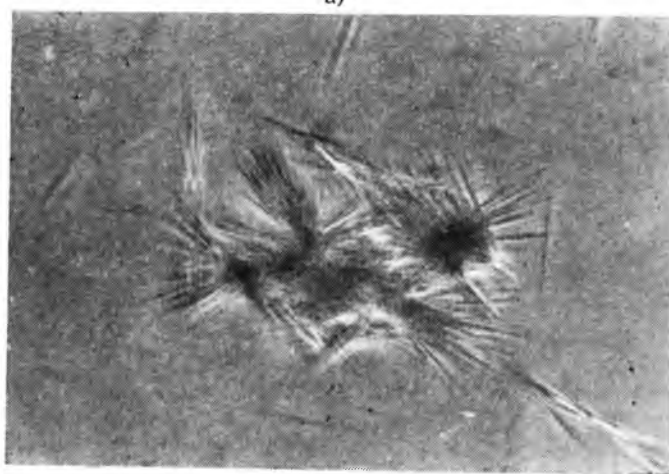
Obserwacje prowadzono w aspekcie degradacji i agregacji preparatów LNI. Badania przeprowadzano *in vitro* i *in vivo*.

Właściwości fizykochemiczne preparatów LNI oznaczano za pomocą: sączenia molekularnego na żelach dekstranowych, chromatografii, wykrywania komponentów rozpuszczalnych w kwasie trójchlorooctowym, oznaczania agregatów techniką immunodyfuzji radialnej (IDR) i przez wytrącanie glikolem polietylenowym (PEG), immunoelektroforezy i immunodyfuzji, pomiaru lepkości, zmętnienia (A_{400}), skręcalności optycznej,

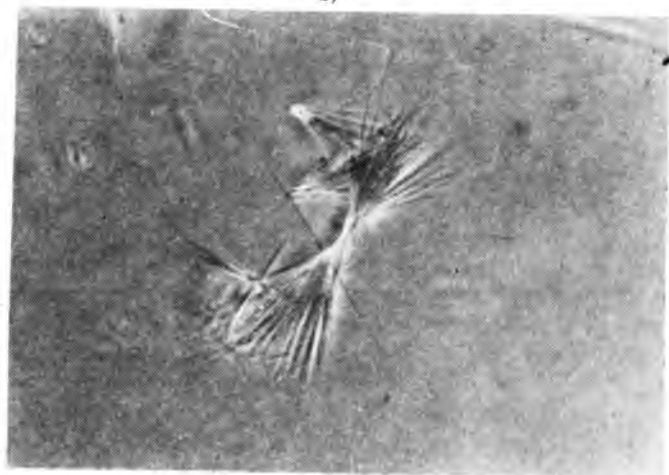
* Praca stanowi wyciąg z rozprawy habilitacyjnej.
Praca została wykonana w ramach problemu MR-12.



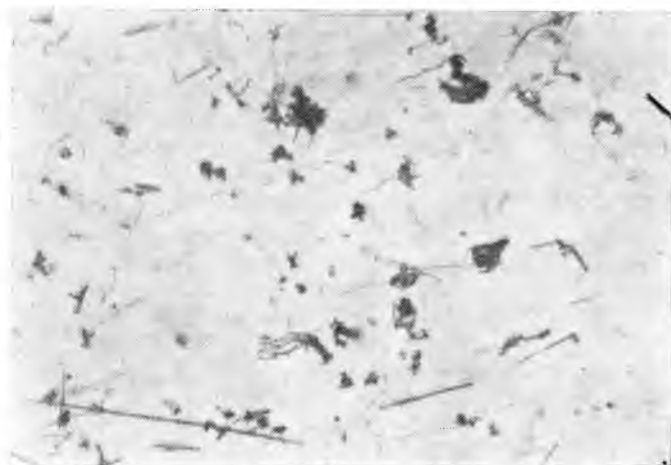
a)



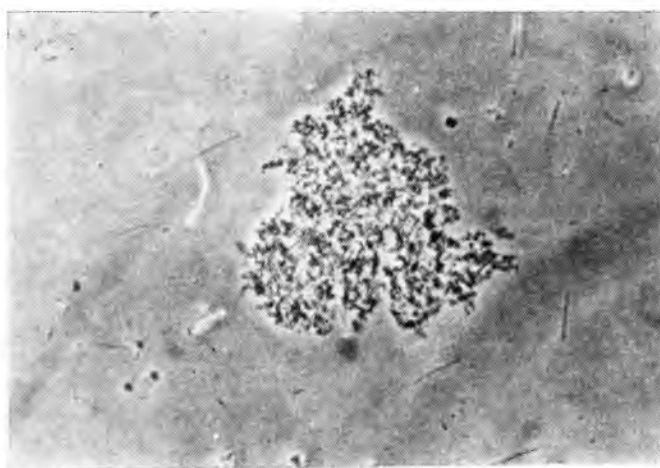
b)



c)



d)



e)

Ryc. 1. a—e (ryc. 12. w rozprawie habilitacyjnej). Obraz mikroskopowy osadów wytrącających się w preparatach LNI pochodzenia łożyskowego w różnych okresach ich przechowywania (mikroskop kontrastowo-fazowy): a — s. 810988 pow. 320 X; b — s. 921177 pow. 200 X; c — s. 1060378 pow. 320 X; d — s. 381079 pow. 200 X; e — s. 381079 pow. 400 X.

odczynu środowiska, obecności plazminy i wolnych grup — SH, widma absorpcyjnego, stałej sedymentacji oraz analizy aminokwasowej i mikroskopowej.

Właściwości biologiczne preparatów LNI oceniano na podstawie aktywności antykomplementarnej, poziomu przeciwciał D_i i T_e , zjawiska nadwrażliwości (wywołanie szoku anafilaktycznego i czynnej anafilaksji skórnej) oraz odpowiedzi komórkowej (zahamowanie migracji makrofagów i leukocytów krwi obwodowej, transformacji blastycznej limfocytów) zwierząt doświadczalnych.

Zastosowane metody pozwoliły na: wykrycie, izolację i identyfikację produktów degradacji i agregacji preparatów LNI oraz na określenie ich właściwości fizykochemicznych i biologicznych.

Stwierdzono, że preparaty LNI ulegają degradacji w okresie ich ważności, a intensywność rozkładu cząsteczki IgG jest wyższa przy przechowywaniu w temperaturze 20°C niż w temperaturze 4°C. Znacznie szybciej w czasie następuje degradacja preparatów LNI otrzymywanych z łożysk niż preparatów z osocza. Nawet już po 6 miesiącach przechowywania w 4°C w niektórych seriach preparatu proces ten był tak zaawansowany, że występowało wytrącanie się heterogenego osadu (ryc. 1 a—e), który okazał się niskocząsteczkowym peptydem. Głównym składnikiem tego osadu była tyrozyna.

W zależności od stopnia degradacji preparatów LNI z łożysk wzrastała ilość komponentów TCASC, natomiast zmniejszała się ich lepkość względna i zmętnienie. W niektórych rozłożonych seriach preparatów LNI pochodzenia łożyskowego następował nawet 10-krotny spadek poziomu przeciwciał T_e , natomiast poziom przeciwciał D_i nie ulegał istotnej zmianie.

Stwierdzono, że przyczyną degradacji preparatów LNI była plazmina i jej prekursor plazminogen. Na aktywność proteolityczną tych enzymów stymulująco wpływała streptokinaza i glicerol, hamująco natomiast glikokol, kwas e-aminokapronowy, trazyloł oraz sączenie przez sączek jałowięcy.

Zjawisko agregacji występowało szczególnie w preparatach LNI otrzymywanych z osocza. Zawartość w nich agregatów naturalnych powstających podczas procesu technologicznego wahała się w granicach od 9—22%, natomiast w preparatach z łożysk od 1 do 7%. Agregaty naturalne występujące w preparatach LNI charakteryzowały się zdolnością wiązania dopełniacza (0—0,2 j. CH_{50} /mg białka) podobnie jak agregaty eksperymentalnie uzyskane na drodze termicznej. Aktywność antykomplementarna tych ostatnich była wprost proporcjonalna do ciężaru cząsteczkowego agregatów. Preparaty LNI zagregowane na drodze termicznej (B w 57° i C w 63°) wykazywały in vivo właściwości anafilaktogenne i immunogenne. Agregaty te w zależności od ciężaru cząsteczkowego i aktywności antykomplementarnej (≥ 3 j. CH_{50} /mg białka) wywoływały u świńek morskich szok anafilaktyczny i reakcje skórne, a ponadto reakcje typu komórkowego. Kinetyka tych reakcji była zróżnicowana w czasie.

Niestabilność preparatów LNI (z łożysk) świadczy o daleko posuniętym rozkładzie proteolitycznym, spowodowanym przez enzymy, które w procesie technologicznym, nie zostały w dostatecznym stopniu usunięte. Nasilenie się tych zjawisk może być zależne od wyjściowego materiału i sposobu jego przechowywania. Przyczyna powstawania agregatów może także tkwić w toku produkcji.

Aby preparaty LNI były stabilne, efektywne i bezpieczne należy zapobiegać procesowi agregacji podczas ich otrzymywania, usuwać agregaty obdarzone aktywnością antykomplementarną, ewentualnie na drodze termicznej lub chemicznej usunąć fragment Fc wiążący komplement, oraz zapobiegać degradacji preparatów przez usunięcie enzymów proteolitycznych i eliminować substancje czynne biologicznie, stanowiące zanieczyszczenia preparatów.

Procesy wzmożonej degradacji i agregacji preparatów LNI mogą być usunięte przez udoskonalenie techniki ich otrzymywania.

Й. Александрович

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ПРЕПАРАТАХ НОРМАЛЬНЫХ
ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ЧЕЛОВЕКА И НЕКОТОРЫЕ СВЯЗАННЫЕ С НИМИ
ПРОБЛЕМЫ

Резюме

Исследования являются попыткой выяснения причин возникновения неблагоприятных физико-химических процессов в препаратах нормальных иммуноглобулинов человека плацентарного и сывороточного происхождения. Обращается особенное внимание на явление деградации и агрегации, которым может подвергаться молекула IgG и влияние этих явлений на биологическую ценность и безвредность применения препаратов.

J. Aleksandrowicz

PHYSICOCHEMICAL PROCESSES IN NORMAL HUMAN IMMUNOGLOBULIN
PREPARATIONS AND SOME RELATED PROBLEMS

Summary

An attempt was made to explain why undesirable physicochemical processes occur in preparations of human normal immunoglobulins of placental and serum origin. Particular attention was paid to degradation and aggregation of the IgG molecules, and the effect of these processes on biological activity and safety of the preparations.

Adres: 01-738 Warszawa, ul. Izabelli 20 m. 29

REGULAMIN OGŁASZANIA PRAC

- Przegląd Epidemiologiczny jest organem Państwowego Zakładu Higieny, i Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych.
Redakcja Przeglądu Epidemiologicznego zamieszcza:
 - prace doświadczalne, terenowe i poglądowe z dziedziny epidemiologii i jej pogranicza;
 - prace kliniczne, poglądowe oraz doniesienia kliniczne z zakresu chorób zakaźnych;
 - streszczenia z prac obcych;
 - oceny książek;
 - sprawozdania z działalności poszczególnych Oddziałów Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych.
- Prace przeznaczone do druku powinny być nadsyłane do Redakcji w 2 egzemplarzach maszynopisu, format A4, pisane jednostronnie, z zachowaniem marginesu 4 cm z lewej strony i podwójnych odstępów pomiędzy wierszami (31 wierszy na stronie). Kartki powinny być numerowane.
- Praca powinna mieć następujący układ:
 - IMIĘ (pełne) i NAZWISKO autora (ów);
 - TYTUŁ PRACY (możliwie krótki);
 - NAZWA INSTYTUCJI (w pierwszym przypadku);
 - IMIĘ (pierwsza litera) i NAZWISKO kierownika zakładu;
 - KRÓTKIE STRESZCZENIE pracy (jaskółka), umieszczone między tytułem a tekstem, które powinno wprowadzić czytelników w treść pracy, nie przekraczające 3—5 zdań (4—6 wierszy druku);
 - WSTĘP, wprowadzający zwięźle w zagadnienie, powinien być możliwie krótki;
 - MATERIAŁ I METODY doświadczeń należy podać jasno i wyczerpująco, powołując się na piśmiennictwo. W przypadku zastosowania nowych, oryginalnych metod lub własnych modyfikacji dopuszczalne jest podanie dokładnego opisu;
 - WYNIKI BADAŃ należy przedstawić zwięźle, najlepiej w formie tabel, wykresów lub rycin;
 - OMÓWIENIE powinno zawierać krytyczną ocenę wyników własnych badań na tle piśmiennictwa;
 - WNIOSKI należy sprecyzować w punktach lub podać krótko w formie opisowej;
 - STRESZCZENIE powinno rekapitulować w najkrótszy sposób fakty i wnioski zawarte w pracy. Powinno być zrozumiałe bez potrzeby czytania całej pracy i w zasadzie nie powinno zawierać więcej, niż 20 wierszy maszynopisu. Streszczenia w języku polskim należy dołączyć w 3 oddzielnych egzemplarzach, z podaniem imienia (pierwsza litera) i nazwiska oraz tytułu pracy.
 - PIŚMIENNICTWO w zasadzie powinno zawierać więcej, niż kilkanaście pozycji. Musi być ułożone w porządku alfabetycznym, w grupach liczących po 10 pozycji. Należy uwzględnić wyłącznie te prace, na które autor powołuje się w treści. Przy cytowaniu prac w tekście należy podawać w nawiasach tylko liczbę porządkową odnośnej publikacji w spisie piśmiennictwa, a nie podawać roku; należy unikać częstego cytowania nazwisk w tekście. W wykazie piśmiennictwa winna być zachowana następująca kolejność: a) nazwisko autora, b) pierwsza litera imienia, c) tytuł czasopisma w znanym skrócie, d) rok, tom, numer oraz pierwsza strona prac. Dla książek, ponadto tytuł oraz miejsce i rok wydania.
- MATERIAŁ ILUSTRACYJNY (tabele, ryciny, fotografie), ograniczony do niezbędnego minimum, należy załączyć do pracy w oddzielnej kopercie. Na odwrocie każdej ryciny należy podać: nazwisko autora, tytuł pracy, kolejny numer ryciny, oraz oznaczyć jej dół i górę. Fotografie winny być dostatecznie ostre, wykonane na błyszczącym papierze, rysunki czarnym tuszem na kalce technicznej, w wymiarze przyszytej reprodukcji lub większe, opisy wykonane pismem technicznym. Na oddzielnej kartce należy zamieścić podpisy pod ryciną. Tabele należy pisać na maszynie (nie mogą być na błyszczącym papierze), na oddzielnych stronach i ponumerować kolejno cyframi rzymskimi

Hanna Stypułkowska-Misiurewicz, Aniela Adonajło

STRUKTURA ETIOLOGICZNA CZERWONKI BAKTERYJNEJ W POLSCE W LATACH 1965—1979 *

Krajowy Ośrodek Shigella Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie
Kierownik: doc. dr med. H. Stypułkowska-Misiurewicz
Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie
Kierownik: doc. dr W. Magdzik

*Przedstawiono wyniki 15-letniej obserwacji struktury etiologicznej czerwonki. Przy zapadalności na czerwonkę, wahającej się w granicach od 8,5 do 37,7 na 100 000, zróżnicowana struktura etiologiczna czerwonki uległa ujednoczeniu: dominuje *S. sonnei*, zanika *S. flexneri* oraz rzadko występujące taksony. Zanika również nosicielstwo *S. flexneri* i rzadkich taksonów *Shigella*. Problem stanowią stany nosicielstwa *S. sonnei*.*

Od 15 lat prowadzone są w Polsce badania struktury etiologicznej czerwonki i na tej podstawie dokonuje się oceny sytuacji epidemiologicznej czerwonki w kraju (1, 2).

Jako materiał do tej analizy i oceny służą wyniki badań bakteriologicznych, uzyskane w toku działalności usługowej Stacji Sanitarно-Epidemiologicznych, oraz informacje epidemiologiczne dotyczące osób, od których izolowano pałeczki czerwonki, uzyskane z wojewódzkich, bądź terenowych stacji sanitarно-epidemiologicznych.

Krajowy Ośrodek Shigella PZH nadzorował diagnostykę bakteriologiczną czerwonki, sporządzał surowice diagnostyczne do typowania serologicznego szczepów *Shigella* i potwierdzał rozpoznanie rzadko występujących taksonów. Dla osób zakażonych rzadko występującymi taksonami *Shigella* założono centralną kartotekę.

WYNIKI BADAŃ

Roczna liczba zachorowań na czerwonkę, zarejestrowanych w Polsce, wahała się od 2961 w 1978 roku do 12 344 w 1971 r. (8,5 do 37,7 na 100 000 ludności), a liczba rejestrowanych zgonów od jednego do pięciu rocznie. Obserwowano 4 fale epidemicznego wzrostu liczby zachorowań: w latach 1966—67, 1971—72, 1974—75 i w roku 1979 (tab. I). W latach 1975—1979, pomimo okresowych epidemii, widoczna jest tendencja niżkowa liczby zachorowań na czerwonkę, wywołanych przez *S. flexneri* i *S. boydii* (ryc. 1). Może to być związane ze zgłaszaniem od 1975 roku głównie zachorowań potwierdzonych bakteriologicznie. Wzrasta natę-

*Praca wykonana w ramach problemu MR-12.

Tabela I. Zachorowania na czerwonkę w Polsce w latach 1965—1979 z uwzględnieniem struktury etiologicznej

Rok	Liczba zachorowań	Zapadalność na 100 000	Liczba zachorowań wywołanych		
			<i>S. sonnei</i>	<i>S. flexneri</i>	<i>S. boydii</i>
1965	7 154	22,7	2 390	2 433	36
1966	8 805	27,8	4 021	2 331	15
1967	8 289	25,9	2 923	2 318	137
1968	6 231	19,3	2 272	1 915	19
1969	4 752	14,6	2 526	892	5
1970	6 687	29,4	2 743	1 173	12
1971	12 344	37,7	5 735	907	8
1972	10 505	31,8	5 380	858	5
1973	4 603	13,8	3 118	763	3
1974	7 113	21,1	2 359	451	4
1975	9 220	27,1	7 865	1 346	9
1976	3 220	9,4	2 811	405	4
1977	3 524	10,2	3 214	306	4
1978	2 961	8,5	2 177	94	0
1979	6 990	19,8	5 169	59	2

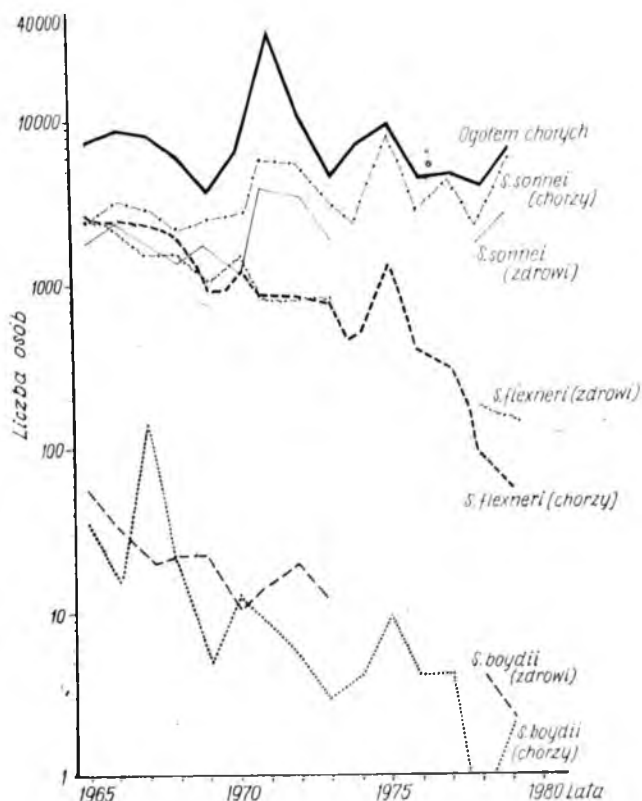
Uwaga: Do roku 1974 dane o czynniku etiologicznym czerwonki uzyskano z nadsyłanych przez WSSE wyników badań laboratoryjnych opracowywanych w Krajowym Ośrodku Shigella, od roku 1975 z udostępnionych przez MZiOS sprawozdań (E-II-17) z wykonania badań laboratoryjnych przesyłanych corocznie przez WSSE.

miast udział zakażeń *S. sonnei*, szczególnie zaznaczony w latach epidemicznych (ryc. 2). Częstość występowania poszczególnych typów serologicznych *S. flexneri* utrzymywała się na podobnym poziomie przez cały obserwowany okres; dominował serotyp 3a, na drugim miejscu był typ 2a, na trzecim typ 6 (ryc. 3). Pozostałe serotypy stanowiły 11—15%, z wyjątkiem roku 1970, kiedy w Braniewie, województwie elbląskim (dawniej olsztyńskim) wystąpiła epidemia czerwonki, wywołana rzadko występującym typem *S. flexneri* 4a.

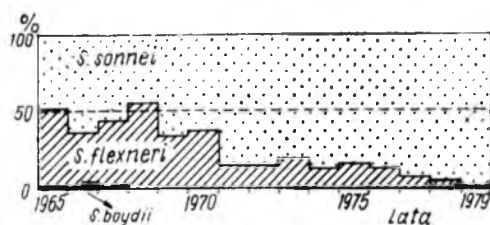
Jako rzadko występujące taksony przyjmuje się: typy serologiczne *S. flexneri* 1a, 1b, 2b, 3b, 3c, 4b, 5, wariant X, wariant Y oraz wszystkie typy serologiczne *S. boydii* i *S. dysenteriae*. Taksony te występowały z różną częstością; liczba osób zakażonych niektórymi z nich zwykle nie przekraczała kilkudziesięciu rocznie, inne taksony pojawiały się nie każdego roku.

W latach 1972—1977 stwierdzono zakażenia rzadko występującymi taksonami u 418 osób. Wśród nich 204 osoby (48,9%) nie wykazywały objawów czerwonki. Największe zróżnicowanie pałeczek *Shigella* stwierdzono w województwie warszawskim i łódzkim (obecność zakażonych obcokrajowców) oraz w województwie lubelskim (ryc. 4).

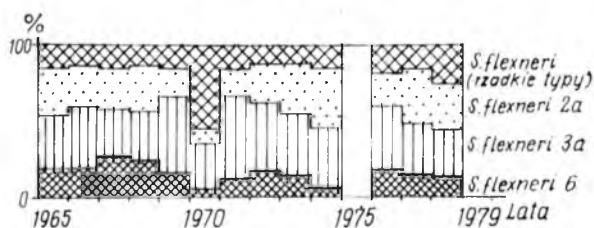
Z 10 typów serologicznych *S. flexneri* nie stwierdzono wystąpienia u



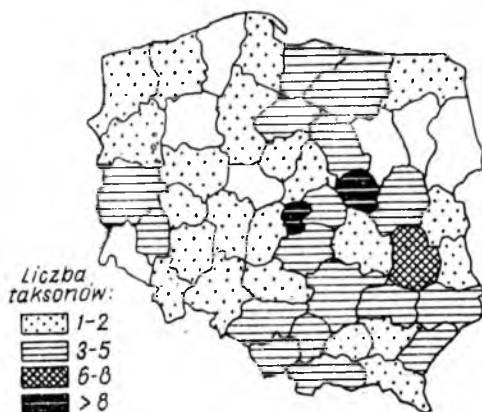
Ryc. 1. Zmiany w strukturze etiologicznej czerwonki bakteryjnej w latach 1965—1979.



Ryc. 2. Etiologiczna struktura czerwonki w Polsce. Procentowy udział *S. flexneri*, *S. sonnei* i *S. boydii*.



Ryc. 3. Struktura etiologiczna czerwonki w Polsce w latach 1965—1979. Procentowy udział poszczególnych typów serologicznych *S. flexneri*.



Ryc. 4. Liczba i rozmieszczenie rzadko występujących taksonów w poszczególnych województwach w latach 1972—1976.

ludzi 2 typów — 3b i 4b. Najrzadszym był typ 5, izolowany tylko od 2 osób, zakażonych za granicą (tab. II). Najczęstszym był typ 4a, występujący w 23 różnych województwach. Najwięcej osób zakażonych tym typem było w województwach: olsztyńskim i elbląskim; być może jest to pozostałość znacznego rozsiania tego drobnoustroju w okresie epidemii w Braniewie w 1970 r. Drugim co do częstości był wariant X, występujący w 30 województwach, jako zakażenie sporadyczne lub w niewielkich ogniskach epidemicznych. Pozostałe typy *S. flexneri* wystąpiły u znacznie mniejszej liczby osób.

Z 15 typów serologicznych *S. boydii*, izolowano w omawianym okresie tylko 8 typów. Najczęstszym i najbardziej rozsianym na terenie kraju był typ *S. boydii* 1, który wystąpił u 24 osób w 7 województwach, w tym u 12 osób w województwie lubelskim. U 18 osób stwierdzono zakażenie bezobjawowe. Następnym co do częstości był typ 4, występujący w 6 województwach, w 3 przypadkach jako zakażenie importowane.

Pałeczki *S. dysenteriae* występowały z reguły u osób zakażonych za granicą, z wyjątkiem jednego przypadku, w którym izolowano *S. dysenteriae* 2 od osoby nie mającej kontaktu z zagranicą.

Zakażenia rzadkim taksonem występowały na ogół jako zakażenia sporadyczne (300 przypadków), rzadziej w epidemiach zakładowych (12 ognisk) lub rodzinnych (24 ogniska).

Czynnikiem etiologicznym zakażeń był najczęściej jeden typ, ale w 12 ogniskach czerwonki, głównie rodzinnych, stwierdzono obecność 2—3 typów, występujących równocześnie, bądź w krótkim odstępie czasu (tab. III). W sześciu ogniskach pałeczkom czerwonki towarzyszyły pałeczki *Salmonella*, należące do różnych serotypów często występujących w kraju, przy czym w 2 przypadkach zakażenia mieszane stwierdzono u tej samej osoby: jednej chorej (*S. flexneri* X i *S. typhimurium*), a drugiej zakażonej bezobjawowo (*S. boydii* 13 i *S. anatum*). W jednym ognisku (żłobek PGR) stwierdzono 3 czynniki chorobotwórcze: u dziecka chorego — *S. sonnei* i *S. typhimurium*, a u zdrowego *S. flexneri* 4a).

Wystąpienie 2 różnych taksonów *Shigella* zdarzało się rzadziej: były to 2 różne typy serologiczne tego samego gatunku (w 2 ogniskach) lub 2 różne gatunki.

Tabela II. Występowanie rzadkich taksonów *Shigella* w Polsce w latach 1972—1977

Nazwa taksonu	Liczba zakażonych osób			zagranicą	Kraj zakażenia	Liczba woj. w kt. takson wystąpił
	chorych	zdrowych	ogółem			
<i>S.flexneri 1a</i>	5	1	6	—	—	4
<i>S.flexneri 1b</i>	13	15	28	3	Egipt Etiopia	11
<i>S.flexneri 2b</i>	8	12	20	1	Syria, Liban, Turcja	3
<i>S.flexneri 3c</i>	5	—	5	1	Mongolia	5
<i>S.flexneri 4a</i>	64	67	131	—	—	23
<i>S.flexneri 5</i>	1	1	2	2	Egipt Mongolia	2
<i>S.flexneri X</i>	68	60	128	—	—	30
<i>S.flexneri Y</i>	15	12	27	—	—	12
<i>S.boydii 1</i>	6	18	24	—	—	7
<i>S.boydii 2</i>	1	1	2	1	Wietnam	2
<i>S.boydii 4</i>	1	7	8	3	Algeria, Maroko, Libia, Azja śr.	6
<i>S.boydii 7</i>	—	3	3	—	—	1
<i>S.boydii 8</i>	2	—	2	—	—	2
<i>S.boydii 11</i>	—	1	1	1	—	1
<i>S.boydii 12</i>	—	1	1	—	—	1
<i>S.boydii 13</i>	2	1	3	—	—	1
<i>S.boydii 1—7 *</i>	4	1	5	—	—	4
<i>S.boydii 12—15 *</i>	1	—	1	—	—	1
<i>S.boydii N *</i>	6	—	6	—	—	4
<i>S.dysenteriae 1</i>	1	1	2	2	Egipt Wietnam	1
<i>S.dysenteriae 2</i>	8	1	9	8	—	2
<i>S.dysenteriae 4</i>	1	—	1	—	—	1
<i>S.dysenteriae N *</i>	2	1	3	1	—	3
	214	204	418	23	—	—

* Szczepów nie nadesłano do Krajowego Ośrodka *Shigella*, nie były typowane ani potwierdzone.

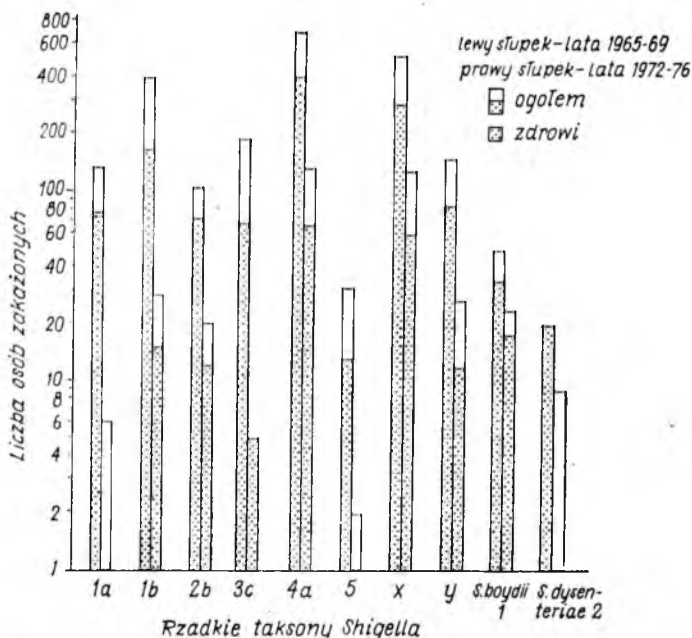
Tabela III. Występowanie rzadkich taksonów *Shigella* w ogniskach o etiologii mieszanej

Lp.	Taksony w ognisku	Liczba osób zakażonych w ognisku		Środowisko	Województwo
		ogółem	objawowo/ /bezobjawowo		
1.	<i>S.flexneri</i> 4a <i>S.sonnei</i> <i>S.typhimurium</i>	2	1/1	żłobek	olsztyńskie
2.	<i>S.flexneri</i> 4a <i>S.flexneri</i> Y	3	1/2	rodzinne	„
3.	<i>S.flexneri</i> 4a <i>S.flexneri</i> 3a	3	3/0	„	„
4.	<i>S.flexneri</i> Y <i>S.flexneri</i> 3a	2	0/2	internat	„
5.	<i>S.flexneri</i> 4a <i>S.flexneri</i> 3a	2	0/2	rodzinne	„
6.	<i>S.flexneri</i> 4a <i>S.agona</i>	1	1/0	„	łódzkie
7.	<i>S.flexneri</i> Y <i>S.typhimurium</i>	1	1/0	„	„
8.	<i>S.flexneri</i> 4a <i>S.sonnei</i>	2	0/2	„	lubelskie
9.	<i>S.boydii</i> 13 <i>S.anatum</i>	1	0/1	„	krakowskie
10.	<i>S.flexneri</i> 4a <i>S.sonnei</i> <i>S.typhi</i>	3	2/1	„	warszawskie
11.	<i>S.boydii</i> 1 <i>S.anatum</i>	4	4/0	„	„
12.	<i>S.flexneri</i> 2b <i>S.boydii</i> 7	4	0/4	zakład psychiatryczny	zielono-górskie

Zestawienie danych z 2 okresów pięcioletnich (ryc. 5) wykazuje zmniejszenie się liczby osób zakażonych poszczególnym taksonem. Dotyczy to zarówno chorych jak i zakażonych bezobjawowo. Stwierdzono, że niektóre taksony, dawniej obecne w kraju, występowały już tylko u osób zakażonych za granicą: obywateli polskich powracających z krajów Azji i Afryki — z objawami chorobowymi, lub obywateli krajów obcych, przybywających do Polski (tab. II). Bezobjawowe zakażenie wykrywano w wyniku profilaktycznych badań sanitarnych. W żadnym wypadku nie stwierdzono szerzenia się zakażeń tymi taksonami wśród osób z otoczenia.

NOSICIELSTWO RZADKICH TAKSONÓW SHIGELLA

U 321 osób, wydalających rzadkie taksony pałeczek czerwonej, przeprowadzono powtórne badania bakteriologiczne po upływie 6 i więcej miesięcy od momentu pierwszej izolacji drobnoustroju. Tylko u 20 osób



Ryc. 5. Występowanie rzadkich taksónów Shigella w latach 1965—1969 i 1972—1976.

(6,2%) stwierdzono utrzymywanie się zakażenia ponad rok, u wszystkich tego samego co uprzednio taksónu. Najwięcej osób wydalają *S. flexneri* (4,8%), najmniej *S. boydii* (0,7%). Nie stwierdzono utrzymywania się wydalania żadnego z typów *S. dysenteriae*, *S. boydii* 2, 4, 8, 12, 13 oraz *S. flexneri* 1a i 5. Może to wynikać jednak ze zbyt rzadkiego występowania tych taksónów. Najczęściej utrzymywanie się nosicielstwa stwierdzano przy zakażeniu typem 4a (u 8 osób na 119 badanych) i typem 2b (u 4 na 16 badanych). Okres wydalania *S. flexneri* przez ponad pół roku od daty stwierdzenia zakażenia wykazano u 8 osób (3%), ponad rok u 3 osób, a ponad 2 lata u jednej osoby. Przedłużanie się okresu wydalania zarazka rzadziej występowało u osób, u których zakażeniu towarzyszyły objawy chorobowe (2,8%), niż u osób zakażonych bezobjawowo (7,2%).

NOSICIELSTWO *S. SONNEI*

Analiza nosicielstwa pałeczek czerwonki dotyczyła lat 1978—1979 (tab. IV). Na podstawie sprawozdań z wykonania badań laboratoryjnych można stwierdzić, że odsetek osób wydalających pałeczki Shigella wahał się od 0,25% do 0,52% z liczby osób badanych. Ponad 90% osób wydalają pałeczki *S. sonnei*; w większości przypadków wydalaniu towarzyszyły objawy chorobowe (biegunka lub zespół czerwonkowy). W 50% przypadków nosicielami byli ozdrowieńcy po przebyciu czerwonki, w ok. 20% nosicielstwo wykryto u osób ze styczności z chorym, zaś w ok. 10% u osób zdrowych, badanych ze względów sanitarnych. Nosiciele stali stanowili tylko ok. 2—3%. W rejestrze nosicieli stałych znajdują się zdrowi

Tabela IV. Nosicielstwo *S. sonnei* w Polsce w latach 1978—1979

Rodzaj badanych	Liczba i % osób w poszczególnych latach 1978	1979
Zbadanych ogółem	1 517 293	1 616 378
Wydalających		
<i>Shigella</i> wykryto	3 858 (0,25%)	8 352 (0,52%)
w tym <i>Sonnei</i>	3 576 (92,7%)	3 142 (97,5%)
Wśród osób wydalających <i>S. sonnei</i> było:		
z objawami chorobowymi %	2 606 (56,1)	5 169 (63,5)
nosicieli pochorobowych %	169 (4,7)	407 (5,0)
osób ze styczności z chorym %	805 (22,5)	1 607 (19,7)
wykrytych w badaniach sanitarnych %	488 (13,6)	774 (9,5)
stałych nosicieli %	108 (3,0)	185 (2,3)

(branżowcy i osoby z otoczenia chorych) oraz ozdrowieńcy, wydalający pałeczki czerwonki przez okres dłuższy niż 2 tygodnie od ustąpienia objawów klinicznych.

U większości osób stan nosicielstwa ustąpił przed okresem badania kontrolnego, wykonywanego po 2 miesiącach od chwili rejestracji jako nosiciela. Tylko u ok. 7% nosicieli wydalanie *S. sonnei* z kałem utrzymywało się ponad 2 miesiące.

USTĘPOWANIE STANU NOSICIELSTWA

W celu oceny okresu ustępowania stanu nosicielstwa na większym materiale dokonano analizy kart dotyczących 1053 osób, zwolnionych w 1979 r. z rejestru nosicieli w 39 województwach. Najwięcej kart dotyczących ustąpienia nosicielstwa, otrzymano z województw: olsztyńskiego — 102, zamojskiego — 77, bielskiego — 95. Wśród zwolnionych z nosicielstwa przeważały kobiety — (646) nad mężczyznami (407). Większość nosicieli stanowiły dzieci (305) wstrzymane od uczęszczania do żłobków (96), przedszkoli (93) i szkół (116). Wśród pozostałych nosicieli było 132 pracowników branżowych, wstrzymanych od pracy oraz 295 osób pracujących w domu — emeryci, rolnicy i inni. Okres nosicielstwa najczęściej wynosił 1—2 miesiące, rzadziej 3 miesiące (4,4% przypadków), wyjątkowo 7 miesięcy (0,8%). Nosicielstwo szybciej ustępowało u dzieci i młodzieży, których skreślano z rejestru najczęściej po jednym (45,7%) lub 2 miesiącach (46,2%). To samo dotyczyło pracowników żłobków i przed-

szkoli. Pracowników branżowych rzadziej skreślano po upływie jednego miesiąca (27,2%), częściej po 2 miesiącach. Dane te dotyczą głównie nosicielstwa *S. sonnei*.

Nosicielstwo *S. flexneri* występowało rzadziej niż *S. sonnei*. Uzyskano karty dotyczące 46 osób (27 kobiet i 19 mężczyzn), co stanowi 4,3% w stosunku do ogółu nosicieli. Nosicielstwo *S. flexneri* było najbardziej nasilone w wieku od 15 do 29 lat i od 45—49 lat i również rzadko trwało ponad 2 miesiące. Najczęściej wydalanie ustępowało po 2 miesiącach (54,3%), rzadziej po jednym miesiącu (34,8%).

W trakcie badań bakteriologicznych u nosicieli, rzadko stwierdza się powtarzalność wyników we wszystkich trzech próbkach kału, pobranych w kolejnych dniach; np. obecność *Shigella* we wszystkich trzech próbkach stwierdza się tylko u 10% ozdrowieńców, 0,5% pracowników branżowych i u 5,6% badanych dzieci. U większości osób wykrywa się pałeczki czerwonki tylko w jednej próbce z trzech badanych.

OMÓWIENIE WYNIKÓW I WNIOSKI

Z przedstawionych danych wynika, że struktura etiologiczna czerwonki bakteryjnej uległa zmianom (1, 2, 4, 5). Wzrastał w kraju udział i rozszanie *S. sonnei*, a zmniejszał się udział zakażeń *S. flexneri*. Podobne tendencje obserwowano również w innych krajach europejskich i pozaeuropejskich, np. w Anglii, USA (3, 8, 9, 10).

Interesującym zjawiskiem było wystąpienie ognisk o mieszanym czynniku etiologicznym. Wystąpienie ich na terenach o zapałalności na czerwonkę wyższej od przeciętnej, wydaje się przemawiać za możliwością wielokrotnego zakażenia się (mnogie źródła infekcji), niż za zmiennością typu antygenowego, zwłaszcza że rzadko występującemu taksonowi towarzyszył często występujący takson.

Zwraca uwagę fakt, że w zakażeniach *S. flexnerii* i *S. boydii* przeważają obecnie zakażenia bezobjawowe; można by przewidywać, że podobna sytuacja wystąpi również w przyszłości w zakażeniach *S. sonnei*. Przetrawianie zarazka w populacji ludzkiej będzie więc zależało głównie od stanów nosicielstwa, co wskazuje na konieczność podjęcia prac zmierzających do eliminacji nosicielstwa (6, 7).

Badania na nosicielstwo oparte są na przepisach, opracowanych wiele lat temu, w 1959 roku (11). W świetle przytoczonych danych, świadczących o małej powtarzalności wyniku dodatniego, jest wskazanym stosowanie ich jedynie w przypadkach uzasadnionych z epidemiologicznego punktu widzenia, ze zwiększeniem równocześnie częstotliwości badań. Dotyczy to zwłaszcza badania osób z otoczenia chorego; należałoby je wykonywać co najmniej trzykrotnie, przy odpowiednio starannym pobraniu materiału.

Przedstawiony materiał pozwala na wysunięcie następujących wniosków:

— zróżnicowana w ubiegłym dziesięcioleciu struktura etiologiczna czerwonki uległa w latach 1970—1979 stopniowej zmianie, polegającej na wzrastającym udziale *S. sonnei* w kolejnych latach epidemicznych; w roku 1979 udział zakażeń *S. sonnei* sięgał 97%,

— stopniowo malała roczna liczba zachorowań wywołanych przez *S. flexnerii* od kilku tysięcy rocznie w latach 1965—69 do kilkudziesięciu zachorowań, zgłoszonych w r. 1979,

— zmniejsza się udział rzadziej występujących taksonów: *S. dysenteriae*, *S. boydii* i niektórych typów serologicznych *S. flexnerii*, które są przeważnie importowane z zagranicy,

— zmniejsza się nosicielstwo *S. flexnerii*, a nosicielstwo rzadkich taksonów zanika,

— problem stanowi jeszcze nosicielstwo *S. sonnei* ze względu na liczbę osób zakażonych i obowiązującą praktykę odsuwania ich od pracy i nauki na okres 2—3 miesięcy.

X. Stypułkowska-Misiurewicz, A. Adonajło

ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА БАКТЕРИАЛЬНОЙ ДИЗЕНТЕРИИ В ПОЛЬШЕ В 1965—1979 ГОДЫ

Резюме

Представлены результаты 15-летних наблюдений этиологической структуры бактериальной дизентерии на основании анализа рутинных исследований санитарно-эпидемиологических станций а также данных Национального Центра Шигелла. При заболеваемости на дизентерию составляющей от 8,5 до 37,7 на 100 000 жителей, не подвергающейся большим изменениям, дифференцированная этиологическая структура дизентерии (наличие 4 видов подразделённых на серотипы) унифицируется: преобладает *S. sonnei*, исчезает *S. flexnerii* и редкие таксоны *Shigella*. Исчезает также носительство *S. flexnerii* и редких таксонов *Shigella*. Проблемой является носительство *S. sonnei* (1500—3000 лиц в год), чаще всего кратковременное (1—3 месяца), хотя у 7% лиц носительство удерживается дольше. Обращается внимание на редко встречаемую поворачиваемость положительного результата при трёхкратном исследовании проб фекалий в направлении *Shigella*, в особенности у отраслевых работников.

H. Stypułkowska-Misiurewicz, A. Adonajło

THE ETIOLOGY OF BACTERIAL DYSENTERY IN POLAND IN THE PERIOD 1965—1979

Summary

The results are presented of 15-year observation of the etiology of dysentery, based on routine testing by San-Epid Stations and on data from the Natl. Shigella Center. Morbidity rate ranged from 8.5 to 37.7 per 100000 and did not undergo major changes. At the same time the etiology of dysentery (the presence of 4 species differentiated into serological types) became more unified: *S. sonnei* is predominant while *S. flexneri* and rare *Shigella* taxons are disappearing. Carrier states of *S. flexneri* and rare *Shigella* taxons are disappearing, too. A problem is constituted by carrier state of *S. sonnei* (1500—3000 persons a year), most frequently short-lasting (1—3 months) but prolonged in 7%. It is stressed that positive result is rarely reproducible upon threefold testing of feces for *Shigella*, especially in food handlers.

PIŚMIENNICTWO

1. Kostrzewski J., Stypułkowska-Misiurewicz H.: Arch. Immunol. Ther. Exper., 1968, 16, 429. — 2. Kostrzewski J., Stypułkowska-Misiurewicz H.: Czerwonka bakteryjna w „Choroby Zakaźne w Polsce i ich zwalczanie w latach 1961—1970” red. J. Kostrzewski, PZWL, Warszawa, 1973. — 3. Reller L. B., Gangarosa E. J., Brachman P. S.: Am. J. Epid., 1970, 91, 161. — 4. Stypułkowska-Misiurewicz H., Lachowicz K.:

Przeg. Epid., 1971, 25, 461. — *Stypulkowska-Misiurewicz H., Lachowicz K.*: Przeg. Epid., 1972, 26, 81. — 6. *Stypulkowska-Misiurewicz H., Adonajto A.*: Biul. Służby San.-Epid. woj. katowickiego, 1975, 19, 173. — 7. *Stypulkowska-Misiurewicz H., Adonajto A.*: Mat. Nauk. XIX Zjazdu Pol. Tow. Mikrobiologów, Szczecin, 1979, s. 90. — 8. Shigellosis — USA 1977 MMWR 1979, 28, 141. — 9. Shigellosis — USA 1978 MMWR 1980, 28, 486.— 10. *Taylor I.*: Proc. Roy. Soc. Med., 1957, 50, 31.
11. Dz. U. Min. Zdrowia 4/59. Instrukcja Nr 3/59 Min. Zdrowia z dnia 4. II. 1959 (EE 4420/15/59).

Adres: 00-490 Warszawa, ul. Wiejska 20 m. 120

Regulamin ogłaszania prac

c.d. ze str. 442

- oraz zaopatrzyć w tytuły (u góry). W odpowiednim miejscu tekstu należy podać w nawiasach kolejne numery ryciny lub tabeli np. (ryc. 1) lub (tab. 1). Miejsca włączenia materiału ilustracyjnego powinny być wykonane zwykłym ołówkiem na marginesie.
5. Poszczególnych wyrazów lub zdań nie należy spacjaować (ozcienki rozstrzelone). Wyrazy lub zdania, na które autor chce położyć nacisk, należy podkreślić ołówkiem, linią przerywaną.
 6. Oryginalna praca naukowa nie może w zasadzie przekraczać 10 stron maszynopisu włączając w to tabele, wykresy, piśmiennictwo i streszczenie w językach obcych (3 ryciny = 1 strona).
 7. Doniesienia tymczasowe i doniesienia kazuistyczne z zakresu chorób zakaźnych nie mogą przekraczać 3 stron maszynopisu wraz z piśmiennictwem i streszczeniami.
 8. Prace poglądowe nie mogą przekraczać 12 stron maszynopisu.
 9. Każdy maszynopis winien być zaopatrzony pełnym imieniem, nazwiskiem, tytułem naukowym i aktualnym adresem oraz podpisem autora.
 10. Do pracy należy dołączyć pisemne oświadczenie autora, że praca nie została i nie zostanie złożona do druku w innym czasopiśmie przed opublikowaniem jej w Przeglądzie Epidemiologicznym.
 11. Praca musi zawierać aprobatę kierownika zakładu czy kliniki potwierdzoną jego podpisem.
 12. Redakcja zastrzega sobie prawo poprawienia usterek stylistycznych i mianownictwa oraz dokonywanie koniecznych skrótów, bez porozumienia z autorem.
 13. Redakcja nie ma obowiązku zwrotu nie przyjętych do druku prac lub artykułów.
 14. Prace oryginalne, poglądowe oraz streszczenia są honorowane.
 15. Autorzy prac oryginalnych i poglądowych otrzymują po 25 odbitek na koszt własny.
 16. Wydawca zastrzega sobie prawo przeznaczenia niektórych odbitek do handlu księgarskiego.

Zofia Gutowska

CHARAKTERYSTYKA CHORYCH HOSPITALIZOWANYCH W KLINICE CHORÓB ZAKAŻNYCH WIEKU DZIECIĘCEGO W OKRESIE 10 LAT (1970—1979) NA TLE SYTUACJI EPIDEMIOLOGICZNEJ KRAJU

Klinika Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych Wieku Dziecięcego Instytutu Chorób
Zakaźnych i Pasożytniczych Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: prof. dr med. H. Szczepańska

Dokonano analizy danych o dzieciach chorych na ostre choroby zakaźne hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego w latach 1970—1979 na tle sytuacji epidemiologicznej w kraju, uwzględniając zachorowalność w Polsce w omawianym okresie, zapadalność, sezonowość, wiek chorych, czas hospitalizacji oraz analizę zgonów.

Dzięki ustawie o chorobach zakaźnych, systematycznie prowadzonej akcji zwalczania chorób zakaźnych w Polsce a zwłaszcza dzięki masowej akcji szczepień udało się opanować występowanie takich chorób jak błonica, *poliomyelitis*, tężec wśród dzieci i młodzieży oraz zmniejszyć zapadalność na krztusiec, a ostatnio także odrę (1, 11).

Tabela I. Liczba dzieci hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego z powodu różnych chorób zakaźnych w latach 1970—1979

Rok	wzw	odra	ospa wietrzna	mononu- kleoza zakaźna	świnka	błonica	krztusiec	angina	wrzodz. zap. jamy ustnej	zap. opon mozgowo- rdzeni- owych
1970	138	106	47	52	25	57	47	31	19	7
1971	140	195	61	54	28	75	52	36	12	6
1972	119	132	59	57	58	38	26	36	13	3
1973	78	182	58	37	16	13	23	22	12	9
1974	86	37	55	47	75	26	37	27	15	5
1975	145	160	53	40	29	11	19	20	10	16
1976	175	115	70	44	23	20	14	21	7	2
1977	233	46	50	55	29	12	26	11	11	13
1978	174	90	64	44	60	11	17	22	3	1
1979	119	12	62	36	32	28	5	13	9	9
Razem	1407	975	579	468	375	291	246	239	113	71

Problemem pozostają jednak te choroby zakaźne, którym jeszcze nie potrafimy skutecznie zapobiegać, a przede wszystkim grypa i wirusowe zapalenie wątroby (5).

W Klinice Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego w latach 1970—1979 hospitalizowano 7768 dzieci, w tym najwięcej chorych na wirusowe zapalenie wątroby — 1407, odrę — 975, ospę wietrzną — 579, mononukleozę zakaźną — 468, świnkę — 375, płonicę — 291, krztusiec — 246, anginę — 239, wrzodziejące zapalenie jamy ustnej — 113, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych — 71, co stanowiło razem 4764 pacjentów (tab. I). Pozostali pacjenci to rzadziej hospitalizowane przypadki infekcji układu oddechowego, moczowego, pokarmowego (dur brzuszny, inne salmonelozы, nieliczne przypadki czerwonki) oraz dzieci chore na różyczkę, toksoplazmozę, posocznicę, z powikłaniami po szczepieniu krowianką, rzadziej po innych szczepieniach, a także dzieci zdrowe, które miały kontakt z chorobami zakaźnymi, lub też kierowane były z rozpoznaniem choroby zakaźnej, która nie została potwierdzona.

OMÓWIENIE WIĘKSZYCH GRUP CHORYCH

O d r a

Na początku lat siedemdziesiątych odra była jedną z najczęściej występujących chorób zakaźnych w Polsce a od 1975 roku zaobserwowano zmniejszanie się liczby zachorowań (tab. II) i spadek zapadalności na odrę, która w 1971 roku wynosiła 562,6 na 100 000 ludności, w 1973 — 587,8, w 1975 — 431,1, w 1977 — 129,4 i w 1978 — 240,1 na 100 000 ludności, co można przypisać szczepieniom przeciw tej chorobie (5, 11). Wzrost epidemiczny przypadał na lata 1971, 1973, 1975, 1976 (7, 11). Wtedy wzrastała również liczba chorych w klinice, zmniejszając się wyraźnie w końcu dziesięciolecia (tab. I).

Większość dzieci została skierowana do kliniki z powodu powikłań, które najczęściej dotyczyły górnych i dolnych dróg oddechowych, tj. zapalenia krtani, oskrzeli płuc, zapalenia uszu, zapalenia mózgu. Niektóre dzieci były skierowane po zachorowaniu na odrę w czasie pobytu w innym szpitalu dziecięcym, a część przybyła z domów dziecka i internatów (brak możliwości izolacji). Ogółem w tym okresie przyjęto 975 dzieci. Największa liczba chorych przypadała na pierwszy i drugi, a czasem także na czwarty kwartał, co również zgodne jest z sezonowością zachorowań charakterystyczną dla tej choroby (8). Hospitalizowano w wieku 0—11 miesięcy — 118 dzieci, 1—2 lat — 346, 3—6 lat — 292, 7—9 lat — 156, 10—13 lat — 63 dzieci. Największą grupę stanowiły dzieci do 6 roku życia, których liczba wynosiła 756 tj. 77% a do 9 roku życia jeszcze 156 dzieci, co wynosiło razem 912 czyli 93% wszystkich hospitalizowanych. Dane te korespondują z współczynnikami zapadalności na odrę wg wieku w skali kraju (9). Dzieci przebywały w klinice od 7 do ok. 21 dni, a najczęściej ok. 14 dni (starsze nieco krócej niż młodsze). Troje dzieci zmarło z powodu odry: jeden chłopiec 2-letni z powodu odrowego zapalenia mózgu (1975 r.), drugi 4-letni z powodu odrowego zapalenia mózgu i śródmiąższowego zapalenia płuc i trzeci 14-letni z ciężką postacią odry i współistnieniem mięsaka limfatycznego (obaj zmarli w 1976 r.).

Wirusowe zapalenie wątroby

Jedną z najczęściej występujących chorób zakaźnych w Polsce w omawianym okresie było wirusowe zapalenie wątroby. Chorzy na wzw podlegają obowiązkowej hospitalizacji, w związku z czym ok. 95% chorych było leczonych w szpitalach (8, 10).

Z powodu ostrego wirusowego zapalenia wątroby w omawianym okresie przebywało w klinice najwięcej dzieci, a mianowicie 1407 (tab. I), w poszczególnych latach od 78 do 233 chorych. Rozkład pacjentów w zależności od wieku kształtował się następująco: 0—11 miesięcy — 51 dzieci, 1—2 lat — 81, 3—6 lat — 533, 7—9 lat — 425, 10—13 lat — 317 (tab. III). Najwięcej było dzieci w wieku 3—6 lat, ale również liczne były grupy dzieci 7—9 i 10—13 lat. Jest to zgodne z sytuacją epidemiologiczną, ponieważ współczynniki zapadalności dla dzieci 5—9 i 10—14 letnich są najwyższe (10). Na ogół najwięcej chorych przyjmowano w trzecim i czwartym kwartale, czasem również w pierwszym co odpowiada jesienno-zimowemu nasileniu tej choroby (6, 8, 10). Dzieci przebywały w klinice długo, na ogół powyżej 21 dni, a nawet powyżej miesiąca. Przyczyną tego nie były powikłania dołączające się przed lub w czasie pobytu w szpitalu, lecz przede wszystkim podstawowy proces chorobowy. Od czerwca 1975 roku rozpoczęto badanie u chorych na wzw antygeny HBs. Wśród przyjętych w 1975 roku było 20 dzieci z antygenem HBs, w 1976 — 40, w 1977 — 32, w 1978 i 1979 po 28. Zmarło z powodu wzw 5 dzieci: troje z *hepatitis fulminans* w wieku 5 i 8 miesięcy oraz 9 lat (u jednego z tych dzieci stwierdzono HBsAg+++), jedno 5-miesięczne niemowlę z marskością wątroby i HBsAg+ oraz dziewięcioletnia dziewczynka, u której dodatkowo stwierdzono ospę wietrzną, płonice, posocznicę gronkowcową i całkowitą niewydolność szpiku.

Ospa wietrzna

Ospa wietrzna w latach siedemdziesiątych należała również do często występujących chorób zakaźnych w Polsce (tab. II). W klinice w omawianym okresie leczono 579 chorych. Nie stwierdzono dużych różnic w liczbie dzieci hospitalizowanych w poszczególnych latach (tab. I). Podobnie jak z powodu odry dużo dzieci już w pierwszym roku życia znalazło się w szpitalu z powodu ospy wietrznej tj. 124, a 1—2 letnich — 127, 3—6 letnich — 183, 7—9 letnich — 76, 10—13 letnich — 69 (tab. III). Przyczyną skierowania dzieci do kliniki było zachorowanie na ospę wietrzną w pierwszym kwartale lub półroczu życia, ropne zapalenie skóry, choroby współistniejące, konieczność odizolowania dzieci z zamkniętych zakładów dziecięcych, szpitali, internatów i kolonii letnich w okresie zakaźności. Najmniej chorych hospitalizowano w trzecim kwartale. Czas pobytu dzieci w klinice wynosił najczęściej ok. 10 dni. Zantowano wśród chorych na ospę wietrzną najwięcej zgonów, a mianowicie 8. Zmarło w czasie ospy wietrznej: czworo dzieci na białaczkę — były to dzieci w wieku 4, 6, 8, 8 lat, dwoje dzieci z zespołem nerczycowym w wieku 4 i 11 lat oraz dziewczynka 3-letnia z anemią aplastyczną i chłopiec 6-letni z zespołem hemolityczno-mocznicowym.

Tabela II. Liczba zachorowań na niektóre choroby zakaźne w Polsce w latach 1970—1979*

Rok	wzw	odra	ospa wietrzna	mono- nukleozą zakaźną	świnka	ośpionica	krztusiec	angina	grypa	różyczka
1970	70637	125572	77891	—	59630	38930	9998	28981	3920502	29372
1971	80083	184308	82250	578	114494	72792	6009	27823	6127674	62135
1972	84705	109112	85891	623	135961	42249	3414	25152	182119	119734
1973	85400	196109	104541	617	66656	27898	3148	25360	4955795	57251
1974	75752	70857	98350	678	99788	21939	2675	18527	2099836	40411
1975	74559	146664	83288	663	138118	17055	1156	16470	3768054	51956
1976	73392	125168	104049	679	82493	19707	512	5965	2292146	127650
1977	76516	44949	101659	698	97847	16471	1068	6282	1750788	68678
1978	65283	84073	122433	676	170519	15181	633	5189	3058798	49575
1979	52004	30653	129331		105072	33880	514		419006	52313

* z danych Departamentu Inspekcji Sanitarnej Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej

Tabela III. Liczba hospitalizowanych dzieci w zależności od wieku w ciągu 10 lat

Wiek	wzw	odra	ospa wietrzna	mono- nukleozą zakaźną	świnka	ośpionica	krztusiec	angina	wrzodz. zap. jamy ustnej	zap. opon mózgowo- rdzeniow- ych
0—11 mies.	51	118	124	13	9	4	178	14	5	13
1—2 lat	81	346	127	103	35	52	38	68	72	9
3—6 lat	533	292	183	222	152	93	22	94	27	23
7—9 lat	425	156	76	79	98	77	4	45	5	13
10—13 lat	317	63	69	51	81	65	4	18	4	13
Razem	1407	975	579	468	375	291	246	239	113	71

Świnka

Nagminne zapalenie przyusznic było również często występującą chorobą zakaźną w okresie ostatniego dziesięciolecia (tab. II). W roku 1977 świnka należała do chorób o największej zapadalności obok odry i ospy wietrznej (12), a w 1978 roku przewyższyła liczbę zachorowań na odrę, ospę wietrzną, różyczkę i wirusowe zapalenie wątroby (5); był to rok największej liczby zachorowań od rozpoczęcia w Polsce rejestracji świnki (13). Zapadalność na nagminne zapalenie przyusznic w 1978 roku osiągnęła 487,0 na 100 000 ludności (13). Wg *Kostrzewskiego* obok grypy i wirusowego zapalenia wątroby świnka stanowi jeden z największych problemów chorób zakaźnych w Polsce (5). W klinice w analizowanym okresie przebywało z powodu świnki 375 chorych (tab. I), w poszczególnych latach liczba pacjentów wahała się od 16 do 75. Najczęściej trafiały do szpitala niemowlęta; grupa ich wynosiła tylko 9 osób, w wieku 1—2 lat liczba hospitalizowanych zwiększyła się do 35, dzieci 3—6 letnich było 152, 7—9 letnich — 98, 10—13 letnich — 81 (tab. II). Dane te odpowiadają krajowym współczynnikom zapadalności (12, 13, 14), a mianowicie najwyższa zapadalność od 1409 do 1471 na 100 000 była w wieku 4—7 lat w roku 1976 (11); w roku 1977 — najwyższa zapadalność dzieci w wieku 4—5 lat wynosiła 2007—2017 na 100 000 a w roku 1978 — wśród dzieci w wieku 5—7 lat — 3238—3501 na 100 000 (13). Najczęściej przyczyną skierowania do szpitala było świnkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Ze względu na nieliczne grupy chorych trudno jest ocenić sezonowość nzp. Czas pobytu dzieci w klinice trwał ok. 10—14 dni. Nie stwierdzono zgonów z powodu świnki.

Płonica i angina

Płonica i angina — choroby o etiologii paciorkowcowej są często notowane w Polsce (tab. II). Zapadalność na płonicę osiągnęła w 1975 r. 50,1 na 100 000 co stanowiło najniższą wartość w ciągu 26 lat (1). Zapadalność w latach 1976—1978 kształtowała się od 57,4 do 43,4 na 100 000 (1, 4). W klinice w omawianym okresie przebywało 291 dzieci z powodu płonicy i 239 z powodu anginy (tab. I). Najwięcej chorych na płonicę przyjęto w roku 1971 kiedy w kraju zanotowano najwyższą liczbę zachorowań, a z powodu anginy hospitalizowano od 11 do 36 pacjentów rocznie (tab. I). Najmniej chorych na płonicę i anginę było wśród niemowląt, a najwięcej w wieku przedszkolnym a odnośnie płonicy również w wieku szkolnym (tab. III). Dane te odpowiadają współczynnikom zapadalności w kraju, które wykazują niską zapadalność na płonicę wśród niemowląt 7,2 na 100 000 w roku 1977 (2), a najwyższą dla dzieci od 2 do 14 lat (2, 4). Niewielka liczba hospitalizowanych z powodu płonicy i anginy może świadczyć o stosunkowo lekkim przebiegu tych chorób i o skierowaniu do szpitala cięższych chorych lub dzieci z domów dziecka, internatów. Dzieci przebywały w klinice od 7 do 15 dni. Nie zaobserwowano wyraźnej sezonowości wśród przyjętych do kliniki. Zgonów nie było wśród tych chorych.

Krztusiec

Krztusiec jest chorobą zakaźną, której liczba zachorowań uległa wyraźnemu zmniejszeniu w omawianym dziesięcioleciu (tab. II). Zmniejsz-

szła się również zapadalność, która w roku 1978 wynosiła 1,8 na 100 000, a wartość ta była 3-krotnie niższa od mediany w latach 1972—1976 (3). W klinice hospitalizowano w tym samym czasie 246 dzieci (tab. I). Liczba chorych zmniejszała się również w kolejnych latach tak, że od roku 1970 do 1974 było 165 chorych, a w następnym pięcioleciu już tylko 81. Najwięcej hospitalizowano niemowląt, a mianowicie 178 (tab. II), co odpowiada danym epidemiologicznym (3), podczas gdy od 1—13 roku życia w tym samym czasie tylko 68 pacjentów. Można to wytłumaczyć cięższym i często powikłanym przebiegiem choroby (zapalenie uszu, płuc, encefalopatia) u najmłodszych dzieci. Dzieci przebywały w szpitalu ok. 20—30 dni. Do roku 1974 zanotowano 4 zgony u dzieci w wieku 1 miesiąca, 2 i 3 miesięcy z powodu encefalopatii i zapalenia płuc i u niemowlęcia 4-miesięcznego z powodu zapalenia płuc i posocznicy gronkowcowej. W następnych latach zgonów nie było.

Mononukleoz a zakaźna

W latach siedemdziesiątych notowano w Polsce po kilkaset przypadków mononukleozy zakaźnej (tab. II). W tym samym czasie w klinice hospitalizowano ogółem 468 dzieci (tab. I), w poszczególnych latach od 36 do 57 przypadków. Najmniej liczną grupę stanowiły niemowlęta, a mianowicie było ich 13, dzieci 1—2 letnich było 103, 3—6 letnich — 222, 7—9 letnich — 79, a 10—13 letnich — 51 (tab. III). Przyczyną zgłoszenia się do szpitala było najczęściej zachorowanie na mononukleozę zakaźną, czasem odczynu uczuleniowe w jej przebiegu. Czas pobytu dzieci w klinice trwał około 14 dni. Zgonów nie było.

Zapalenie wrzodziejące jamy ustnej

Hospitalizowano w ciągu 10 lat 113 dzieci z powodu tej choroby (tab. I), z czego większość stanowiły dzieci w wieku 1—2 lat, a mianowicie 72, niemowląt było 5, a dzieci od 3 do 13 roku życia łącznie 36 (tab. III). Czas pobytu dzieci w szpitalu trwał najczęściej około 10 dni. Żadne dziecko z tej grupy nie zmarło.

Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

W omawianym okresie przebywało w klinice 71 dzieci z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych ropnym (nie gruźliczym), bądź wirusowym (tab. I), czyli najczęściej po kilka przypadków rocznie. Nie zaobserwowano przewagi żadnej grupy wieku (tab. III), ani nie stwierdzono zgonów. Czas hospitalizacji wynosił około 10—20 dni.

OMÓWIENIE

W wyniku przeglądu dzieci hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych Wiek u Dziecięcego stwierdzono, że najliczniejsze były grupy dzieci hospitalizowanych z powodu ostrych chorób zakaźnych, których najwięcej notowano w danym okresie w Polsce (odra, wirusowe zapalenie wątroby, ospa wietrzna, świnka). Nie zanotowano takiej zależności w odniesieniu do grypy, na którą zachorowuje do kilka milionów rocz-

nie osób i różyczki osiągającej podobnie jak odra, wzw, ospa wietrzna kilkadziesiąt tysięcy przypadków rocznie (tab. II), z powodu których hospitalizowano jedynie pojedyncze przypadki. Wydaje się, że częstszą hospitalizację jedynie pewnych chorób zakaźnych można wiązać z ciężkością przebiegu choroby, powikłaniami np. odry, z przepisami o obowiązkowej hospitalizacji (wirusowe zapalenie wątroby), czy przepisami o obowiązkowym odizolowaniu dzieci chorych na ostre choroby zakaźne z dużych środowisk dziecięcych.

Interesujące jest, że chociaż liczba chorych na mononukleozę zakaźną w kraju nie jest zbyt duża, jednak hospitalizuje się około 70% chorych a również wśród przyjętych do naszej kliniki chorzy ci stanowili jedną z większych grup chorych.

Innym zjawiskiem zwracającym uwagę w przeglądzie chorych kliniki jest charakterystyczne występowanie choroby zakaźnej w zależności od wieku dziecka. Dzieci chore na krztusiec były hospitalizowane w przeważającej większości w pierwszym roku życia (72%), co można wytłumaczyć ich większą zapadalnością związaną z brakiem odporności, którą przy prawidłowym przebiegu szczepienia przeciw krztuścowi dziecko uzyskuje w wieku 6 miesięcy, jak i ciężkim przebiegiem choroby u dzieci w pierwszym roku życia. Dzieci chore na wrzodziejące zapalenie jamy ustnej wywołanej wirusem opryszczki (*Herpes simplex*) leczone w klinice były przeważnie w wieku 1—2 lat i stanowiły 64% hospitalizowanych z powodu tej choroby. Większość hospitalizowanych chorych na odrę i ospę wietrzną stanowiły dzieci do 6 roku życia (na odrę począwszy od drugiego półrocza życia). Natomiast wśród chorych na płonicę, anginę, świnkę, wirusowe zapalenie wątroby, mononukleozę zakaźną najczęściej hospitalizowano dzieci dopiero po ukończeniu 1 roku życia. Jest to również związane z niższą zapadalnością najmłodszych dzieci na te choroby (2, 10, 13). Ogółem najwięcej chorych przebywających w klinice stanowiły dzieci w wieku 3—6 lat (34%).

Niewielka liczba hospitalizowanych z powodu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w naszym oddziale jest spowodowana przyjmowaniem tych chorych przez inne oddziały dziecięce. Przeciętny najdłuższy czas pobytu w klinice chorych z krztuścem i wirusowym zapaleniem wątroby może świadczyć o ciężkości i przewlekłości tych chorób. Dzieci z pozostałymi chorobami przebywały około 2 tygodni. Ogółem zmarło 20 dzieci. Najwięcej zgonów wystąpiło w przebiegu ospy wietrznej, ale były one związane wyłącznie z chorobami współistniejącymi, takimi jak białaczka, zespół nerczycowy, anemia aplastyczna. Również liczba zgonów z powodu wirusowego zapalenia wątroby była wysoka, ale wiązały się one na ogół z chorobą zasadniczą. Natomiast w krztuścu i odrze przyczyną zgonów były głównie powikłania w przebiegu choroby zakaźnej.

3. Г у т о в с к а

ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В КЛИНИКЕ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА В ТЕЧЕНИЕ 10 ЛЕТ (1970—1979) НА ФОНЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОГО ПОЛОЖЕНИЯ СТРАНЫ

Резюме

В проведенном анализе детей больных острыми инфекционными болезнями и госпитализированных в Клинику инфекционных болезней детского возраста,

оценивали зависимость между количеством госпитализированных детей и заболеваемостью, сезонностью и заболеваемостью острыми инфекционными болезнями в Польше в период с 1970 по 1979 год. Определено время госпитализирования больных и причины смерти в течение обсуждаемых болезней.

Z. Gutowska

THE CHARACTERISTIC OF PATIENTS HOSPITALIZED IN THE CLINIC FOR CHILDREN INFECTIOUS DISEASES WITHIN 10 YEARS (1970—1979) AS RELATED TO GENERAL EPIDEMIOLOGICAL SITUATION

Summary

An analysis was performed of patients hospitalized because of acute infectious diseases. The relation was analyzed between the number of hospitalized children, morbidity rate, seasonal incidence, and the incidence rate of infectious diseases in the period of 10 years under discussion. Hospitalization time was determined, as well as causes to death in the course of the diseases under discussion.

PIŚMIENICTWO

1. Adonajto A.: *Przeg. Epid.* 1978, 32, 1, 55. — 2. Adonajto A.: *Przeg. Epid.* 1979, 33, 1, 73. — 3. Adonajto A.: *Przeg. Epid.* 1980, 34, 1, 33. — 4. Adonajto A.: *Przeg. Epid.* 1980, 34, 1, 29. — 5. Kostrzewski J.: *Przeg. Epid.* 1980, 34, 1, 11. — 6. Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D.: 1980, 34, 1, 93. — 7. Naruszewicz-Lesiuk D.: *Przeg. Epid.* 1977, 31, 1, 85. — 8. Naruszewicz-Lesiuk D., Magdzik W.: *Przeg. Epid.* 1978, 32, 1, 109. — 9. Naruszewicz-Lesiuk D.: *Przeg. Epid.* 1979, 33, 1, 63. — 10. Naruszewicz-Lesiuk D., Magdzik W.: *Przeg. Epid.* 1979, 33, 1, 137.
11. Naruszewicz-Lesiuk D.: *Przeg. Epid.* 1980, 34, 1, 21. — 12. Żabicka J.: *Przeg. Epid.* 1978, 32, 1, 55. — 13. Żabicka J.: *Przeg. Epid.* 1979, 33, 1, 91. — 14. Żabicka J.: *Przeg. Epid.* 1980, 34, 1, 37.

Adres: 01-201 Warszawa, ul. Wolska 37.

Jerzy Janeczko, Lidia Babiuch, Ewa Górską, Zbigniew Olejnik

NIEKTÓRE WSKAŹNIKI KOAGULOLOGICZNE W OCENIE USZKODZENIA CZYNNOŚCI WĄTROBY W PRZEBIEGU RÓŻNYCH FORM KLINICZNYCH WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY

Część IV. Marskość wątroby

Instytut Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych Akademii Medycznej w Warszawie;
dyrektor: doc. dr med. L. Babiuch

Autorzy przeanalizowali zachowanie się osoczowych czynników krzepnięcia i układu fibrynolitycznego u 40 chorych z marskością wątroby. Uważają, iż oznaczanie osoczowych czynników krzepnięcia i aktywności układu fibrynolitycznego nie ma w tych przypadkach wartości diagnostycznej i prognostycznej, ale systematyczne i kompleksowe ich oznaczanie może być jeszcze jednym prostym testem pomocniczym pozwalającym na pełniejszą ocenę stopnia uszkodzenia czynności wątroby.

W trzech pierwszych częściach przedstawiliśmy wyniki badań niektórych osoczowych czynników krzepnięcia i aktywności układu fibrynolitycznego oraz celowość ich kompleksowego oznaczania dla oceny stopnia uszkodzenia czynności wątroby u chorych z wirusowym zapaleniem wątroby o przebiegu ostrym, przewlekającym się, przetrwałym i przewlekłe postępującym (11, 12, 13). W części IV przedstawiamy wyniki tych samych badań i ich znaczenie dla oceny stopnia uszkodzenia czynności wątroby u chorych z marskością.

MATERIAŁ KLINICZNY

Kompleksowe badania koagulologiczne wykonano u 40 chorych z marskością wątroby (29 mężczyzn i 11 kobiet), w wieku od 10 do 70 lat. Rozpoznanie choroby ustalano na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego, prób biochemicznych i immunologicznych oraz badania histopatologicznego wycinka wątroby. To ostatnie badanie miało decydujące znaczenie dla rozpoznania i było kilkakrotnie powtarzane u tego samego chorego (od dwu do sześciu badań). Liczba badań koagulologicznych u poszczególnych chorych wahała się od 2 do 16 (łącznie wykonano 234 oznaczenia). U wszystkich chorych oznaczano ponadto wielokrotnie czas krwawienia, czas krzepnięcia i obliczano liczbę krwinek płytkowych. Liczba badań u poszczególnych chorych wahała się od 2 do 20 (łącznie wykonano 284 oznaczenia). Metodyka badań została opisana w części I i III (11, 13). Uzyskane wyniki badań opracowano statystycznie posługując się testem t Studenta (poziom istotności $\alpha = 0,05$).

WYNIKI BADAŃ I OMÓWIENIE

Uzyskane wyniki badań koagulologicznych zestawiono w tabeli I.

Srednie wartości wskaźnika czynników VII+X i II były wyraźnie, a czynnika V nieznacznie obniżone. Srednie wartości czasu trombinowego i poziomu fibrynogenu były prawidłowe. Wobec tego, iż zakres zmienności poszczególnych czynników wahał się w szerokich granicach w tabeli II przedstawiono odsetki chorych z prawidłowymi i nieprawidłowymi wartościami badanych parametrów.

Obniżenie wartości wskaźnika czynników VII+X stwierdzono u 24 (60%) chorych, (znaczniejsze u 12 (30%) badanych, u połowy obniżenie wskaźnika czynnika II), znaczniejsze u 7 (17,5%) badanych, obniżenie wskaźnika czynnika V i trombinowego u 14 (35%) chorych oraz obniże-

Tabela I. Osoczowe czynniki krzepnięcia

Czynniki	Zakres zmienności	$\bar{X} \pm SD$
Czas protrombinowy (wskaźnik)	31—100	72±20
Czynnik V (wskaźnik)	56—140	78±22
Czynnik VII + X (wskaźnik)	23—135	68±28
Czas trombinowy (wskaźnik)	27—100	80±18
Fibrynogen (mg%)	90—528	281±125

Tabela II. Odsetek chorych z prawidłowymi i nieprawidłowymi wartościami osoczowych czynników krzepnięcia i aktywności fibrynolitycznej w euglobulinach

Czynniki	Procent normy				
	<50	51—65	66—80	81—120	>120
Czynnik II	5,0	12,5	32,5	50,0	0
Czynnik V	0	5,0	30,0	62,5	2,5
Czynnik VII + X	10,0	20,0	30,0	37,5	2,5
Trombina	2,5	5,0	27,5	65,0	0
Fibrynogen					
<100 mg%	2,5				
101—200 mg%	17,5				
201—500 mg %	77,5				
>500 mg%	2,5				
Fibrynliza					
w euglobulinach					
cbw *	2,5				
<120 min.	5,0				
121—180 min.	22,5				
>180 min.	70,0				

* cbw — całkowity brak wykrzepiania

nie poziomu fibrynogenu u 8 (20⁰/o) chorych. Najgłębsze zmiany dotyczyły zwykle wskaźnika czynników VII+X i II i najczęściej wszystkich tych czynników u tego samego chorego.

Aktywność fibrynolityczna w euglobulinach zachowywała się różnie. Prawidłową aktywność stwierdzono u 28 (70⁰/o) badanych, nieznacznie wzmożoną u 9 (22,5⁰/o), znacznie wzmożoną u 2 chorych i całkowity brak wykrzepiania u 1 chorego. Chcemy jednak podkreślić, że badanie to powtarzane u tego samego chorego w odstępach 4—5 dniowych, w czasie których nie stosowano żadnego leczenia, wykazywało niekiedy wartości znacznie różniące się np. w jednym badaniu aktywność fibrynolityczna była prawidłowa, podczas gdy w następnym wyraźnie nasiloną. Uwagę tę można odnieść także i do wyników wskaźników osoczowych czynników krzepnięcia, chociaż te ostatnie nie wykazywały tak znacznej zmienności.

Czas krwawienia u jednego chorego był wydłużony do 5 minut, a u pozostałych prawidłowy i najczęściej wahał się od 1 min do 1 min 30 s. Czas krzepnięcia u dwu badanych był wydłużony do 14 min, a u pozostałych prawidłowy i najczęściej wahał się od 6 do 8 min.

Liczba krwinek płytkowych wahała się od 45000 do 340000 w 1 mm³. U 4 (10⁰/o) chorych była obniżona poniżej 100000 w 1 mm³, u 7 (17,5⁰/o) wahała się od 101000 do 150000 w 1 mm³, u 28 (70⁰/o) od 151000 do 300000 w 1 mm³ i u jednego chorego była powyżej 300000 w 1 mm³.

DYSKUSJA

Wirusowe zapalenie wątroby odgrywa w Polsce dominującą rolę w powstawaniu marskości (3, 4). W schorzeniu tym toczą się równolegle obok siebie 3 zasadnicze procesy: martwica i zwyrodnienie komórek wątrobowych, odnowa uszkodzonego mięszu i włóknienie; poziom osoczowych czynników krzepnięcia i aktywność układu fibrynolitycznego są w głównej mierze wypadkową powyższych procesów.

Badania własne wykazały, iż w przebiegu marskości wątroby dochodzi do obniżenia wskaźników głównie czynników VII+X i protrombiny oraz w nieco mniejszym stopniu wskaźnika czynnika V. Wyniki te są zgodne w ogólnym zarysie z wynikami uzyskiwanymi przez innych autorów, którzy także stwierdzali różnie nasilone obniżenie prawie wszystkich osoczowych czynników krzepnięcia produkowanych w wątrobie (5, 10, 16).

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, iż istnieje zależność pomiędzy niedoborem osoczowych czynników krzepnięcia a obrazem klinicznym marskiej wątroby. Badania własne wykazały, że u wszystkich chorych w okresie poprawy stanu ogólnego ulegały mniejszej lub większej poprawie wskaźniki poszczególnych czynników układu krzepnięcia, a w okresie niewydolności wątroby poziom ich systematycznie obniżał się (tab. III). Nie znaleziono wprawdzie prostej zależności, ale wydaje się, że systematyczne i kompleksowe ich oznaczanie może być testem pomocniczym pozwalającym na ocenę stopnia uszkodzenia czynności wątroby.

Poziom fibrynogenu u 32 (80⁰/o) badanych był prawidłowy, a w sporadycznych przypadkach nawet podwyższony. Podobne wyniki otrzymywali wcześniej inni autorzy (7, 10, 20). Wydaje się, że obniżenie poziomu fibrynogenu mogło być spowodowane przejściowo zmniejszoną je-

Tabela III. Średnie wartości osoczowych czynników krzepnięcia i aktywności fibrynolitycznej w euglobulinach u wybranych chorych z marskością wątroby w zależności od stanu klinicznego

Lp.	Okres niewyrównania						Okres wyrównania					
	wskaźnik czynnika II	wskaźnik czynnika V	wskaźnik czynnika VII + X	wskaźnik czasu trombino- wego	fibrynogen mg ^o /o	fibrynoliza w euglo- bulinach (min)	wskaźnik czynnika II	wskaźnik czynnika V	wskaźnik czynnika VII + X	wskaźnik czasu trombino- wego	fibrynogen mg ^o /o	fibrynoliza w euglo- bulinach (min)
1	31	53	23	55	104	90	72	75	68	75	196	150
2	40	58	32	27	90	cbw *	75	100	72	65	186	150
3	51	66	48	53	186	135	82	92	72	83	248	>180
4	55	68	48	67	156	120	75	92	78	78	312	>180
5	58	66	54	66	212	135	75	84	92	88	284	>180
6	61	74	54	66	204	135	92	100	66	90	348	>180
7	65	69	56	70	136	150	84	92	77	88	304	>180
8	67	75	57	70	174	135	83	84	82	85	274	>180
9	67	77	60	67	234	150	75	80	92	78	324	>180
10	71	84	66	75	204	>180	92	104	84	100	402	>180
11	71	75	64	68	168	150	92	108	72	94	280	>180
12	73	77	60	67	136	105	84	92	86	88	204	150
13	73	75	67	70	222	>180	75	84	74	78	412	>180
14	77	86	68	78	236	135	88	100	92	86	284	150
15	78	79	66	88	280	>180	92	92	82	94	312	>180

* cbw — całkowity brak wykrzepiania

go produkcją i/lub częściowo zwiększonym jego zużyciem w przebiegu rozsianego śródnaczyniowego krzepnięcia. W dwu przypadkach określano bowiem produkty degradacji fibrynogenu i rozpuszczalnych kompleksów monomerów fibryny i w obu stwierdzono niewielki ich wzrost. Spostrzeżenie to wydaje się dodatkowo świadczyć o istniejącym pogotowiu śródnaczyniowego wykrzepiania. Przemawiać też za tym również może obserwowane przez nas zmniejszenie się liczby krwinek płytkowych. Brak wyraźniejszego obniżenia poziomu fibrynogenu wynikać może częściowo także z jego pozawątrobowej syntezy przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego (1, 21, 22). Pamiętać należy, że niektóre produkty rozpadu fibrynogenu zwiększają przepuszczalność naczyń włoskowatych (6) i mają działanie immunosupresyjne (9), co może upośledzać sprawność odporności komórkowej odgrywającej decydującą rolę w przebiegu złożonych, zazębiających się i niezupełnie poznanych procesów chorobowych rogrzywających się w wątrobie i poza nią. Fibrynogen może być rozkładany także przez inne enzymy proteolityczne, które dzięki swej odmiennej swoistości mogą uwalniać różne produkty o aktywności których praktycznie wiemy niewiele (17, 23).

Aktywność fibrynolityczna w euglobulinach zachowywała się różnie. Zdrowa wątroba hamuje procesy fibrynolizy poprzez wytwarzanie antyplazmin i usuwanie z krążenia aktywatora plazminogenu, ale uszkodzona czyni to w sposób niedostateczny i w mniejszej też ilości produkuje antyplazminy (14, 15, 18). U chorych z marskością wątroby pojawia się ponadto dodatkowy aktywator plazminogenu w ścianach naczyń tkanki łącznej przerastającej wątrobę (2). Wszystkie te czynniki łącznie odgrywają zasadniczą rolę w uczynnianiu układu fibrynolitycznego (8, 19, 24). Z przeglądu piśmiennictwa wynika, iż nie ma prostej zależności pomiędzy stopniem uszkodzenia czynności wątroby a aktywnością układu fibrynolitycznego. Badania własne wydają się jednak wskazywać, iż zależność taka istnieje, gdyż w okresie pogarszania się stanu ogólnego i nasilania się objawów niewydolności wątroby spostrzegliśmy wzrost aktywności fibrynolitycznej w euglobulinach.

Wydaje się nam, że w przebiegu marskości wątroby systematyczne i kompleksowe badanie układu krzepnięcia i aktywności układu fibrynolitycznego może być prostym testem pomocniczym pozwalającym na pełniejszą ocenę stopnia uszkodzenia czynności wątroby.

Na zakończenie chcielibyśmy podkreślić, że kompleksowe oznaczanie osoczowych czynników krzepnięcia i aktywności układu fibrynolitycznego ma nie tylko istotne znaczenie dla rozpoznawania ostrej niewydolności wątroby w przebiegu wirusowego jej zapalenia, ale posiada też wartość prognostyczną. U chorych z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby obniżenie osoczowych czynników krzepnięcia koreluje z ciężkością przebiegu choroby. U chorych z przewlekającym się, przetrwałym i przewlekle postępującym zapaleniem wątroby oraz w marskości oznaczanie osoczowych czynników krzepnięcia i aktywności układu fibrynolitycznego nie ma wartości diagnostycznej i prognostycznej, ale systematyczne i kompleksowe ich oznaczanie może być jeszcze jednym prostym testem pomocniczym pozwalającym na pełniejszą ocenę stopnia uszkodzenia czynności wątroby.

Е. Янечко, Л. Бабюх, Е. Гурска, З. Олейник

НЕКОТОРЫЕ КОАГУЛОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРИ ОЦЕНКЕ
НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПЕЧЕНИ В ТЕЧЕНИЕ РАЗНЫХ
КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

Резюме

У 40 больных с циррозом печени исследовали плазменные факторы свёртывания крови и активность фибринолитической системы. У 60% испытуемых установили понижение показателя VII + X, у 50% — понижение показателя II, у 35% — понижение показателя V и тромбинового и у 20% — понижение уровня фибриногена. У 70% больных фибринолитическая активность в эуглобулинах была правильной, а у 30% повышенная, вплоть до полного отсутствия свёртывания в одном случае. Авторы считают, что систематическое и комплексное определение плазменных факторов свёртывания крови и активности фибринолитической системы при циррозе печени может быть ещё одним простым вспомогательным тестом позволяющим более полно оценить степень нарушения функционирования печени.

J. Janeczko, L. Babiuch, E. Górska, Z. Olejnik

SOME BLOOD CLOTTING INDICES IN AN EVALUATION OF LIVER FUNCTION
INJURY IN THE COURSE OF VARIOUS CLINICAL FORMS OF VIRAL
HEPATITIS

Summary

Plasma clotting factors and the activity of fibrinolytic system were tested in 40 patients with liver cirrhosis. A decrease in the index of factor VII+X was found in 60%, a decrease in index II in 50%, a decrease in index V and thrombin in 35%, and a decrease in fibrinogen level in 20% of cases. In 70% of patients fibrinolytic activity in euglobulins was normal, and in 30% it was variable up to a total lack of clotting in one case. In the authors' opinion, systematic and complex determination of plasma clotting factors and the activity of fibrinolytic system may be a simple accessory method for a more precise evaluation of liver function injury.

PIŚMIENNICTWO

1. Ansari A., Silvis E. S.: *Am. J. Gastroenterology*, 1972, 57, 13. — 2. Astrup T., Rasmussen J., Amery A., Paulson H. E.: *Nature*, 1960, 185, 619. — 3. Babiuch L.: *Przeg. Epid.*, 1976, 30, 337. — 4. Babiuch L.: *Przeg. Epid.*, 1978, 32, 9. — 5. Broicher H., Egli H., Kessler K.: *Dtsch. Med. Wschr.* 1960, 85, 350. — 6. Buluk K., Małofiejew M.: *Brit. J. Pharmacol.*, 1969, 35, 79. — 7. Finkbinder R. B., McGovern J. J., Goldstein R., Bunker J. P.: *Am. J. Med.*, 1959, 26, 199. — 8. Fletscher A. B., Biederman O., Moore D., Alkjaersig N., Sherry S.: *J. Clin. Invest.*, 1964, 43, 681. — 9. Girmann G., Pees H., Schwarze G., Scheurlen P. G.: *Nature*, 1976, 259, 399. — 10. Hallen A., Nilsson I. M.: *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 1964, 11, 51.

11. Janeczko J., Olejnik Z., Wotodko T., Babiuch L.: *Przeg. Epid.*, 1980, 3, 285. — 12. Janeczko J., Olejnik Z., Wotodko T., Babiuch L.: *Przeg. Epid.*, 1981, w druku. — 13. Janeczko J., Babiuch L., Górska E., Olejnik Z.: *Przeg. Epid.*, 1981, w druku. — 14. Januszko T.: *Roczniki AM w Białymstoku, Białystok 1969*, suppl. 22. — 15. Kwaan H. C., McFadzean A. J. S., Cook J.: *Lancet*, 1965, 1, 132. — 16. Kupfer H. G., Gee W., Ewald A. T., Turner M. E.: *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 1964, 10, 317. — 17. Latatlo Z. S., Teisseyre E., Węgrzynowicz Z., Kopeć M.: *Folia Haematol.*, 1971, 95, 158. — 18. Matti R., Ambrus J. L., Sokol J. E., Mink J.: *Proc. Soc. Exp.*

Biol. Med., 1964, 116, 69. — 19. *Ollendorff P., Rasmussen J., Astrup T.*: Acta Med. Scand., 1966, 179, 101. — 20. *Ratnoff O. D.*: Med. Clin. N. Am., 1963, 47, 721.
21. *Roberts H. R., Cederbaum H. I.*: Gastroenterology, 1972, 63, 297. — 22. *Rosiek B.*: PAMW., 1974, 52, 41. — 23. *Teisseyre E., Latałło Z. S., Kopeć M.*: Folia Haematol., 1974, 101, 99. — 24. *Tytgat G., Collen D., De Vreker R., Verstracte M.*: Acta Haematol., 1968, 40, 265.

Adres: 00-373 Warszawa, ul. Nowy Świat 28 m. 8.

SKRÓTY BIBLIOGRAFICZNE POLSKICH CZASOPISM LEKARSKICH

- Acta Haematologica Polonica = Acta Haemat. Pol.
Acta Medica Polona = Acta Med. Pol.
Acta Physiologica Polonica = Acta Physiol. Pol.
Acta Poloniae Pharmaceutica = Acta Polon. Pharm.
Anestezja i Reanimacja, Intensywna Terapia = Anest. Reanim. Intens. Terap.
Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis = Arch. Immun. Therap. Exp.
Archiwum Historii Medycyny = Arch. Hist. Med.
Archiwum Medycyny Sądowej, Psychiatrii Sądowej i Kryminalistyki = Arch. Med. Sąd.
Biuletyn Informacyjny „Cefarm” = Biul. Cefarm.
Biuletyn Informacyjny Optyka = Optyka.
Biuletyn Instytutu Medycyny Morskiej = Biul. Inst. Med. Morsk.
Biuletyn Wojskowej Akademii Medycznej = Biul. WAM.
Bromatologia i Chemia Toksykologiczna = Brom. Chem. Toksykol.
Chirurgia Narządów Ruchu i Ortopedia Polska = Chir. Narz. Ruchu Ortop. Pol.
Czasopismo Stomatologiczne = Czas. Stomat.
Diagnostyka Laboratoryjna = Diagn. Lab.
Dissertationes Pharmaceuticae et Pharmacologicae = Dissert. Pharm.
Endokrynologia Polska = Endokr. Pol.
Epidemiological Review = Epid. Rev.
Experimental Medicine and Microbiology = Exp. Med. Microbiol.
Farmacja Polska = Farm. Pol.
Folia Histochemica et Cytochemica = Folia Hist. Cytochem.
Folia Morphologica = Folia Morph. (Warsz.)
Ginekologia Polska = Gin. Pol.
Gruźlica i Choroby Płuc = Gruźlica
Kardiologia Polska = Kard. Pol.
Klinika Oczna = Klin. Oczna.
Lekarz Wojskowy = Lek. Wojsk.
Materia Medica Polona = Mat. Med. Pol.
Medycyna Doświadczalna i Mikrobiologia = Med. Dośw. Mikrobiol.
Medycyna Pracy = Med. Pracy.
Medycyna Wiejska = Med. Wiejska
Neurologia i Neurochirurgia Polska = Neur. Neurochir. Pol.
Neurologia, Neurochirurgia i Psychiatria Polska = Neur. Neurochir. Psych. Pol.
Neuropatologia Polska = Neuropat. Pol.
Nowotwory = Nowotwory
Otolaryngologia Polska = Otolaryng. Pol.
Patologia Polska = Pat. Pol.
Pediatria Polska = Ped. Pol.
Pneumonologia Polska = Pneum. Pol.
Polish Endocrinology = Pol. Endocr.
Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy = Pol. J. Pharmacol. Pharm.
Polish Medical Journal = Pol. Med. J.
Polish Review of Radiology and Nuclear Medicine = Pol. Rev. Rad. Nucl. Med.
Polski Przegląd Chirurgiczny = Pol. Przegl. Chir.
Polski Przegląd Radiologii i Medycyny Nuklearnej = Pol. Przegl. Rad. Med. Nukl.
Polski Tygodnik Lekarski = Pol. Tyg. Lek.
Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej = Pol. Arch. Med. Wewn.
Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej = Post. Hig. Med. Dośw.
Postępy Okulistyki = Post. Okul.
Problemy Techniki w Medycynie = Probl. Techn. Med.
Protetyka Stomatologiczna = Prot. Stom.
Przegląd Dermatologiczny = Przegl. Derm.
Przegląd Epidemiologiczny = Przegl. Epid.
Przegląd Lekarski = Przegl. Lek.
Psychiatria Polska = Psychiat. Pol.
Reumatologia = Reumatologia
Roczniki Państwowego Zakładu Higieny = Roczn. PZH
Wiadomości Lekarskie = Wiad. Lek.
Wiadomości Parazytologiczne = Wiad. Parazyt.
Zdrowie Publiczne = Zdrowie Publ.

Lidia Babiuch, Hanna Poznańska, Barbara Rychalska

WPLYW CATERGENU NA PRZEBIEG OSTRYCH WIRUSOWYCH ZAPALEŃ WĄTROBY

Klinika Hepatologii Zakaźnej Instytutu Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych
Akademii Medycznej w Krakowie
Dyrektor: doc. dr med. *L. Babiuch*

Catergen (firmy ZYMA) stosowano u 36 chorych z ostrym wirusowym zapaleniem wątroby (wzw) w dawce 2,0 g dziennie przez okres od 4 do 8 tygodni. W 24 przypadkach było to wzw typu B a w 12 wzw typu nie-A/nie-B (NA/NB). Grupę kontrolną stanowiło 33 chorych z podobnym rozkładem płci, wieku i wartościami średnimi szczytowego poziomu bilirubiny. Stwierdzono, że podawanie Catergenu w ostrym wzw powoduje szybszą eliminację antygenu HBs z surowicy u chorych na ostre wzw B, szybszy powrót do normy poziomu bilirubiny i aktywności aminotransferaz oraz przyspiesza ustępowanie objawów podmiotowych w wzw B oraz nie-A/nie-B. Lek jest dobrze tolerowany przez chorych.

Wobec braku leków działających przeciw wirusom hepatitis typu B oraz trudności związanych z właściwym leczeniem immunologicznym na pierwszy plan w leczeniu ostrych wirusowych zapaleń wątroby wysuwają się preparaty usprawniające metabolizm hepatocytu i stabilizujące błony komórkowe. Do takich leków należy preparat z grupy flawonoidów, (+)-cyjanidanol-3, Catergen firmy ZYMA. Ostatnio pojawiły się doniesienia na temat korzystnego działania tego leku w wirusowych zapaleniach wątroby (1, 3, 5, 8, 10, 11). Catergen jest wydalany przez nerki (2), dobrze tolerowany przez chorych i poza nielicznymi przypadkami zapalenia spojówek nie stwierdzono działania ubocznego (3).

MATERIAŁ KLINICZNY

Badaniami objęto 72 chorych hospitalizowanych w Klinice Hepatologii Zakaźnej naszego Instytutu. Wszyscy chorzy byli przyjęci do Kliniki w pierwszym tygodniu żółtaczki. Metodą losową u 39 z nich stosowano Catergen w ilości 2 g na dobę w dawkach podzielonych oraz witaminy doustnie; 33 chorych stanowiło grupę kontrolną, nie otrzymywali oni placebo, a jedynie witaminy doustnie. Okres leczenia wynosił w zależności od stanu klinicznego i wskaźników biochemicznych od 4 do 8 tygodni. Rozpoznanie wzw ustalono na podstawie wywiadu, badania przedmiotowego, badań biochemicznych oraz w oparciu o wykrycie w surowicy antygenu HBs metodą IEOP lub ELISA (wzw B), względnie znamienego wzrostu miana przeciwciał anti-WHA metodą RIA (wzw A). Wzw B

rozpoznano u 42 chorych, z tego 24 otrzymywało Catergen, a 18 stanowiło grupę kontrolną. Wśród pozostałych 30 chorych wzv A rozpoznano w 7 przypadkach (3 leczono Catergenem, 4 stanowiło kontrolę). U pozostałych 23 chorych, po wyeliminowaniu zakażenia wirusami A i B, rozpoznano wzv prawdopodobnie nie-A/nie-B. U 12 z tych chorych zastosowano Catergen, a u 11 leczenie witaminami.

Badania laboratoryjne (obecność *HBsAg*, anty-*WHA*, morfologia krwi, osoczone czynniki układu krzepnięcia, próby czynnościowe wątroby i nerek) wykonywano u chorych hospitalizowanych raz w tygodniu, następnie po 1, 3, 6 i 12 miesiącach po wypisaniu. W badaniach klinicznych brano pod uwagę objawy podmiotowe, jak bóle stawowo-mięśniowe, osłabienie, brak łaknienia, nudności, wymioty, świąd skóry, stan ogólny chorego oraz objawy przedmiotowe, jak wielkość i spoistość wątroby i śledziony oraz ciężar ciała.

Uzyskane wyniki badań zostaną omówione w zależności od czynnika etiologicznego, tzn. oddzielnie dla wzv. typu B i dla wzv nie-A/nie-B. Liczba chorych z wzv A jest zbyt mała dla wyciągnięcia wiążących wniosków, poza tym wzv A uważa się na ogół za proces samogojący. W naszych badaniach nie zauważyliśmy wyraźnego wpływu Catergenu na przebieg tej postaci wzv.

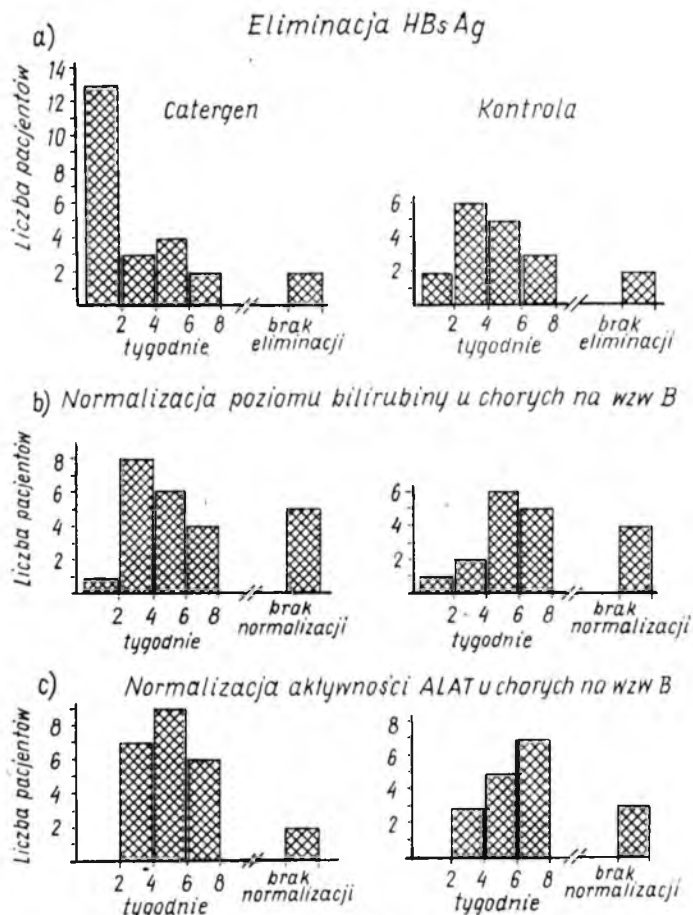
WYNIKI

Wirusowe zapalenie wątroby typu B. Grupa chorych z ostrym wzv B leczonych Catergenem liczyła 24 osoby, grupa kontrolna 18. Wartości średnie i rozkład szczytowego poziomu bilirubiny były zbliżone: $11,4 \pm 6,0$ u leczonych i $12,2 \pm 7,0$ w grupie kontrolnej. Mimo to w grupie kontrolnej zmuszeni byliśmy, wobec braku poprawy lub pogorszenia, zastosować leczenie dodatkowe (dekstran, glukoza) u 8 z 18 chorych, a w grupie leczonej Catergenem tylko w 5 przypadkach z 24.

Eliminacja antygeny *HBs* następowała szybciej w grupie leczonej Catergenem niż w grupie kontrolnej (ryc. 1a). Po upływie 2 tygodni leczenia nie stwierdzono obecności *HBsAg* w surowicy u 13 chorych. Tylko 2 chorych zostało wypisanych po 8 tygodniach hospitalizacji z obecnością *HBsAg* w surowicy. W badaniach kontrolnych przeprowadzonych po miesiącu od wyjścia ze szpitala nie stwierdzono u nich antygenemii *HBs*. W grupie kontrolnej po 2 tygodniach hospitalizacji nie stwierdzono antygeny tylko u 2 chorych. Również i w tej grupie u 2 chorych wypisanych z antygenemią *HBs* nie stwierdzono obecności antygeny w surowicy w pierwszym badaniu kontrolnym. Średni czas eliminacji antygeny *HBs* w surowicy wynosił w grupie leczonej Catergenem około 3, a w grupie kontrolnej około 5 tygodni.

Średni czas normalizacji poziomu bilirubiny (ryc. 1 b) wynosił w grupie pacjentów leczonych Catergenem 5 tygodni. Pięć osób wypisano po 8-tygodniowej obserwacji z poziomem bilirubiny między 1 a 2 mg⁰/o. W grupie kontrolnej średni czas normalizacji poziomu bilirubiny wynosił 6 tygodni, tj. o 1 tydzień dłużej, przy czym 4 chorych wypisano z nieznacznie podwyższonym poziomem bilirubiny (1—2 mg⁰/o). U wszystkich chorych bilirubinemia znormalizowała się w okresie obserwacji ambulatoryjnej.

Aktywność aminotransferaz — średni czas normalizacji *AlAt* wynosił u chorych leczonych Catergenem 5 tygodni. 2 chorych zostało wypisanych po 8 tygodniach hospitalizacji z nieznacznie podwyższoną aktywnością *AlAt* (poniżej 100 j). W grupie kontrolnej średni czas normali-



Ryc. 1.

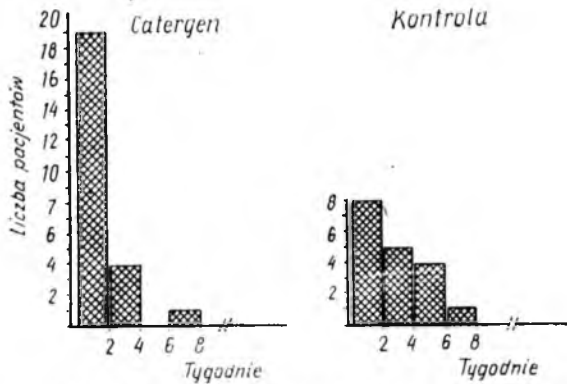
zacji aktywności enzymu był o 1 tydzień dłuższy i 3 chorych wypisano z aktywnością około 100 j. (ryc. 1c). U wszystkich 5 pacjentów aktywność ALAT była prawidłowa już w pierwszym badaniu ambulatoryjnym.

Obniżoną aktywność cholinesterazy stwierdzono u 15 chorych w grupie leczonej Catergenem i u takiej samej liczby w grupie kontrolnej. W grupie leczonej aktywność enzymu osiągnęła wartości prawidłowe w ciągu 4 tygodni niemal u wszystkich chorych, natomiast w grupie kontrolnej w tym samym czasie stwierdzono jeszcze w połowie przypadków obniżoną aktywność cholinesterazy. Również i tutaj średni czas normalizacji aktywności enzymu w grupie leczonej Catergenem było około tygodnia krótszy.

Nie zauważono wpływu Cartegenu na aktywność fosfatazy zasadowej. Nieznaczne odchylenia w proteinogramie oraz w niektórych czynnikach układu krzepnięcia występowały sporadycznie, zarówno w grupie kontrolnej, jak i w grupie otrzymującej Catergen. W obu grupach normalizacja następowała w ciągu pierwszych 3 tygodni hospitalizacji. Podobnie zachowywała się aktywność GGTP. Ustępowanie objawów podmiotowych i poprawę kliniczną obserwowano znacznie wcześniej u chorych leczonych Catergenem niż w grupie kontrolnej (ryc. 2).

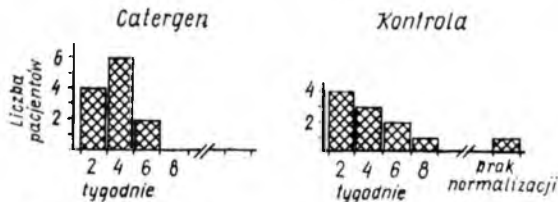
WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY NIE-A/NIE-B

W grupie 23 chorych z ostrym wzw, u których nie stwierdzono obecności HBsAg w surowicy przy użyciu metod III generacji ani narastania przeciwciał anti-WHA, Catergen otrzymywało 12 osób; 11 osób stanowiło grupę kontrolną. Wartości średnie szczytowego poziomu bilirubi-

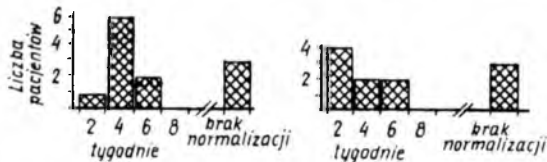


Ryc. 2. Ustępowanie objawów podmiotowych u chorych na wzv B.

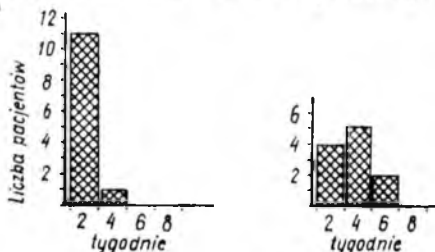
a) Normalizacja poziomu bilirubiny u chorych na wzv non A-non B



b) Normalizacja aktywności ALAT u chorych na wzv non A-non B



c) Ustępowanie objawów podmiotowych u chorych na wzv non A-non B



Ryc. 3.

ny w obu grupach były zbliżone i wynosiły: $8,1 \pm 4,6$ mg⁰/₀ w grupie leczonej i $6,6 \pm 4,0$ mg⁰/₀ w grupie kontrolnej.

Normalizacja poziomu bilirubiny następowała szybciej w grupie leczonej Catergenem niż w grupie kontrolnej (ryc. 3a). Średni czas trwania bilirubinemii był o jeden tydzień krótszy u chorych leczonych Catergenem niż w grupie kontrolnej. Atywność aminotransferaz normalizowała się szybciej w grupie leczonej Catergenem niż w grupie kontrolnej. U przeszło połowy chorych leczonych stwierdzono prawidłową aktywność enzymów w okresie do 4 tygodni obserwacji. Zarówno w grupie kontrolnej jak i leczonej, 3 chorych zostało wypisanych z nieznacznie podwyższoną (poniżej 100 j.) aktywnością *AlAt*, która u wszystkich tych chorych powróciła do normy w ciągu jednego miesiąca po wypisaniu z Kliniki. Średni czas utrzymywania się podwyższonej aktywności *AlAt* był 1,5 tygodnia krótszy w grupie leczonej Catergenem niż w grupie kontrolnej (ryc. 3b).

Obniżona aktywność cholinesterazy występowała sporadycznie zarówno w jednej jak i w drugiej grupie i powracała do normy w okresie leczenia szpitalnego. To samo dotyczy podwyższonej aktywności fosfatazy zasadowej i *GGTP*. W żadnej grupie nie stwierdzono istotnych zmian w proteinogramie ani w osoczowych czynnikach układu krzepnięcia. Objawy podmiotowe ustępowały znacznie szybciej, a poprawa kliniczna następowała wcześniej u chorych leczonych Catergenem niż w grupie kontrolnej (ryc. 3c).

Nie stwierdzono ubocznego działania Catergenu na układ krwiotwórczy ani na czynność nerek. Z objawów podmiotowych wystąpiło u 2 chorych przejściowe pieczenie spojówek, co obserwowali również inni autorzy (3).

DYSKUSJA

Ocena wpływu leczenia na przebieg ostrego wzw jest bardzo trudna. Mimo dobrania grup jednorodnych pod względem czynnika etiologicznego, pozostaje jeszcze indywidualna reaktywność ustroju.

W naszym opracowaniu grupa chorych leczona Catergenem i grupa kontrolna charakteryzowały się podobnym rozkładem płci i wieku, a ponadto zbliżonym rozkładem i wartościami średnimi szczytowego poziomu bilirubiny, co w pewien — aczkolwiek niedostateczny — sposób może określić ciężkość choroby.

Nie stwierdzono w ciągu rocznej obserwacji ani jednego nawrotu lub przejścia w stan przewlekły. Zjawisko to jednak nie może być przypisane działaniu Catergenu, ponieważ dotyczy zarówno grupy leczonej jak i kontrolnej.

Korzystny wpływ Catergenu na przebieg ostrych wirusowych zapaleń wątroby należy wiązać z jego działaniem na komórkę wątrobową. W badaniach doświadczalnych *Gajosa* i wsp. (6) stwierdzono *in vivo* po podaniu (+)-cyjanidanolu-3 wzrost syntezy wątrobowego *ATP* u zwierząt, szczególnie wyraźnie tam, gdzie na skutek uprzedniego podania związków uszkadzających komórkę wątrobową synteza *ATP* była obniżona. Catergen wpływa również na stabilizację lizozomów hepatocytów (6, 9). Mechanizm normalizacji przepuszczalności błon komórkowych hepatocytów pod wpływem Catergenu związany jest z jego strukturą fla-

wonoidową i może tłumaczyć szybszą normalizację aktywności enzymów wskaźnikowych w surowicy chorych z ostrym wzv (4). Natomiast szybsza normalizacja poziomu bilirubiny może być spowodowana najprawdopodobniej poprawą przemian energetycznych w uszkodzonej komórce wątrobowej. Ten sam mechanizm może również wpłynąć w sposób nie-swoisty na szybszą eliminację wirusa (3).

WNIOSKI

1. Stosowanie Catergenu w ostrym wzv typu B i nie-A/nie-B wpływa na szybszy powrót do normy poziomu bilirubiny i aktywności aminotransferaz oraz przyspiesza ustępowanie objawów podmiotowych.

2. W ostrym wzv typu B u chorych leczonych Catergenem obserwowano szybszą eliminację antygeny HBs z surowicy niż w grupie leczonych metodami konwencjonalnymi.

3. Lek jest dobrze tolerowany przez chorych.

Л. Бабюх, Х. Познаньска, В. Рыхальска

ВЛИЯНИЕ КАТЕРГЕНА НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

Резюме

Катерген применяли у 36 больных с острым вирусным гепатитом (овг) в дозе 2,0 г в день в течение 4—8 недель. 24 больных болели гепатитом типа В, 12 — гепатитом не А/не В. Контрольную группу составляло 33 больных с подобного рода распределением по полу, возрасту и средним значениям максимального уровня билирубина. Установлено, что применение Катергена при овг вызывает увеличение скорости удаления антигена HBs из сыворотки крови у больных с овг типа В, более быстрое восстановление уровня билирубина и активности трансаминаз а также ускорение исчезновения субъективных симптомов в случае обоих типов гепатита. Препарат хорошо переносится больными.

L. Babiuch, H. Poznańska, B. Rychalska

EFFECT OF CATERGEN ON THE COURSE OF ACUTE VIRAL HEPATITIS

Summary

Catergen was applied in 36 patients with acute viral hepatitis in doses of 2.0 g per day for a period of 4 to 8 weeks. In 24 cases this was hepatitis B, and in 12 cases nonA/nonB. As control group were observed 33 patients with similar sex, age, and mean values of peak bilirubin levels. Catergen administration was found to induce more rapid elimination of HBs antigen from the serum in cases of acute hepatitis B, sooner normalization of bilirubin level and aminotransferase activity as well as withdrawal of signs and symptoms in hepatitis B and nonA/nonB. The drug is well tolerated by the patients.

PIŚMIENNICTWO

- Babiuch L.*: Przeg. Epid. 1979, 33, 227. — 2. *Berengo A.* i wsp.: A Double-Blind Trial of (+)-Cyanidanol-3 in Viral Hepatitis, *New Trends in the Therapy of Liver Diseases*, *Karger S.*, Bazylea, 1975, 114. — 3. *Blum A.* i wsp.: *Lancet* 1977, II, 1153. — 4. *Borel G.* i wsp.: *Ztschr. Gastroenterologie* 1976, 14, 24. — 5. *Boroń P.*: *Pol. Tyg. Lek.* 1979, 34, 1315. — 6. *Gajos A.* i wsp.: *Bertelli A.* (red.): *New Trends in the Therapy of Liver Diseases*, *Karger S.*, Bazylea 1975, 114. — 7. *Kern L.*: *Med. Hyg.* 1979, 37, 1. — 8. *Niebes P.*, *Ponard C.*: *Bioch. Pharm.* 1975, 24, 905. — 9. *Piazza M.*: *Hepatitis Scientific Memoranda* 1978, czerwiec, 1428. — 10. *Rehmann I.*, *Heinkel K.*: *Med. Klin.* 1977, 22, 2159.

Adres: 01-201 Warszawa, ul. Wolska 37.

EKOLOGIA CZŁOWIEKA I ZDROWIE PUBLICZNE

Pod red. *E. D. Kilbourne* i *W. G. Smillie*

Tłum. z jęz. angielskiego: *Jerzy Leowski*
1973 r., str. 476, ryc. 75, tab. 50, zł 80.—

Tłumaczenie z czwartego wydania w jęz. angielskim zbiorowego opracowania przez 16-osobowy zespół autorski materiałów dotyczących związków między uwarunkowaniami ekologicznymi a zdrowiem człowieka. Praca dzieli się na trzy części: I — ekologia człowieka a zdrowie, II — genetyczne uwarunkowania zdrowia i chorób oraz problemy metodyczne i praktyczne ochrony zdrowia, III — zagadnienia administracyjne w zakresie ochrony zdrowia.

Dzieło stanowiące interesujące ujęcie wszelkich problemów zdrowia i ich powiązań społecznych, politycznych oraz ekonomicznych, przeznaczona jest dla lekarzy wszystkich specjalności i studentów medycyny.

Notkę opracowała A. Maksysiowa.

Wiesław Jędrzychowski, Elżbieta Flak, Janina Garlińska *,
Jan Bruzgielewicz *

WYSTĘPOWANIE OBJAWÓW PRZEWLEKŁEGO NIEŻYTU OSKRZELI I DYCHAWICY OSKRZELOWEJ WŚRÓD PRACOWNIKÓW PRZEMYSŁU CHEMICZNEGO

Z Zakładu Epidemiologii Instytutu Med. Społ. AM w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. med. W. Jędrzychowski

W pracy przedstawiono występowanie objawów przewlekłego nieżytu oskrzeli oraz zespołu astmatycznego wśród pracowników przemysłu chemicznego w powiązaniu z czynnikami środowiska pracy. Po wyłączeniu wpływu wieku i palenia tytoniu okazało się, że najistotniejszy wpływ na powstanie tych objawów miały zanieczyszczenia pyłowe karbidu i wapna.

Badania epidemiologiczne prowadzone w różnych krajach od przeszło dwudziestu lat dostarczyły sporo spostrzeżeń o wpływie zanieczyszczeń powietrza atmosferycznego na występowanie przewlekłych nieswoistych chorób układu oddechowego, ale wnioski z tych badań nie są jednoznaczne. Przeważa opinia, że chociaż istotnie zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego odgrywają jakiś szkodliwy wpływ w tym względzie, lecz jest to czynnik o wyraźnie drugorzędym znaczeniu w porównaniu do palenia tytoniu.

Narażenie na pyły i zanieczyszczenia chemiczne w środowisku pracy uważane było już od czasów *Ramazziniego* tj. od XVIII wieku za ważną przyczynę chorób układu oddechowego wśród pracowników przemysłu. Wiemy dzisiaj, że w przemyśle występuje ogromna liczba substancji wywierających działanie drażniące na drogi oddechowe a w ustawodawstwie niektórych krajów przewlekłe nieswoiste choroby płuc zaliczane są do tzw. chorób zawodowych. Podobnie jak z ekspozycją na zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego tak również związki występowania przewlekłych nieswoistych chorób układu oddechowego z zawodowym narażeniem w przemyśle na pyły lub gazy i pary różnych substancji chemicznych nie są jeszcze w pełni udokumentowane a ich znaczenie w etiologii tych chorób nie zostało dotąd dokładnie określone.

Głównym założeniem pracy było zbadanie częstości występowania zespołu objawów przewlekłego nieżytu oskrzeli i dychawicy oskrzelowej wśród pracowników przemysłu chemicznego. Szczególnym celem podjętych badań było ustalenie w jakich podgrupach pracowników występuje nadwyżka poszczególnych objawów oraz czy nadwyżkę tę po wy-

* Zespół Opieki Zdrowotnej, Przychodnia Przychodnia Zakłady Chemiczne w Oświęcimiu.

łączeniu wpływu czynników zakłócających takich jak palenie tytoniu i wiek można przypisać określonej ekspozycji zawodowej. Badania zdecydowano się podjąć na terenie Zakładów Chemicznych w Oświęcimiu, gdzie w środowisku pracy obecne są substancje właściwe także dla całej gałęzi tego przemysłu.

MATERIAŁ I METODY

Badania terenowe objęły załogi 8 zakładów, które wchodziły w skład Kombinat: Z-I (Zakład Węglpochodnych), Z-II (Zakład Acetylopochodnych), Z-III (Zakład Chlorowcopochodnych), Z-IV (Zakład Żywic Winiowych), Z-V (Zakład Kauczuków), Z-VI (Zakład Produkcji Styrenu i Metakrylanu), Z-VII (Zakład Energetyczny), Z-VIII (Zakład Budowy Aparatury Chemicznej). W analizie wyników uwzględniono tylko mężczyzn, gdyż kobiety stanowiły niewielki procent pracowników zatrudnionych w produkcji i narażonych z tej racji na szkodliwość środowiska pracy. Ogółem materiał badanych obejmował 4717 mężczyzn zatrudnionych na różnych stanowiskach w produkcji, co stanowiło 93,2% ogółu pracowników wyżej wymienionych zakładów.

Badanie stanu zdrowia załogi polegało na zebraniu przez ankieterów standaryzowanego wywiadu na temat objawów ze strony układu oddechowego, niektórych chorób przebytych w przeszłości, nałogu palenia tytoniu, przebiegu pracy zawodowej oraz danych o warunkach społeczno-ekonomicznych. Po zebraniu wywiadu przez ankietera przeprowadzono tzw. badanie przedmiotowe, które polegało na wykonaniu pomiaru wysokości i ciężaru ciała oraz określeniu czynności wentylacyjnej płuc za pomocą spirometru wodnego firmy *Zimmermann*.

Rozpoznanie przewlekłego nieżytu oskrzeli (PNO) przyjmowano w przypadku jeśli respondent podał występowanie uporczywego kaszlu i odkrztuszania (tzn. codziennie lub prawie codziennie przez przynajmniej trzy kolejne miesiące w roku) przez okres co najmniej dwóch lat (2). Zespół astmatyczny (ZA) rozpoznawano wtedy, jeżeli na podstawie zebranego wywiadu stwierdzono występowanie u respondenta przemijających napadów duszności ze świzzczeniami i graniem w klatce, pojawiających się niezależnie od przeziębień i chorób gorączkowych (1).

Badanych podzielono na trzy grupy ze względu na dane dotyczące nawyku palenia tytoniu. Za niepalących (NP) uznano takie osoby, które w wywiadzie podały, że nigdy nie paliły regularnie, za byłych palaczy (ExP) pracowników, którzy zaprzestali palić regularnie przynajmniej trzy miesiące przed badaniem. Do grupy aktualnych palaczy (AP) zaliczono osoby, które podały, że palą regularnie co najmniej jednego papierosa dziennie przez okres dłuższy niż sześć miesięcy przed rozpoczęciem badania.

Pomiarami czynników środowiskowych objęto ogółem 161 stanowisk pracy we wszystkich przebadanych zakładach. Do pomiarów zanieczyszczeń środowiska pracy zastosowano aparaty AKZ-1, które umieszczano przy stanowiskach pracy na specjalnym stelażu na wysokości 1,5 m nad poziomem posadzki. Seria pomiarów wykonywana była przez okres pełnego tygodnia. Do oznaczeń zanieczyszczenia powietrza w środowisku pracy pobierano próbki powietrza przez całą dobę, przy czym filtry były zmieniane na przełomie poszczególnych zmian roboczych. Do pomiaru

Tabela I. Pyły i zanieczyszczenia chemiczne w powietrzu środowiska pracy na terenie poszczególnych zakładów Kombinatu

Zakład	Wyszczególnienie	Czynniki chemiczne			Pyły			
		Liczba serii pomiarów	% stanowisk pracy* według poziomów zanieczyszczeń			Liczba serii pomiarów	Mediana mg/m ³	Poziom zanieczyszczeń
			I	II	III			
Z-I	tlenek węgla, fenol, metanol, dwutlenek azotu	17	94.1	5.9	—	17	0.728	II
Z-II	rteń, aldehyd octowy, chlor, tlenek azotu, fenol, acetylen, amoniak, kwas octowy	25	52.0	—	48.0	38	0.601	II
Z-III	rteń, chlor, chlorowodór, fenol, benzen, dwutlenek siarki, tri chlorowodór, chlorek winylu, amoniak, octan winylu, kwas octowy, aldehyd octowy, meta-	27	40.7	—	59.3	26	0.470	I
Z-IV	anol	17	41.2	41.2	17.6	17	0.480	I
Z-V	amoniak, styren, butadien, neozon	14	92.9	7.1	—	15	0.274	I
Z-VI	styren, benzen, meta-	31	90.3	9.7	—	24	0.750	II
Z-VII	krylan metylu, bentol	5	80.0	20.0	—	12	0.575	I
Z-VIII	aldehyd, chlorowodór tlenek azotu, ozon	1	—	—	100.0	3	0.497	I
Ogółem		137	67.1	9.5	23.4	152	—	—

* kryteria wyznaczenia poziomów zanieczyszczeń:

I — \bar{x} pomiarów poniżej NDS; $x + 2SD$ poniżej NDSII — x pomiarów poniżej NDS; $x + 2SD$ powyżej NDSIII — x pomiarów powyżej NDS; $x + 2SD$ powyżej NDS

stężeń pyłu stosowano krążki bibułowe niehigroskopijne. Przed każdym pomiarem krążki filtrów były suszone i ważone. Z różnicy ciężaru określano grawimetrycznie stężenie pyłu w mg w przeliczeniu na m^3 powietrza przepuszczanego przez aparat w ciągu zmiany roboczej. Metody analityczne zanieczyszczeń chemicznych zbierane w specjalnych płuczkach zaczerpnięte zostały z Polskich Norm. Wszystkie pomiary środowiskowe zostały wykonane przez Laboratorium Ochrony Środowiska Zakładów Chemicznych w Oświęcimiu. W zależności od poziomu stężenia pyłu w poszczególnych zakładach, stosując testy nieparametryczne *Kruskala-Wallisa* i test mediany (3), wydzielono dwie kategorie poziomu zanieczyszczeń pyłowych. Wartość mediany stężenia pyłu dla I kategorii wyniosła $0,47 \text{ mg/m}^3$ a dla II kategorii $0,60 \text{ mg/m}^3$. Wyszczególnienie przeprowadzonych pomiarów czynników chemicznych oraz klasyfikację szkodliwości stanowisk pracy przedstawiono w tabeli I.

WYNIKI I OMÓWIENIE

Wśród przebadanych mężczyzn stwierdzono w 19,3% objawy PNO lub ZA, przy czym tylko u 4,1% respondentów objawy PNO i ZA występowały jednocześnie. Zgodnie z oczekiwaniami stwierdzono wyraźną nadwyżkę objawów PNO i ZA u osób aktualnie palących w porównaniu z niepalącymi w każdej grupie wiekowej. W najmłodszej grupie (do 29 lat), eks-palacze pod względem częstości objawów PNO i ZA byli raczej zbliżeni do osób palących; odwrotnie, w grupie wiekowej najstarszej (powyżej 50 lat) wykazywali podobieństwo do osób niepalących (tabela II).

Pomiędzy wiekiem a paleniem tytoniu stwierdzono statystycznie istotną interakcję tylko dla objawów PNO (tabela III).

Częstość objawów PNO i ZA tak u palących jak i niepalących wzrastała z wiekiem, przy czym iloraz szans dla objawów PNO i/lub ZA przy przyjęciu osób niepalących w najmłodszej grupie wieku jako poziomu porównawczego, wzrastał szczególnie szybko z wiekiem wśród osób aktualnie palących. Rozpatrując udział procentowy poszczególnych zespołów w zależności od wieku i palenia tytoniu stwierdzono, że u palących dominowały objawy PNO, natomiast z wiekiem przybierało przypadków PNO i ZA (ryc. 1).

Dla oddzielenia efektu środowiska pracy od wpływu czynników zakłócających, tj. palenia tytoniu i wieku, porównano liczebności obserwowane przypadków PNO i ZA z liczebnościami oczekiwanymi wyliczonymi dla każdego zakładu, przyjmując za podstawę cząstkowe współczynniki częstości w grupach wieku i palenia tytoniu wyznaczone w całej populacji badanej (tabela IV). Uzyskane wyniki świadczą za tym, że tylko w zakładach II, V i VIII występuje wyraźna i statystycznie istotna nadwyżka objawów PNO i ZA. Zwraca uwagę szczególnie fakt, że wśród załóg Z-II i Z-V nadwyżka dotyczyła wyłącznie objawów ZA w połączeniu lub bez współwystępowania objawów PNO, podczas gdy w Z-VIII zaobserwowano tylko nadwyżkę objawów PNO bez towarzyszących objawów ZA. (tab. V).

W dalszym etapie analizy podjęto próbę zidentyfikowania tych wydziałów w obrębie Z-II, Z-V i Z-VIII, które w największym stopniu przyczyniły się do obserwowanej nadwyżki objawów PNO i ZA. Okazało się, że w Z-II tylko wydziały 6—9 a w Z-V wydział 7 różniły się wyraźnie od pozostałych pod względem rozkładu częstości PNO i ZA. W

Tabela II. Objawy przewlekłego nieżyty oskrzeli (PNO) i zespołu astmatycznego (ZA) w grupach wieku i palenia tytoniu wśród ogółu badanych mężczyzn (w %)

N	do 29 lat			30—49 lat			50 lat i +			NP	ExP	AP	Ogółem
	NP 271	ExP 62	AP 679	NP 593	ExP 395	AP 1877	NP 160	ExP 192	AP 488				
Tylko objawy PNO	0.7	1.6	4.0	3.2	4.1	11.5	3.1	5.7	10.5	2.5	4.3	9.7	7.4
Tylko objawy ZA	1.5	9.7	4.6	5.1	8.1	8.2	11.3	13.5	13.9	5.1	9.9	8.3	7.8
Objawy PNO i ZA	0.4	1.6	1.3	2.7	1.8	5.3	3.8	3.7	9.8	2.2	2.3	5.2	4.1
Objawy PNO i/lub ZA	2.6	13.0	9.9	11.0	14.0	25.0	18.1	22.9	34.2	9.9	16.5	23.1	19.3
Iloraz szans *	1.0	5.6	4.1	4.6	6.1	12.6	8.3	11.2	19.6	—	—	—	—

* Iloraz szans został obliczony w stosunku do grupy NP w wieku do 29 lat, dla objawów PNO i/lub ZA

Tabela III. Współdziałanie czynników wieku i palenia tytoniu na występowanie objawów PNO i ZA

a) Objawy PNO

	NP	AP	Różnica w sto- sunku do NP (do 29 lat)		Iloraz różnic obserwowanych do oczekiwanych	
—29 lat	1.1% (n = 271)	5.3% (n = 679)	0.0	+4.2	1.00	1.00
30—49 lat	5.9% (n = 593)	16.8% (n = 1877)	4.8	15.7	1.00	1.74*
50 i +	6.9% (n = 160)	20.3% (n = 488)	5.8	19.2	1.00	1.92**

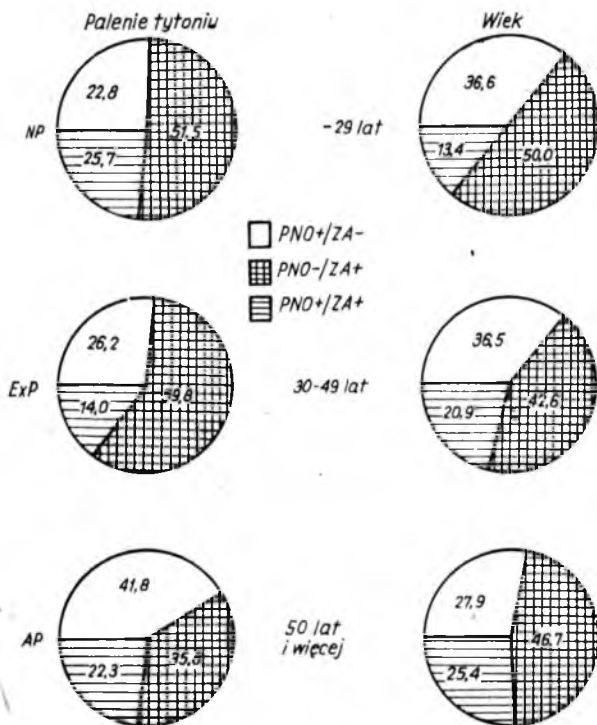
* interakcja istotna $z = 3.989$, $p < 0.05$ (6)** interakcja istotna $z = 3.161$, $p < 0.05$ (6)

b) Objawy ZA

	NP	AP	Różnica w sto- sunku do NP (do 29 lat)		Iloraz różnic obserwowanych do oczekiwanych	
—29 lat	1.9% (n = 271)	5.9% (n = 679)	0.0	4.0	1.00	1.00
30—49 lat	7.8% (n = 593)	13.5% (n = 1877)	5.9	7.6	1.00	0.77
50 i +	15.0% (n = 160)	23.8% (n = 488)	13.1	17.9	1.00	1.04

zakładzie Z-VIII nie udało się rozróżnić bardziej i mniej szkodliwych wydziałów.

Biorąc pod uwagę dane o zanieczyszczeniach chemicznych w środowisku pracy w poszczególnych zakładach, należało oczekiwać nadwyżki objawów szczególnie w Z-II, gdzie występuje szereg szkodliwości chemicznych takich jak aldehyd octowy, chlor, tlenki azotu, fenol, amoniak i kwas octowy. Substancje te znane są z tego, że wywierają działanie drażniące na śluzówkę dróg oddechowych, tym bardziej, że w połowie stanowisk pracy ekspozycja na te substancje przekraczała dopuszczalne stężenia. Byłoby to zgodne z wynikami badań Grossa i wsp. (4), które dowodzą, że intensywność stanów zapalnych dróg oddechowych spowodowanych przez agresywne gazy jest uzależniona od stopnia ich rozpuszczalności. Chlor i amoniak na przykład są dobrze rozpuszczalne i występując nawet w niskich stężeniach mogą powodować ostre reakcje tkankowe. Dwutlenek siarki mimo, że jest dobrze rozpuszczalny bywa zwykle absorbowany w dużej mierze przez nieaktywne cząstki pyłu występujące w powietrzu. Tlenki azotu z wyjątkiem NO_2 i ozonu są względnie nierozpuszczalne i dlatego nie wywierają tak szkodliwego wpływu na drogi oddechowe. Wbrew jednak oczekiwaniom stwierdzono największą nadwyżkę objawów PNO i ZA na tych oddziałach Z-II, gdzie występowały w wysokich stężeniach agresywne pyły karbidu i wapna (wydziały 6—9), a nie tam gdzie obecne były zanieczyszczenia chemiczne w postaci gazowej (wydziały 1—5).



Ryc. 1. Udział procentowy poszczególnych zespołów objawów PNO i ZA w zależności od palenia tytoniu i wieku

Na terenie Z-V występują w mniejszych stężeniach szkodliwości chemiczne takie jak amoniak, styren i butadien, które wywierac mogły szkodliwy wpływ na drogi oddechowe. W Z-VIII za nadwyżkę objawów PNO odpowiedzialny był prawdopodobnie dwutlenek azotu.

Trudno wyjaśnić brak nadwyżki przypadków PNO i ZA wśród załogi Z-I i Z-VI, gdzie stężenie pyłu było wysokie. Może wyższy odsetek osób niepalących w tych zakładach stanowił o niższej podatności załogi na zagrożenie środowiskowe lub agresywność pyłu nie była tu tak duża jak w Z-II.

Porównanie uzyskanych wyników badań nad występowaniem objawów PNO i ZA w jednym z największych zakładów przemysłu chemicznego w Polsce z analogicznymi pod względem metodycznym badaniami przeprowadzonymi wśród mieszkańców Krakowa (5) wykazało, że w badanej populacji przemysłowej średnia częstość PNO była prawie taka sama jak wśród mieszkańców miasta, odwrotnie częstość objawów ZA była wyższa w przemyśle. Natomiast interpretacja wyników badań porównawczych przeprowadzanych w populacji generalnej i w grupach zawodowych jest trudna, choćby z tego powodu, że zazwyczaj populacja przemysłowa jest zdrowsza niż populacja generalna. Pracownicy przemysłowi zatrudnieni w styczności z pyłem i gazami przemysłowymi muszą być szczególnie sprawni i w związku z tym stanowią często grupy ludności wysoce wyselekcjonowane.

Tabela IV. Porównanie w przebadanych zakładach liczebności zaobserwowanych (O) z liczebnościami oczekiwanymi (E) w grupach występowania objawów PNO i ZA

		Z-I	Z-II	Z-III	Z-IV	Z-V	Z-VI	Z-VII	Z-VIII
PNO—/ZA—	O	552	638	566	273	515	374	594	294
	E	543.17	680.52	529.57	259.02	530.34	371.73	602.02	284.52
	O/E	1.016	0.938	1.069	1.054	0.971	1.006	0.987	1.033
	Chi ²	0.144	2.657	2.506	0.755	0.444	0.014	0.107	0.069
PNO+/ZA—	O	46	65	49	22	36	41	54	35
	E	51.78	66.94	49.65	20.96	45.43	33.07	56.17	24.04
	O/E	0.888	0.971	0.987	1.050	0.792	1.240	0.961	1.456
	Chi ²	0.645	0.056	0.008	0.052	1.957	1.902	0.084	4.998
PNO—/ZA+	O	58	97	22	12	60	32	73	14
	E	57.39	68.92	50.08	21.91	46.93	32.11	65.98	24.71
	O/E	1.011	1.407	0.439	0.548	1.278	0.997	1.106	0.567
	Chi ²	0.006	11.441	15.744	4.482	3.640	0.0004	0.747	4.642
PNO+/ZA+	O	27	54	19	6	36	7	38	8
	E	30.66	37.62	26.70	11.11	24.30	17.07	34.83	12.73
	O/E	0.881	1.435	0.712	0.540	1.481	0.410	1.091	0.628
	Chi ²	0.437	7.132	2.221	2.350	5.633	5.941	0.289	1.757
Ogółem	O	683	854	656	313	647	454	759	351
	Chi ²	1.232	21.286*	20.479*	7.639	11.674*	7.857*	1.227	11.466*

* Wartości istotne statystycznie ($p < 0.05$ l.s.s. = 3)

Tabela V. Porównanie liczebności obserwowanych (O) z liczebnościami oczekiwanymi (E) objawów PNO i ZA na wydziałach Z-II i Z-V

		Z-II Wydziały 1—5	Z-II Wydziały 6—9	Z-V Wydziały 1—5	Z-V Wydział 7
PNO—/ZA—	O	131	226	217	204
	E	137.95	242.52	229.25	213.15
	O/E	0.950	0.932	0.947	0.957
	Chi ²	0.350	1.125	0.655	0.393
PNO—/ZA—	O	12	16	20	11
	E	13.38	26.57	21.05	17.08
	O/E	0.897	0.602	0.950	0.644
	Chi ²	0.142	4.205	0.105	2.164
PNO—/ZA+	O	19	45	29	26
	E	14.69	26.07	21.39	17.74
	O/E	1.293	1.726	1.356	1.466
	Chi ²	1.265	13.745	2.707	3.846
PNO+/ZA+	O	12	23	17	16
	E	7.98	14.84	11.31	9.03
	O/E	1.504	1.550	1.503	1.772
	Chi ²	2.025	4.487	2.863	5.380
Ogółem	O	174	310	283	257
	Chi ²	3.782	23.562 *	6.330	11.783 *

* l.s.s. = 3, $p < 0.05$

Autorzy składają podziękowanie Dyrektorowi Naczelnemu Zakładów Chemicznych w Oświęcimiu Panu mgr inż. W. Adamusowi i zastępcy Dyrektora Naczelnego Panu mgr. inż. J. Knyczowi za okazaną pomoc w realizacji badań; Panu mgr. S. Porębskiemu i Pani mgr M. Klaji z Laboratorium Ochrony Środowiska Z. Ch. za wykonanie pomiarów środowiskowych.

В. Ендриховски, Е. Фляк, Я. Гарлинська, Я. Брузгелевич

СИМПТОМЫ ХРОНИЧЕСКОГО БРОНХИТА И БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У РАБОТНИКОВ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

Резюме

Целью работы была попытка установить, в какой степени появление симптомов хронического бронхита и бронхиальной астмы зависит от загрязнений воздуха на рабочем месте в химической промышленности. Исследуемый материал охватывал 4717 мужчин, работающих на Химическом Предприятии в городе Освенцим. Максимальный избыток симптомов был установлен в цехах, в которых наблюдались максимальные концентрации пыли карбида и извести. Там, где встречались только химические загрязнения в виде газа наблюдался или незначительный избыток симптомов или соответствие количества наблюдаемых случаев ожидаемым значениям, вычисленным на основании частичных коэффициентов заболеваемости в группах возраста и курения. Установлено, что между возрастом и курением имеется прямая зависимость лишь в случае симптомов хронического бронхита.

W. Jędrychowski, E. Flak, J. Garlińska, J. Bruzgielewicz

SYMPTOMS OF CHRONIC BRONCHITIS AND BRONCHIAL ASTHMA AMONG
WORKERS OF CHEMICAL INDUSTRY

Summary

An attempt was made to determine to what an extent the occurrence of symptoms of chronic bronchitis and bronchial asthma is related to air pollution in work environment of chemical industry. The material included 4717 men working in Chemical Manufactures, Oświęcim. The symptoms occurred most extensively at departments where carbide and calcific dusts were present in high concentrations. In places where chemical contaminants were present only in gaseous form, either a slight excess of symptoms was observed or coincidence of the number of cases with anticipated values calculated by partial morbidity indexes for the corresponding groups of age and tobacco smoking. An interrelation of age and tobacco smoking was observed only for symptoms of chronic bronchitis.

PIŚMIENICTWO

1. Cholewa L., Jędrychowski W.: *Przeg. Epid.*, 1968, 22, 3—4, 220. — 2. Cholewa L., Jędrychowski W.: *Przeg. Lek.*, 1971, 29, 4, 319. — 3. Domański C.: *Statystyczne testy nieparametryczne*. PWE, W-wa, 1979. — 4. Gross P., Rinekart W. E. i wsp.: *Am. Industr. Hyg. Aes. J.* 1967, 28, 315—321. — 5. Sawicki F., Wojtyniak B., Ratyński A.: *Przeg. Epid.*, 1977, 31, 4, 427. — 6. Snedecor G. W., Cochran W. G.: *Statistical Methods*. VI ed. The Iowa State University Press. 1967.

Adres: 31-157 Kraków, Plac Jana Matejki 2.

Stefan Grajek, Stanisław Paradowski, Tamara Cieślicka

OCENA ZALEŻNOŚCI CIŚNIENIA TĘTNICZEGO OD MASY CIAŁA PRZY UŻYCIU RÓŻNYCH WSKAŹNIKÓW WAGOWO-WZROSTOWYCH *

I Klinika Kardiologii Instytutu Kardiologii Akademii Medycznej w Poznaniu
Kierownik: prof. dr med. K. Jasiński

Analizując wyniki badań 4104 mężczyzn w wieku 40—59 lat autorzy ocenili zależność pomiędzy wynikami pomiaru ciśnienia tętniczego krwi a różnymi wskaźnikami wagowo-wzrostowymi.

Od dawna stwierdzano związek pomiędzy częstością występowania chorób układu krążenia a nadwagą. Masa ciała bez uwzględnienia wysokości nie jest właściwym wskaźnikiem nadwagi, stąd w badaniach epidemiologicznych wprowadzono wiele wskaźników wagowo-wzrostowych. Celem przeprowadzonego przez nas badania jest ocena zależności ciśnienia tętniczego od ciężaru ciała przy użyciu różnych wskaźników wagowo-wzrostowych, oraz ustalenia który z badanych wskaźników najlepiej charakteryzuje powyższą zależność.

METODYKA

Badania przeprowadzono wśród pracowników Zakładów HCP w Poznaniu w okresie od 1.06. do 31.12.1977 roku. Dokładny opis badanej populacji podano w poprzedniej pracy (3). Zbadano 4104 mężczyzn w wieku 40—59 lat. Pomiaru ciśnienia dokonywali lekarze pracownicy przemysłowej służby zdrowia HCP po uprzednim przeszkoleniu wg zaleceń WHO (5, 6), przy czym czas wypoczynku przed pomiarem w pozycji siedzącej wynosił 15 min. Oceniano również wysokość i ciężar ciała bez obuwia, w lekkiej odzieży. Pomiaru te służyły do wyliczenia 3 wskaźników wagowo-wzrostowych:

$$\begin{array}{ll} M_1 = \text{waga/wzrost} & \text{kg/m} \\ M_2 = \text{waga/wzrost}^2 & \text{kg/m}^2 \\ M_3 = \text{wzrost} \sqrt[3]{\text{waga}} & \text{cm} / \sqrt[3]{\text{kg}} \end{array}$$

Dla oceny zależności ciśnienia skurczowego i rozkurczowego od danego wskaźnika wagowo-wzrostowego przyjęto model wielomianowej regresji stopnia czwartego:

* Praca częściowo finansowana z programu resortowego IO RMZ-I.

$$RR = A + BM + CM^2 + DM^3 + EM^4,$$

w którym:

RR = ciśnienie skurczowe lub rozkurczowe

M = jeden z badanych wskaźników: M_1, M_2, M_3

Celem oceny jednoczesnej zależności ciśnienia skurczowego i rozkurczowego od wieku i kolejności wskaźników wagowo-wzrostowych przyjęto model wielokrotnej regresji krzywoliniowej opisanej równaniem:

$$RR = A + BW + CM + DWM + EW^2 + FM^2 + GWM^2 + HW^2M + IW^2M^2,$$

w którym:

RR = ciśnienie skurczowe lub rozkurczowe

M = jeden z badanych wskaźników: M_1, M_2, M_3

W = wiek

Otrzymane wskaźniki korelacji wielokrotnej porównywano między sobą celem stwierdzenia ewentualnych różnic. Dla oceny stabilności danego wskaźnika wagowo-wzrostowego, tj. dla oceny jego współczynnika zmienności wyliczono wartości badanych wskaźników w oparciu o tablice normalnych wartości ciężaru ciała dla mężczyzn w badanym zakresie wieku (9). Całość obliczeń wykonano w Ośrodku Obliczeniowym HCP w Poznaniu.

WYNIKI

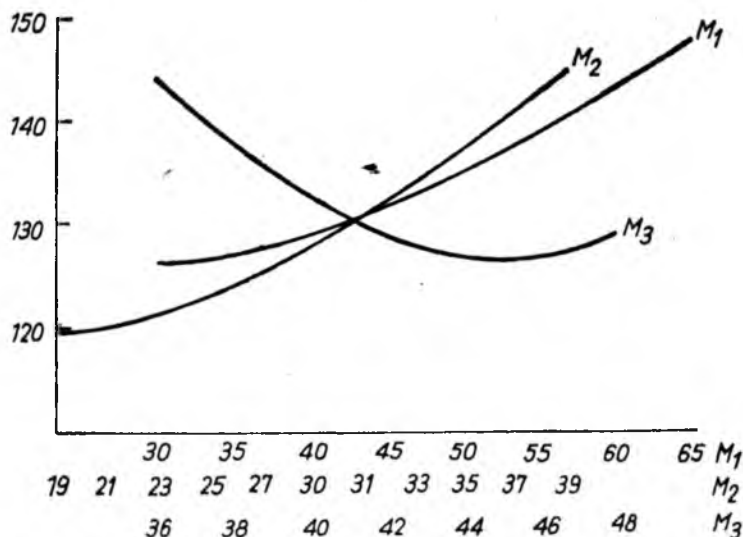
Dla przyjętego modelu wielomianowej regresji stopnia czwartego w celu zbadania zależności ciśnienia tętniczego od danego wskaźnika wagowo-wzrostowego przeprowadzono analizę wariancji w wyniku której składniki stopnia czwartego i trzeciego odrzucono jako nieistotne ($F < 0,05$). W ten sposób przyjęty model regresji zredukował się do modelu kwadratowego, którego parametry szacowano metodą najmniejszych kwadratów.

$$RR = A + BM + CM^2$$

Średnie wartości analizowanych wskaźników wagowo-wzrostowych badanej populacji przedstawia tab. I. Zależność ciśnienia od danego wskaź-

Tabela I. Średnie wartości analizowanych wskaźników wagowo-wzrostowych w badanej populacji

Wskaźnik	Cała populacja n = 4104	40—44 n = 958	45—49 n = 1260	50—54 n = 1111	55—59 n = 759
	$\bar{X} \pm S.D.$	$\bar{X} \pm S.D.$	$\bar{X} \pm S.D.$	$\bar{X} \pm S.D.$	$\bar{X} \pm S.D.$
M_1	46,07 ± 6,20	45,49 ± 5,94	46,11 ± 6,21	46,50 ± 6,26	46,11 ± 6,36
M_2	27,00 ± 3,52	26,52 ± 3,37	26,95 ± 3,49	27,35 ± 3,56	27,20 ± 3,62
M_3	38,98 ± 1,84	40,27 ± 1,87	40,03 ± 1,81	39,78 ± 1,83	39,81 ± 1,85



Ryc. 1. Zależność ciśnienia skurczowego od wskaźników wagowo-wzrostowych.

nika wagowo-wzrostowego potwierdzają równania regresji mające dla ciśnienia skurczowego postać:

$$\begin{aligned}
 M_1 \quad RR &= 135,84 - 0,742 M_1 + 0,0146 M_1^2 & r &= 0,20 \\
 M_2 \quad RR &= 131,24 - 1,146 M_2 + 0,042 M_2^2 & r &= 0,21 \\
 M_3 \quad RR &= 568,3 - 19,64 M_3 + 0,2186 M_3^2 & r &= 0,20
 \end{aligned}$$

Graficzną postać powyższych równań przedstawia ryc. 1. Analogiczne równania dla ciśnienia rozkurczowego mają postać:

$$\begin{aligned}
 M_1 \quad RR &= 84,2 - 0,422 M_1 + 0,683 M_1^2 & r &= 0,22 \\
 M_2 \quad RR &= 82,35 - 0,64 M_2 + 0,0227 M_2^2 & r &= 0,22 \\
 M_3 \quad RR &= 299,04 - 9,666 M_3 + 0,1062 M_3^2 & r &= 0,20
 \end{aligned}$$

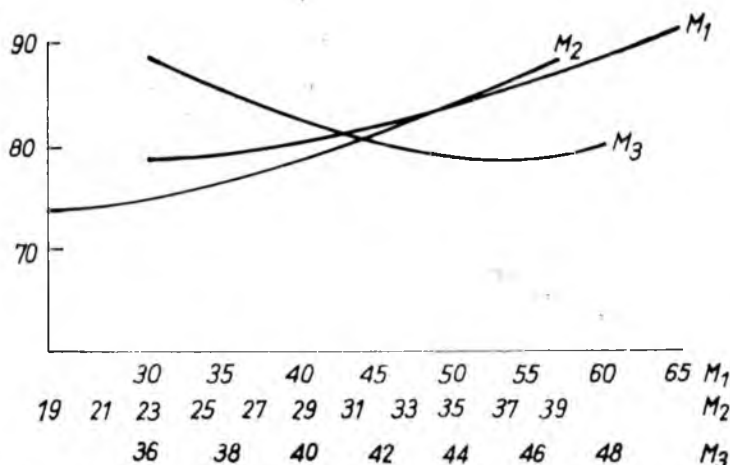
Graficzną postać powyższych równań przedstawia ryc. 2.

W modelu wielokrotnej regresji krzywoliniowej dla jednoczesnej zależności ciśnienia tętniczego od wieku i kolejnych wskaźników wagowo-wzrostowych składniki iloczynu wieku i wskaźników masy ciała oraz składnik drugiego stopnia dla wieku nie różniły się istotnie od zera ($F < F_{0,05}$). Z tego powodu przyjęty model regresji krzywoliniowej zredukował się do postaci:

$$RR = A + BW + CM + FM^2$$

Jednoczesną zależność ciśnienia od badanego wskaźnika wagowo-wzrostowego i wieku przedstawiają dla ciśnienia skurczowego równania:

$$\begin{aligned}
 M_1 \quad RR &= 103,96 + 0,606 W - 0,63 M_1 + 0,0132 M_1^2 & r &= 0,264 \\
 M_2 \quad RR &= 104,66 + 0,58 W - 1,070 M_2 + 0,039 M_2^2 & r &= 0,267 \\
 M_3 \quad RR &= 512,53 + 0,57 W - 18,40 M_3 + 0,205 M_3^2 & r &= 0,256
 \end{aligned}$$



Ryc. 2. Zależność ciśnienia rozkurczowego od wskaźników wagowo-wzrostowych.

Graficznym wyrazem powyższych równań jest ryc. 3.

Analogiczne równania dla ciśnienia rozkurczowego mają postać:

$$M_1 \quad RR = 76,74 + 0,141 W - 0,397 M_1 + 0,008 M_1^2 \quad r = 0,233$$

$$M_2 \quad RR = 76,14 + 0,13 W - 0,59 M_2 + 0,22 M_2^2 \quad r = 0,234$$

$$M_3 \quad RR = 287,5 + 0,122 W - 9,41 M_3 + 0,103 M_3^2 \quad r = 0,218$$

Graficzną postać powyższych równań przedstawia ryc. 4.

Wszystkie wyliczone współczynniki korelacji wielokrotnej nie różniły się pomiędzy sobą istotnie. W tabeli II przedstawiono wyliczone wskaźniki wagowo-wzrostowe w oparciu o normy wagi ciała podane przez Tatonia dla mężczyzn w wieku 40—59 lat (9). Wartości wskaźników wyliczono dla wzrostu w zakresie 155—195 cm.

Tabela II. Należne wartości wskaźników wagowo-wzrostowych

Wzrost w cm	Wskaźnik M_1		Wskaźnik M_2		Wskaźnik M_3	
	40—49	50—59	40—49	50—59	40—49	50—59
155	40,12	40,70	25,88	26,25	39,14	38,94
160	40,81	41,12	25,50	25,70	39,70	39,63
165	41,75	42,06	25,30	25,49	40,24	40,14
170	42,88	43,13	25,22	25,35	40,66	40,57
175	43,71	43,94	24,97	25,10	41,17	41,15
180	44,72	45,16	24,84	25,08	41,66	41,57
185	45,67	46,16	24,68	24,95	42,14	42,04
190	46,78	47,26	24,62	24,87	42,60	42,41
195	48,30	48,76	24,70	25,00	42,85	42,76
Średnia	43,86	44,25	25,08	25,31	41,13	41,02
S.D.	2,59	2,65	0,65	0,40	1,40	1,72
w	5,9%	6,0%	2,6%	1,6%	3,4%	4,2%

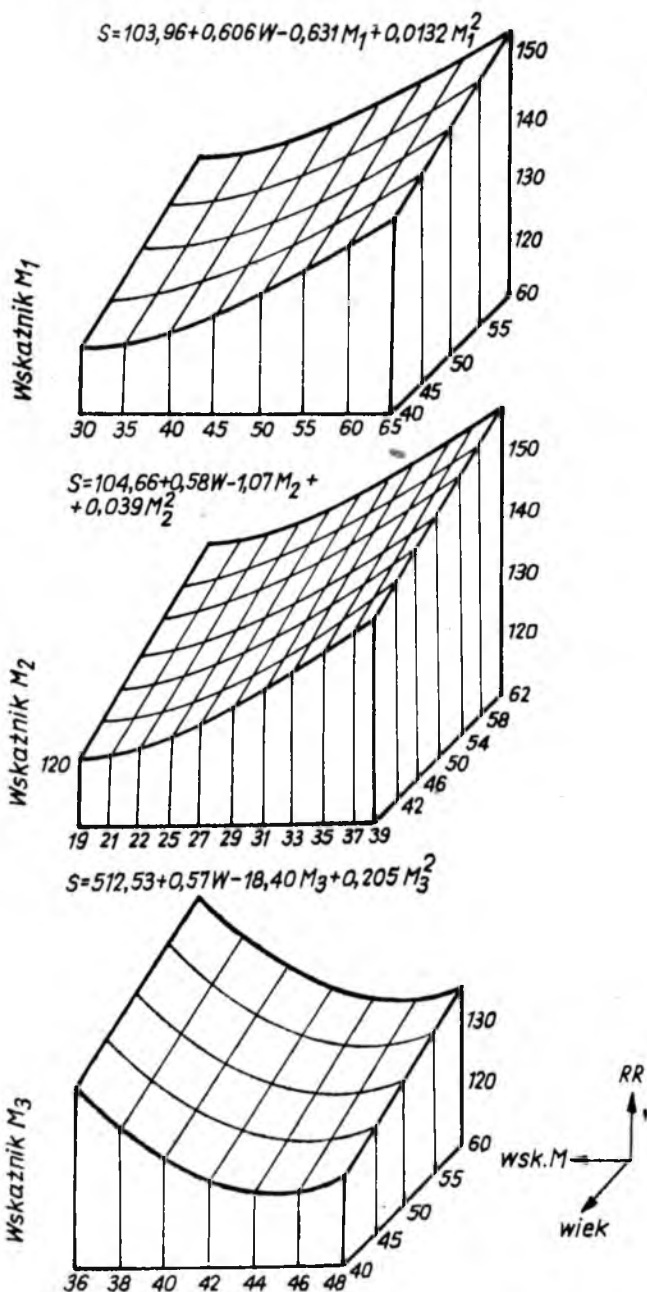
OMÓWIENIE

Wyniki uzyskane przez różnych autorów analizujących zależność ciśnienia tętniczego od wieku, wysokości i masy ciała są rozbieżne. *Eilersten* (1) stwierdził dodatnią korelację pomiędzy ciśnieniem skurczowym, rozkurczowym i wzrostem u mężczyzn w 10-letnich przedziałach wieku, natomiast *Kesteloot* (4) wykazał, iż podobna zależność jest ujemna. *Rywik* i wsp. (7) wykazali w populacji Sochaczewa ujemną zależność pomiędzy wzrostem a wiekiem. Te rozbieżności skłoniły nas do zastąpienia oddzielnej analizy dla wagi i wzrostu analizą jednoczesną poprzez wprowadzenie, wzorem innych badań epidemiologicznych, wskaźników wagowo-wzrostowych (10).

W piśmiennictwie spotyka się różne wskaźniki wagowo-wzrostowe i wówczas powstaje pytanie, który z nich najlepiej charakteryzuje zależność pomiędzy ciśnieniem a ciężarem ciała. Idealny wskaźnik winien charakteryzować się niezależnością od wzrostu tzn. dla różnych osób o standardowej wadze i różnym wzroście numeryczne wartości wskaźnika muszą być podobne, ponadto wskaźnik ten powinien bardzo ściśle korelować z wagą. *Florej* (2) wykazał, iż dla populacji mężczyzn w zakresie wieku 40—50 lat warunki te spełnia najlepiej wskaźnik M_2 (wskaźnik *Queteleta*). Wszystkie analizowane w obecnym badaniu wskaźniki wagowo-wzrostowe korelowały znamiennie zarówno z ciśnieniem skurczowym jak i rozkurczowym, jakkolwiek zależności te nie były wysokie. Odsetek wyjaśnionej wariancji dla ciśnienia skurczowego wahał się od 4,0 do 4,2⁰% natomiast dla ciśnienia rozkurczowego od 4,1 do 4,8⁰%. Poszczególne współczynniki korelacji wyliczone dla badanych wskaźników wagowo-wzrostowych były do siebie zbliżone i nie różniły się między sobą statystycznie. W poprzedniej pracy (3) wykazaliśmy, iż w badanej populacji mężczyzn istnieje znamienna dodatnia zależność pomiędzy ciśnieniem skurczowym, rozkurczowym a wiekiem.

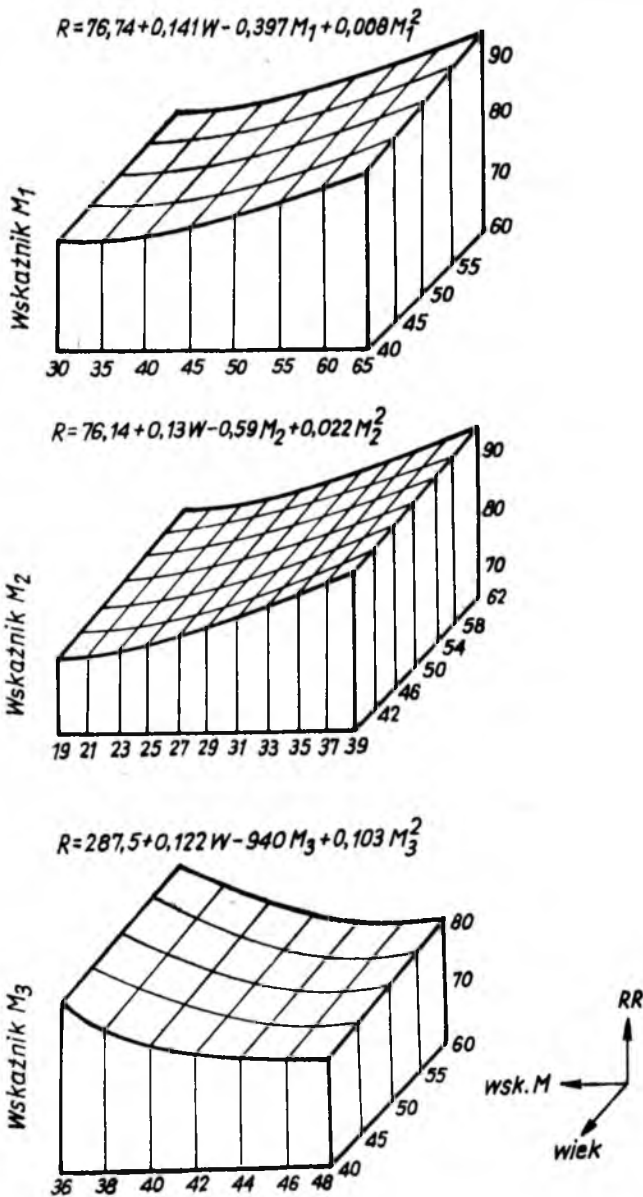
W związku z powyższym przeprowadziliśmy jednoczesną analizę pomiędzy ciśnieniem tętniczym, badanymi wskaźnikami wagowo-wzrostowymi a wiekiem. Graficzne postaci badanych zależności przedstawiają ryc. 3 i 4. Łączna zależność badanych cech, jakkolwiek niewielka, jest istotna statystycznie i wyższa od zależności pomiędzy ciśnieniem tętniczym a danym wskaźnikiem wagowo-wzrostowym bez uwzględniania wieku. Zwiększenie się tego związku jednakże nie okazało się statystycznie istotne tzn. przy ustalonej wartości wskaźnika wagowo-wzrostowego cząstkowy współczynnik regresji ciśnienia względem wieku nie różnił się istotnie od zera. Odsetek wyjaśnionej wariancji dla ciśnienia skurczowego wahał się od 6,5 do 7,1⁰% natomiast dla ciśnienia rozkurczowego od 4,6 do 5,4⁰%. Jakkolwiek wartości współczynników korelacji wyliczone dla ciśnienia, wieku i wskaźników wagowo-wzrostowych były najwyższe przy użyciu wskaźnika M_2 to jednak jego przewaga nad pozostałymi była niewielka i nieistotna statystycznie. W tab. II przedstawiono wyliczone na podstawie norm wagowych wskaźniki wagowo-wzrostowe dla mężczyzn w badanym zakresie wieku i wzroście od 155 do 195 cm. Teoretycznie najlepszym wskaźnikiem jest ten, który ma najmniejszy współczynnik zmienności. Jak wynika z wyliczeń zamieszczonych w tabeli wskaźnikiem najbardziej stabilnym jest wskaźnik M_2 .

Przeprowadzona analiza wskazuje, iż wskaźnik wagowo-wzrostowy M_2 charakteryzuje zależność pomiędzy ciśnieniem tętniczym krwi a ciężarem



Ryc. 3. Zależność ciśnienia skurczowego od wskaźników wagowo-wzrostowych i wieku.

ciała w badanej populacji nieco lepiej od pozostałych, jakkolwiek jego przewaga nie jest tak zdecydowana jak to sugeruje Florey (2). W badaniach naszych wykazaliśmy znamiennej zależność pomiędzy ciśnieniem krwi skurczowym, rozkurczowym i każdym z badanych wskaźników wagowo-wzrostowych.



Ryc. 4. Zależność ciśnienia rozkurczowego od wskaźników wagowo-wzrostowych i wieku.

Stwierdzono również, że przy ustalonym poziomie wskaźników wagowo-wzrostowych związek ciśnienia krwi z wiekiem jest już nieistotny statystycznie. Wniosek ten nie potwierdza poglądów niektórych autorów sugerujących, iż zależność pomiędzy ciśnieniem tętniczym a ciężarem ciała jest pozorna i spowodowana zależnością tych cech od wieku (8). Zmniejszenie ciężaru ciała u chorych z nadciśnieniem tętniczym stanowi zatem istotny czynnik w leczeniu choroby.

С. Граек, С. Парадовски, Т. Цесьлицка

ОЦЕНКА ЗАВИСИМОСТИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ОТ ВЕСА ТЕЛА
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗНЫХ ВЕСОВО-ВОЗРАСТНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

Резюме

Оценивали зависимость между артериальным давлением и разными весово-возрастными показателями у 4104 мужчин в возрасте 40—59 лет. Все анализированные показатели существенно коррелировали с систолическим и диастолическим давлением (коэффициенты корреляции составляли: для систолического давления — 0,20—0,21, для диастолического — 0,20—0,22). Отдельные коэффициенты корреляции вычисленные для исследуемых показателей были близки друг другу и не отличались статистически. Коэффициенты множественной корреляции для одновременного учёта давления, веса и возраста также существенно между собой не различались.

S. Grajek, S. Paradowski, T. Cieślicka

AN EVALUATION OF INTERRELATION OF ARTERIAL BLOOD PRESSURE
AND BODY WEIGHT WITH THE USE OF SOME WEIGHT-GROWTH INDICES

Summary

Interrelation of the arterial blood pressure and various weight-growth indices was evaluated in 4104 men aged 40—59. All the analyzed indices were significantly correlated with both systolic and diastolic pressure (correlation coefficients ranged from 0.20 to 0.21 for systolic, and from 0.20 to 0.22 for diastolic pressure). The correlation coefficients calculated for the individual indices tested were close to each other and did not differ statistically among themselves. Multiple correlation coefficients for simultaneous analysis of pressure, weight, and age were similar and also did not differ significantly among themselves.

PIŚMIENNICTWO

1. Eilersten E., Humerfelt S.: Acta Med. Scand. 1968, 183, 293. — 2. Florey C. du V.: J. Chron. Dis. 1970, 23, 93. — 3. Grajek S. i in.: Kardiologia Polska 1980, 23, 1033. — 4. Kesteloot H., Van Houte O.: Am. J. Epid. 1974, 99, 14. — 5. Report of WHO Committee. Arterial hypertension. Technical Report Series. No. 628 Geneva 1978. — 6. Rywik S., Korewicki J.: Pol. Tyg. Lek. 1972, 13, 501. — 7. Rywik S., Wyskower H.: Przeg. Epid. 1970, 24, 517. — 8. Szadkowska-Stażczyk I.: Przeg. Lek. 1978, 35, 643. — 9. Tatoń J.: Otyłość, Patofizjologia, Diagnostyka, Leczenie. PZWL, Warszawa 1975.
10. Tyroler H. A. i inni: Epidemiology and Control of Hypertension Ed. O. Paul G. Thieme, Stuttgart 1975.

Adres: I Klinika Kardiologii AM w Poznaniu, ul. Długa 1/2, 61-848 Poznań.

Jacek Juszczyk

ZMIANY MORFOLOGICZNE W WĄTROBIE I ICH PATOGENEZA W PRZEBIEGU BRUCELOZY CZŁOWIEKA

Klinika Chorób Zakaźnych Instytutu Mikrobiologii i Chorób Zakaźnych
Akademii Medycznej w Poznaniu
Kierownik: prof. dr med. W. Kiczka

Przedstawiono historię dotychczasowych badań eksperymentalnych i klinicznych nad zmianami wątrobowymi w brucelozie oraz aktualne poglądy na ich powstawanie z uwzględnieniem patogenetycznych odniesień do rozwoju poszczególnych faz schorzenia u człowieka.

Wątroba wzbudzała zainteresowanie badaczy brucelozy, począwszy od pierwszego większego opisu jej przebiegu klinicznego, dokonanego przez Marstona i ogłoszonego w roku 1861 (49). Znajdujemy tu informacje na temat powiększenia zarówno tego narządu, jak i śledziony. Wspomniany raport pochodzi jeszcze sprzed okresu wykrycia czynnika chorobowo-twórczego brucelozy, czego dokonał David Bruce w r. 1886 (wg 61), w preparatach mikroskopowych ze śledziony zmarłych żołnierzy brytyjskiego garnizonu na Malcie zauważył obecność bakterii, dziś określanych mianem *Brucella melitensis*. W roku 1905 (23) Eyre (jeden z członków brytyjskiej komisji działającej na Malcie — Mediterranean Fever Commission pod przewodnictwem Sir Bruce'a) uzyskał dodatni posiew z żółci chorego na gorączkę maltańską. W następnych latach uzyskano podobne wyniki. *Brucella melitensis* wyhodowali: Carrieu i wsp. (14) w r. 1910 z wątroby i śledziony zmarłych, Tallo (78) w r. 1919 z żółci, podobnie jak Amoss (4) i Leavel, obaj w r. 1931.

Nocard w r. 1886 (wg 61) oraz Bang i Stribolt w r. 1897 (wg 61) wykryli pałeczkę ronienia bydła, dziś określaną jako *Brucella abortus**, której patogenność dla człowieka ustalili Kristensen w r. 1928. Z biopunktatu wątrobowego pałeczkę tę wyhodował Young (84) dopiero w r. 1947; następne udane hodowle w tej samej metodzie pobierania materiału przedstawione zostały w pracach niżej wymienionych autorów: McCullough i Eisele (51) — r. 1951, Cohen i wsp. (18) — r. 1957, Fogel i Lewis (27) — r. 1960, Lal i wsp. (42) — r. 1970. De Langen (19) podał w r. 1950 informację o wyhodowaniu tej pałeczki z treści dwunastniczej u tej samej osoby w 5 i 9 lat po przebyciu ostrej fazy choroby. W ten

* Nazwa gatunku „*Brucella abortus*” w różnych opracowaniach występuje również w formie: „*Brucella bovis*”, wzgl. „*Brucella abortus bovis*”. Zgodnie z „Bergey's Manual of Determinative Bacteriology” (Red. R. S. Breed, E. G. D. Murray i N. R. Smith; Williams and Wilkins Co., wyd. VII, rok 1957) właściwa nazwa brzmi: „*Brucella abortus*”, co znalazło odzwierciedlenie w stosowanej w tej pracy nomenklaturze.

sposób, chociaż w ostatnim dziesięcioleciu w dostępnym piśmiennictwie brak jest podobnych doniesień, zgromadzono wystarczająco dużo danych dla potwierdzenia poglądu, iż u ludzi chorych na brucelozę pałeczki wywołujące to schorzenie osiedlają się w wątrobie i śledzionie z możliwością okresowego (lub stałego?) wydalania także do żółci.

Podstawą szczegółowych i kontrolowanych badań na tym polu stały się eksperymenty prowadzone na zwierzętach doświadczalnych. Należy tutaj w aspekcie poznawczym wyróżnić wyniki badań potwierdzające bezpośrednio obecność brucelli w wątrobie (i śledzionie) i z drugiej strony — skutki zakażenia w postaci odczynów tkankowych. *Jaffe* (33) w r. 1922 wykazał obecność brucelli w narządach o bogatym utkaniu siateczkowo-śródbłonkowym, potwierdzając pogląd *Fabyana* (24) wyrażony w r. 1912 o śródkomórkowym pasożytowaniu tychże bakterii (na podstawie badań u zakażonych świnek morskich). Z kolei *Nyka* (58) w r. 1968 zaobserwował brucelle zlokalizowane śródkomórkowo w wątrobowych ogniskach martwiczych u zakażonych myszy. Cytowany wyżej *Fabyan* (24) spostrzegł, iż w wątrobie tworzą się ziarniniaki, co potwierdził także również cytowany *Jaffe* (33). Po raz pierwszy ten rodzaj zmian zapalnych u człowieka udokumentowali *Löffler* i *Albertini* (46) w r. 1930, opierając się na materiale sekcyjnym, co w 4 lata później potwierdzili *Mettier* i *Kerr* (53), znajdując (zakażenie gat. *B. melitensis*) ziarniniaki w preparatach wykonanych ze ściany pęcherzyka żółciowego. Następnie, w szeregu różnych eksperymentów ustalono warunki w jakich dochodzi do omawianych zmian odczynowych. W roku 1933 *Ajello* (1) wykazał, że dośledzionowe podanie zabitych brucelli świnkom morskim, uprzednio uczulonym zabitymi brucellami, powoduje powstanie ziarniniaków w śledzionie; podobne doświadczenie z żywymi bakteriami autor ten powtórzył w roku 1951 (2). Na różnice w wielkości ziarniniaków w zakażeniu brucelozowym zwrócił uwagę w roku 1949 *Cazal* (15) wyróżniając ziarniniaki małe i duże, co odniósł do różnic udziału w ich formowaniu się komórek mezenchymy podlegających procesom transformacji pod wpływem zjawisk toksyko-infekcyjnych. Problem powstawania i ewolucji zmian ziarniniakowych w badaniach eksperymentalnych podjął w r. 1951 *Braude* (14). Stosując duże dawki bruceli autor ten stwierdził, że w wątrobie wkrótce po zakażeniu gromadzą się komórki żerne tworzące skupiska o wyglądzie ziarniniaków a obok nich rozwija się inny typ granuloma: z komórek nabłonkowych i granulocytów obojętnochłonnych, co korespondowało ze spostrzeżeniami *Cazala* (15). Referując wyniki swych badań *Braude* (13) dyskutował z poglądami *Rössle'go* (68) z roku 1930 i *Wohlwilli* (83) z roku 1932, którzy uważali, iż ziarniniaki powstają w wyniku alergicznego przestrojenia zakażonego ustroju. Jednakże *Braude* (13), podobnie jak *Albertini* i *Lieberherr* (3) w roku 1937, uważający wątrobę, śledzionę i węzły chłonne za „filtr dla bakterii”, twierdził, iż ziarniniaki wykształcają się jako wyraz mechanizmu obronnego, u podłoża którego leżą procesy fagocytozy, bez udziału czynnika alergicznego. Pogląd ten poparł *Steiger* (76) w pracy z roku 1955, stwierdzając, iż są to zmiany powstające na skutek bezpośredniego oddziaływania endotoksyn bakteryjnych.

Zanim podejmiemy ten problem w ujęciu dziś uważanym za obowiązujące, trzeba nadmienić, iż występowanie ziarniniaków jako typowych dla zmian wątrobowych jest tematem dość licznych prac odnoszących się do patologii człowieka chorego na brucelozę; piszą o tym: w r. 1945

Pedro-Pons i wsp. (62), w 1946 r. *Lowbeer* (45), w r. 1948 *Fenicia* (25), w r. 1949 *Spink* i *Hoffbauer* (74), którzy ustalili, iż ziarniniaki pojawiają się po upływie miesiąca trwania choroby, co potwierdzili *Joske* i *Finckh* (37) w roku 1955; natychmiast *Kalk* i *Heineman* (40) w roku 1952 przedstawili wyniki serii 6 biopsji wykonanych u tego samego chorego (!) w ciągu 8 miesięcy, w którym to okresie czasu ziarniniaki utrzymywały się przez 6 miesięcy. Ponadto, różne gatunki brucelli zdają się wykazywać różny potencjał w zakresie zdolności do indukcji ziarniniaków. *Popow* i *Jeżyna* (65) w roku 1969 spostrzegali je w zakażeniach gatunkiem *melitensis*, lecz nie — *abortus*; również *Matuszewski* (50) nie obserwował ziarniniaków w zakażeniu tym ostatnim gatunkiem. *Spink* (75) z kolei wykazał, że gatunek *B. suis* wywołuje serowacenie ziarniniaków wątrobowych z następowymi zmianami zwapnieniowymi, czego nie spotyka się w ogóle w brucelozie o etiologii związanej z gatunkiem *B. abortus*. W biopunktatach z dużych liczbowo serii w brucelozie wywołanej gatunkiem *B. abortus* w ostatnich latach częstotliwość występowania ziarniniaków kształtuje się w granicach od 3,0% (166 biopunktatów) w materiale *Juszczyka* (39), po 6,9% (116 przypadków) u *Boronia* i wsp. (11), do 30% w doniesieniach *von Olderhausena* (59) i *Lorenza* (44).

W miarę rozwoju hepatologii, analizowano także i inne zmiany występujące w wątrobie u chorych na brucelozę. W latach 30-tych *Wohlwill* (83), *Albertini* i *Lieberherr* (3) oraz *Markoff* (48) podkreślają jako istotną cechę zajęcia wątroby — martwicę komórek miększu. *Pedro-Pons* i wsp. (62) w r. 1945 po raz pierwszy dla zmian brucelozowych zastosowali termin „*hepatitis*” do opisu nacieków komórkowych nie tworzących ziarniniaków; terminu tego używają: *Aznar-Garcia* (5), *Mc Cullough* i *Eisele* (51), *Kalk* i *Heinemann* (40), *Janbon* i *Bertrand* (34), *Boroń* i wsp. (11, 12), *Paris* i wsp. (60), *Matuszewski* (50), *Salwa* i wsp. (70), *Juszczyk* (39). Zwrócono uwagę, iż w miarę upływu czasu dochodzi do zmian wstecznych wśród których obok stłuszczenia, jak to przedstawili *Kalk* i *Heinemann* (40) występuje zjawisko gromadzenia się złogów brunatnego barwnika w hepatocytach; dostrzegli to: *Spink* i wsp. (74), *Salwa* i wsp. (70), *von Olderhausen* (59), *Belozerow* i wsp. (6), *Juszczyk* (39) i *Lorenz* (44).

Wyrazem dysfunkcji metabolicznej wątroby jest zmniejszanie się zawartości glikogenu w hepatocytach w trakcie immunizacji zabita szczepionką *B. rangiferii* u zwierząt, co opisał *Jeżyna* (35), i u chorych na brucelozę przewlekłą — doniesienie *Boronia* i wsp. (11, 12) oraz *Belozerowa* i wsp. (32). Proliferacja fibroblastów i dyskretne włóknienie u chorych na przewlekłą postać brucelozy przedstawili *Boroń* i wsp. (11), *Salwa* i wsp. (70) i *Lorenz* (44). Wreszcie — pierwsze w piśmiennictwie opisy zmian na poziomie ultrastrukturalnym pochodzą z ośrodka poznańskiego; są to prace *Biczyskowej* i wsp. (10) i *Juszczyka* (39).

W świetle cytowanych prac oraz wyników badań własnych w ostatnich latach odchodzi się od poglądu, iż w przebiegu brucelozy rozwija się w wątrobie proces marski. Tymczasem, w starszej literaturze przedmiotu, znajdujemy bardzo liczne doniesienia potwierdzające taką możliwość zarówno w opracowaniach kazuistycznych (np. *Schottmüllera*, 71, a także i dziesięciu innych autorów z lat trzydziestych), jak i opartych o duży liczbowo materiał kliniczny. *Popp* (66) — na 63 przypadki rozpoznał marskość w 22%, a *Bartschinger* (wg 80) w 30%. Nie wykluczają takiej

możliwości, mimo bardzo krytycznego stosunku co do rzeczywistej etiologii marskości u chorych na brucelozę — autorzy najbogatszej ilościowo, bo obejmującej 608 chorych analizy (bez podania liczby biopunktatów) hepatologicznej w tej chorobie, (wywołanej gatunkiem *B. melitensis*) Janobon i Bertrand (34); materiał ten gromadzony był w latach 40-tych i pierwszej połowie lat 50-tych.

W tym samym mniej więcej czasie Aznar-Garcia (5) określił częstość marskości (gatunek *B. melitensis*) na 1,5% wśród 176 chorych przezeń spostrzeganych. Ostatnim doniesieniem, mówiącym jednakże (7 biopunktatów u 7 chorych) tylko o „początkach marskości” jest w tym temacie praca Belozerova i wsp. (6) z roku 1975. Natomiast opracowania von Olderhausen (5), Boronia i wsp. (11, 12), Matuszowskiego (50), jak i badania własne (3), (we wszystkich cytowanych przypadkach w brucelozie wywołanej gatunkiem *abortus*) obejmujące łącznie około 500 biopunktatów z oceną kliniczną chorych, nie dają podstaw do uznania, iż przewlekła brucelozą prowadzi do marskości pozapalnej. Niedostatki diagnostyki etiologicznej (zakażenie wirusem B, alkohol), wpływy środowiskowe (żywienie), jak i być może gatunek drobnoustroju (*B. melitensis* zdaje się wyraźniej predystynować do ewolucji marskiej), wreszcie patomorfoza choroby w stronę jej złagodzonego przebiegu — są podstawowymi czynnikami, które ukształtowały różnice poglądów na możliwość przechodzenia zmian zapalnych w wątrobie w marskość u chorych na brucelozę, w konfrontacji starszej literatury przedmiotu z nowszymi doniesieniami.

Rekonstrukcja dynamiki zmian wątrobowych w zakażeniu brucelozowym jest aktualnie możliwa przy uwzględnieniu faktów uzyskanych w badaniach eksperymentalnych i w materiale klinicznym. Pomiedzy tymi dwoma źródłami informacji nie istnieje jednakże bezpośrednia zależność, ponieważ warunki zakażenia naturalnego u człowieka są odmienne (przy najważniejszym z nich: odrębności gatunkowej). Dawka zakażających drobnoustrojów, różnorodność ekspresji klinicznej (od brucelozy ostrej — po formy bezobjawowe), wpływy różnorodnych czynników środowiskowych i endogennych, ewentualne obciążenia narządu wynikłe z chorób towarzyszących — stanowią podstawowe elementy powodujące zróżnicowanie reaktywności osobniczej. Niemniej próba odtworzenia sekwencji zmian wątrobowych może być podjęta. Wpierw należy dobitnie podkreślić, iż w bardzo wczesnych okresach podawania samej tylko endotoksyny brucelozowej uzyskano obraz zmian odpowiadających jej wpływowi toksycznemu czego wyrazem jest martwica komórek wątrobowych i nacieki zapalne w mięszu, po czym dopiero dochodzi do przestrojenia alergicznego ustroju na skutek antygenowych właściwości preparatu endotoksycznego (64). Endotoksyna wydaje się być więc kluczowym czynnikiem patogenetycznym, powodującym już po upływie 5 dni wykształcenie się charakterystycznych tworów ziarniniakowych (67). W warunkach zakażenia naturalnego szeroko wbudowana w utkanie wątroby i stanowiąca jego integralną część utworzoną z około 31 000 komórek w 1 mg tkanki (28) — sieć makrofagów wątrobowych, zaangażowana jest w fagocytozę brucelli, które mogą być w komórkach tych zatrzymywane przez szereg lat, czego dowodzi cytowane doniesienie de Langena (19), jak i dodatnie wyniki posiewów z wątroby uzyskane przez innych, również wymienionych uprzednio autorów. Można przyjąć w oparciu o dane przedstawione przez Fitzgeorge i wsp. (26) oraz Hollanda

i *Picketta* (32), że wobec zdolności do namnażania się brucelli w makrofagach, zjawisko to dotyczy także tak dużego skupiska tych komórek, jakie występuje w wątrobie (w naszym materiale w jednym przypadku uzyskano dodatni wynik posiewu homogenatów wątroby, śledziona i węzłów chłonnych pobranych od zmarłego, u którego brucelozę pierwotnie przewlekłą rozpoznano przed 8 laty od daty zgonu (wyhodowano *B. abortus* biotyp 1) *.

Pod wpływem endotoksyny (8, 20), jak i procesów związanych z fagocytozą (31) w makrofagach występują zmiany degeneracyjne aż po objawy martwicy. Fagocytoza związana jest z uwalnianiem enzymów lizosomalnych, wyzwalanych także na skutek rozpadu makrofagów (17, 29). Enzymy te uwalniane są także w warunkach, w których drobno-ustrój dzięki swym szczególnym właściwościom biologicznym blokuje procesy bakteriobójcze, głównie zależne od potencjału oksydacyjno-redukcyjnego lizosomów; defekt czynnościowy lizosomów związany jest z zaburzeniem łączenia wakuoli fagocytarnych (fagosomów) z lizosomami trawiennymi (fagolizosomy). Wyzwolenie enzymów z lizosomów może oddziaływać na substancje zawarte w przestrzeniach *Dissego*, zmieniając ich kwasowość i wpływać przez to bezpośrednio na naczyniowy biegun hepatocytów z następowym uszkodzeniem błony komórkowej tworzącej układ mikrokosmków. Stymulacja makrofagów, co udowodniono eksperymentalnie, związana jest z wydzielaniem aktywatorów plazminogenu (82) z konwersją tej substancji w plazminę, która posiada właściwości uruchamiania autokatalitycznych, kaskadowych reakcji w systemie kininowym i dopełniacza (69), w wyniku czego, wyzwalające się mediatorzy procesów zapalnych wywierają toksyczny wpływ na tkanki. W przedstawionej sekwencji zwrócono uwagę na procesy pośrednio związane z efektami zakażenia. Obecność samej endotoksyny ma jeszcze bardziej wyrazisty wpływ toksyczny, gdyż lipopolisacharydy bakteryjne posiadają zdolność uaktywnienia czynnika *Hagemana* (16), (co jest otwarciem drogi do uruchomienia kininogenezy, konwersji w układzie krzepnięcia i fibrynolizy oraz dopełniacza), jak również bezpośredniej interakcji z organellami komórkowymi, przede wszystkim z błonami mitochondrialnymi, powodując zaburzenia wymiany jonów i w efekcie spadek potencjału energetycznego komórki z dalszymi konsekwencjami aż do martwicy włącznie (21).

W materiale własnym (39) u chorego z ostrą postacią brucelozy (3 tydzień choroby) w ultrastrukturalnych badaniach wątroby widoczne były cechy pobudzenia i degeneracji komórek *Browicza-Kupffera* (posiadających liczne wakuole) oraz oznaki martwicy komórek wątrobowych, wyrażające się rozerwaniem błon komórkowych z przeciekaniem poza obszar hepatocyta całych fragmentów cytoplazmy, jak i degeneracyjnych zmian w mitochondriach oraz w jądrze komórkowym. Zjawiska takie były również zaznaczone u chorych z brucelozą podostrą, jak i spotykało się je w brucelozie przewlekłej. Dowodzi to, iż nawet w późnych okresach choroby istnieją warunki do powstawania ogniskowej martwicy hepatocytów, której podłoże może być odnoszone do skutków nadwrażliwości typu późnego na antygeny drobnoustrojowe. Na skutek kontaktu uczulonych limfocytów T ze swoistym antygenem dochodzi do wyzwolenia związków o toksycznym oddziaływaniu na hepatocyty. Pośrednikami są tu limfokiny: zaledwie 1% uczulonych limfocytów oddzia-

* Przypadek nieopublikowany.

ływuje na wielokrotnie większą liczbę makrofagów, a okres wydzielania czynnika hamującego migrację tych komórek (MIF) przez limfocyt w stanie pobudzenia trwa nie mniej niż 6—9 godzin (9).

Limfokiny, których zróżnicowania co do tej pory poznanych właściwości nie będziemy tu omawiać, należy traktować jako substancje wzmagające fagocytozę i aktywność enzymatyczną makrofagów, zwiększające przepuszczalność naczyń (tworzenie się wysięku), powodujące migrację makrofagów i limfocytów do ogniska reakcji, transformację blastyczną nieuczulonych limfocytów i zakłócające metabolizm komórkowy.

W efekcie pobudzenia makrofagów dochodzi do wyzwolenia się enzymów lizosomalnych ze skutkami uprzednio już przedstawionymi. Można więc założyć, ponieważ w brucelozie czynnej występują fazy okresowych zaostrzeń i wyrównania, iż na poziomie omawianego tu narządu makrofagi wątrobowe deponujące antygeny drobnoustrojowe pełnią podwójną rolę: dostarczają bodźca antygenowego, z którym reagują komórki immunokompetentne, jak i usuwają bodziec pierwotny (fagocytoza) a owa „wahadłowość funkcjonalna” ma okresowość zdeterminowaną znanymi (zmiany temperatury, alkohol, przemęczenie) i nieznanymi czynnikami. Reaktywność immunologiczna na antygeny egzogenne wyraża się nie tylko poprzez zdolność swoistego oddziaływania limfocytów T i B na bodziec antygenowy, lecz także wykształca zmienny osobniczo stan równowagi pomiędzy antagonistycznymi siłami regulującymi udział immunocytów w procesie odpornościowym (77). Wykazano, iż w brucelozie limfocyty T słabiej reagują na czynniki powodujące ich transformację blastyczną co interpretowane jest jako wyraz przewlekłej stymulacji *in vivo* (57, 72), a także iż w okresie zaostrzenia przyrasta odsetek limfocytów B ze spadkiem odsetka limfocytów T, na skutek wyczerpywania się ilości limfocytów bezpośrednio reagujących ze swoistym bodźcem antygenowym (56, 57).

Zakłócenie stosunków ilościowych oraz zmiany funkcji limfocytów w zakresie supresorowego oddziaływania subpopulacji limfocytów B i T, spełniających funkcję regulacyjną poprzez swoiste jak i nieswoiste hamowanie odpowiedzi immunologicznej, jest wysoce prawdopodobne w przebiegu przewlekłej stymulacji antygenowej. Przy zaburzeniach funkcji supresorowych limfocytów T może dochodzić do stymulacji limfocytów B do produkcji autoprzeciwciał (77); w tym mechanizmie można rozumieć sugerowane istnienie autoimmunologicznego podłoża zmian narządowych w brucelozie (36, 41, 64) z czego nie można wyłączyć i wątroby, tym bardziej iż u chorych na brucelozę *Tatišvili* (79), *Musabaeu* i wsp. (54) oraz *Nazarmuchamedora* (55) donieśli o występowaniu (do 85%) przypadków przeciwciał przeciwwątrobowych. Autoprzeciwciała o braku swoistości narządowej i gatunkowej (najczęściej przeciw mięśniom gładkim) stwierdziliśmy u 88,9% naszych chorych (dane w trakcie publikacji).

O tym, że podanie swoistego antygeny wywołuje odczyn zapalny w wątrobie o typie ziarniniaków może świadczyć fakt (dane nieopublikowane), iż po wykonaniu próby śródskórnej u chorych z przewlekłą brucelozą powtarzającym się obrazem histopatologicznym w biopunktatach w 3 dobie od wykonania próby jest *granulomatosis hepatis*, mimo iż w brucelozie przewlekłej ziarniniaki we własnym materiale występowały zaledwie w nikłym odsetku.

W ocenie zmian morfologicznych widocznych w biopunktatach pod

kątem zapalnego odczynu komórkowego dominują nacieki złożone z komórek limfocytopodobnych zlokalizowane przede wszystkim w przestrzeniach bramno-żółciowych, a u części chorych także śródbeleczkowo. Rozkład tych zmian w zależności od klinicznej postaci choroby, jak i stopień ich nasilenia — są zróżnicowane.

W materiale własnym (39) nacieki o małym nasileniu, typu minimalnego zapalenia wątroby (skąpy odczyn komórkowy ograniczony do przestrzeni bramno-żółciowych) wystąpił u 5/16 chorych z brucelozą podostrą oraz 67/150 — z brucelozą przewlekłą. Obfitość nacieku nierozróżnialna od występującego w *hepatitis chronica persistens* po wirusowym zapaleniu wątroby¹ w analogicznych grupach klinicznych ukształtowała się odpowiednio: 6/16 przypadków w brucelozie podostrej i 12/150 w przewlekłej. Wreszcie — nacieki zlokalizowane w przestrzeniach wrotnych, jak i śródbeleczkowo, odpowiednio: 5/16 i w 18/150². Podstawowym zagadnieniem jest tu względna zaledwie stacjonarność zmian zapalnych. W oparciu o wyniki powtarzanych biopsji wątroby (39) można założyć zarówno okresowe nasilenie się odczynu, jak i jego cofanie, względnie utrzymywanie się na tym samym poziomie przez szereg miesięcy. Ponadto, ten sam typ zmian stwierdzono u chorych ze skąpoobjawową i bezobjawową postacią brucelozы (39). Zależność zmian zapalnych od reaktywności immunoserologicznej można sprowadzić do następujących cech (39): maksymalne miana odczynów aglutynacji i wiązania dopełniacza występujące w brucelozie podostrej są równoczesne z maksymalną ekspresją zmian w wątrobie, lecz w miarę upływu czasu, kiedy dochodzi do spadku mian lub ich negatywizacji (ujemna korelacja: czas choroby a odczyn aglutynacyjny), nie wyklucza to występowania w późnych okresach choroby równie nasilonych cech zapalnych, jak w jej początkach.

Relacje: odczynы serologiczne — zmiany wątrobowe w pierwszych miesiącach procesu nie mają więc cech bezpośredniej zależności przyczynowo-skutkowej, lecz jednoczesności. Natomiast nasilenie reakcji śródskórnej na brucelinę wykazuje korelację z wielkością i rozległością odczynu zapalnego w wątrobie, lecz nie jest to zjawisko w pełni równoległe w każdym przypadku. Obecność nacieku zlokalizowanego śródbeleczkowo w materiale własnym (39) nie spełniała warunków (brak martwicy „kęsowej”) do rozpoznania cech agresywnego zapalenia wątroby; inni autorzy znajdowali jednakże podstawy do użycia takiej nomenklatury, lecz zaledwie w pojedynczych przypadkach (7, 44).

Utrzymywanie się komórkowego odczynu zapalnego budzi pytanie o jego pochodzenie. Należy założyć, iż oddziaływują tu bodźce przyciągające komórki zapalne. Ogólnie uważa się, że odbywa się to za pośrednictwem makrofagów, które wywędrowują z pola reakcji śródzrazikowych, przechodząc do przestrzeni wrotnych, gdzie powodują akumulację limfocytów (67). Można też hipotetycznie postulować dodatkowy mechanizm. Przestrzeń *Dissego* uważana jest od czasów autora jej opisu (22) za początek układu chłonnego wątroby. Naczynia limfatyczne znajdują

¹ Autor, wychodząc z założenia, iż wyżej użyty termin jest powszechnie stosowany dla stanów zejściowych po w.z.w. typu B, zaproponował w roku 1978 (39) określenie: „*hepatitis modica in decurcu brucellosis* (umiarkowane zapalenie wątroby w p.b.)”.

² Propozycja nomenklaturowa: „*hepatitis intralobularis in decursu brucellosis*” („śródzrazikowe zapalenie wątroby w p.b.”).

się dopiero w przestrzeniach wrotnych; wykazano (81) jednakże spływanie płynu tkankowego z przestrzeni *Dissego* do przestrzeni wrotnych. Pomiędzy blaszką graniczną a obwodem przestrzeni wrotnej znajduje się wąska przestrzeń *Malla* — przedłużenie przestrzeni międzyzrądkowych (47), do której mogą przedostawać się płyny przechodzące z przestrzeni *Dissego*. Istnienie połączenia stwarza możliwość przedostawania się do przestrzeni wrotnych szeregu związków o działaniu chemotaktycznym, wydzielanych przez pobudzone makrofagi i/lub powstałych w wyniku działania mediatorów zapalenia. Natomiast obecność nacieków mononuklearnych śródzrądkowo można wytłumaczyć ich skupieniem się w miejscach, w których dochodzi do wzbudzenia reakcji nadwrażliwości typu późnego (67). Naciek zapalny może więc być pochodzenia immunologicznego, w wyniku reakcji swoistych, jak i nieswoistych (w sensie wtórnego efektu wynikającego ze wzbudzenia swoistego odczynu). Z nieopublikowanych danych wynika, iż u chorych z wątrobowym odczynem komórkowym, w stosunku do tych, u których brak było nacieku — w krwi obwodowej występował statystycznie znamienne obniżony odsetek limfocytów B (przy niezmiennionej proporcji limfocytów T), co sugeruje gromadzenie się limfocytów B w wątrobie; wymaga to dalszych badań nad określeniem rzeczywistego charakteru limfocytów naciekających mięsz wątrobowy.

Przewlekłe utrzymujące się zapalenie wątroby, nie bez wpływu okresowych zaostrzeń, jest najbardziej prawdopodobną przyczyną zmian wstecznych, których u chorych na brucelozę najbardziej ewidentnym wykładnikiem jest gromadzenie się złogów barwnikowych w hepatocytach. W seryjnie przeprowadzonych biopsjach wykazano (39), iż: pojawiają się one po upływie kilkunastu tygodni podczas ewolucji ostrej formy choroby w przewlekłą, mogą rozwijać się stopniowo z upływem lat, być objawem towarzyszącym odczynowi zapalnemu lub stanowić jedyne stwierdzalne odchylenie od morfologii prawidłowej. *Lorenz* opisał (44) dwa rodzaje tych złogów: lipofuscynowe i zawierające żelazo, (przy czym te drugie występowały dwukrotnie rzadziej). W materiale własnym (39) drobnoziarniste złogi odpowiadały cechom (w mikroskopii świetlnej i elektronowej) lipofuscyny, a ich obecność nie można było odnieść do wieku chorych. Produkty, z których pochodzi lipofuscyna mogą mieć swe źródło zarówno w związkach znajdujących się poza obszarem hepatocytą, jak i być rezultatem procesów metabolicznych związanych z degradacją jego własnych struktur. Z przestrzeni *Dissego* mogą wnikać drogą endocytozy zdenaturowane białka — produkty powstające w czasie procesu zapalnego toczącego się z udziałem makrofagów zatok wątrobowych. Do wychwyty takich metabolitów predystynowane są komórki *Browicza-Kupffera*, jednakże ich dysfunkcja funkcjonalna (sądząc z obrazów morfologicznych i scyntygraficznych) nie jest wykluczona w przebiegu brucelozy, co może stwarzać warunki zastępczego pochłaniania takich cząstek przez hepatocyty (73). W hepatocytach na poziomie ultrastrukturalnym wykazano także (39) oznaki nasilonych procesów metabolicznych dających odpowiednie ekwiwalenty morfologiczne zmian typu adaptacyjnego; końcowe produkty nie ulegające dalszej degradacji deponowane w lizosomach mogą tworzyć złogi lipofuscynowe, które są trudno — lub w ogóle nie są usuwane z komórki. W wielu przypadkach można sugerować na podstawie morfologicznej analizy wyglądu komórek wątrobowych przepełnionych złogami barwnikowymi, iż bruce-

łoża prowadzi do łagodnego zespołu wtórnego spichrzania lizosomalnego barwników, analogicznie do innych tego typu zespołów.

Wyrazem zmian wstecznych jest również proste stłuszczenie hepatocytów, towarzyszące najczęściej zmianom poprzednio opisanym, lecz pojawiające się także jako cecha izolowana (44, 39). Pomijając możliwy wpływ innych czynników warunkujących, należy podkreślić iż gospodarka lipidami w brucelozie ulega zaburzeniom, jak to wykazały prowadzone w tym kierunku także badania własne (38, 39), co może mieć wpływ na nadmierne gromadzenie się związków tłuszczowych w hepatocytach.

Obszerny temat nasilonych odczynów fibroplastycznych, które są wyraźnie zaznaczone w preparatach biopsyjnych chorych na brucelozę, pozostając w ścisłym związku z procesami martwiczymi i zapalnymi, gdyż zrównoważony w warunkach naturalnych proces powstawania i rozpadu kolagenu wątrobowego ulega zakłóceniu na skutek uszkodzenia hepatocytów ze stymulacją biosyntezy tego produktu (52), wymagałby omówienia bardziej szczegółowego. Zaznaczę więc jedynie, iż włóknienie nie osiąga rozmiarów upoważniających do użycia terminu „*fibrosis hepatis*”, jak i nadmienię, iż również w hepatocytach chorych na brucelozę wykryliśmy (10) pośrednie znamiona mogące sugerować zdolność tych komórek do syntezy włóknienia kolagenowych, podobnie jak to dyskutuje się odnośnie zapaleń wątroby o innej etiologii (30, 63); musi to być traktowane aktualnie z jak najdalej idącą rezerwą.

Dysfunkcja czynnościowa wątroby w omawianej chorobie, posiadająca dość rozległe piśmiennictwo, nie jest tematem niniejszego omówienia. W praktyce jednakże, ocena zmian wątrobowych w tej jednostce wymaga badań kompleksowych, a wśród nich ocena morfologiczna może okazać się niezastąpioną metodą diagnostyczną.

Piśmiennictwo u autora.

И. Ю щ и к

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЧЕНИ И ИХ ПАТОГЕНЕЗ В ТЕЧЕНИЕ БРУЦЕЛЛЕЗА

Резюме

Представлена история проводимых до настоящего времени экспериментальных и клинических исследований изменений печени в течение бруцеллёза а также актуальные взгляды в отношении их возникновения с учётом патогенетических аспектов развития отдельных этапов заболевания у человека.

J. J u s z c z y k

LIVER MORPHOLOGIC CHANGES AND THEIR PATHOGENESIS IN THE COURSE OF HUMAN BRUCELLOSIS

S u m m a r y

The history is presented of hitherto experimental and clinical investigations on liver changes in brucellosis. The present views concerning their occurrence are discussed, with reference to pathogenetic implications of the development of the individual phases of human disease.

Adres: 61-003 Poznań, Św. Wincentego 1, Klinika Chorób Zakaźnych AM.

Mieczysław Janowiec (red. pr. zbior.)

MIKROBIOLOGIA GRUŻLICY

Wyd. I, a.w. 18,0, egz. 3000, cena zł 50.—, 1977 r.

Prezentowany w książce materiał oparowany został w dwu częściach. Część ogólna zawiera podstawowe informacje dotyczące mykobakterii i mykobakteriofagów. W części szczegółowej omówiono najnowsze metody diagnostyczne przydatne przy wykrywaniu mykobakterii, ich identyfikacji oraz określania ich właściwości biologicznych ważnych nie tylko z teoretycznego ale i praktycznego (klinicznego) punktu widzenia. Książka przeznaczona jest głównie dla pracowników ośrodków laboratoryjnych (mikrobiologów i lekarzy) zajmujących się diagnostyką mikrobiologiczną gruźlicy.

Józef Knap, Janusz Ziemka, Janusz Żuber

NIE-A/NIE-B HEPATITIS — WSPÓŁCZESNY STAN BADAŃ

Klinika Chorób Zakaźnych IMW Centrum Kształcenia Podyplomowego
Wojskowej Akademii Medycznej w Warszawie

Kierownik: Doc. dr med. Z. Dobrzański

Przedstawiono obecny stan wiedzy w przedmiocie etiopatogenezy, epidemiologii i kliniki wirusowego zapalenia wątroby nie-A/nie-B.

Określenie w ostatnich latach dwu całkiem różnych wirusów wywołujących wirusowe zapalenie wątroby (wzw) (25, 31), potwierdziło dane epidemiologiczne o istnieniu 2 postaci tej choroby: A i B. Istniejące zaś obecnie metody immunologiczne pozwalają na precyzyjne odróżnienie wzw obu typów (25, 31, 56). Okazało się wówczas, że niektóre, nieczęste, zwłaszcza zaś potransfuzyjne, przypadki wzw nie są wywołane przez wirusa A ani B. U chorych takich wykluczono również rolę patogenną cytomegalowirusa, wirusów: *Epsteina-Barra* i *Herpes simplex*, *ECHO* i *Coxsackie*, wirusa żółtej gorączki i różyczki, oraz *Toxoplasma gondii*, które mogą także powodować zapalenie wątroby przebiegające z żółtaczką.

Wysunięto sugestię, że wspomniane przypadki są wywołane innym nieznanym dotąd wirusem/ami (19, 55), a *Prince* (39) nazwał je w r. 1974 — wirusowym zapaleniem wątroby nie-A/nie-B (non-A, non-B hepatitis). Roboczym synonimem, nie przesadzającym jednak o jednorodności etiologicznej tej postaci schorzenia jest „wzw typu C”. To ostatnie określenie wprowadził jeszcze w latach 50—60 *Nicolau* sugerując istnienie wielu różnych etiologicznie postaci wzw („C”, „D”, „E”) (wg 17). Sugestie, że istnieją więcej niż dwie postaci wzw wysuwali również inni autorzy (*Havens* — 1956, *Allen* i *Sayman* — 1962, *Mosley* — 1966) (20, 34).

Pierwsze przypadki wzw nie-A/nie-B wykryto u ludzi po przetoczeniach krwi w r. 1974 (39) i 1975 (18). Od tego czasu liczba doniesień w omawianym przedmiocie zaczęła narastać. Nie-A/nie-B hepatitis nie jest schorzeniem rzadkim. W zestawieniu *Raszkowa* (42) postać ta stanowiła 70% przypadków. Dużą wartość ma praca epidemiologiczna *Müllera* i wsp. (38). Autorzy ci w północno-wschodnim okręgu RFN zamieszkałym przez ok. 1 mln. mieszkańców spostrzegali w r. 1975 329 przypadków zachorowań na wzw. Postać stanowiła 56 przypadków, wzw B — 211, zaś nie-A/nie-B stwierdzono u 62 chorych (= 18,8%)*. Szacuje się, że wzw nie-A/nie-B może być przyczyną ok. 25% sporadycznych przypadków wzw (11).

Omawiana postać wzw staje się coraz poważniejszym problemem w

transfuzjologii. Od czasu opanowania poprzetoczeniowego wzw typu B, postać nie-A/nie-B była powodem 63—89⁰/₀ potransfuzyjnego wzw w USA (1, 3, 49). Wg danych rumuńskich (45), poprzetoczeniowe zapalenie wątroby stanowiło 171 przypadków (3,4⁰/₀) spośród dużej liczby 5.013 chorych na wzv obserwowanych w ciągu kilku lat. 123 przypadki wzv potransfuzyjnego (72⁰/₀) odniesiono do postaci nie-A/nie-B. *Hepatitis* nie-A/nie-B może być również przeniesiona z preparatami krwiopochodnymi, m. in. koncentratami czynników VIII, IX i fibrynogenu (53). Problem jest tym większej wagi dla krwiodawstwa, że czynnik zakaźny może być przewlekłe obecny we krwi (22, 48, 49) **. Obecność wirusa sugerowano we krwi przechowywanej od r. 1950 (22). Profilaktyczne podawanie gamma-globuliny jest skuteczne w zapobieganiu tej postaci wzv (28, 29, 44). Wskazano również na zapobiegawczą rolę dużych dawek Vit. C (rzędu 100 mg/kg wagi ciała) w profilaktyce poprzetoczeniowego wzv nie-A/nie-B (6).

Epidemiologię wzv nie-A/nie-B omawiają szczegółowo odnośne prace (19, 22, 49, 54, 55). Tu zauważmy jedynie możliwość zakażenia człowieka od człowieka zarówno drogą parenteralną (1, 33), jak i nieparenteralną (54). Istnieją bezobjawowi, wieloletni „nosiciele” wirusa, podobnie jak to ma miejsce w odniesieniu do zakażenia wirusem *hepatitis B* (4, 50). Wykazano również możliwość przeniesienia nie-A/nie-B *hepatitis* od ciężarnej do płodu, co różni tę postać zapalenia wątroby od wzv A (51).

Histologicznie wzv nie-A/nie-B nie różni się od wzv A i B (14, 16, 29). Również symptomatologia i przebieg kliniczny nie dostarczają podstaw do wyróżniania trzech typów wzv, chociaż wg niektórych (14, 29, 32) nie-A/nie-B *hepatitis* ma przebieg stosunkowo łagodny, przewlekający się, nierzadko bezzóltaczkowy. Wydaje się jednak, że występują i ciężkie przebiegi, jak również *hepatitis fulminans* (41). Do niedawna pozostawało kwestią otwartą, czy omawiany typ wzv może powodować przewlekłe schorzenia wątroby. Problem ten wyjaśniono w latach 1976—1977. Koretz i wsp. (30) wykonali biopsję wątroby u 15 spośród 47 chorych na wzv nie-A/nie-B, u których podwyższone wartości transaminaz utrzymywały się ponad 20 tyg. U 9 stwierdzono cechy *hepatitis agressiva* (w tym u 5 bez objawów klinicznych), u 2 — *hepatitis persistens*, u 4 — *unresolved hepatitis*. Knodell i wsp. (29) w r. 1977 przedstawili na materiale 44 chorych z potransfuzyjnym ostrym zapaleniem wątroby historię naturalną wzv nie-A/nie-B. U 10 chorych (23⁰/₀) wystąpiły przewlekłe zmiany patologiczne wątroby łącznie z aktywnym zapaleniem wątroby (8 chorych) i marskością pomartwiczą (1 przypadek) łącznie. Rolę wzv nie-A/nie-B w powstawaniu aktywnego zapalenia wątroby, często bezobjawowego, a mogącego prowadzić do marskości, dowodzą również ostatnie badania *Bermana* i wsp. (7). Opisano 4 letnią obecność czynnika zakaźnego we krwi u chorego z podwyższonymi wartościami transaminaz (49), oraz 6-letnie „nosicielstwo” (50). Przewlekłe zapalenie wątroby może w tym typie choroby doprowadzić również do zgonu chorego

* W niepublikowanych badaniach prowadzonych w latach 1979—1980 wspólnie z Zakładem Immunopatologii PZH (*Krawczyński, Ziemka, Karwowska, Knap*) — na 170 kolejno hospitalizowanych chorych z wzv, postać nie-A/nie-B stwierdziliśmy u 9 chorych (5,3⁰/₀), wzv A u 39, wzv B u 120, wzv cytomegaliczne u 2.

** Mimo braku powtarzalnego układu antygen-przeciwciała, w eliminacji krwiodawców zakażonych wirusem nie-A/nie-B pomocne wydaje się oznaczenie ALAT. Częstość zachorowań po toczeniu krwi pozostaje w prostej zależności od poziomu ALAT u dawcy (*Aach R. D. i wsp.: New Engl. J. Med.* 1981, 304, 989).

(53). Istnieją także dane przemawiające za możliwością samoistnego cofania się przewlekłego zapalenia wątroby będącego następstwem wzv nie-A/nie-B (32). Leczenie tej postaci etiologicznej przewlekłego zapalenia wątroby nie jest odpowiednio opracowane. W szczególności nie ma danych co do wartości glikokortykoidów (32) i środków immunosupresyjnych.

Czynnik etiologiczny nie-A/nie-B hepatitis nie został, jak dotąd, jednoznacznie ustalony (19, 49, 56). Stąd diagnostyka tej postaci wzv opiera się głównie na wykluczeniu innych czynników etiologicznych, a także — w pewnej mierze — na analizie epidemiologicznej (częste występowanie po transfuzjach).

Badania wirusologiczne są nieliczne. I tak, *Almeida* i wsp. (2) wykryli w surowicy chorego chirurga wirusa prostokątnego kształtu o wymiarach 22×20 nm, który określili jako czynnik GB (2, 10). *Dienstag* i wsp. (12) w wątrobie zakażonych marmosetów stwierdzili wirusa odmiennego od wirusów A i B — miałby on być kandydatem na wirusa „C”. Doniesienie to nie zostało dotychczas potwierdzone. Grupa naukowców z CDC w Atlancie, USA doniosła wstępnie w r. 1978 o wykryciu cząstek wirusopodobnych w homogenacie wątroby szympansa zakażonego doświadczalnie (21). Dla uwidocznienia cząstek uczeni ci inkubowali homogenat wątroby z surowicą rekonwalescenta po wzv nie-A/nie-B, wykazując agregację cząstek opłaszczonych przeciwciałami. Cząstki te zdolne były jednak do agregacji także i przed inokulacją. Autorzy węgierscy (26) przy użyciu mikroskopu elektronowego stwierdzili w jądrze hepatocytów cząstki wirusopodobne średnicy 30—40 nm, odmienne morfologicznie od wirusów wzv A i B. Także i ci badacze wiążą spostrzegane cząstki z wirusem typu C. Zespół japoński wykrył w r. 1978 u chorych z poprzeczeniowym wzv nie-A/nie-B, przy użyciu technik podwójnej dyfuzji w żelu agarowym i immunoelektroforezy — antygen „hepatitis C” (47). Jednak i ten antygen znajdowano u chorych z wzv typu B, jak również u chorych przed transfuzją. Także i inni badacze donoszą o znajdowaniu układów antygenowych i odpowiadających mu przeciwciał, w surowicy chorych na nie-A/nie-B hepatitis (*Prince* i wsp. — 1978, *Kabiri* i wsp. — 1979, *Tabor* i wsp. — 1979 (24, 32, 40)), a w r. 1979 *Coursaget* i wsp. (9) wykryli u 1 chorej cząstki wirusopodobne, średnicy 60 nm, z gęstym elektronooptycznie rdzeniem średnicy 40 nm, ściśle ograniczonym otoczką. Strukturalnie cząstka przypominała togawirusa. Podobne cząstki wirusopodobne spostrzegano w moczu dwu innych chorych w ostrej fazie wzv nie-A/nie-B. *Shimizu* i wsp. (46) stwierdzili w jądrach hepatocytów zakażonych szympanсів cząstki wirusopodobne od 20—27 nm. Obrazy ultrastrukturalne różniły się u zwierząt zakażonych różnymi próbkami surowicy uzyskanej od 2 chorych.

Także i w tym rodzaju wzv ujawniono krążące kompleksy immunologiczne (15). Zdaniem odkrywców mogą one maskować antygeny wirusa utrudniając jego wykrycie.

W ciągu ostatnich lat powiodły się próby przeniesienia wzv nie-A/nie-B na szympansy (4, 23, 48, 53). Badania te są ściśle skoordynowane zgodnie z wysuniętym projektem szerokiej współpracy (23). U wszystkich szympansov, którym przetaczano krew od chorych z ostrą i przewlekłą postacią choroby, po okresie średnio 8—10—13 tygodni ujawniła się choroba z wysokimi wartościami transaminaz i zmianami histologicznymi o cechach ostrego wzv (4, 48).

Cytowane doświadczenia na zwierzętach wyłoniły jednak nowe, zaskakujące zjawiska. Stwierdzono, że nie-A/nie-B *hepatitis* może mieć zarówno krótki, jak i długi okres wylegania (14, 52). Obserwacje kliniczne narkomanów ujawniały powtórne zachorowania u jednego osobnika na postać wzw bez wykrycia wirusów wzv A, lub B. W małej epidemii wzv nie-A/nie-B spostrzegano 2 szczyty zachorowań (36, 37). Trudne do wyjaśnienia pozostawało występowanie kilku podobnych rzutów wzv nie-A/nie-B u szympansov zakażonych doświadczalnie (53). Wydawało się jednak nieodparcie logiczne, że musi występować więcej niż jeden czynnik zakaźny („C”?, „D”?) wzv traktowanego dotąd zbiorczo jako nie-A/nie-B (37, 52). Tezę tę popierają coraz wyraźniej ostatnie doświadczenia na małpach (por. 52), oraz cytowane powyżej dane uzyskane w mikroskopie elektronowym (46).

Co więcej, przedmiotem nowych hipotez stał się antygen delta wykryty w r. 1976 jako jeden z markerów zakażenia wirusem *hepatitis B* (HBV). Uważa się, że może on być „ułamnym” wirusem wzv nie-A/nie-B, wymagającym jako pomocnika HBV (wirus satelitarny??). Wg innego poglądu może on przedstawiać ułamną postać HBV. Sceptycy uważają antygen delta za artefakt. Rizzetto podjął ostatnio próbę przeszczepienia antygeny delta na szympansy. Brak dotąd informacji o wynikach tego doświadczenia (57)*.

Czy wobec tego przybliżamy się do wykrycia wirusa/ów *hepatitis* nie-A/nie-B, czy stajemy na kolejnym rozdrożu?

Wciąż nie wiemy bowiem, czy nie zajdzie potrzeba „angażowania” kolejnych (i ilu jeszcze?) liter alfabetu na oznakowanie poszczególnych odrębnych etiologicznie postaci wirusowego zapalenia wątroby.

Piśmiennictwo u autorów.

Ю. Кнап, Я. Земка, Я. Жубер

ГЕПАТИТ ТИПА НЕ-А/НЕ-В — АКТУАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЗНАНИЙ

Резюме

Представлено актуальное состояние знаний в области этиопатогенеза, эпидемиологии и клиники вирусного гепатита типа не-А/не-В.

J. Knap, J. Ziemska, J. Zuber

NON A/NON B HEPATITIS — PRESENT KNOWLEDGE

Summary

Present status of the knowledge of etiopathogenesis, epidemiology, and clinic of viruse hepatitis non A/non B is presented.

Adres: Warszawa 00-007, ul. Jasna 7, m. 19.

* Już po złożeniu niniejszej pracy, Rizzetto i wsp. opublikowali w całości wyniki przeniesienia antygeny delta na szympansy (J. Infect. Dis. 1980, 141, 590). Zdają się one potwierdzać, że antygen delta jest markerem defektywnego czynnika przesyłalnego (wirusa), związanego nieznaną, pomocniczą rolą z wirusem *hepatitis B*.

Michał Kwast

ROLA KADMU W POWSTAWANIU OSTEOPATII

Zakład Badania Żywności i Przedmiotów Użytku Państwowego Zakładu Higieny
w Warszawie

Kierownik: prof. dr M. Nikonorow

Na podstawie danych z piśmiennictwa przedstawiono wpływ kadmu na powstawanie osteopatii u zwierząt laboratoryjnych i człowieka.

Wzrost zainteresowania kadmem w aspekcie jego wpływu na układ kostny datuje się od przełomu lat 40-tych i 50-tych naszego stulecia, kiedy w pn-zach. części Japonii, w basenie rzeki Jinzu, stwierdzono u niektórych mieszkańców zespół objawów ze strony nerek i układu kostnego, związany jak wtedy przypuszczano z przewlekłym zatruciem kadmem (10). Obraz kliniczny tej choroby, nazwanej chorobą *Itai-Itai* (*Itai-Itai disease*, IID), obejmujący zespół nerczycowy, glikozurię oraz samostne złamania kości przypominał zespół *Fanconiego* u dorosłych. Choroba dotyczyła głównie kobiet powyżej 40 roku życia, które w przeszłości przebyły po kilka porodów i zamieszkiwały na tym terenie od ponad 30 lat. Od tego czasu rozpoczęto intensywne badania eksperymentalne, kliniczne i epidemiologiczne w celu wyjaśnienia roli kadmu jako czynnika etiologicznego w powstawaniu tej choroby.

Ponieważ jednym z charakterystycznych objawów IID były bóle oraz złamania kości wysunięto przypuszczenie, że związane to jest z zaburzeniem metabolizmu wapnia w ustroju, co może prowadzić do powstawania patologicznych zmian układu kostnego — osteopatii.

U pacjentów z IID zmiany te były typowe dla osteomalacji. Charakteryzuje się ona nagromadzeniem osteoidu, który wcale lub bardzo słabo mineralizuje. Następstwem są trwałe zniekształcenia kości oraz złamania rzekome, którym towarzyszą bóle uniemożliwiające niekiedy poruszanie się. Osteomalacji nierzadko towarzyszy osteoporoza — ubytek elementów organicznych i nieorganicznych kości. Jest ona jednak dość szeroko rozpowszechniona wśród ludzi w podeszłym wieku w związku z czym uważana jest przez niektórych badaczy za przejaw procesu starzenia (8).

Jak wspomniano wyżej, sugestie na temat roli kadmu w powstawaniu zmian kostnych u ludzi pojawiły się po zaobserwowaniu ich u mieszkańców basenu rzeki Jinzu oraz po stwierdzeniu zanieczyszczenia gleby kadmem, spowodowanego działaniem w tym rejonie kopalni metali nieżelaznych. Pierwotna wersja mechanizmu powstawania tych zmian zakładała zwiększenie kumulacji kadmu w nerkach i spowodowane tym uszkodzenie kanalików nerkowych z powstawaniem osteomalacji. Jednak, jak podaje *Takeuchi* (2) zawartość kadmu w nerkach u pacjentów

z IID była porównywalna z jego zawartością w nerkach ludzi zdrowych.

W następnych latach stwierdzono w Japonii wiele obszarów, zanieczyszczonych kadmem, między innymi w rejonach Akita, Gumma, Ishikawa, Hyogo i Nagasaki. Podjęto więc badania dla wykazania ewentualnego szkodliwego działania kadmu również i na tych terenach i porównanie otrzymanych wyników z wynikami, uzyskiwanymi u pacjentów z IID.

Okazało się jednak, że np. w rejonie Nagasaki wśród 4048 mieszkańców terenu zanieczyszczonego kadmem stwierdzono tylko jeden przypadek osteomalacji. Ponadto wykazano, że zawartość kadmu w narządach wewnętrznych ludzi, zamieszkujących zanieczyszczony obszar w rejonie Hyogo, była podobna jak u pacjentów z IID. *Takeuchi* przypuszcza więc, że osteomalacja może być spowodowana innymi czynnikami, np. niedoborem witaminy D. Autor zwraca bowiem uwagę na fakt, że w 1906 roku na terenie rejonu Toyama, który w okresie tym nie był jeszcze zanieczyszczony kadmem, stwierdzono wiele przypadków osteomalacji i krzywicy, a wielu pacjentów uskarżało się na podobne dolegliwości ze strony układu kostnego, na jakie w późniejszym okresie uskarżali się pacjenci z IID. Ponadto w 1957 roku zaobserwowano przypadki osteomalacji w tym samym rejonie, jednak na obszarach, nie zanieczyszczonych kadmem. Badania kliniczne wykonane u tych pacjentów nie wykazały istotnych różnic w porównaniu z chorymi na IID.

Powstało więc przypuszczenie, że warunki sprzyjające pojawieniu się osteomalacji w 1906 roku powtórzyły się na tych obszarach po II wojnie światowej. Największą ilość przypadków osteomalacji stwierdzano bowiem w latach 40-tych, natomiast w latach 60-tych, gdy poprawiły się warunki żywieniowe i mieszkalne ludności, choroba ta zniknęła. Potwierdza to hipotezę sugerującą niedobór witaminy D jako prawdopodobną przyczynę IID. Ponadto zauważono, że objawy IID pojawiały się wcześniej niż uszkodzenie kanalików bliższych nerek, co czyni wątpliwym ich udział w powstawaniu tych objawów. Jest bardziej prawdopodobne, że uszkodzenie kanalików nerkowych jest raczej następstwem a nie przyczyną osteomalacji przy IID.

Nakagawa (2) wykonał badania kliniczne chorych na IID w latach 1955—1964 oraz w roku 1976. Stwierdził on, że o ile w latach wcześniejszych zdecydowanie przeważały objawy typu osteomalacyjnego, o tyle w latach późniejszych osteomalacja ustępowała, natomiast wyraźniejsze stawały się objawy, świadczące o powstawaniu osteoporozy. Wyniki te mogą wskazywać na współistnienie osteomalacji i osteoporozy, z których pierwsza ulega złagodzeniu pod wpływem leczenia witaminą D, a w miarę starzenia się pacjentów objawy osteoporozy, odpornej na leczenie, zacinają dominować.

Odmiennego zdania na temat przyczyn IID są *Saito* i *Shitomi* (2). Przebadali oni 6 pacjentów z objawami osteomalacji, spowodowanej zespołem *Fanconiego* z kwasicą nerkową proksymalną lub kwasicą nerkową dystalną a otrzymane wyniki porównali z wynikami, uzyskanymi u 10 pacjentów z IID. Autorzy stwierdzają, że pacjenci z IID wykazują wyraźny zespół *Fanconiego* z kwasicą proksymalną a osteomalację u tych chorych uznali za osteomalację pochodzenia kanalikowego. Podobne objawy stwierdzili oni u mieszkańców terenów zanieczyszczonych kadmem w rejonie Akita (9).

Miyasaki (2) analizuje 5 przypadków osteopatii powstałych na terenie zanieczyszczonym kadmem przez kopalnię metali nieżelaznych Ikuno w rejonie Hyogo. U chorych tych, narażonych na działanie kadmu przez okres od 60 do 80 lat autor stwierdził wyraźne objawy osteoporozy oraz uszkodzenie kanalików nerkowych, nie zanotował natomiast żadnych objawów osteomalacji. Poziom kadmu w nerkach (w odróżnieniu od innych badanych narządów i tkanek) był porównywalny z zawartością kadmu w nerkach ludzi z populacji generalnej. Brak objawów osteomalacji u badanych pacjentów a także brak tych objawów jak również uszkodzenia kanalików nerkowych u robotników, zatrudnionych w kopalni Ikuno nasunął autorowi przypuszczenie o braku wpływu kadmu na powstawanie osteomalacji u chorych z IID. Mogła być ona spowodowana przez niedobory żywieniowe, przede wszystkim niedobór witaminy D.

Takebayashi (2) przedstawił pierwszy przypadek chorej, zamieszkałej w rejonie Nagasaki, która przez długie lata była narażona na działania kadmu i u której powstały objawy osteomalacji. Autor uważa, że opisany przez niego przypadek (choć jedyny, jak do tej pory, na tym terenie) może świadczyć o roli kadmu w powstawaniu zmian kostnych o charakterze osteomalacji. Jednak sam stwierdza również, że podwyższony poziom innych metali ciężkich w narządach wewnętrznych chorej (przede wszystkim łożu) wskazuje na możliwość istnienia innych czynników, powodujących uszkodzenie nerek i w konsekwencji zaburzenie metabolizmu witaminy D i powstanie osteomalacji.

Również dane dotyczące wpływu kadmu na układ kostny robotników narażonych zawodowo na jego działanie są kontrowersyjne. Wprawdzie w niektórych krajach, jak np. we Francji, Anglii a także Polsce i ZSRR stwierdzono radiologicznie lub histologicznie zmiany kostne u robotników, zatrudnionych w warunkach zwiększonego narażenia na działanie kadmu, to jednak w takich wysoko uprzemysłowionych krajach, jak USA, Szwecja czy Japonia podobnych przypadków nie stwierdzono, nawet przy wysokim zanieczyszczeniu środowiska pracy (2).

Wyniki przedstawione przez *Kazantzisa* (2, 7) i *Adamsa* (1, 2) nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. W większości opisywanych przypadków poważną rolę mogą odgrywać inne czynniki, takie jak sposób żywienia, przebyte operacje chirurgiczne czy też czynniki indywidualne.

Toksykologia eksperymentalna dostarczyła w ostatnich czasach dużo danych na temat roli kadmu w powstawaniu zaburzeń ze strony układu kostnego, dane te jednak, podobnie jak wyniki badań epidemiologicznych, są rozbieżne.

Itokawa i *Tanaka* (4) w 1973 roku badali wpływ karmienia szczurów przez 30 dni paszami, zawierającymi 20 lub 50% kazeiny, 0,5 lub 0,001% wapnia i 0 lub 200 mg Cd/kg, na układ kostny. Stwierdzili oni deformację kręgosłupa u zwierząt, otrzymujących paszę z dodatkiem kadmu o obniżonym poziomie białka i wapnia. Autorzy wysunęli przypuszczenie, że pod wpływem podania kadmu w warunkach niedoboru białka i wapnia następuje zwiększenie uwalniania wapnia z kości, nagromadzenie go między innymi w mięśniach, co uwzględniając znaną rolę wapnia w powstawaniu skurczu mięśniowego powoduje wyginanie się rozmiękczonych kości.

W rok później *Itokawa* i wsp. (5) wykonali bardziej szczegółowe

badania wpływu kadmu na układ kostny z uwzględnieniem badań histologicznych. Szczury karmiono przez 3 miesiące paszą o normalnym lub obniżonym poziomie wapnia, którym w wodzie do picia podawano kadm w ilości 0 lub 50 mg/l. W doświadczeniu tym uzyskano słabo wyrażone zmiany osteomalacyjne szczególnie u szczurów, spożywających paszę o obniżonym poziomie wapnia. Świadczy o tym pojawienie się nieuwapnionnej tkanki kostnej w beleczkach kostnych u zwierząt, spożywających tę paszę. Ponadto stwierdzono między innymi uszkodzenie kanalików nerwowych oraz kłębuszków a także szereg zmian w surowicy krwi.

Natomiast *Yoshiki* i wsp. (12) w swoich doświadczeniach, wykonanych na szczurach, otrzymujących przez 12 tygodni pasze zawierające od 0 do 300 mg Cd/kg stwierdzili jedynie objawy osteoporozy które poprzedzały pojawienie się zmian w nerkach. Już po 3 tygodniach doświadczenia stwierdzono uzależnione od dawki kadmu zmniejszenie się gęstości kości na zdjęciach rentgenowskich oraz zanik beleczek przynasadowych. Nie wykazano natomiast żadnych objawów osteomalacji. Dopiero po 7 tygodniach pojawiły się pierwsze objawy ze strony nerek — nieznaczne uszkodzenie komórek nabłonkowych kanalików bliższych. Jednak nawet po 12 tygodniach większa część tych komórek nie była uszkodzona. Otrzymane wyniki sugerują, że w początkowym okresie narażenia na działanie kadmu jego część jest związana z metalotioneiną w korze nerek, a część działa bezpośrednio na kości, w których w wyniku nieznanych mechanizmów powoduje powstawanie osteoporozy. Autorzy uważają jednak, że długotrwałe działanie kadmu mogłoby doprowadzić do powstania osteomalacji, sygnalizowanej przez innych badaczy.

Odmienne wyniki przedstawia *Kajikawa* (2). Karmienie szczurów przez 91 tygodni paszą, zawierającą 200 mg Cd/kg spowodowało pojawienie się wielu zmian w nerkach, takich jak degeneracja i martwica komórek kanalików bliższych, powiększenie jąder w tych komórkach oraz proteinurię. Nie stwierdzono przy tym żadnych zmian w kościach — ani osteomalacji, ani osteoporozy. Według autora potwierdza to hipotezę, że osteomalacja przy IID nie jest spowodowana działaniem kadmu. Ponadto potwierdzony został fakt braku korelacji między uszkodzeniem nerek i kości.

Itokawa i wsp. (6), którzy w cytowanych wcześniej badaniach uzyskali zmiany osteomalacyjne u szczurów, otrzymujących kadm w wodzie do picia w ilości 50 mg/l, wykonali w 1978 roku doświadczenia na szczurach, którym podawali przez 60 dni kadm w paszy w ilości 100 mg/kg na tle normalnego lub obniżonego do 0,001% poziomu wapnia. Stwierdzono tu wprawdzie uszkodzenie komórek kanalików proksymalnych w nerkach oraz wykazano możliwość zwiększonego wydalania wapnia z organizmu pod wpływem kadmu, nie udało się jednak otrzymać wyraźnych zmian w kościach, z wyjątkiem niewielkiego zmniejszenia grubości kory kości oraz pojawienia się większej liczby osteoklastów.

Po raz pierwszy nie ulegające wątpliwości zmiany osteomalacyjne w przypadku długotrwałego karmienia zwierząt paszą zawierającą kadm, otrzymali *Takashima* i wsp. (11) w 1980 roku. Podawali oni szczurom przez 19 miesięcy paszę, zawierającą m. in. 25% białka, optymalną ilość wapnia i witaminy D oraz 10, 50 i 100 mg Cd/kg. U szczurów z grup eksperymentalnych stwierdzono skorelowane z dawką pojawianie się w kościach obszarów świadczących o obecności nieuwapnionego

osteoidu. Ponadto wykazano obniżenie poziomu wapnia w kościach u szczurów z grup otrzymujących najwyższą dawkę kadmu oraz uszkodzenie kanalików i kłębków nerkowych. Chociaż otrzymane wyniki wydają się wskazywać wyraźnie na możliwość powstania osteomalacji u szczurów w warunkach doświadczalnych, nie zostało stwierdzone, czy zmiany te są spowodowane bezpośrednim działaniem kadmu na kość, czy też są wynikiem uszkodzenia kanalików bądź kłębków nerkowych.

Ciekawe doświadczenia wykonał *Nogawa* (2). Karmił on szczury przez 500 dni między innymi paszą, zawierającą optymalną ilość witaminy D wraz z dodatkiem kadmu w ilości 100 mg/kg, a także paszą nie zawierającą kadmu ale jednocześnie niedoborową pod względem zawartości witaminy D. Zmiany powstałe w kościach u zwierząt z obu tych grup były prawie jednakowe i wskazywały na powstanie osteomalacji. Autor wyciągnął wniosek, że niedobór witaminy D w pożywieniu działa na układ kostny podobnie, jak kadm w przypadku paszy optymalnej. Sugeruje to, że działanie kadmu polega być może na blokowaniu procesów metabolizmu witaminy D w nerkach, co potwierdza dane *Feldmana* i *Cousinsa* (3), którzy wykazali hamujące działanie kadmu na przemianę 25-hydroksycholekalcyferolu w 1,25-dwuhydroksycholekalcyferol.

W licznych badaniach na myszach, królikach i małpach, otrzymujących przez wiele miesięcy kadm w paszy w ilości do 300 mg/kg, *Nomiyama* i wsp. (2) nie uzyskali ani w jednym przypadku zmian osteomalacyjnych.

Na podstawie przedstawionych danych można stwierdzić, że rola kadmu w powstawaniu zmian kostnych jest w dalszym ciągu niejasna. Na przelomie lat 40-tych i 50-tych udział w nich kadmu był wysoce prawdopodobny, nie udawało się jednak uzyskać przekonujących dowodów, świadczących o powstawaniu osteomalacji u zwierząt. Natomiast w latach późniejszych uzyskano takie dowody, w coraz większym stopniu kwestionowano jednak udział kadmu w powstawaniu osteopatii u ludzi, w szczególności u pacjentów z IID. Wydaje się więc, że problem roli kadmu w powstawaniu osteopatii jest w dalszym ciągu otwarty.

М. Кваст

РОЛЬ КАДМИЯ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ОСТЕОПАТИИ

Резюме

Исходя из литературных данных представлены результаты экспериментальных и клинических исследований, посвящённых действию кадмия на костную систему. Обсуждается связь между возникновением остеомалации и потреблением кадмия с учётом других факторов, в частности дефицита витамина D.

M. Kwast

THE ROLE OF CADMIUM IN THE DEVELOPMENT OF OSTEOPATHY

Summary

The literature data are reviewed concerning experimental and epidemiological studies on the effect of cadmium on the bone system. The relation of the development of osteomalacia and cadmium consumption is discussed, considering also other factors and in particular vitamin D deficiency.

PIŚMIENICTWO

1. Adams R. G. i in.: Quart. J. Med. 1969, 38, 425. — 2. Cadmiuminduced osteopathy, Proceedings of the Conference on Cadmium Induced Osteopathy, Hakone, Japan, 1979. — 3. Feldman D., Cousins P. J.: Nutr. Rep. Int. 1973, 8, 251. — 4. Itokawa Y. i in.: Arch. Environ. Hlth., 1973, 26, 241. — 5. Itokawa Y. i in.: Arch. Environ. Hlth, 1974, 28, 149. — 6. Itokawa Y. i in.: Environ. Res., 1978, 13, 206. — 7. Kazantzis G.: Environ. Hlth Perspect., 1979, 28, 155. — 8. Kocian J.: Metabolismus kalcia a kost, Avicennum, Zdravotnicke Nakladatelstvi, Praha, 1978. — 9. Saito H. i in.: Jap. J. Med., 1977, 16, 2. — 10. Shigematsu I.: Water pollution and its Health effect in Japan, Proceedings of the 11th International Congress of Life Assurance Medicine, Mexico City, 1973.

11. Takashima M. i in.: Toxicol. Appl. Pharmacol. 1980, 54, 223. — 12. Yoshiki I. i in.: Arch. Environ. Hlth, 1975, 30, 559.

Adres: 02-397 Warszawa, ul. Urbanistów 4 m. 101

Stefan Kryński, Eugeniusz Becla, Zofia Pytasz, Jan Malanowski

MASOWE WYSTĄPIENIE NOSICIELSTWA GRONKOWCÓW ZŁOCISTYCH TYPU 187 POCHODZENIA PSIEGO W ODDZIALE NOWORODKÓW

Zakład Mikrobiologii Instytutu Patologii Akademii Medycznej w Gdańsku
Kierownik: prof. dr S. Kryński
Szpital Zespołu Opieki Zdrowotnej w Sztumie
Dyrektor: lek. J. Malanowski

W oddziale noworodków wystąpiło masowe nosicielstwo gronkowca złocistego typu 187 o cechach biotypu psiego. Źródłem była pielęgniarka hodująca psy. Z chwilą jej odejścia z oddziału szczep psi znikł z tego terenu.

Fag 187 (725A) został wyizolowany przez Wahla i Fouace w 1953 roku (7). Wprowadzony do międzynarodowego zestawu podstawowego pozostawał w nim do 1974 roku. Od tego czasu jest traktowany jako fag dodatkowy. Krajowy ośrodek w Polsce nadal stosuje go rutynowo.

Gronkowce typu 187 nie tylko nie są rozpuszczane przez fagi gronkowców ludzkich i bydłych, ale nawet nie dochodzi tu do ich adsorpcji, natomiast wykazują krzyżową wrażliwość na fagi ze szczepami biotypu psiego (4, 6). Gronkowce typu 187 mogą wywoływać zakażenia zarówno u ludzi (1, 2, 3), jak i u psów (5,6), przy czym w zależności od pochodzenia wykazują różnice, a mianowicie wyhodowane od psów nie rozkładają mannitolu, nie wytwarzają fibrylizyny i hemolizyny alfa oraz nie koagulują plazmy ludzkiej, natomiast wytwarzają hemolizynę beta i koagulują plazmę psią, która z kolei nie jest koagulowana przez szczepy pochodzące od ludzi. Cechy wykazywane przez gronkowce typu 187 pozwalają uznać je jako podjednostkę taksonomiczną pośrednią między biotypem A i E (4).

MATERIAŁ I METODYKA

Zakład Mikrobiologii prowadzi od 1978 roku systematyczne badania bakteriologiczne w oddziale noworodków szpitala w Sztumie. Są one wykonywane w pierwszym tygodniu każdego miesiąca. Wymazy z nosa, gardła i odbytu są posiewane na zwykłe podłoże agarowe, na agar z 5% krwi baraniej i podłoże McConkeya. Po 24 i 48 godzinnej inkubacji izoluje się szczepy m. in. gronkowce złociste, którym oznacza się wrażliwość na penicylinę, syntarpen, ampicylinę, pyopen, sefril, streptomycynę, gentamycynę, chloromycetynę, oksytetracynę, erytromycynę, linkomycynę, rimfocynę i biseptol. Zestaw do typowania obejmuje na-

stępujące fagi: 29, 52, 52A, 79, 80, 81, 3A, 3C, 55, 71, 6, 42E, 47, 53, 54, 75, 77, 83A, 84, 85, 88, 89, 94, 95, 96 i 187. Gronkowcom typu 187 oznaczyliśmy zdolność rozkładania mannitolu, wytwarzania fibrynolizyny, hemolizyny alfa i beta oraz koagulowania plazmy ludzkiej i psiej.

WYNIKI BADAŃ

Na tabeli I przedstawiono typy gronkowców złocistych występujące w badanym przez nas oddziale noworodków w okresie od listopada 1978 do maja 1979. Wyizolowany przez nas szczep typu 187 koagulował plazmę króliczą i psią, a nie koagulował ludzkiej, nie wytwarzał fibrynolizyny i hemolizyny alfa, natomiast produkował hemolizynę beta. Nie rozkładał mannitolu. Wszystko to upoważnia do uznania go za biotyp psi. Był oporny na penicylinę, ampicylinę i pyopen. Celem ustalenia źródła pochodzenia szczepu przeprowadzono badania personelu i stwierdzono jego obecność u jednej z pielęgniarek. Według posiadanych informacji osoba ta hodowała psy. Niestety nie wyraziła zgody na przeprowadzenie badań przez lekarza weterynarii. Od marca 1979 nie pracuje w oddziale. Należy zwrócić uwagę na fakt, że z chwilą jej odejścia znikł z oddziału psi typ 187. Szczep izolowany w maju różnił się od poprzedniego antybiogramem (oporny na oksytetracynę), a przede wszystkim cechami fizjologicznymi odpowiadającymi biotypowi ludzkiemu. Comiesięczne badania prowadzone przez nas do marca 1981 nie wykazały ponownego pojawienia się omawianego przez nas gronkowca.

Tabela I. Typy gronkowców złocistych izolowane od noworodków

Rok	Miesiąc	Liczba badanych	Liczba nosicieli	Liczba nosicieli poszczególnych typów									Różne
				52/52A/79/80/89/95	52/52A/80/95	52/89	3A/94	71/96	96	94/96	89	187	
1978	11	20	18	13	—	13	9	—	1	—	—	—	1
	12	14	11	—	1	—	—	—	9	—	2	1	—
1979	01	18	16	—	—	—	—	—	6	—	—	15	3
	02	16	15	—	1	—	—	—	1	—	—	15	4
	03	19	17	—	1	—	1	—	2	—	—	15	—
	04	14	8	—	3	—	—	4	1	3	7	—	—
	05	19	15	—	4	—	—	—	2	—	9	2	—

OMÓWIENIE

Gronkowce złociste typu 187 występują u ludzi sporadycznie. Wśród 3281 szczepów badanych w krajowym ośrodku w latach 1976—1979 zaledwie 1,6% należało do typu 187. Spośród 15 oddziałów noworodków województwa gdańskiego i elbląskiego badanych systematycznie w roku 1978 gronkowce typu 187 wyhodowano zaledwie w 5, przy czym odsetek ich wahał się w granicach od 0,15 do 1,5. W październiku 1979 roku mieliśmy do czynienia z liczniejszym (12 nosiciele wśród 40 badanych) wystąpieniem gronkowców typu 187 w jednym z oddziałów noworodkowych w województwie gdańskim. Szczep ten jednak miał wszystkie cechy biotypu ludzkiego.

Niezwykłość sytuacji zaistniałej w badanym przez nas szpitalu polegała nie tylko na masowości i utrzymywaniu się nosicielstwa gronkowców typu 187, co jest zjawiskiem raczej nie spotykanym, ale przede wszystkim na tym, że był to biotyp psi. Fakt ten wskazuje na możliwość kolonizacji człowieka, a nawet stworzenia ogniska w środowisku ludzkim przez gronkowce pochodzące od psów. Na ogół nie bierze się ich pod uwagę jako potencjalnego źródła zakażeń gronkowcowych dla człowieka. Należałoby również podkreślić, że ujemny odczyn z mannitolem na podłożu Chapmana, słabe na ogół wytwarzanie złocistego barwnika i brak zdolności koagulowania plazmy ludzkiej stosowanej wbrew zaleceniom przez wiele pracowni bakteriologicznych może doprowadzić do traktowania szczepów psich jako ziarniaków koagulazo-ujemnych.

WNIOSKI

1. Gronkowce złociste pochodzenia psiego mogą osiedlać się u ludzi.
2. Stosowanie rutynowe faga 187 w typowaniu gronkowców złocistych, mimo niewielkiego odsetka wyników dodatnich jest celowe ze względu na jego odrębność.
3. W razie wyizolowania gronkowców złocistych typu 187 należy wykonać badania dodatkowe celem stwierdzenia, czy mamy do czynienia ze szczepem przynależnym do biotypu ludzkiego, czy też do biotypu psiego.

С. Крыньски, Е. Беця, З. Пыташ, И. Маляновски

МАССОВОЕ ПОЯВЛЕНИЕ НОСИТЕЛЬСТВА ЗОЛОТИСТОГО СТАФИЛОКОККА
ТИПА 187 СОБАЧЬЕГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ НА ОТДЕЛЕНИИ
НОВОРОЖДЕННЫХ

Резюме

В январе 1979 года на отделении новорождённых появился и начал преобладать золотистый стафилококк типа 187. Он не разлагал маннитола, не продуцировал фибринолизина, гемолизина альфа и не свёртывал человеческой плазмы крови, в то время как коагулировал собачью плазму крови и продуцировал гемолизин бета. Это позволяет зачислить его к собачьему биотипу. Эпидемиологический анализ показал, что источником стафилококка была медсестра имеющая собак. С момента её ухода из отделения штамм исчез.

S. Kryński, E. Becla, Z. Pytasz, J. Małanowski

MASS CARRIER STATE OF STAPHYLOCOCCUS AUREUS TYPE 187
(ORIGINATING FROM DOG) IN A NEWBORN WARD

Summary

S. aureus type 187 appeared and became absolutely predominant in a newborn ward in January 1979. It did not decompose mannitol and did not produce fibrinolysin and alpha hemolysin, while it coagulated dog plasma and did produce beta hemolysin. On these grounds it can be classified as belonging to dog biotype. As shown by epidemiological inquiry, the source was a dog-breeding nurse. As she stopped working, the strain disappeared from the ward.

PIŚMIENNICTWO

1. Asheshov E. A., Jevons J.: *J. Gen. Microbiol.* 1963, 31, 97. — 2. Kryński S., Becla E., Bugalski R., Podhajska A., Samet A.: *Path. Microbiol.* 1966, 29, 854. — 3. Kryski S., Galiński J., Szymańska-Malottke R., Samet A.: *Arch. Franc. Ped.* 1966, 23, 1191. — 4. Kryński S., Galiński J., Becla E.: *Staphylococci and Staphylococcal Diseases* Ed. J. Jeljaszewicz, Gustav Fischer Verlag, Stuttgart-New York, 1976, 57. — 5. Live I.: *Am. J. Vet. Res.* 1972, 33, 385. — 6. Pillet J., Fouace J.: *Ann. Microbiol. (Inst. Pasteur)*, 1973, 124B, 35. — 7. Wahl R., Fouace J.: *Ann. Inst. Pasteur (Paris)*, 1954, 86, 161.

Adres: 80-277 Gdańsk, ul. Hibnera 38

Zofia Nenycz-Grabiec, Fryderyk Fabian

PRZYPADEK PIERWOTNIE PRZEWLEKŁEJ BRUCELOZY Z OBJAWAMI STWARDNIENIA ROZSIANEGO

Z Kliniki Chorób Zakaźnych Instytutu Chorób Wewnętrznych PAM w Szczecinie
Kierownik Kliniki: prof. dr J. Januszkiewicz

Opisano przypadek pierwotnie przewlekłej brucelozy z rozszianymi zmianami w układzie nerwowym. Rozważono możliwość brucelozowej etiologii opisanego zespołu stwardnienia rozsianego.

Kazuistyka przewlekłej brucelozy ze zmianami w układzie nerwowym rzadko bywa przedmiotem doniesień w piśmiennictwie. Na ogół obraz kliniczny układa się w określony zespół objawów, wśród których pierwsze miejsce zajmują objawy zespołu rzekomo-nerwicowego, uszkodzenie nerwu słuchowego lub/i objawy korzeniowo-bólowe zależne od zmian zwyrodnieniowych w obrębie kręgosłupa (2, 3, 4, 5). Z drugiej strony charakter procesu patologicznego, u podstaw którego leży toksyczno-alergiczne uszkodzenie włóściwek z następowymi zmianami zwyrodnieniowymi w narządach, stwarza możliwość różnorodnej lokalizacji zmian. Rozsiane objawy uszkodzenia układu nerwowego w przewlekłej brucelozie stwierdza się często, ale ich nasilenie nie jest znaczne (3, 5). Niedowłady i porażenia należą do rzadkości.

OPIS PRZYPADKU

Chora S. R., lat 36, zatrudniona przy myciu urządzeń do dojenia bydła, przyjęta do Kliniki Chorób Zakaźnych PAM w kwietniu 1976 r. w celu przebadania w kierunku brucelozy. Nie zgłaszała żadnych dolegliwości. Badaniem przedmiotowym odchyień od stanu prawidłowego nie stwierdzono. Badanie radiologiczne kręgosłupa lędźwiowo-krzyżowego zmian nie wykazało. Odczyn aglutynacyjny Wrighta 1/25, OWD 1/20, próby śródskórnej nie wykonano.

Chora zgłosiła się ponownie w marcu 1977 r. ze skargami na bóle stawów barkowych i skokowych, drętwienie lewej kończyny górnej, bóle głowy, stany podgorączkowe, osłabienie. Badaniem przedmiotowym obejmującym również specjalistyczne badanie neurologiczne odchyień od stanu prawidłowego nie stwierdzono. Badania pracowniane: OB 19/32, 23/45, liczba krwinek białych 3200, 4000 w mm³, podzielonych 26⁰%, limfocytów 56⁰%, monocytów 14⁰%, kwasochłonnych 4⁰%. Poziom białka we krwi 8,49⁰%, albumin 49,2⁰%, globulin gamma 31,7⁰%. Odczyn aglutynacyjny Wrighta 1/100, OWD 1/2800. Badanie radiologiczne kręgosłupa

łędźwiowo-krzyżowego, stawów krzyżowo-biodrowych oraz stawów barkowych zmian nie wykazało. Badania audiometrycznego wtedy nie wykonano. Rozpoznano przewlekłą brucelozę i po 20 dniach leczenia antybiotykami chorą wypisano w stanie poprawy.

Zgłosiła się po raz trzeci w czerwcu 1979 r. ze skargami na bóle w okolicy łędźwiowo-krzyżowej, drętwienie kończyn górnych i dolnych, bóle głowy, zwiększoną potliwość, stany podgorączkowe, osłabienie. Od około pół roku wystąpiły zaburzenia mikcji polegające na częstym parciu na mocz z koniecznością natychmiastowego oddania moczu. W tym samym czasie zauważyła również, że po zmęczeniu niezbyt sprawnie chodzi. Badaniem przedmiotowym z odchylen od stanu prawidłowego stwierdzono miernie powiększoną, niebolesną wątrobę. Badanie neurologiczne wykazało objaw spastyczności ze strony kończyn dolnych pod postacią wzmożonego napięcia mięśniowego, wygórowanych odruchów głębokich i objawy Babińskiego, ze znaczniejszym nasileniem tych objawów po stronie prawej. Wykonano nakłucie łędźwiowe i próbę Queckenstedta, która wypadła prawidłowo. Płyn mózgowo-rdzeniowy był wodny, przejrzysty. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego: cytoza 3 limfocyty, poziom białka 52 mg⁰%. Odczyny brucelozowe w surowicy: odczyn Wrighta 1/50, 1/20, OWD 1/640, 1/160. Próba Burnetta dodatnia (+ +). Na zdjęciu radiologicznym kręgosłupa łędźwiowego stwierdzono zmiany zwyrodnieniowe w postaci brzeźnej, krawędziowej osteofityzy w obrębie trzonów kręgów Th₁₂-L₁ oraz cechy kręgu przejściowego pogranicza łędźwiowo-krzyżowego z następowymi odczynami zwyrodnieniowymi w stawach międzykręgowych L₅-S₁. Zapis EEG, badanie okulistyczne, badanie audiometryczne bez zmian. W leczeniu stosowano oksytetracynę, ibuprofen, witaminy oraz brucelinę leczniczą. Odczyny ogólne po brucelinie były miernie wyrażone, manifestowały się niezbyt nasilonymi bólami mięśniowo-stawowymi oraz wzrostem ciepłoty ciała do 37,4°C. Po 6-ciu tygodniach chorą wypisano w stanie subiektywnej poprawy, która utrzymywała się około 3 miesiące.

Przyjęta ponownie do Kliniki w listopadzie 1979 r. ze skargami na bóle w okolicy łędźwiowo-krzyżowej, drętwienie kończyn górnych, bóle podudzi, trudności przy chodzeniu oraz zwiększone napięcie mięśni podudzi. Badaniem przedmiotowym narządów wewnętrznych poza stwierdzanym poprzednio miernym powiększeniem wątroby odchylen od stanu prawidłowego nie znaleziono. Badanie neurologiczne wykazało osłabienie odruchów głębokich w zakresie kończyn górnych, wiotkie napięcie mięśni kończyn górnych i lekkie drżenie zamiarowe przy próbie „palec-nos” po stronie lewej, brak odruchów brzusznych oraz niedowład kurczowy kończyn dolnych z obustronnym objawem Babińskiego. Badanie okulistyczne zmian nie wykazało. W obrazie radiologicznym kręgosłupa szyjny, stawy barkowe, łokciowe, kolanowe oraz stawy stóp bez zmian. Badanie audiometryczne wykazało ubytek słuchu w granicach 20—30 dB. Odczyn Wrighta 1/25, OWD 1/40.

W oparciu o opisane objawy neurologiczne i ich dynamikę nasuwało się podejrzenie stwardnienia rozsianego u chorej z przewlekłą brucelozą. Rozważając tę możliwość wykonano badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność przeciwciał przeciwodrowych, jednakże w odczynie zahamowania hemaglutynacji z antygenem odrowym przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym nie stwierdzono (w surowicy stwierdzono przeciwciała w mianie 1/16). Wobec utrzymywania się objawów

niedowładu spastycznego kończyn dolnych z utrudnieniem chodzenia oraz opisanych powyżej objawów neurologicznych podjęto próbę leczenia enkortonem w dawce 40 mg dziennie przez 12 dni, a następnie stopniowo zmniejszając dawki (ogólna dawka enkortonu 890 mg). Ponadto stosowano witaminę B₁₂, methiovit, oksytetracynę, metindol, ibuprofen, relanium. Dolegliwości bólowe ustąpiły, subiektywnej poprawie uległa również sprawność chodzenia, utrzymywały się jednak pozostałe objawy neurologiczne. Chora pozostaje nadal pod opieką poradni.

DYSKUSJA

W opisanym przypadku nie było w wywiadzie danych świadczących o przebyciu ostrego okresu choroby, nie obserwowano również zaostrzeń pod postacią rzutów gorączki z równoczesnym nasileniem objawów narządowych. Choroba po początkowym okresie utajenia przybrała charakter procesu przewlekłego, postępującego. Zmiany radiologiczne w obrębie kręgosłupa stwierdzono dopiero po trzech latach od wykrycia dodatnich odczynów brucelozowych, zaś uszkodzenie nerwu słuchowego w czwartym roku.

Zarówno pierwotnie przewlekły charakter choroby, jak i czas wystąpienia uchwytnych radiologicznie zmian w obrębie kręgosłupa, a także ich zwyrodnieniowy charakter oraz uszkodzenie nerwu VIII są zjawiskami dość typowymi dla brucelozy wywołanej zakażeniem pałeczką *Brucella abortus bovis*, natomiast tak znaczne nasilenie objawów neurologicznych jest niezwykle zarówno dla tej postaci choroby jak i dla tej odmiany zarazka. Dawniejsze opisy kliniczne obejmują wprawdzie przypadki brucelozy z objawami stwardnienia rozsianego, jamistości rdzenia, *myelosis funicularis* i innych zespołów neurologicznych, ale pochodzą z terenów, na których przeważa *Brucella melitensis* (cyt. wg 1). Z drugiej strony w ostatnich latach zwraca się uwagę na patomorfozę brucelozy w kierunku łagodniejszego przebiegu (3). Bekłemyzew wspomina o dwóch przypadkach przewlekłej brucelozy z objawami stwardnienia rozsianego, uważa jednak, że było to współistnienie dwóch różnych chorób (1). Taką możliwość rozważaliśmy również w naszym przypadku. Zastanawiająca jest jednak zbieżność czasowa — wystąpienie i narastanie objawów neurologicznych łącznie z innymi objawami przewlekłej brucelozy. W płynie mózgowo-rdzeniowym nie stwierdziliśmy przeciwciał przeciwodrodnym mimo ich obecności (w niskim mianie) w surowicy krwi. Jakkolwiek nie jest to dowód pewny, to w znacznym stopniu przemawia za wyłączeniem współistnienia stwardnienia rozsianego i za przyjęciem brucelozowej etiologii opisanego zespołu neurologicznego.

Przypadek przedstawiamy ze względu na rzadkość występowania w przewlekłej brucelozie rozsianych zmian w układzie nerwowym o tak znacznym nasileniu.

З. Ненич-Грабец, Ф. Фабьян

СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНО ХРОНИЧЕСКОГО БРУЦЕЛЛЕЗА С СИМПТОМАМИ МНОЖЕСТВЕННОГО СКЛЕРОЗА

Резюме

Описан случай 36-летней женщины, работающей при мытье оборудования для удоя коров, у которой через год после установления положительной реак-

ции в направлении бруцеллёза имело место развитие хронического бруцеллёза, а через три года появился комплекс симптомов, указывающий на множественный склероз. Среди неврологических симптомов преобладал спастический парез нижних конечностей с затруднением походки. Анализ описываемого случая позволяет принять бруцеллёзную этиологию представленного неврологического синдрома.

Z. Nenyoz-Grabiec, F. Fabian

A CASE OF PRIMARILY CHRONIC BRUCELLOSIS WITH SYMPTOMS OF MULTIPLE SCLEROSIS

Summary

A 36-year old woman, employed at washing facilities for milking cows, one year after finding positive brucellosis tests developed chronic brucellosis and three years later a neurological syndrome suggesting multiple sclerosis. Among the neurological symptoms spastic paresis of the legs was predominant, with difficult walking. An analysis of the case suggests brucellosis etiology of the neurological syndrome observed.

PISMIENNICTWO

1. Bektemyszew N. D.: *Chroniczeskij i latentnyj brucelloz*. Izdatielstwo „Nauka”, Alma-Ata, 1965. — 2. Borowiec J.: *Mat. Nauk. VI Zjazdu PTEiLCHZ, Szczecin, 1972, str. 51.* — 3. Kassur B., Jakubowska K.: *Mat. Nauk. VI Zjazdu PTEiLCHZ, Szczecin, 1972, str. 45.* — 4. Kassur B., Wochnik-Dyjas D., Dziubek Z.: *Przeg. Epid., 1972, 1, 35.* — 5. Wochnik-Dyjas D., Dziubek Z.: *Przeg. Epid. 1972, 1, 27.*

Adres: Klinika Chorób Zakaźnych Instytutu Chorób Wewnętrznych PAM ul. Arkońska 4, 71-455 Szczecin.

Zbigniew Olejnik, Stefania Korniluk

ZAPALENIE WIELOKORZENIOWO-NERWOWE TYPU LANDRY W PRZEBIEGU OSTREGO WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B

Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych Instytutu Chorób Zakaźnych
i Pasożytniczych Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik: doc. dr med. Z. Olejnik

*Autorzy omawiają rzadko spostrzegany przypadek zapalenia wielo-
korzeniowo-nerwowego typu Landry w przebiegu ostrego wirusowego
zapalenia wątroby typu B.*

Powikłania ze strony układu nerwowego u chorych na ostre wirusowe zapalenie wątroby (wzw) są zjawiskiem rzadkim. Wśród 31 977 chorych na ostre wzw typu A, B i nie-A/nie-B, hospitalizowanych od 1962 do 1977 roku w Instytucie Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych AM w Warszawie i w Szpitalu Zakaźnym Nr 1, zaledwie u jednego chorego obserwowano zespół *Guillain-Barré*. Przypadek ten przedstawiamy ze względu na rzadkość jego występowania, niezwykle przebieg choroby i rozpoznanie nie budzące wątpliwości.

OPIS PRZYPADKU

Chora J. K. lat 49 (L. ks. gł. 1216/77) przyjęta do Szpitala Zakaźnego Nr 1 w Warszawie dnia 1.03.1977 r. z powodu wzw. Choroba zaczęła się w połowie lutego — nudnościami, upośledzeniem łaknienia, uczuciem gniecienia w prawym podżebrzu. Dwa tygodnie później zauważono zażółcenia białkówek i skóry.

W chwili przyjęcia stan chorej dobry. Z odchyień od normy badaniem przedmiotowym stwierdzono jedynie niewielkie zażółcenie powłok oraz powiększoną na około 3 cm wątrobę; w badaniu neurologicznym nie było wówczas odchyień od stanu prawidłowego.

Rozpoznanie wzw-B ustalono na podstawie: obrazu klinicznego, zwiększonej aktywności aminotransferaz — alaninowej (ALAT) do 961 j. i asparaginianowej (AspAT) do 398 j. oraz obecności w surowicy krwi antygenu HBs (+++).

W okresie narastania objawów chorobowych związanych z wzw-B, w trzynastym dniu trwania żółtaczki, wystąpiły pierwsze objawy neurologiczne: osłabienie siły kończyn dolnych ze zniesieniem odruchów kolanowych i skokowych. Po trzech dniach stwierdzono całkowite, wiotkie porażenie kończyn dolnych ze zniesieniem czucia powierzchniowego od

stóp do kolan i osłabienie od kolan do linii pępkowej. Równocześnie wystąpiło zniesienie czucia ułożenia w palcach stóp, zaburzenia czynności zwieraczy oraz osłabienie siły kończyn górnych, które wkrótce przeszło w porażenie. Szybko postępujące porażenia objęły mięśnie klatki piersiowej, upośledzając połykanie i wykrztuszanie. Ze względu na niewydolność oddechową chorą zaintubowano, a po kilku dniach wykonano tracheostomię i wentylowano respiratorem typu Assistor.

W drugiej dobie utrzymywania się objawów neurologicznych wykonano badania płynu mózgowo-rdzeniowego. Płyn był wodojasny, przejrzysty, wypływał pod wzmożonym ciśnieniem: cytoza — 1 w 1 mm³, białko 98 mg⁰/₀, cukier w normie, Cl — 111 mEq/l odczynu globulinowe: Nonne-Appelta (+ +), Pandeyego (+ +). Drugie badanie płynu mózgowo-rdzeniowego wykonano po ośmiu dniach. Płyn był wodojasny, przejrzysty, wypływał pod wzmożonym ciśnieniem: cytoza — 7 w 1 mm³, białko 115 mg⁰/₀, cukier w normie, Cl⁻ 110 mEq/l, odczynu globulinowe: Nonne-Appelta (+), Pandeyego (+ +).

Leczenie, poza pomocą oddechową, bilansowaniem i wyrównywaniem środowiska wewnętrznego, oparto na podawaniu Ultrakortenu H po 50 mg 2 razy dziennie, niwaliny, zespołu witamin z grupy B.

W dziewiątej dobie od chwili zaintubowania nastąpił zgon z powodu postępującego osłabienia czynności serca, prowadzącego do zatrzymania krążenia.

Po przeprowadzeniu różnicowania między zespołem *Guillain-Barré* a zapaleniem rogów przednich rdzenia ustalono następujące rozpoznanie: *hepatitis viralis acuta-B; syndroma Guillain-Barré in decursu morbi, subsecente insufficientia respiratoria (intubatio, tracheostomia et respiratio artificialis) et circulatoria.*

Badaniem neuropatologicznym rozpoznano: *Polyradiculo-ganglioneuritis (syndroma Guillain-Barré).* W korzonkach i zwojach międzykręgowych masywne zmiany demielinizacyjno-zapalne: przyrdzeniowe odcinki korzonków całkowicie zdemielinizowane, największe zmiany stwierdzono na poziomie szyjnym i piersiowym, mniejsze na poziomie lędźwiowym. (Badanie wykonała prof. dr med. E. Osetowska, kierownik Ośrodka Doświadczalnego Neurologii Porównawczej PAN w Mińsku Mazowieckim).

W czasie pobytu chorej w Oddziale Intensywnej Terapii wykonano badania wirusologiczne w kierunku enterowirusów. Z płynu mózgowo-rdzeniowego, z wymazu z gardła oraz z kału nie uzyskano izolacji wirusów. W pobranych w odstępach dziesięciodniowych próbkach surowicy krwi stwierdzono następującą serokonwersję dla *polio*:

typy serologiczne	wysokość miana: badanie I; badanie II
1	2 4
2	8 16
3	2 16

Z pobranych w 24 godziny po śmierci wycinków rdzenia kręgowego i tkanki mózgowej wirusów nie wyizolowano.

OMÓWIENIE

W piśmiennictwie polskim opisywano już pojedyncze przypadki zapalenia wielokorzeniowo-nerwowego w przebiegu wzv (2, 4, 5, 8). Przedstawiony przez nas przypadek zasługuje jednak na uwagę ze względu

na bardzo ciężki przebieg, zakończony zgonem i ze względu na potwierdzenie rozpoznania klinicznego badaniem neuropatologicznym. Pewne trudności różnicowe między zespołem *Guillain-Barré* a zapaleniem rogów przednich rdzenia kręgowego spowodowane były dominowaniem porażań wiotkich i znamiennej serokonwersji z 3 typem wirusa *polio*, chociaż na niskim poziomie. Więcej danych klinicznych przemawiało jednakże za zapaleniem wielokorzeniowo-nerwowym: symetryczność porażań wiotkich typu *Landry*, rozległe — w miarę rozwijania się zespołu — zaburzenia czucia powierzchniowego i głębokiego oraz charakterystyczne rozszczepienie białkowo-komórkowe w płynie mózgowo-rdzeniowym. Ostateczne rozpoznanie zostało przesądzone wynikiem badania neuropatologicznego.

Powiązanie patogenetyczne między chorobą podstawową a powikłaniem neurologicznym wydaje się być tu niewątpliwe, chociaż mechanizm powstawania tych powikłań jest nadal niejasny. Z pewnością można wykluczyć bezpośredni wpływ wirusa zapalenia wątroby-B na obwodowy układ nerwowy, gdyż jak wiadomo wirus może replikować się wyłącznie w hepatocytach (1). Coraz więcej zwolenników zyskuje pogląd, że istotą zespołu jest proces autoimmunologiczny w obrębie układu nerwowego, głównie obwodowego wywołany różnymi czynnikami. Zespół *Guillain-Barré* obserwowano w przebiegu: odry, mononukleozy zakaźnej, różyczki, świnki, płonicy, czerwonki, duru brzuszego, a także po szczepieniu przeciwko *poliomyelitis*, wścieklicznie oraz ospie (3, 5, 6). *Reitman* i *Rothschild* spostrzegli zapalenie wielokorzeniowo-nerwowe w przebiegu choroby posurowiczej po podaniu surowicy przeciwżółciowej (7).

З. Олейник, С. Корнилюк

ПОЛИРАДИКУЛОНЕВРИТ ТИПА ЛАНДРИ В ТЕЧЕНИЕ ОСТРОГО
ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА ТИПА В

Резюме

Авторы обсуждают редкий случай полирадикулоневрита типа Ландри в течение острого вирусного гепатита типа В.

Z. Olejnik, S. Korniluk

LANDRY TYPE POLYRADICULONEURITIS IN THE COURSE OF ACUTE VIRAL
HEPATITIS TYPE B

Summary

A rare case is reported of Landry type polyradiculoneuritis in the course of acute viral hepatitis type B.

PIŚMIENNICTWO

1. Brzosko W. J.: Pol. Arch. Med. Wewn., 1974, 52, 441. — 2. Chrzanowski J., Chądzyńska K.: Materiały Naukowe V Zjazdu Pol. Tow. Epid. i Lek. Chorób Zak., Łódź, 1969, 151. — 3. Domżał T.: Neurologia Kliniczna. PZWL, W-wa, 1974, 419. — 4. Franczak T.: Ped. Pol., 1966, 41, 727. — 5. Migdalska-Kassurowa B.: Przeg. Epid., 1962, 16, 33. — 6. Mumenthaler M.: Neurologia. PZWL, W-wa, 1972, 347. — 7. Reitman N., Rothseild K.: Ann. Int. Med., 1950, 32, 923. — 8. Sawaryn T.: Pol. Tyg. Lek., 1972, 27, 1318. —

Adres: 00-761 Warszawa, ul. Belwederska 3 m. 51

Janusz M. Kostrzewski

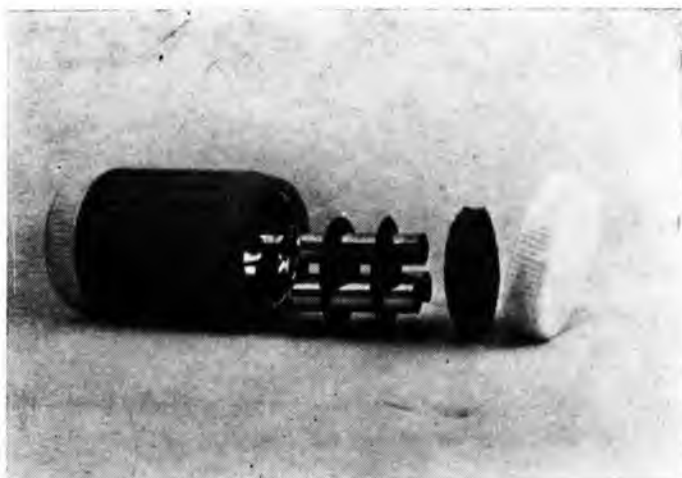
WŁASNY SPOSÓB PRZESYŁANIA MATERIAŁU DO BADAŃ MIKROBIOLOGICZNYCH

Oddział Obserwacyjno-Zakaźny Wojewódzkiego Szpitala Zespołonego
w Zielonej Górze

Ordynator: dr med. *J. M. Kostrzewski*

Szpitala oddalone od pracowni mikrobiologicznych najczęściej mają niezadowalający odsetek potwierdzeń etiologicznych w chorobach zakaźnych. Dotyczy to zarówno chorób bakteryjnych jak i wirusowych. Przyczyną tych niepowodzeń jest między innymi albo nadmierne ochłodzenie materiału przeznaczonego do badania bakteriologicznego albo rozmrożenie materiału do badań wirusologicznych. Bardzo ważne jest przeto aby materiał do badań mikrobiologicznych natychmiast był dostarczony do odpowiedniej pracowni. W warunkach szpitali terenowych nie zawsze jest to możliwe i wówczas podczas długotrwałego transportu na rezultat badań duży wpływ mają niekorzystne warunki termiczne.

W oddziale zakaźnym w Zielonej Górze od szeregu lat prowadzone są próby zmierzające do wyeliminowania szkodliwego wpływu temperatury na żywotność drobnoustrojów (bakterii i wirusów). W skład tych doświadczeń wchodziły dwa elementy: 1. przechowywanie materiału w szpitalu od chwili pobrania do chwili ekspedycji i 2. transport do pracowni mikrobiologicznej. Pierwotnie próbowano zwiększyć odsetek izolacji poprzez posiewanie materiału przy łóżku chorego na ogrzane do 37°C pożywki płynne i stałe (bulion cukrowy, podłoże Löflera, ewent. pożywki specjalne). W tym celu stale przechowywano wymienione pożywki w lodówce. Ogrzewano je godzinę przed posianiem wstawiając do cieplarki. Metoda ta posiadała tę niedogodność, że dłuższe przechowywanie pożywek powodowało ich wysychanie i obniżało jakość. Po posianiu materiału pożywkę wstawiano ponownie do cieplarki i inkubowano aż do terminu odejścia gońca, który dostarczał próby do laboratorium. Tą drogą udało się podwyższyć odsetek dodatnich posiewów z płynu mózgowo-rdzeniowego o 80%. Należy zaznaczyć, że wówczas nie starano się utrzymać stałej temperatury podczas transportu, który nie raz przedłużał się do kilku godzin. Przypuszczalnie była to jedna z przyczyn niezadowalających wyników. W celu wyeliminowania tego niekorzystnego czynnika przyjęto pewną modyfikację postępowania. Zrezygnowano z posiewania na pożywkę przy łóżku chorego za to do transportu wprowadzono specjalnie przygotowane termosy. Aby utrzymać jak najdłuższą stałą temperaturę, przestrzeń między próbkami w termosie należało wypełnić jakąś masą, która posiadałaby pewną objętość ciepłą tzn. zmagazynowałaby ciepło. Wybór padł na parafinę stałą jako ma-



Ryc. 1. Części składowe termosu (od lewej): termos, pochewki wassermanowskie, krążek gąbki, wieczko.

teriał najłatwiej dostępny w szpitalu i wygodny w użyciu. Sposób przygotowania termosu jest następujący: w termos o wysokości 15 cm i średnicy 9 cm wstawiono trzy metalowe pochewki od probówek wassermanowskich. Równomierne odstępy między nimi zapewniały dwa tekturowe krążki, w których wycięto otworki i wsunięto owe blaszane pochewki. Całość wstawia się do termosu i zalewa rozgrzaną do płynnego stanu parafiną stałą (ryc. 1). Czasami wskutek nieuszczelnności metalowych pochewek parafina przedostaje się do ich wnętrza. Po ostygnięciu łatwo ją usunąć przy pomocy śrubokręta lub innego narzędzia. Parafina powinna sięgać aż po górną krawędź pochewek. Natomiast one powinny być umieszczone w termosie na tyle głęboko, aby starczyło miejsca na gruby krążek gąbki plastikowej lub gumowej stanowiącej izolację od strony wieczka. W ten sposób przygotowane są dwa termosy, jeden do przesyłania materiału bakteriologicznego na posiew tzw. „termos ciepły” i drugi do przesyłania materiału zamrożonego do badań wirusologicznych („termos zimny”). Pomiar temperatury we wnętrzu pochewki metalowej wykazał, że „termos ciepły” przy temperaturze otoczenia $+2^{\circ}\text{C}$ stygnie z średnią szybkością $1,4^{\circ}\text{C}$ na godzinę a przy temperaturze otoczenia $+22,5^{\circ}\text{C}$ średnio $0,45^{\circ}\text{C}$ na godzinę. Analogicznie „termos zimny” ogrzewa się z temp. wyjściowej -10°C i temp. otoczenia $+2^{\circ}\text{C}$ o dwa stopnie na godzinę, a przy temp. otoczenia $+22,5^{\circ}\text{C}$ z szybkością $3,2^{\circ}$ na godzinę. Tak więc zmiany temperatury w termosie zależne są od wielkości różnicy temperatur na zewnątrz i wewnątrz termosu. Próby wykonane w identycznych warunkach termicznych w termosie nie wypełnionym parafiną wykazały, że „termos ciepły” stygnie wewnątrz 13 razy szybciej a „termos zimny” ogrzewa się 3 razy szybciej. Tak więc celowość wypełniania termosu parafiną nie ulega wątpliwości. Takie warunki transportu materiału mikrobiologicznego zapewniają stosunkowo małe straty ciepła lub zimna.

Codzienny tok postępowania przedstawia się następująco: materiał do badań bakteriologicznych natychmiast po pobraniu wstawia się do cieplarki o temp. 37°C gdzie na stałe umieszczony jest „termos ciepły”. Jeżeli materiał pobrano po południu lub później oczekuje on na ekspe-

dycję do następnego dnia. W chwili zgłoszenia się gońca próbkę z materiałem wstawia się do termosu, przykrywa krążkiem gąbki, zakręca wieczko i umieszcza w drewnianej skrzynce wyłożonej gąbką, co jeszcze bardziej poprawia warunki izolacji termicznej. Skrzynkę zamyka się kłódką, do której jeden klucz posiada oddział zakaźny a drugi pracownia mikrobiologiczna. Podobnie postępuje się z materiałem do badań wirusologicznych z tym, że próbka i termos znajdują się w zamrażalniku chłodziarki w temp. -10°C . W każdym termosie są trzy miejsca na próbki wassermanowskie. W razie potrzeby można zastosować większy termos z większą ilością pomieszczeń na próbki lub zwiększyć liczbę termosów. Skrzynka zawiera dwa oddzielone drewnianą przegrodą miejsca na termos „zimny” i „ciepły”.

И. М. Костжевски

СОБСТВЕННЫЙ СПОСОБ ОТПРАВЛЕНИЯ МАТЕРИАЛА ДЛЯ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Резюме

Исходя из собственного опыта представлен новый способ отправления материала для бактериологических („тёплых термос”) и вирусологических („холодных термос”) исследований.

J. M. Kostrzewski

A METHOD FOR TRANSPORT OF THE MATERIAL FOR MICROBIOLOGICAL INVESTIGATION

Summary

The authors's own experience is presented as to a method of transport of the material for bacteriological („warm thermal flask”) and virological („cold thermal flask”) examinations.

Adres: 65-078 Zielona Góra, ul. Boh. Westerplatte 54 m 9.

Doc. dr med. ZDZISŁAW DOBRZAŃSKI
(1923—1980)

Po krótkiej chorobie 4 lipca 1980 r. zmarł płk. doc. dr hab. med. *Zdzisław Dobrzański* — Naczelnny Specjalista Wojska Polskiego w chorobach zakaźnych, Kierownik Kliniki Chorób Zakaźnych Centrum Kształcenia Podyplomowego Wojskowej Akademii Medycznej im. gen. dyw. prof. dr med. *Bolesława Szareckiego* w Warszawie, Członek Zarządu Głównego i były Przewodniczący Oddziału Warszawskiego Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych.



Urodził się w r. 1923 we Lwowie. Studia lekarskie rozpoczęte we Lwowskim Instytucie Medycznym przerwała napaść hitlerowska na Związek Radziecki. W okresie okupacji bierze udział w Ruchu Oporu, pracując między innymi w szpitalu zakaźnym. Jest aresztowany przez hitlerowców. Po wyzwoleniu wraca do kraju, gdzie w Poznaniu kończy studia lekarskie. Pracuje w klinikach internistycznych prof. *Tempki* w Krakowie i prof. *Górskiego* w Gdańsku. Zwłaszcza swemu nauczycielowi prof. *Marianowi Górskiemu* zawdzięcza zainteresowanie problematyką hepatologiczną, którą zgłębiał do końca życia.

Powołany do służby w Ludowym Wojsku Polskim związał się z ośrodkiem Wojskowej Akademii Medycznej w Warszawie. W roku 1974 zostaje pierwszym kierownikiem nowopowstałej Kliniki Chorób Zakaźnych CKP WAM w Warszawie.

Był pionierem scyntygrafii wątroby w Polsce i zastosowań klinicznych badań izotopowych w hepatologii. W roku 1972 w swej pracy habilitacyjnej, na podstawie precyzyjnych ilościowych badań udowodnił wielkie znaczenie zjawiska tzw. wychwyty pozawątrobowego w diagnostyce ciężkich uszkodzeń miąższu wątroby.

Mimo łatwości pisania i bieglej znajomości kilku języków obcych publikował jednak stosunkowo niewiele (ok. 30 prac), mając wielki, może przesadny, szacunek dla słowa pisanego. Był nade wszystko znakomitym klinicystą o zdumiewającym zmyśle diagnostycznym i ujmującym stosunku do chorych. Tej wielkiej troskliwości o chorych wymagał w pierwszym rzędzie od wszystkich podwładnych.

Był przez pacjentów wręcz uwielbiany, także i dlatego, że w kontakcie z chorym wnosił ciepło, optymizm i humor, z którego był powszechnie znany. W ostatnich, trudnych godzinach życia, zdumiewał nas swym spokojem i pogodą ducha.

Był niezapomnianym przełożonym. Wiele widział i przeżył. Dojrzałą mądrością ogarniał nas wszystkich podwładnych i współpracowników. Usuwał w zarodku przyczyny nieporozumień, a poważniejszych jednal rozważną decyzją i uwagą zaprawioną z lekką ironią. Tak okazana dobroduszość zawsze była zrozumiana. Stworzył w Klinice niezapomnianą atmosferę ludzkiej życzliwości. Dbał o to, tak samo jak widział i umiał docenić każdego pracownika — niezależnie od jego stanowiska. Klinikę wzbogacał o nowych asystentów, sprowadzał sprzęt, rozszerzał współpracę z innymi ośrodkami, kierował przewodami doktorskimi. Całą tę Jego żywą działalność przerwała nieoczekiwania, przedwczesna śmierć, która tak boleśnie dotknęła nas wszystkich.

Uczniowie i współpracownicy.

Dr med. ALICJA MALIK-GRABOWSKA (1929—1980)

W dniu 28 marca 1980 r. pożegnaliśmy na zawsze naszą drogą, szanowaną oraz podziwianą przez nas Koleżankę Alicję. Zawsze ceniliśmy Jej pracowitość, odpowiedzialność i dużą życzliwość dla ludzi.

Dr n. med. *Alicja Malik-Grabowska* pochodziła z rodziny nauczycielskiej, z której wyniosła wartościowe zasady społeczne i moralne. W ciężkim okresie okupacji niemieckiej uchyła się na tajnych kompletach.



Dyplom lekarza medycyny uzyskała na Wydziale Lekarskim AM w Warszawie w roku 1954. W tym samym roku rozpoczęła pracę w Klinice Chorób Zakaźnych początkowo jako stypendystka Ministerstwa Zdrowia, a od 1956 r., po zdaniu egzaminu konkursowego jako asystent etatowy Kliniki.

Od tego czasu była naszym stałym pracownikiem, zawsze pochłonięta i zaangażowana problemami Kliniki a potem Instytutu Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych. W czasie pracy w Instytucie uzyskała specjalizację II stopnia z zakresu chorób zakaźnych, a w 1967 r. została adiunktem.

Od najmłodszych lat wykazywała duże zainteresowanie problematyką społeczną. Należała do Związku Harcerstwa Polskiego, w którym pełniła funkcję drużynowej. W czasie studiów, na Wydziale Lekarskim była sekretarzem uczelnianej grupy ZMP i członkiem zarządu tego Koła.

Dr n. med. *Alicja Malik-Grabowska* wykazywała duże zdolności i zamiłowanie dydaktyczne. Lubiła studentów, którzy darzyli ją tym samym uczuciem. Posiadała ona dar jasnego i interesującego przekazywania posiadanych wiadomości. Wykłady, seminaria i ćwiczenia prowadzone przez nią były wysoko ocenione. Opiekowała się także Studenckim Kołem Naukowym. Młodzież pod Jej kierunkiem prowadziła ciekawe prace badawcze. Jedną z nich dotyczącą zachowania się kwasu pirogronowego w surowicy krwi u chorych na wirusowe zapalenie wątroby była przedstawiona na naukowej konferencji w Krakowie.

Dr n. med. *Alicja Malik-Grabowska* w okresie 25-letniej pracy zawodowej charakteryzowała się wnikliwym, rzetelnym i humanitarnym podejściem do chorych. Stała pogłębiała swą wiedzę i kwalifikacje zawodowe. Była cenionym konsultantem w dziedzinie diagnostyki chorób serca, kierowała pracownią elektrokardiografii i polikardiografii w naszym Instytucie.

Dr n. med. *Alicja Malik-Grabowska* była autorem licznych prac naukowych opublikowanych w polskich i zagranicznych czasopiśmiech medycznych. Na szczególną uwagę zasługuje praca pt. „Badanie polikardiograficzne w przebiegu włośnicy u ludzi”. Za pracę tę otrzymała stopień doktora nauk medycznych oraz nagrodę Rektora Akademii Medycznej. Inne Jej prace naukowo-badawcze dotyczyły również istotnych problemów medycznych jak badanie aktywności enzymów w surowicy krwi w przebiegu włośnicy, wirusowego zapalenia wątroby, mononukleozy zakaźnej i innych chorób zakaźnych. Nowatorskie w tym okresie prace mają podstawowe znaczenie diagnostyczne w wymienionych schorzeniach również w obecnym czasie. Następnym ważnym tematem, któremu poświęciła kilka lat pracy były badania układu krążenia w przebiegu włośnicy, duru brzuszno i mononukleozy zakaźnej. Jej szerokie zainteresowania naukowe znalazły odbicie w opracowaniu obrazu klinicznego oraz trudności różnicowo-rozpoznawczych włośnicy i powikłań neurologicznych w przebiegu mononukleozy zakaźnej. Brała udział w badaniach dotyczących stanu sanitarnego i zdrowia ludności rejonu Strzegowo, które zostały wysoko ocenione i opublikowane w piśmiennictwie medycznym.

Pracę naukową dr n. med. *Alicji Malik-Grabowskiej* cechowała dociekliwość oraz obiektywizm prowadzonych badań.

Brała aktywny udział w życiu naukowym nie tylko naszego Instytutu, wygłosiła wiele wartościowych referatów naukowych na Zjazdach oraz Konferencjach Krajowych i Międzynarodowych.

Za swą działalność w służbie zdrowia została odznaczona Złotym Krzyżem Zasługi. Cała Jej droga życiowa i nieprzeciętna osobowość pozostanie dla nas kolegów przykładem i wzorem.

Będziemy zawsze pamiętać i podziwiać Jej imponującą postawę w tragicznych i najcięższych chwilach życia. Ciężka choroba nie zdołała Jej załamać i oddzielić od ukochanej, ale jakże trudnej i odpowiedzialnej pracy lekarza.

L. Babiuch

СО Д Е Р Ж А Н И Е

М. Янковски: Проблемы специфичности и чувствительности методов быстрого обнаружения антител при вирусных инфекциях	413
З. Яжомбек, Г. Найберг: Энтеровирусы в Польше в 1973—1979 годы	429
И. Александрович: Физико-химические процессы в препаратах нормальных иммуноглобулинов человека и некоторые связанные с ними проблемы	437
Х. Стыпулковска-Мисюревич, А. Адонайло: Этиологическая структура бактериальной дизентерии в Польше в 1965—1979 годы	443
З. Гутовска: Характеристика больных госпитализированных в Клинике инфекционных болезней детского возраста в течение 10 лет (1970—1979) на фоне эпидемиологического положения страны	455
Е. Янечко, Л. Бабюх, Е. Гурска, З. Олейник: Некоторые коагулологические показатели при оценке нарушения функционирования печени в течение разных клинических форм вирусного гепатита. IV. Цирроз печени	463
Л. Бабюх, Х. Познаньска, Б. Рыхальска: Влияние Катергена на течение острого вирусного гепатита	471

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В. Ендриховски, Е. Фляк, Я. Гарлинська, Я. Брузгелевич: Симптомы хронического бронхита и бронхиальной астмы у работников химической промышленности	479
С. Граек, С. Парадовски, Т. Цесьлицка: Оценка зависимости артериального давления от веса тела с использованием разных весово-возрастных показателей	489

ОБЗОРЫ

И. Ющик: Морфологические изменения в печени и их патогенез в течение бруцеллёза	497
Ю. Кнап, Я. Земка, Я. Жубер: Гепатит типа не-А/не-В — актуальное состояние знаний	506
М. Кваст: Роль кадмия в возникновении остеопатий	510

СООБЩЕНИЯ

С. Крыньски, Е. Бецля, З. Пыташ, Й. Маляновски: Массовое появление носительства золотистого стафилококка типа 187 собачьего происхождения на отделении новорождённых	516
З. Ненич-Грабец, Ф. Фабьян: Случай первично хронического бруцеллёза с симптомами множественного склероза	521
З. Олейник, С. Корнилюк: Полирадикулоневрит типа Ландри в течение острого вирусного гепатита типа В	524
Й. М. Костжевски: Собственный способ отправления материала для микробиологических исследований	528

НЕКРОЛОГИ	532
---------------------	-----

КОНСПЕКТЫ ИЗ ЗАРУБЕЖНОЙ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	428
--	-----

CONTENTS

M. Jankowski: Problems of specificity and sensitivity of methods for rapid antibody detection in viral infection	413
Z. Jarząbek, G. Najberg: Enteroviruses in Poland in the period 1973—1979	429
J. Aleksandrowicz: Physicochemical processes in normal human immunoglobulin preparations and some related problems	437
H. Stypułkowska-Misiurewicz, A. Adonajło: The etiology of bacterial dysentery in Poland in the period 1965—1979	443
Z. Gutowska: The characteristic of patients hospitalized in the Clinic of Children Infectious Diseases within 10 years (1970—1979) as related to general epidemiological situation	455
J. Janeczko, L. Babiuch, E. Górska, Z. Olejnik: Some blood clotting indices in an evaluation of liver function injury in the course of various clinical forms of viral hepatitis. IV. Liver cirrhosis	463
L. Babiuch, H. Poznańska, B. Rychalska: Effect of Catergen on the course of acute viral hepatitis	471

EPIDEMIOLOGY OF NONINFECTIOUS DISEASES

W. Jedrychowski, E. Flak, J. Garlińska, J. Bruzgielewicz: Symptoms of chronic bronchitis and bronchial asthma among workers of chemical industry	479
S. Grajek, S. Paradowski, T. Cieślicka: An evaluation of interrelation of arterial blood pressure and body weight with the use of some weight-growth indices	489

REVIEW ARTICLES

J. Juszczyk: Liver morphologic changes and their pathogenesis in the course of human brucellosis	497
J. Knap, J. Ziemka, J. Żuber: Non A/Non B hepatitis — present knowledge	506
M. Kwast: The role of cadmium in the development of osteopathy	510

COMMUNICATIONS

S. Kryński, E. Becla, Z. Pytasz, J. Malanowski: Mass carrier state of <i>Staphylococcus aureus</i> type 187 (originating from dog) in a newborn ward	516
Z. Nenycz-Grabiec, F. Fabian: A case of primarily chronic brucellosis with symptoms of multiple sclerosis	521
Z. Olejnik, S. Korniluk: Landry type polyradiculoneuritis in the course of acute viral hepatitis type B	524
J. M. Kostrzewski: A method for transport of the material for microbiological investigation	528

OBITUARY	532
--------------------	-----

REVIEW OF FOREIGN LITERATURE	428
--	-----

SCISŁY KOMITET REDAKCYJNY

Redaktor: Prof. dr JAN KOSTRZEWSKI — Warszawa
Zastępca redaktora: Doc. dr ZBIGNIEW ANUSZ — Warszawa
Sekretarz: Dr med. MIROSŁAW WYSOCKI — Warszawa

KOLEGIUM REDAKCYJNE

Prof. dr Z. BRZEZIŃSKI — Warszawa, prof. dr B. KASSUR — Warszawa,
dr K. NEYMAN — Poznań, prof. dr A. STRYSZAK — Warszawa, prof. dr
H. SZCZEPAŃSKA — Warszawa, dr H. WIÓROWA — Warszawa, prof. dr E. WOJ-
CIECHOWSKI — Warszawa

Adres Redakcji: Państwowy Zakład Higieny
Warszawa, ul. Chocimska nr 24

WARUNKI PRENUMERATY:

Cena prenumeraty na 1982 r.:

półrocznie	zł 120.—
rocznie	zł 240.—
cena poj. numeru	zł 60.—

Prenumeratę na kraj przyjmują Oddziały RSW „Prasa-Książka-Ruch” — w terminach:

— do 25 listopada na I półrocze roku następnego i na cały rok następny
— do dnia 10 czerwca na II półrocze roku bieżącego.

Jednostki gospodarki uspołecznionej, instytucje, organizacje i wszelkiego rodzaju zakłady pracy oraz czytelnicy indywidualni zamawiają prenumeratę w miejscowych Oddziałach RSW „Prasa-Książka-Ruch”, w miejscowościach zaś, w których nie ma Oddziałów RSW — w najbliższych Oddziałach RSW „Prasa-Książka-Ruch”.

Prenumeratę ze zleceniem wysyłki za granicę przyjmuje RSW „Prasa-Książka-Ruch”, Centrala Kolportażu Prasy i Wydawnictw ul. Towarowa 28, 00-958 Warszawa, konto NBP XV Oddział w Warszawie nr 1153-201045-139-11. Prenumerata ze zleceniem wysyłki za granicę jest droższa od prenumeraty krajowej o 50% dla zleceniodawców indywidualnych i o 100% dla zlecających instytucji i zakładów pracy.

Indeks: 37085

Zam. 284/81 Obj. ark. 7,75 Format B-5, Papier druk. (kl. IV, 71 g. 70 × 100
Nakład 1.194+26 egz. Druk ukończono w grudniu 81 r. — F-3
