

PRZEGLĄD EPIDEMIOLOGICZNY

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

KWARTALNIK

*

3

TOM XLVIII WARSZAWA ROK 1994
PAŃSTWOWY ZAKŁAD HIGIENY

Przegląd Epidemiologiczny

KWARTALNIK

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

TOM XLVIII

1994

Nr 3

TREŚĆ

S. Kałużewski, M. Jagielski, W. Rastawicki, M. Kochman: Ocena występowania zakażeń wywołanych przez <i>Mycoplasma pneumoniae</i> w Polsce w latach 1970–1993 na podstawie badań serologicznych	165
Z. Olejnik, J. Janeczko, D. Lipowski, W. Przyjalkowski, R. Strzelecki, B. Romanowska, E. Pogorzelska: Ropne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu u chorych na posocznicę	173
M. Paradowski, M. Łobos, J. Kuydowicz, M. Krakowiak, B. Kubasicwicz-Ujma, W. Wrodycki: Przydatność oznaczania stężeń wybranych białek ostrej fazy w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym do diagnostyki różnicowej i monitorowania przebiegu ropnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych u dorosłych. I. Stężenie białek ostrej fazy w surowicy krwi	181
M. Łobos, M. Paradowski, J. Kuydowicz, M. Krakowiak, B. Kubasicwicz-Ujma, W. Wrodycki: Przydatność oznaczania stężeń wybranych białek ostrej fazy w surowicy krwi i płynie mózgowo-rdzeniowym do diagnostyki różnicowej i monitorowania przebiegu ropnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych u dorosłych. II. Stężenie białek ostrej fazy w płynie mózgowo-rdzeniowym	191
J. Żabicka: Kleszczowe zapalenie mózgu (kzm) w Polsce	197
E. Bobrowska, D. Prokopowicz: Uodpornianie czynne mieszkańców północno-wschodniej Polski przeciw zakażeniu wirusem kleszczowego zapalenia mózgu	205
R. Flisiak, D. Prokopowicz, I. Flisiak, E. Bobrowska, H. Mięgoć, A. Grzeszczuk, E. Sulik, C. Okołów: Zagrożenie endemiczne boreliozą z Lyme w regionie Puszczy Białowieskiej	211
G. Karbowski, E. Siński: Rola kleszczy i drobnych ssaków w szerzeniu się zakażeń <i>Borrelia burgdorferi</i> i <i>Babesia microti</i>	219
J. Malinowska: Autoimmunologiczne zapalenie wątroby	225
K. Sikorska, J. Pastor: Ocena częstości przebytego zakażenia HAV w wybranej grupie pracowników służby zdrowia	235
W. Żabicki: Aktualne kierunki zwalczania wirusowego zapalenia wątroby typu A	243
A. Przybylska: Salmonelozы odzwierzęce w Polsce w latach 1969–1992	249
I. Choroszy-Król, J. Ruczkowska: Ocena częstości zakażeń chlamydialnych układu moczowopłciowego w latach 1986–1993	261
L. Brydak, H. Rudnicka: Grypa w Polsce	265
I. Szczuka, J. Leowski, M. Miller, Z. Piasecki: Badania porównawcze szczepionek BCG produkcji polskiej, duńskiej i japońskiej	273
W. Janaszek: Badania porównawcze szczepionek BCG produkcji polskiej, duńskiej i japońskiej – część laboratoryjna	285
D. Rymkiewicz, A. Zakrzewska: Badanie pilotowe bezpieczeństwa i immunogenności anatoksyny błoniczej „d” o zmniejszonej zawartości antygenu	293
T. Wysokińska, W. Janaszek, D. Rymkiewicz: Ocena przydatności testu wiązania przeciwciał do badania immunogenności szczepionki przeciw wściekliznie	297

EPIDEMIOLOGIA CHORÓB NIEZAKAŻNYCH

P. Goryński, B. Wojtyniak, H. Roszkowska, I. Szutowicz, J. Szaniecki: Badania zanieczyszczeń powietrza i niektórych aspektów stanu zdrowia dzieci w Poznaniu – doniesienie wstępne	301
WSPOMNIENIA POŚMIERTNE	307

CONTENTS

S. Kalużewski, M. Jagielski, W. Rastawicki, M. Kochman: Evaluation of occurrence of infections caused by <i>Mycoplasma pneumoniae</i> during 1970–1993 based on serological investigations	165
Z. Olejnik, J. Janeczko, D. Lipowski, W. Przyjałkowski, R. Strzelecki, B. Romanowska, E. Pogorzelska: Bacterial meningitis in patients with sepsis syndrome	173
M. Paradowski, M. Łobos, J. Kuydowicz, M. Krakowiak, B. Kubasiewicz-Ujma, W. Wrodycki: Usefulness of establishing chosen acute phase proteins concentrations in serum and cerebrospinal fluid for differential diagnosis and monitoring of purulent meningitis in adults. I. Concentration of acute phase proteins in serum	181
M. Łobos, M. Paradowski, J. Kuydowicz, M. Krakowiak, B. Kubasiewicz-Ujma, W. Wrodycki: Usefulness of establishing chosen acute phase proteins concentrations in serum and cerebrospinal fluid for differential diagnosis and monitoring of purulent meningitis in adults. II. Concentration of acute phase proteins in cerebrospinal fluid	191
J. Żabicka: The tick borne encephalitis in Poland	197
E. Bobrowska, D. Prokopowicz: Active immunization against tick-borne encephalitis virus infection in residents of north-eastern Poland	205
R. Flisiak, D. Prokopowicz, I. Flisiak, E. Bobrowska, H. Mięgoć, A. Grzeszczuk, E. Sulik, C. Okołów: Endemical threat of Lyme Borreliosis in Białowicza forestry area	211
G. Karbowski, E. Siński: The role of ticks and small mammals in propagation of <i>Borrelia burgdorferi</i> and <i>Babesia microti</i>	219
J. Malinowska: Autoimmune chronic active hepatitis	225
K. Sikorska, J. Pastor: Estimation of past infection HAV frequency among Health Service-workers	235
W. Żabicki: The current perspectives of hepatitis A prevention	243
A. Przybylska: Salmonellosis of animal sources in Poland: 1969–1992	249
I. Choroszy-Król, J. Ruczowska: The prevalence of <i>C. trachomatis</i> genitourinary tract infection in 1986–1993	261
L. Brydak, H. Rudnicka: Influenza in Poland	265
I. Szczuka, J. Leowski, M. Miller, Z. Piasecki: Comparative study of BCG vaccines: Polish, Danish and Japanese	273
W. Janaszek: Comparative study of BCG vaccines: Polish, Danish and Japanese – laboratory tests	285
D. Rymkiewicz, A. Zakrzewska: Pilot study of the safety and immunogenicity of the diphtheria adsorbed toxoid “d”	293
T. Wysokińska, W. Janaszek, D. Rymkiewicz: Evaluation of the usefulness of the antibody binding test for the estimation of the potency of the rabies vaccine	297

EPIDEMIOLOGY OF NON-COMMUNICABLE DISEASES

P. Goryński, B. Wojtyniak, H. Roszkowska, I. Szutowicz, J. Szaniecki: Studies on ambient air pollution and selected aspects of health status of children in Poznań – preliminary information	301
--	-----

OBITUARIES	307
------------------	-----

Stanisław Kalużewski, Marek Jagielski, Waldemar Rastawicki, Maria Kochman

OCENA WYSTĘPOWANIA ZAKAŻEŃ WYWOŁANYCH
PRZEZ *MYCOPLASMA PNEUMONIAE* W POLSCE W LATACH 1970–1993
NA PODSTAWIE BADAŃ SEROLOGICZNYCH

Zakład Bakteriologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. *S. Kalużewski*

*Przedstawiono wyniki serologicznych badań diagnostycznych w kierunku mykoplazmozy ze szczególnym uwzględnieniem przebiegu epidemii z lat 1990–1993 oraz podjęto próbę oszacowania wiarygodności uzyskiwanych z laboratoriów terenowych informacji o udziale zakażeń wywołanych przez *M. pneumoniae* w etiologii ostrych chorób układu oddechowego.*

W większości publikacji poświęconych epidemiologicznej analizie występowania zakażeń wywołanych przez *Mycoplasma pneumoniae* prezentowany jest pogląd, że charakteryzują się one: tendencją do występowania fal epidemicznych co 4–5 lat, częstym występowaniem ognisk wśród osób pozostających w bliskim i długotrwałym kontakcie oraz szczególnie wysoką zapadalnością na mykoplazmozę dzieci i młodzieży (4, 8, 10, 16, 17, 18).

O ile aktualność drugiej i trzeciej z wymienionych wyżej cech nie jest kwestionowana o tyle pierwsza właściwość – regularność cyklu epidemicznego jest ostatnimi laty oceniana różnie (3, 4, 14, 16, 17, 18).

Prowadzone w Zakładzie Bakteriologii PZH od 1970 r. i sukcesywnie podejmowane przez wojewódzkie stacje sanitarno-epidemiologiczne badania z zakresu serologicznej diagnostyki mykoplazmozy umożliwiły od 1985 r. zbieranie i opracowywanie informacji pozwalających między innymi na uzyskanie wglądu w cykliczność epidemicznych nasileń zachorowań wywołanych przez *M. pneumoniae* (10).

Wyniki wstępnych obserwacji dotyczących przebiegu piątej od 1970 r., odnotowanej w kraju, epidemii mykoplazmozy, której początek przypadł na 1990 r. są treścią obecnego doniesienia.

MATERIAŁ I METODY

Przedmiot analizy stanowiły wyniki serologicznych badań diagnostycznych w kierunku zakażeń wywołanych przez *M. pneumoniae* przeprowadzonych w Zakładzie Bakteriologii PZH i laboratoriach wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych

w latach 1985–1993 u 83 331 chorych z zakażeniem układu oddechowego, hospitalizowanych lub leczonych ambulatoryjnie, głównie dzieci i młodzieży do 16 roku życia.

Dla celów porównawczych wykorzystano również wyniki badań wykonanych w Zakładzie Bakteriologii PZH w latach 1970–1984 u 5824 chorych, głównie osób zamieszkałych w st.m. Warszawie i woj. warszawskim, z klinicznym podejrzeniem mykoplazmozy układu oddechowego.

Za serologiczne potwierdzenie zakażenia *M. pneumoniae* przyjęto wykazanie co najmniej czterokrotnego przyrostu poziomu przeciwciał wykrywanych w surowicy odczynem wiązania dopełniacza (OWD) lub wystąpienie ich w mianie 1:60 lub wyższym w ostrym okresie choroby. W większości przypadków (80–90% ogółu zbadanych osób – zależnie od województwa) próbki krwi do badań były pobierane jednokrotnie, najczęściej w I lub II tygodniu klinicznych objawów choroby.

Badania wykonywano metodą półmikro, zgodnie z uprzednio opisaną metodyką, przy użyciu komórkowego antygeny *M. pneumoniae* przygotowywanego w Pracowni Mycoplasma Zakładu Bakteriologii (8, 12).

WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

Zachorowania wywołane przez *Mycoplasma pneumoniae* dotychczas nie podlegają w kraju obowiązkowemu zgłaszaniu. Informacje o występowaniu tej ostrej choroby zakaźnej uzyskuje się jedynie na podstawie wyników badań laboratoryjnych prowadzonych przez serologiczne pracownie stacji sanitarno-epidemiologicznych i Pracownię Mycoplasma Zakładu Bakteriologii PZH.

Biorąc pod uwagę nietypowość klinicznego obrazu mykoplazmozy układu oddechowego jak i często obserwowaną pozapłucną lokalizację procesu chorobowego (1, 2, 5, 13, 19, 20, 21, 22) utrudniające ukierunkowanie badania laboratoryjnego, można przyjąć, że poczynione przez nas obserwacje mają charakter badań wycinkowych, których wyniki sygnalizują jedynie wagę problemu jaki mogą stanowić zakażenia wywołane przez *M. pneumoniae*.

Prezentowane w obecnej pracy dane wskazują u jakiego odsetka osób z ostrym stanem zapalnym układu oddechowego, głównie chorych z klinicznymi objawami zapalenia płuc, uzyskuje się potwierdzenie zakażenia wywołanego przez *M. pneumoniae* przy ukierunkowaniu badania laboratoryjnego na diagnostykę mykoplazmozy.

Jak wynika z tabeli I serologiczne badania diagnostyczne w kierunku zakażeń wywołanych przez *M. pneumoniae* podjęto w 1970 r. Sugerowanie lekarzom celowości takiego ukierunkowania badań zbiegło się z zaobserwowanym jesienią 1970 r. w Warszawie znacznym wzrostem liczby przypadków zapalenia płuc u dzieci wymagających hospitalizacji ze względu na przebieg choroby (11). Prawie czterokrotny wzrost w okresie od listopada 1970 r. do stycznia 1971 r. w porównaniu z odpowiednimi okresami lat 1967–1970, liczby hospitalizowanych dzieci z zapaleniem płuc był następstwem wystąpienia w tym czasie wśród dzieci w wieku szkolnym zakażeń wywołanych przez *M. pneumoniae* (11).

Na lata 1972–1974 przypadł okres międzyepidemiczny. Równoległe, na terenie m.st. Warszawy, ponad dziesięciokrotnie zmniejszyło się zapotrzebowanie na wykonywanie badań diagnostycznych w kierunku zakażeń *M. pneumoniae*.

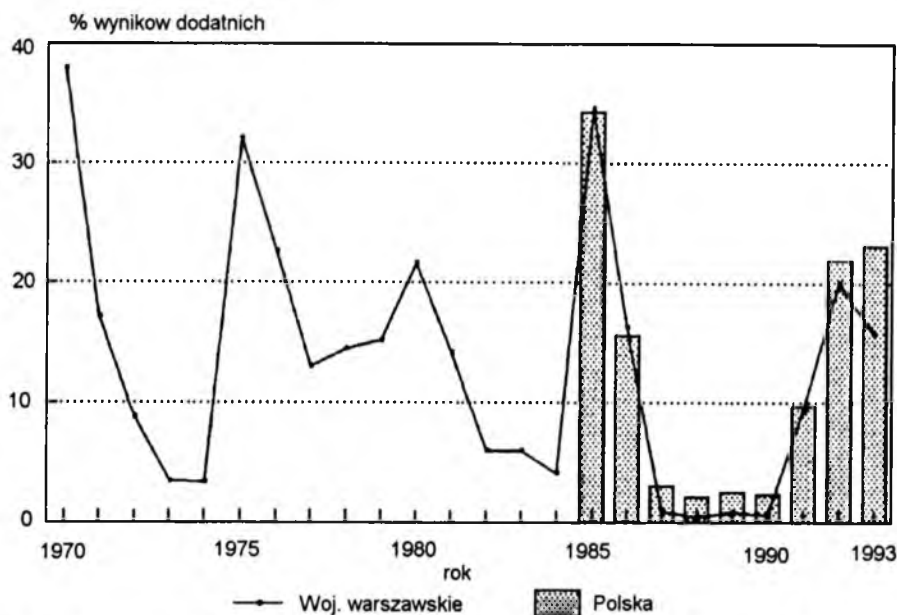
Tabela I. Serologicznie potwierdzone przypadki zakażeń *M. pneumoniae* w diagnostycznym materiale Zakładu Bakteriologii PZH i WSSE m.st. Warszawy w latach 1970–1993.

Rok	Liczba zbadanych osób			Rok	Liczba zbadanych osób		
	Ogółem	w tym z wynikiem dodatnim			Ogółem	w tym z wynikiem dodatnim	
		liczba	%			liczba	%
1970	129	49	38,0	1982	635	38	6,0
1971	589	101	17,1	1983	571	34	6,0
1972	68	6	8,8	1984	708	29	4,1
1973	89	3	3,4	1985	3553	1225	34,5
1974	30	1	3,3	1986	2561	417	16,3
1975	400	128	32,0	1987	955	9	0,9
1976	452	102	22,6	1988	892	4	0,4
1977	192	25	13,0	1989	775	6	0,8
1978	285	41	14,4	1990	929	6	0,6
1979	336	51	15,2	1991	882	83	9,4
1980	580	125	21,6	1992	1797	359	20,0
1981	760	107	14,1	1993	1589	250	15,7

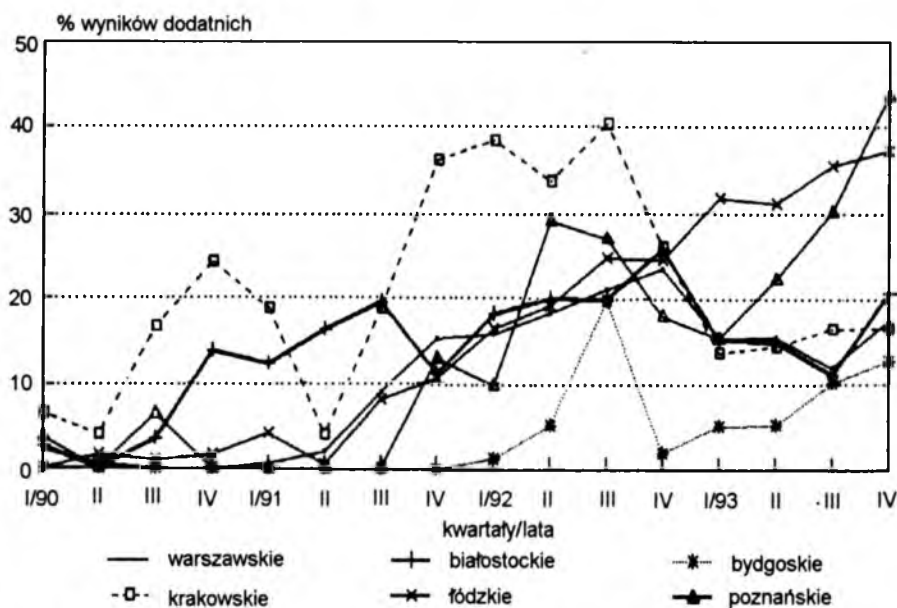
Trzy kolejne epidemie mykoplazmozy przypadające na jesienno-zimowe okresy lat 1975/76, 1980/81 i 1985/86 były rozdzielone również czteroletnimi okresami międzyepidemicznymi.

W latach 1987–1990 potwierdzenie mykoplazmowej etiologii zapalenia płuc u chorych z terenu m.st. Warszawy i woj. warszawskiego uzyskiwano zaledwie u 0,4–0,9% badanych osób, a więc kilka do kilkunastu razy rzadziej niż w poprzednich okresach międzyepidemicznych (tab. I).

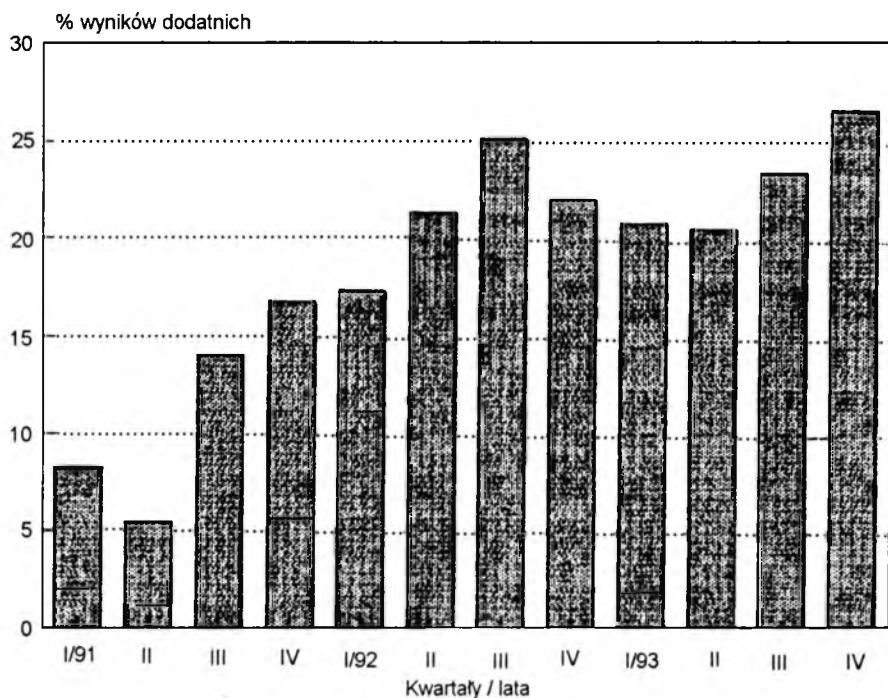
Rozpatrując wyniki badań serologicznych uzyskane w latach 1985–1993 z terenu kraju (w 1985 r. – 23 a w 1993 r. – 33 laboratoria WSSE) można by sądzić, że początek kolejnej epidemii mykoplazmozy przypadł na 1991 r. (tab. II, ryc. 1). Wskazywałby na to czterokrotny w porównaniu z 1990 r. wzrost częstości serologicznych potwierdzeń zakażenia wywołanego przez *M. pneumoniae*. Analizując wyniki badań z poszczególnych laboratoriów stwierdzono jednak, że w województwach krakowskim i białostockim do czterokrotnego wzrostu zachorowań na mykoplazmozę doszło już w IV kwartale 1990 r. W województwach tych szczyt epidemii przypadł na 1992 r. (ryc. 2.) Przy niewielkiej liczbie wykonanych w 1990 r. badań w kierunku mykoplazmozy w tych województwach (krakowskie – 116, białostockie – 260 chorych) wyniki dodatnie uzyskane z tego terenu jednak nie zaważyły na wynikach przedstawionych w zestawieniu zbiorczym (tab. II). Z ryciny 2 wynika, że w niektórych województwach (krakowskie, poznańskie i łódzkie) w szczycie epidemii uzyskiwano serologiczne potwierdzenie mykoplazmozy u 38–45% badanych chorych. Poczynając od II kwartału 1992 r. do końca okresu obserwacji, tj. 31 grudnia 1993 r. potwierdzenie mykoplazmozy w skali kraju uzyskiwano u ponad 20% a w III kwartale 1992 r. i IV kwartale 1993 r. nawet u ponad 25% badanych chorych (ryc. 3).



Ryc 1. Serologicznie potwierdzone w latach 1970–1993 przypadki mykoplazmozy w materiale diagnostycznym Pracowni Mycoplasma PZH (linia ciągła) oraz serologicznych pracowni wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych (słupki).



Ryc 2. Serologicznie potwierdzone przypadki mykoplazmozy w epidemicznym okresie 1990–1993, w diagnostycznym materiale wybranych laboratoriów WSSE.



Ryc 3. Zakażenia wywołane przez *M. pneumoniae*, potwierdzone serologicznie w okresie od 1 stycznia 1991 r. do 31 grudnia 1993 r. w Pracowni Mycoplasma PZH i laboratoriach 33 wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych.

Z tabeli III wynika, że od 20 735 chorych, u których wykonano w 1993 r. badania serologiczne w kierunku mykoplazmozy otrzymano 22 659 próbek surowicy. Tak więc zaledwie od 9% zbadanych osób uzyskano dwie lub więcej próbek do analizy. Jednorazowo przeprowadzone badania serologiczne, szczególnie w początkowym okresie klinicznych objawów choroby (pierwszy tydzień) w przypadku uzyskania ujemnego wyniku lub wykrycia odczynem wiązania dopełniacza przeciwciał w mianie diagnostycznie nieznamiennym (< 60) nie upoważnia do wykluczenia mykoplazmozy.

Powyższe obserwacje pozwalały sądzić, że prezentowane w tabelach I i II oraz na rycinach 1–3 dane o udziale *M. pneumoniae* w etiologii chorób układu oddechowego mogą być znacznie zaniżone, gdyż u 90% badanych chorych uzyskiwano je wykorzystując wyniki jednorazowo przeprowadzonego badania serologicznego.

W celu oszacowania w jakim stopniu jednorazowe wykonanie badania mogło zaważyć na wiarygodności serologicznej diagnostyki mykoplazmozy w kraju poddano analizie wyniki uzyskane w 1992 i 1993 r. u 251 chorych z terenu m.st. Warszawy i woj. warszawskiego, od których pobrano co najmniej dwie próbki krwi w odstępie 7–10 dni.

Z zestawień w tabelach IV i V wynika, że analizą objęto głównie hospitalizowanych chorych (87,3%) z zapaleniem płuc (79,4%). Serologiczne potwierdzenie mykoplazmowego zakażenia uzyskano u 122 (48,6%) chorych. Wynik dodatni ze

Tabela II. Serologicznie potwierdzone przypadki zachorowań wywołanych przez *M. pneumoniae* w diagnostycznym materiale Pracowni Mycoplasma PZH i laboratoriów wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych w latach 1985–1993.

Rok	Liczba zbadanych osób		
	Ogółem	w tym z wynikiem dodatnim	
		liczba	%
1985	8997	3050	34,1
1986	12720	1978	15,6
1987	6512	194	3,0
1988	4230	90	2,1
1989	3785	94	2,5
1990	4289	98	2,3
1991	5731	555	9,7
1992	16372	3588	21,9
1993	20735	4781	23,1

Tabela III. Liczba osób w zestawieniu z liczbą uzyskanych od nich próbek surowicy do badań w kierunku zakażeń *M. pneumoniae* przeprowadzonych w 1993 r. w Zakładzie Bakteriologii PZH i laboratoriach 33 wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych.

Województwo	Liczba		Stosunek liczby zbadanych próbek do liczby osób
	próbek	osób	
St. warszawskie	1701	1589	1,07
Białostockie	1401	1120	1,25
Łódzkie	8127	7365	1,10
Wrocławskie	1765	1732	1,02
Pozostałe województwa*	9665	8929	1,08
Ogółem	22659	20735	1,09

* 29 spośród 33 województw, w których laboratoria WSSE prowadziły w 1993 r. serologiczną diagnostykę zakażeń *M. pneumoniae*.

wszystkimi próbkami surowicy od jednego chorego uzyskano jedynie u 65 (25,9%) osób, natomiast ujemny z pierwszą a dodatni z pozostałymi próbkami u 22,7% chorych. Tak więc na 122 chorych z mykoplazmozą u 57 (46,7%) o właściwym rozpoznaniu zdecydowało dopiero wykazanie znamiennej dynamiki przeciwciał lub wykrycie ich odczynem wiązania dopełniacza w mianie diagnostycznie znamiennej (≥ 60) w próbce surowicy z powtórnego pobrania krwi.

Powyższe spostrzeżenie wydaje się być szczególnie istotne dlatego, że brak rozpoznania etiologii zapalenia płuc może być w wypadku mykoplazmozy jednoznaczny z niepodjęciem lub zaniechaniem leczenia antybiotykami etiotropowymi (makrolidy, tetracykliny). Podnoszono tę kwestię już poprzednio (6, 7, 9, 15).

Wydaje się, że istniejące w laboratoriach 33 wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych zaplecze serologicznej diagnostyki zakażeń wywoływanych przez

M. pneumoniae, poza kilku województwami, jest wykorzystywane przez lekarzy w stopniu nieadekwatnym do rzeczywistych potrzeb praktyki medycznej.

Tabela IV. Udział hospitalizowanych i ambulatoryjnie leczonych chorych w grupie 251 osób z terenu m.st. Warszawy i woj. warszawskiego co najmniej dwukrotnie badanych serologicznie w kierunku zakażenia *M. pneumoniae*.

Grupa chorych	Liczba (%) zbadanych osób		Liczba (%) osób zbadanych z wynikiem		
	ogółem	w tym z wynikiem dodatnim	dodatnim ze wszystkimi próbkami	ujemnym z pierwszą i dodatnimi z pozostałymi próbkami	ujemnym ze wszystkimi próbkami
Hospitalizowani	219 (87,3)	103	52	51	116
Leczeni ambulatoryjnie	32	19	13	6	13
Ogółem	251 (100,0)	122 (48,6)	65 (25,9)	57 (22,7)	129 (51,4)

Tabela V. Wyniki co najmniej dwukrotnie wykonywanych badań serologicznych w kierunku zakażenia *M. pneumoniae* w grupie 251 osób z terenu m.st. Warszawy i woj. warszawskiego w zestawieniu z kliniczną postacią choroby.

Kliniczna postać choroby	Liczba (%) zbadanych osób		Liczba (%) osób zbadanych z wynikiem		
	ogółem	w tym z wynikiem dodatnim	dodatnim ze wszystkim i próbkami	ujemnym z pierwszą i dodatnimi z pozostałymi próbkami	ujemnym ze wszystkimi próbkami
Zapalenie płuc	199 (79,4)	106	54	52	93
Zapalenie oskrzeli	26 (10,3)	10	8	2	16
Pozapłucna lokalizacja procesu chorobowego lub brak danych	26 (10,3)	6	3	3	20
Ogółem	251 (100,0)	122 (48,6)	65 (25,9)	57 (22,7)	129 (51,4)

Być może, że umieszczenie mykoplazmy wywołanej przez *M. pneumoniae* w wykazie chorób zakaźnych podlegających obowiązkowemu zgłaszaniu przyczyniłoby się do szerszego i racjonalnego korzystania ze swojej, serologicznej diagnostyki mykoplazmy i uzyskiwania lepszego niż dotychczas wglądu w skalę zjawiska jakim są epidemicznie występujące zachorowania wywołane przez *M. pneumoniae*.

S. Kałużewski, M. Jagielski, W. Rastawicki, M. Kochman

EVALUATION OF OCCURRENCE OF INFECTIONS CAUSED
BY MYCOPLASMA PNEUMONIAE
DURING 1970-1993 BASED ON SEROLOGICAL INVESTIGATIONS

SUMMARY

During the years 1970-1993 diagnostic serological tests directed against infection with *M. pneumoniae* were performed in 89 155 persons, mostly children at the preschool and school age with clinical symptoms of respiratory tract infections. Investigations were performed by application of the complement fixation test with cellular antigen of *M. pneumoniae*. Positive result was established when antibody titer was 60 or higher, or at least four-fold increase of titer occurred during the illness.

During performance of these studies five epidemics of mycoplasmosis were noted in Poland. They occurred during the autumn-winter season in 1970/71, 1975/76, 1980/81, 1985/86 and 1991-1993. At the peak of the epidemic depending of the region of country, in 25-38% of patients with pneumonia serological confirmation of mycoplasmosis was established.

In selected group of 251 persons which consisted in 87% of hospitalized patients with pneumonia, serological test was repeated at least twice during 7-10 days confirming mycoplasmal etiology of illness in 48.6% of cases.

It was found that performance of serological test only once during first week of clinical symptoms of the disease decreases chances of mycoplasmosis diagnosis by 53%.

PIŚMIENNICTWO

1. Fernald G.W.: Yale J. Biol. Med., 1983, 56, 475. - 2. Foy H.W.: Clin. Infect. Dis., 1993, 17, Suppl. 1, 37. - 3. Foy H.M., Nolan C.M., Allan I.D.: Yale J. Biol. Med., 1983, 56, 469. - 4. Ghosh K., Clements G.B.: J. Infect., 1992, 25, 221. - 5. Holt S., Charles R.G., Khan M.M., Epstein E.J.: Postgrad. Med. J., 1977, 53, 416. - 6. Iwańczak F., Klinowska-Skupniewska J., Iwańczak B., Kaczmarek U., Wawro J., Pol. Tyg. Lek., 1988, 63, 846. - 7. Izumikawa K., Hara K., Yale J. Biol. Med., 1983, 56, 505. - 8. Kałużewski S.: Med. Dośw. Mikrobiol., 1978, 30, 7. - 9. Kałużewski S.: Med. Dośw. Mikrobiol., 1978, 30, 157. - 10. Kałużewski S., Jagielski M., Zaleska M.: Pneum. Pol., 1990, 58, 428. Suppl.

11. Kałużewski S., Rajtar-Leontiew Z., Ceglecka-Tomaszewska K.: Ped. Pol., 1971, 46, 1341. - 12. Kałużewski S., Zaleska M.: Wyd. Metod. PZH, Warszawa, 1988. - 13. Lind K.: Yale J. Biol. Med., 1983, 56, 461. - 14. Lind K., Bentzon M.W.: Epidemiol. Infect., 1988, 101, 377. - 15. Macfarlane J.T., Neale I.A. Brit. Med. J., 1979, 1, 124. - 16. Murphy T.F., Henderson F.W., Clyde W.A., Collier A.M., Denny F.W.: Am. J. Epidemiol., 1981, 113, 12. - 17. Niitu Y.: Yale J. Biol. Med., 1983, 56, 493. - 18. Sakurai N., Nagayama Y., Honda A., Makuta M.: J. Infect., 1988, 16, 253. - 19. Warren P., Fischbein C., Mascoli N., Rudolph J., Hodder D.H.: J. Pediatr. 1978, 93, 451. - 20. Wróblewska-Kałużewska M.: Wiad. Lek., 1988, 41, 791.

21. Wróblewska-Kałużewska M., Kliszczewska-Kacprzak R., Pleskot M.: Ped. Pol., 1986, 61, 656. - 22. Wróblewska-Kałużewska M., Pleskot M., Rudzińska M.: Pol. Tyg. Lek., 1987, 62, 124.

Adres: Zakład Bakteriologii Państwowego Zakładu Higieny
00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24

*Zbigniew Olejnik, Jerzy Janeczko, Dariusz Lipowski, Witold Przyjalkowski,
Ryszard Strzelecki, Beata Romanowska, Ewa Pogorzelska*

ROPNE ZAPALENIA OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH I MÓZGU U CHORYCH NA POSOCZNICĘ

Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych
Instytutu Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych AM w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Z. Olejnik

Autorzy omawiają problemy diagnostyczne, kliniczne i lecznicze ropnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu u chorych na posocznicę.

Wśród wtórnych zmian narządowych rozwijających się w przebiegu posocznicy i stwarzających bezpośrednio zagrożenie życia główną rolę odgrywają ropne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (r.z.o. i m.). Przypadki te wymagają z reguły natychmiastowego włączenia właściwego leczenia przyczynowego i objawowego oraz szczególnego nadzoru fachowego personelu średniego, co daje się uzyskać jedynie w warunkach Oddziału Intensywnej Opieki Medycznej (OIOM). Z tych względów przedstawiamy własne doświadczenia kliniczne nabyte w czasie hospitalizacji chorych na posocznicę ze współistniejącym r.z.o. i m.

MATERIAŁ KLINICZNY

W ciągu ostatnich 10 lat w Klinice Chorób Zakaźnych dla Dorosłych hospitalizowano 95 chorych na posocznicę, w tym 29 (30,5%) ze współistniejącym r.z.o. i m. U 13 (44,8%) osób zweryfikowano etiologię choroby, a u 16 (55,2%) pozostała ona nieznaną. Etiologia r.z.o. i m. była następująca: *Neisseria meningitidis* u 5, *Escherichia coli* u 3, *Staphylococcus aureus* u 3, *Pseudomonas aeruginosa* u jednego i *Klebsiella* u jednego chorego.

Początek choroby z reguły był ostry i charakteryzował się dreszczami, wzrostem ciepłoty ciała niekiedy powyżej 40,0°C, litycznymi jej spadkami o 1,5–2,0°C (lub więcej), wśród zlewnych potów i innymi objawami mającymi ścisły związek z wysiewami drobnoustrojów i ich toksyn do krwiobiegu z wewnątrzustrojowego ogniska zakażenia. Po 1–3 dniowym okresie prodromalnym pierwszym sygnałem wskazującym na zajęcie ośrodkowego układu nerwowego był zespół oponowy, do którego wkrótce dołączały się objawy mózgowo. Objawy psychoneurologiczne u chorych z r.z.o. i m. w przebiegu posocznicy przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Objawy psychoneurologiczne u chorych z ropnymi zapaleniami opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu w przebiegu posocznicy.

Objawy kliniczne	n
Zespół oponowy	29
Zaburzenia świadomości (głównie ilościowe)	14
Odruchowy zespół piramidowy	6
Niedowłady lub porażenia spastyczne	5
Afazja	2
Utrata przytomności	2
Drgawki uogólnione	1
Objawy mózdkowe	1
Porażenia nerwów czaszkowych: III	1
VII	1

Wśród 29 chorych na posocznicę ze współistniejącym r.z.o. i m. u 6 (20,7%) rozwinęła się ostra niewydolność oddechowa, u 5 (17,2%) zespół rozsianego wewnątrznaczyniowego wykrzepiania (DIC), u 4 (13,8%) DIC i wstrząs septyczny oraz u jednego (3,4%) wstrząs septyczny.

Po przyjęciu chorego do Kliniki i stwierdzeniu zespołu oponowego wykonywano nakłucie łądźwiowe i pobierano płyn mózgowo-rdzeniowy (p.m-r.) do badania ogólnego i bakteriologicznego. Był on z reguły mętny, bogatokomórkowy (cytoza > 1000 w 1 mm^3) ze zdecydowaną przewagą komórek wielojądrowych ($> 75\%$), z wysokim stężeniem białka ($> 2,0 \text{ g/l}$), a obniżonym glukozy ($< 45 \text{ mg}\%$) i Cl^- ($< 116 \text{ mmol/l}$); odczyny globulinowe *Pandy'ego* i *Nonne-Appelta* były dodatnie. W przypadkach diagnostycznie wątpliwych, następnego dnia wykonywano ponownie nakłucie łądźwiowe i najczęściej ten drugi wynik badania p.m-r. nie budził już tych wątpliwości.

Weryfikacja etiologiczna r.z.o. i m. opierała się głównie na badaniach bakteriologicznych: wykonaniu preparatu bezpośredniego z p.m-r. barwionego metodą Grama i błękitem metylenowym, wykrywaniu antygenów drobnoustrojów *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* za pomocą testów immunologicznych (Welcome, Bio-Merieux) i na hodowli drobnoustrojów na specjalnie dobranych pożywkach. Niezależnie od badania p.m-r. pobierano także krew na posiewy bakteriologiczne.

U chorych z etiologią nieustaloną przyczynę choroby określano na podstawie informacji klinicznych i wybranych wyników badań laboratoryjnych. Przypuszczalną etiologię r.z.o. i m. ustaloną na tych zasadach przedstawiono w tabeli II.

Pomocniczą wartość diagnostyczną miał wynik badania składu morfologicznego krwi obwodowej. U 20 (69,0%) chorych stwierdzono liczbę krwinek białych $> 10 \times 10^9/\text{l}$ z przesunięciem w lewo w obrazie krwinek białych i u 14 (48,3%) z obecnymi ziarnistościami toksycznymi w granulocytach obojętnochłonnych, u 4 (13,8%) $> 20 \times 10^9/\text{l}$, w tym u 2 (7,2%) z odczynem białaczkowym, u 2 (7,2%) $< 4 \times 10^9/\text{l}$, ale z wyraźnym przesunięciem w kierunku granulocytów obojętnochłonnych we wzorze odsetkowym i tylko u 3 (10,3%) prawidłowe wartości krwinek białych, ale także z wyraźnym przesunięciem w lewo we wzorze odsetkowym.

Tabela II. Przepuszczalna etiologia ropnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu ustalona na podstawie kryteriów klinicznych.

Informacje kliniczne	Etiologia przypuszczalna
Ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu w następstwie:	
1. ropnego zapalenia ucha środkowego	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
2. zapalenia zatok obocznych nosa	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
3. zapalenia odoskrzelowego płuc	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
4. zmian ropnych na skórze	<i>Staphylococcus aureus</i>
5. ropni przywierzchołkowych zębów	<i>Staphylococcus aureus</i> + flora beztlenowa
6. zakażenia dróg moczowych	<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> + flora beztlenowa
7. zakażenia dróg żółciowych	<i>Escherichia coli</i> <i>Proteus mirabilis</i> + flora beztlenowa
8. ogniska zakażenia zlokalizowanego w jamie brzusznej	Zakażenia mieszane: flora beztlenowa + pałeczka tlenowa Gram(-)
Ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu towarzyszące posocznicy:	
1. z zespołem DIC	<i>Neisseria meningitidis</i>
2. z mnogimi ropniami w płucach i towarzyszącymi im pęcherzami rozedmowymi	<i>Staphylococcus aureus</i>
3. z żółtaczką toksyczno-hemolityczną	Zakażenia mieszane: flora beztlenowa + pałeczka tlenowa Gram(-)
4. w następstwie poronienia septycznego	Zakażenia mieszane: flora beztlenowa + pałeczka tlenowa Gram (-)
5. z leukopenią	Pałeczka tlenowa Gram (-) (głównie <i>Pseudomonas aeruginosa</i>) + flora beztlenowa
Ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu	
1. bez ustalonego źródła zakażenia	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Haemophilus influenzae</i>

Informacje kliniczne	Etiologia przypuszczalna
2. z podejrzeniem o ropień mózgu	Zakażenia mieszane: flora beztlenowa + pałeczka tlenowa Gram (-)
3. nawrotowe	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>
4. po urazie czaszki	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Neisseria meningitidis</i>
5. jatrogenne	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> lub inna pałeczka Gram (-) <i>Neisseria meningitidis</i>
Ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu przy braku wyżej wymienionych informacji	<i>Neisseria meningitidis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>

METODY I WYNIKI LECZENIA

I. Leczenie przyczynowe chorych z etiologią ustaloną

1. Leczenie zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołanych przez *Neisseria meningitidis*.

We wszystkich 5 przypadkach stosowano penicylinę G z ampicyliną, względnie penicylinę G z cefotaksymem wg schematu:

– penicylina krystaliczna 12–16 mln j/24 h (4 × 3–4 mln j) w dożylnym wlewie kroplowym

– ampicylina 6,0/24 h (4 × 1,5) lub cefotaksym (Claforan) 6,0/24 h (4 × 1,5) w dożylnym wlewie kroplowym.

Po uzyskaniu wyraźnej poprawy klinicznej i znacznym zmniejszeniu się odczynu zapalnego w p.m-r. (najczęściej po 10–14 dniach) leki te odstawiano i stosowano chloramfenikol 2,0/24 h (zwykle Chlorocid 2 × 1,0) domięśniowo przez następne 10–14 dni lub Biseptol 3 × 960 mg przez 5–7 dni i 2 × 960 mg przez dalsze 5–7 dni doustnie

Wszystkich chorych z tej grupy wyleczono.

2. Leczenie zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołanych przez tlenowe pałeczki Gram (-): *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Klebsiella*.

Leczenie zakażeń wywołanych ww. pałeczkami u 5 chorych omówiono łącznie ponieważ wykazywały one wrażliwość na te same antybiotyki a także ze względu na to, że każda infekcja wywołana przez jedną z nich traktowana była w naszej Klinice jak zakażenie mieszane (z udziałem flory beztlenowej). Chemioterapia składała się zwykle z 3 lub 4 leków stosowanych równocześnie ogólnie i dokanalowego wstrzyki-

wania jednego z nich. Najczęściej stosowanymi lekami były: karbenicylina, cefalosporyny, aminoglikozydy i metronidazol. Stosowano je wg schematu:

- karbenicylina 24,0/24 h ($4 \times 6,0$) w dożylnym wlewie kroplowym
- cefuroksym (Zinacef, Biocefal) 9,0/24 h ($4 \times 2,25$) przez pierwsze 3 dni, a następnie 6,0/24 h ($4 \times 1,5$) w dożylnym wlewie kroplowym lub cefotaksym 8,0/24 h ($4 \times 2,0$) przez pierwsze 3 dni, a następnie 6,0/24 h ($3 \times 2,0$) w dożylnym wlewie kroplowym.

W zakażeniach wywołanych przez *Pseudomonas aeruginosa* najczęściej podawano ceftazidim (Fortum, Biofort) 12,0/24 h ($4 \times 3,0$) w dożylnym wlewie kroplowym do uzyskania poprawy klinicznej, a następnie 8,0/24 h ($4 \times 2,0$) lub rzadziej cefsulodynę (Monaspor) 6,0/24 h ($3 \times 2,0$) w dożylnym wlewie kroplowym.

- Amikin (Biodacyna) 1,5/24 h (3×500 mg) przez pierwsze 3 dni, a następnie 1,0/24 h (2×500 mg) w dożylnym wlewie kroplowym i rzadko (w jednym przypadku) netilmycynę (Netromicine) 400 mg/24 h (2×200 mg) przez pierwsze 3 dni, a następnie 300 mg/24 h (2×150 mg) w dożylnym wlewie kroplowym.
- Metronidazol (Flagyl) 1,5/24 h (3×500 mg) w dożylnym wlewie kroplowym przez 10 dni, a następnie 1,5/24 h (3×2 tabl. a 250 mg) doustnie.

Tę złożoną chemioterapię wspomagano dokanalowymi wstrzyknięciami karbenicyliny w dawce 75–100 mg rozcieńczonej w ok. 2 ml rozpuszczalnika. Częstotliwość wstrzyknięć dokanalowych uzależniona była od stopnia nasilenia zmian zapalnych w p.m.-r.: przy utrzymywaniu się dużego odczynu wstrzyknięcia powtarzano nawet codziennie.

U jednego chorego wyhodowany z p.m.-r. szczep *Pseudomonas aeruginosa* wykazywał wysoką wrażliwość między innymi na kolistynę i dlatego też podawano ją ogólnie 4×1 mln j w dożylnym wlewie kroplowym oraz dokonałowo 1000 j/kg masy ciała na 1 dawkę.

Mimo stosowania tak intensywnego, złożonego leczenia przyczynowego wszyscy chorzy z tej grupy zmarli. Zgon następował jednak po dość długim okresie leczenia: 4 chorych zmarło po 3 tygodniach i jeden po 2 tygodniach hospitalizacji w OIOM.

3. Leczenie zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołanych przez *Staphylococcus aureus*.

Leczenie u wszystkich 3 chorych rozpoczynano od skojarzonego stosowania ogólnego 3 leków: aminoglikozydu, cefalosporyny i metronidazolu oraz dokanalowego podawania 20 mg amikacyny.

U 2 chorych po ok. 4 tygodniach uzyskano wprawdzie poprawę kliniczną lecz zmiany zapalne w p.m.-r. o dużym nasileniu utrzymywały się, wskazując na przechodzenie ostrego procesu chorobowego w postać przewlekłą. W związku z tym jednemu choremu, po odstawieniu dotychczasowego leczenia, zastosowano wankomycynę 2,0/24 h (4×500 mg) w dożylnym wlewie kroplowym przez 2 tygodnie i osiągnięto wyleczenie, a drugiemu peflacynę 800 mg/24 h (2×400 mg) doustnie przez 6 tygodni, również z pozytywnym skutkiem. U jednego chorego ze współistniejącym zapaleniem zastawki dwudzielnej (z obfitymi vegetacjami bakteryjnymi) w czasie chemioterapii uzyskiwano szybką poprawę w stanie ogólnym i cofanie się odczynu zapalnego w p.m.-r., ale po zaprzestaniu leczenia następowało natychmiastowe zaostrenie choroby. Wyleczenie uzyskano dopiero po operacyjnym usunięciu zakażonej zastawki i wszczęciu nowej.

II. Leczenie przyczynowe chorych z etiologią nieustaloną

Wiedząc, że zdecydowana większość r.z.o. i m. jest wywoływana przez *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, u 10 chorych, nie podejrzewając innej rzadszej etiologii, tak dobrano leczenie, aby obejmowało te 3 drobnoustroje. Stosowano więc penicylinę G z ampicyliną lub z cefotaksymem wg schematu omówionego wyżej. U 7 osób stan kliniczny po kilku dniach leczenia uległ poprawie i zmiany zapalne w p.m-r. zmniejszyły się, w związku z czym leczenie kontynuowano przez dalsze 12–14 dni, a następnie leki te odstawiono i podano chloramfenikol 2,0/24 h (Chlorocid $2 \times 1,0$) domięśniowo przez kolejne 10–14 dni, uzyskując we wszystkich przypadkach wyleczenie. U 3 chorych stan kliniczny nie uległ poprawie, a nawet pogorszył się i dlatego też po 3–4 dobach leczenia leki odstawiono i myśląc o innej, rzadszej etiologii, tak dobrano chemioterapię złożoną aby swym spektrum działania bakteriobójczego objęła pałeczki tlenowe Gram (–), gronkowce i florę beztlenową. Zgodnie z tą zasadą podano równocześnie ogólnie karbenicylinę, cefalosporynę, amikacynę i metronidazol w dożylnych wlewach kroplowych oraz dokanałowo karbenicylinę wg schematu opisanego wyżej. Podobnie ustawiono leczenie u 6 chorych, u których od początku hospitalizacji brano pod uwagę inną niż *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* etiologię.

Po uzyskaniu poprawy klinicznej u 4 chorych i zmniejszeniu odczynu zapalnego w p.m-r. leki te odstawiano i podawano chloramfenikol 3,0/24 h (Chlorocid $3 \times 1,0$) domięśniowo przez następne 3–4 tygodnie uzyskując pozytywne wyniki leczenia.

Spośród 9 chorych, u których podejrzewano inną etiologię niż *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae* aż 5 osób zmarło.

W wybranych przypadkach cennym uzupełnieniem chemioterapii przyczynowej, niezależnie od etiologii choroby, była immunoterapia bierna. Podawano więc Gamma Veninę, Sandoglobulinę lub Bioglobulinę we wlewach kroplowych dożylnych w dawkach zalecanych przez producentów i powtarzanych kilkakrotnie (5).

W omówieniu leczenia pominięto metody leczenia objawowego powikłań towarzyszących posocznicy i r.z.o. i m., a powodujących często dodatkowe zagrożenie życia i opisane w podręcznikach i publikacjach, także i w naszych doniesieniach (1, 4, 10, 11, 12).

OMÓWIENIE

Jednym z podstawowych elementów patogenetycznych posocznicy są wtórne zmiany narządowe spowodowane licznymi wysiewami bakterii i ich toksyn do krwioobiegu. Od rodzaju zmienionych zapalnie narządów, stopnia nasilenia zaburzeń ich funkcji oraz współlistnienia powikłań takich jak wstrząs septyczny i zespół DIC w dużej mierze zależy ciężkość przebiegu choroby oraz rokowanie co do życia i następstw. Obserwacje własne jednoznacznie wskazują, iż najcięższym przebiegiem choroby charakteryzują się przypadki posocznicy ze współlistniejącym r.z.o. i m. Spośród 29 chorych zgon nastąpił aż u 10 (34,4%).

Ostateczny wynik leczenia zależy jednak nie tylko od wtórnych zmian narządowych, lecz również i od rodzaju czynnika etiologicznego choroby. W prezentowanym

materiale klinicznym zanotowano 5 zgonów u chorych zakażonych pałeczkami Gram (-) oraz 5 z etiologią nieustaloną, ale budzącą uzasadnione podejrzenie o zakażenie pałeczkami tlenowymi Gram (-), a w mniejszym stopniu o zakażenie gronkowcowe. W naszej Klinice tak zakażenie wywołane przez tlenowe pałeczki Gram (-), jak i przez gronkowce traktowane są jak zakażenia mieszane, tzn. ze współudziałem flory beztlenowej. Do zajęcia takiego stanowiska upoważniła nas analiza wyników badań bakteriologicznych płynu mózgowo-rdzeniowego u 578 chorych hospitalizowanych w Klinice od 1981 r. do 1990 r. z powodu r.z.o. i m., z której wynika, iż u żadnego chorego nie zweryfikowano zakażenia florą beztlenową i tylko u 2 chorych wykryto pałeczki *Haemophilus influenzae* (11). Z piśmiennictwa natomiast wiemy, że zakażeniom beztlenowcami w ok. 70% przypadków towarzyszą pałeczki tlenowe Gram (-) oraz, że u ok. 85% chorych z ropnymi ogniskami zakażenia zlokalizowanymi w jamie brzusznej i z zapaleniem rozlanym lub ograniczonym otrzewnej, izoluje się drobnoustroje beztlenowe, a w ropniach, z których izoluje się gronkowce bardzo często współistnieje zakażenie florą beztlenową (3, 6, 7).

Z tych względów w każdym przypadku ze zweryfikowaną etiologią pałeczkami tlenowymi Gram (-) lub gronkowcami zakładamy, że mogą to być zakażenia mieszane i tak dobieramy leczenie przyczynowe, aby obejmowało swym spektrum działania bakteriobójczego pałeczki tlenowe Gram(-), gronkowce i florę beztlenową. W ostrym okresie choroby najczęściej równocześnie stosujemy ogólnie: karbenicylinę, aminoglikozydy, cefalosporyny i metronidazol oraz dokanałowo karbenicylinę, gdy brana jest pod uwagę głównie flora Gram (-), względnie amikacynę, gdy bardziej prawdopodobne jest zakażenie gronkowcami.

We wszystkich przypadkach o niezwyfikowanej etiologii, w których na podstawie kryteriów klinicznych i laboratoryjnych nie podejrzewamy zakażenia mieszane, tak dobieramy leczenie, aby objęło swym spektrum bakteriobójczego działania drobnoustroje: *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* i *Haemophilus influenzae*, gdyż przyjmujemy, iż ok. 80% wszystkich r.z.o. i m. ma tę właśnie etiologię. Pewną kontrowersję może budzić przypisywanie dużego udziału pałeczkom *Haemophilus influenzae*, skoro tak rzadko udaje się nam izolować je z p.m-r. Z doniesień z innych ośrodków wynika jednak, że ten drobnoustroj zajmuje 2 lub 3 miejsce wśród czynników etiologicznych r.z.o. i m. u dorosłych (2, 8). Dlatego należy przyjąć, iż wśród naszych przypadków r.z.o. i m. o etiologii nieustalonej, obok flory beztlenowej, pokaźny odsetek stanowiły zakażenia wywołane tym drobnoustrojem.

Leczenie przyczynowe w tych najczęstszych pod względem etiologicznym przypadkach sprowadza się do równoczesnego stosowania penicyliny G i ampicyliny, a jeszcze lepiej penicyliny G i cefotaksymu ze względu na wznrastający odsetek szczepów *Haemophilus influenzae* opornych na ampicylinę (8, 9).

W drugiej fazie r.z.o. i m. tzn. po uzyskaniu poprawy klinicznej i znacznego zmniejszenia się odczynu zapalnego w p.m-r. modyfikujemy leczenie, przechodząc z reguły do stosowania chloramfenikolu. Antybiotyk ten bardzo dobrze pokonuje barierę naczyniową krew/mózg i krew/płyn mózgowo-rdzeniowy oraz przenika do ropni umiejscowionych nie tylko w ośrodkowym układzie nerwowym ale i poza nim (3, 6).

Prrowadząc leczenie przyczynowe r.z.o. i m. pamiętać trzeba, iż tylko likwidacja pierwotnego źródła zakażenia gwarantuje wyleczenie. Dlatego też w przypadkach,

gdy antybiotykoterapia jest nieskuteczna należy usunąć ognisko zakażenia operacyjnie np. zastawkę serca wraz z wegetacjami bakteryjnymi, ropnie przywierzchołkowe zębów, ogniska ropne w jamie brzusznej itp. pod osłoną chemioterapii przyczynowej.

*Z. Olejnik, J. Janeczko, D. Lipowski, W. Przyjalkowski, R. Strzelecki,
B. Romanowska, E. Pogorzelska*

BACTERIAL MENINGITIS IN PATIENTS WITH SEPSIS SYNDROME

SUMMARY

The authors discuss problems connected with diagnosis, management and treatment of bacterial meningitis among patients with the sepsis syndrome. Considering secondary organ changes bacterial meningitis belongs to the severest one and as a life-threatening sequel of sepsis demands immediate use of proper casual treatment. The authors show the therapeutic difficulties in this group of patients particularly when the etiological organism is unknown. They discuss this problems and present their own schemes of treatment. They indicate the value of passive immunotherapy and surgical removal of the primary source of infection. They emphasize final result depends on secondary organ changes, age, immunity of patient and the kind of etiological agent.

PIŚMIENNICTWO

1. *Bone R.C.*: Arch. Intern. Med., 1992,152,1381. – 2. *Czachorowska-Wróblewska M.*: Materiały CMKP, Warszawa, 1987,141. – 3. *Danysz A., Jeljaszewicz J., Meszaros J.*: Podstawy chemioterapii. PZWL, Warszawa, 1983, 28 i 67. – 4. *Hotchkiss R.S., Karl I.E.*: JAMA, 1992, 267, 1503. – 5. *Janeczko J.* i wsp.: Przeg. Epid., 1991, 45, 273. – 6. *Jeljaszewicz J., Cybulska J.*: Chemioterapia bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, PZWL, Warszawa, 1978, 25. – 7. *Lang E.*: „Antibiotika in der Praxis”, 1977, 3-4, 34. – 8. *Mattison H.R., Roberts N.J. jr.*: Central nervous system infections: w A practical approach to infectious diseases, Boston/Toronto/London, 1991, 114. – 9. *Meszaros J.* Materiały CMKP, Warszawa, 1987, 71. – *Olejnik Z.* i wsp.: Przeg. Epid., 1987, 41, 159.
11. *Olejnik Z.* i wsp.: Przeg. Epid., 1991, 45, 377. – 12. *Parrillo J.E.*: N.Engl. J.Med., 1993, 328, 1471.

Adres: Klinika Chorób Zakaźnych dla Dorosłych,
00-201 Warszawa, ul. Wolska 37.

*Marek Paradowski,¹ Marek Łobos,¹ Jan Kuydowicz,² Marek Krakowiak,²
Bogusława Kubasiewicz-Ujma,¹ Witold Wrodycki²*

PRZYDATNOŚĆ OZNACZANIA STĘŻEŃ WYBRANYCH BIAŁEK OSTREJ FAZY W SUROWICY KRWI I PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM DO DIAGNOSTYKI RÓŻNICOWEJ I MONITOROWANIA PRZEBIEGU ROPNYCH ZAPALEŃ OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH U DOROSŁYCH

I. STĘŻENIE BIAŁEK OSTREJ FAZY W SUROWICY KRWI

¹ Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej

Wojskowej Akademii Medycznej im. gen dyw. *Bolesława Szareckiego* w Łodzi
Kierownik: prof. dr hab. *M. Paradowski*

² Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. *J. Kuydowicz*

Wykazano pełną przydatność oznaczania w surowicy stężeń α_1 -antytrypsyny, α_2 -haptoglobiny, α_1 -orosomukoidu, a szczególnie białka C-reaktywnego, do diagnostyki różnicowej ropnego i limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dorosłych chorych oraz do monitorowania jego przebiegu.

Bakteryjne zakażenia ośrodkowego układu nerwowego stanowią ok. 40% wszystkich rejestrowanych w ciągu roku w Polsce zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (ZOM) (14). Najczęściej przebiegają one jako ropne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (RZOM), które stwarzają nadal istotny problem zdrowotny ze względu na swój ciężki przebieg kliniczny, groźne następstwa i wysoką śmiertelność rzędu 20% (14). Bakteryjne nieropne ZOM, wywołwane przez prątki gruźlicy, krętki lub listerię są bardzo rzadko rozpoznawane i rejestrowane (14). Szczególne trudności diagnostyczne nastęrczają RZOM o nietypowym obrazie klinicznym, bardzo wczesnie leczone antybiotykami, przewlekające się i przewlekłe, z niecharakterystycznymi wynikami badań laboratoryjnych.

Jest więc oczywiste jak ważna jest swoista, czuła i szybka diagnostyka różnicowa RZOM, decydująca o wczesnym i prawidłowym rozpoznaniu klinicznym i etiologicznym. Stanowi ona podstawę prawidłowego leczenia, od którego zależy przebieg choroby a tym samym los chorego.

Obecnie wykorzystywane klasyczne parametry i wskaźniki diagnostyczne nie zawsze są wystarczająco swoiste i czułe dla różnicowania RZOM (12,15). Uwzględniają one z reguły badanie lekarskie, fizyko-chemiczną i cytologiczną ocenę płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR) oraz typową diagnostykę bakteriologiczną. Badaniem

służącym zróżnicowaniu RZOM od niebakteryjnego ZOM, ale stosowanym niezbyt często, jest oznaczanie stężenia kwasu mlekowego w PMR – stężenie powyżej 15 mg% ma przemawiać za etiologią bakteryjną (7).

Zrozumiałe staje się więc poszukiwanie nowych, bardziej specyficznych, czulszych i szybszych testów do różnicowania i monitorowania przebiegu RZOM. Wydaje się, że do takich testów można zaliczyć ocenę stężeń niektórych białek ostrej fazy (BOF) w surowicy krwi lub (i) w PMR takich jak: białko C-reaktywne (CRP), α_1 -antytrypsyna (AAT) i α_2 -haptoglobina (HPT) (1, 13, 15, 17). Oznaczanie stężeń niektórych BOF w surowicy krwi było wykorzystywane we wczesnej diagnostyce ZOM oraz w monitorowaniu przebiegu leczenia, rozległości i ciężkości procesu zapalnego (3, 4, 5, 16).

Celem niniejszej pracy było badanie kinetyki stężeń równocześnie kilku BOF w surowicy krwi u chorych w przebiegu RZOM, a w konsekwencji próba różnicowania RZOM i limfocytarnego ZOM (LZOM) i monitorowania przebiegu RZOM.

MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono u 40 chorych (12 kobiet i 28 mężczyzn) w wieku od 19 do 79 lat (średnia 42 lata), hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Łodzi z powodu ZOM:

– ropnego – 24 chorych w wieku od 19 do 79 lat, średnio 50 lat, (grupa R), w tym 3 kobiety i 21 mężczyzn,

– limfocytarnego (aseptycznego) – 16 chorych w wieku od 23 do 75 lat, średnio 34 lata, (grupa L), w tym 9 kobiet i 7 mężczyzn.

Grupę odniesienia stanowili ludzie zdrowi (grupa K) populacji łódzkiej w liczbie 100 osób (w tym 50 kobiet i 50 mężczyzn) w wieku od 19 do 65 lat, średnio 42 lata, u których w surowicy krwi wyznaczono zakresy referencyjne stężeń wybranych białek ostrej fazy metodą 2,5 i 97,5 percentyla zalecaną przez IFCC. Wyniki wyznaczonych wartości referencyjnych przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Zakresy referencyjne stężeń wybranych białek ostrej fazy w surowicy krwi u osób zdrowych populacji łódzkiej (n = 100).

Oznaczone białko	Zakres stężeń (2,5–97,5 percentyla) w mg/dl
Alfa ₁ Antytrypsyna (AAT)	112–224
Alfa ₁ Orosomukoid (AAG)	32–70
Alfa ₂ Ceruloplazmina (CER)	20–38
Alfa ₂ Makroglobulina (AMG)	106–188
Alfa ₂ Haptoglobina (HPT)	30–119
Białko C-reaktywne (CRP)	poniżej 1,0

Rozpoznanie ropnego i limfocytarnego (aseptycznego) ZOM ustalano na podstawie obrazu klinicznego (badań podmiotowych i przedmiotowych), laboratoryjnej oceny PMR oraz potwierdzających badań bakteriologicznych i immunoserologicznych.

Bakteriologiczną ocenę przeprowadzano wykorzystując metody klasyczne: bakterioskopię bezpośrednią, wykonanie posiewu próbki PMR na podłoża różnicujące oraz identyfikację przy zastosowaniu dostępnych systemów API firmy BioMerieux lub szeregów biochemicznych. Badania immunoserologiczne wykonano przy pomocy aglutynacyjnych testów lateksowych zawartych w zestawach odczynnikowych firmy BioMerieux: Slidex meningite-Kit 5 oraz Slidex meningite Strepto B.

Rozpoznanie limfocytarne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (LZOM) było równoznaczne z wirusową etiologią ZOM, mimo braku definitywnego potwierdzenia badaniami wirusologicznymi. Jednoznaczny obraz kliniczny, przebieg choroby oraz typowe zmiany w PMR potwierdziły wirusowy charakter choroby. W żadnym z tych 16 przypadków nie rozpoznano bakteryjnego nieropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

24 dorosłych chorych na RZOM poddawano intensywnej antybiotykoterapii, ponadto w pierwszych dniach przebiegu choroby podawano im leki zmniejszające obrzęk zapalny mózgu (glikokortykoidy i 20% mannitol).

U chorych z rozpoznaniem już wg podanego wyżej schematu RZOM na tle bakteryjnym w 1, 3, 5, 7, 14 i 28 dniu choroby pobierano drogą nakłucia łądźwiowego 1,5–2 cm³ PMR. Jednocześnie pobierano z żyły odłokciowej 4–5 cm³ krwi na skrzep. Uzyskane próbki surowicy i odwirowanego płynu mózgowo-rdzeniowego zamrażano do temp. –21°C (252°K).

U chorych z rozpoznaniem LZOM krew i PMR pobierano tylko w pierwszej dobie choroby. Po upływie 7 dni próbki surowicy i PMR odmrażano w temp. pokojowej i oznaczano w nich stężenia: białka C-reaktywnego (CRP), α_1 -antytrypsyny (AAT), α_1 -orosomukoidu (AAG), α_2 -ceruloplazminy (CER), α_2 -makroglobuliny (AMG) i α_2 -haptoglobiny (HPT).

Oznaczenia wykonano metodą nefelometrii kinetycznej z użyciem systemów: Array Protein oraz ICS II firmy Beckman i odczynników tej samej firmy wg szczegółowego postępowania zalecanego przez producenta.

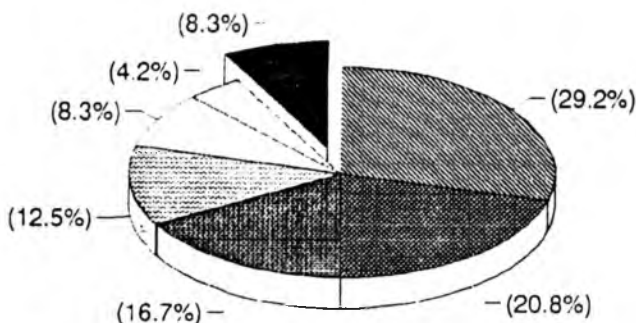
Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej z wykorzystaniem testu par Manna-Whitneya oraz programu statystycznego STAT-GRAPHICS wersja 3.0.

WYNIKI BADAŃ

Połączenie dwóch metod diagnostyki bakteriologicznej: klasycznej i immunoserologicznej, pozwoliło na potwierdzenie etiologii RZOM w 91,7%. Szczegółowe wyniki przedstawiono na ryc. 1.

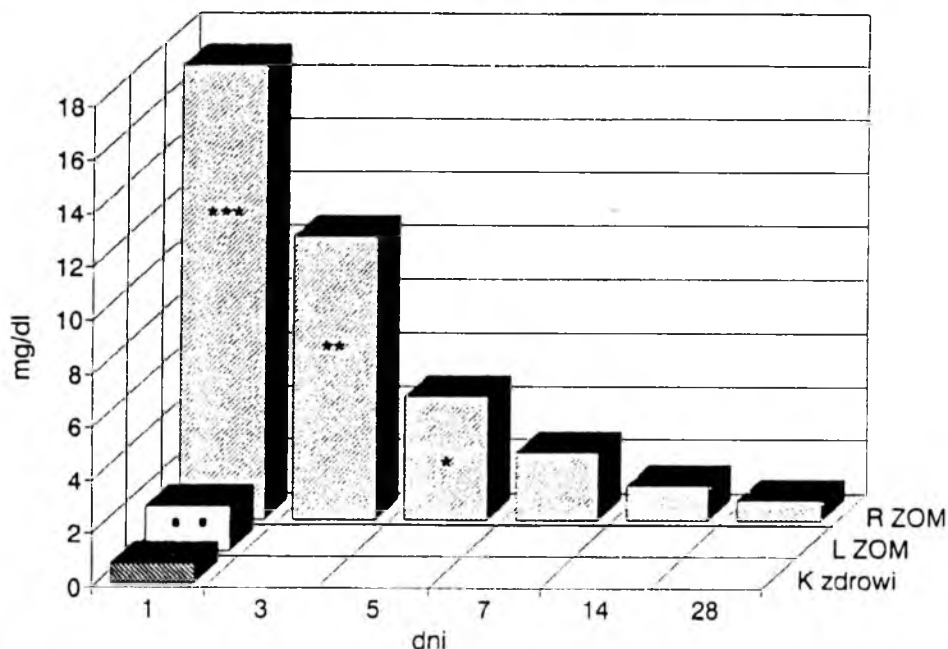
W porównaniu ze średnimi wartościami stężeń BOF w surowicy krwi w grupie osób zdrowych (K) i chorych na LZOM największy, statystycznie znamieny wzrost stężeń tych białek dotyczył: CRP, HPT, CER i AAG (ryc. 2, ryc. 3, ryc. 4, ryc. 5).

W surowicy ludzi chorych na RZOM w porównaniu do LZOM obserwowano wyraźny, statystycznie znamieny wzrost CRP, HPT, AAG i AAT szczególnie zaznaczony w 1. 3. i 5. dniu choroby (tab. II., ryc. 2, ryc. 3, ryc. 5, ryc. 6). Nie obserwowano istotnych zmian stężeń CER i AMG.



- Neisseria meningitidis A,B,C (n=7)
- Streptococcus pneumoniae (n=5)
- Streptococcus gr.B (n=4)
- Haemophilus influenzae (n=3)
- Staphylococcus aureus (n=2)
- Pseudomonas aeruginosa (n=1)
- Nieustalony (n=2)

Ryc. 1. Etiologia ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (n=24).

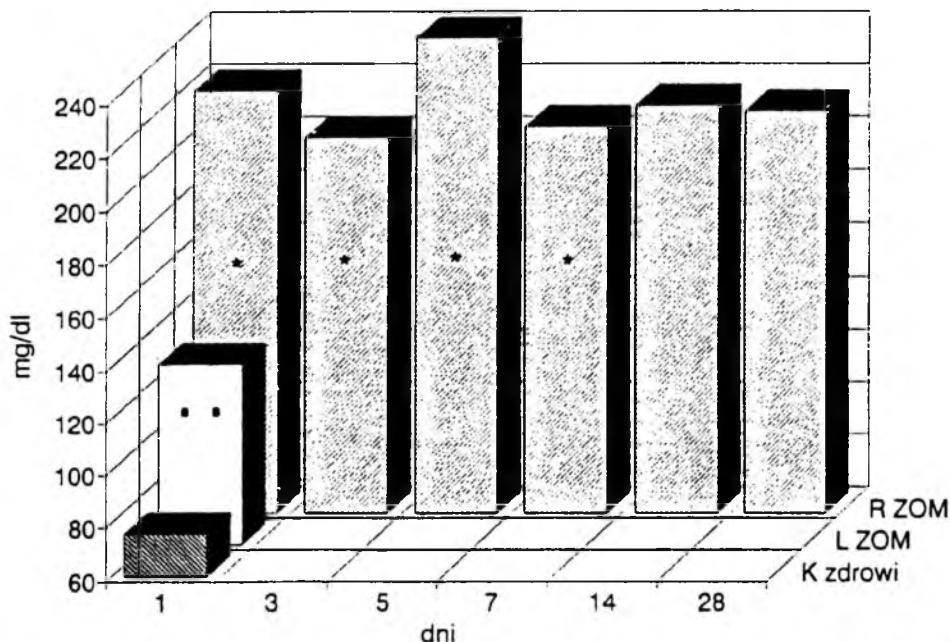


Ryc. 2. Zmiany stężeń białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy krwi u chorych na ropne (R) ZOM w porównaniu do chorych z limfocytarnym (L) ZOM na tle grupy odniesienia osób zdrowych (K).

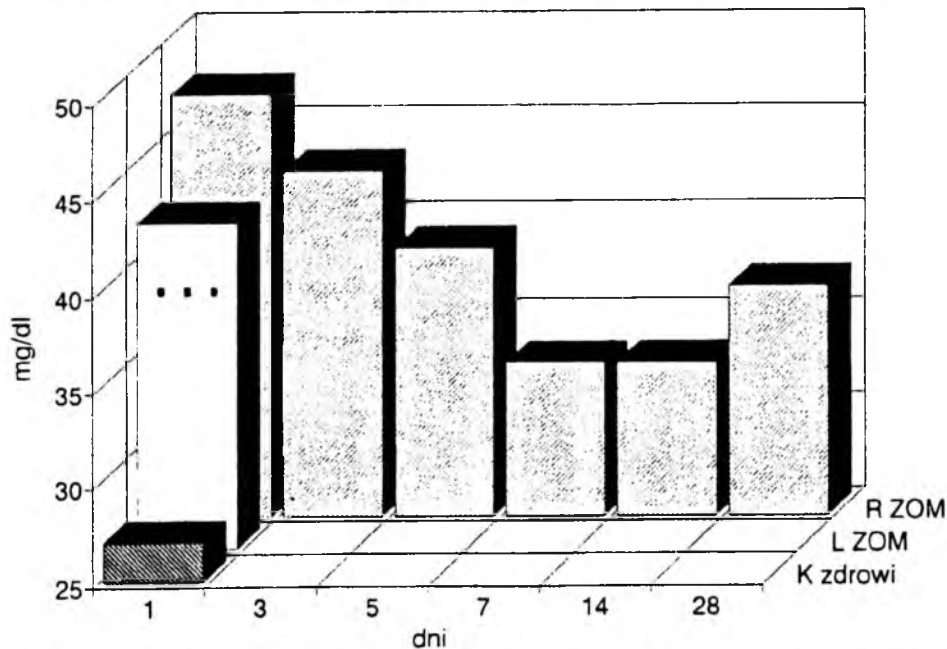
Objaśnienia do rycin: 2, 3, 4, 5, 6

Znamiennosc różnic między średnimi:

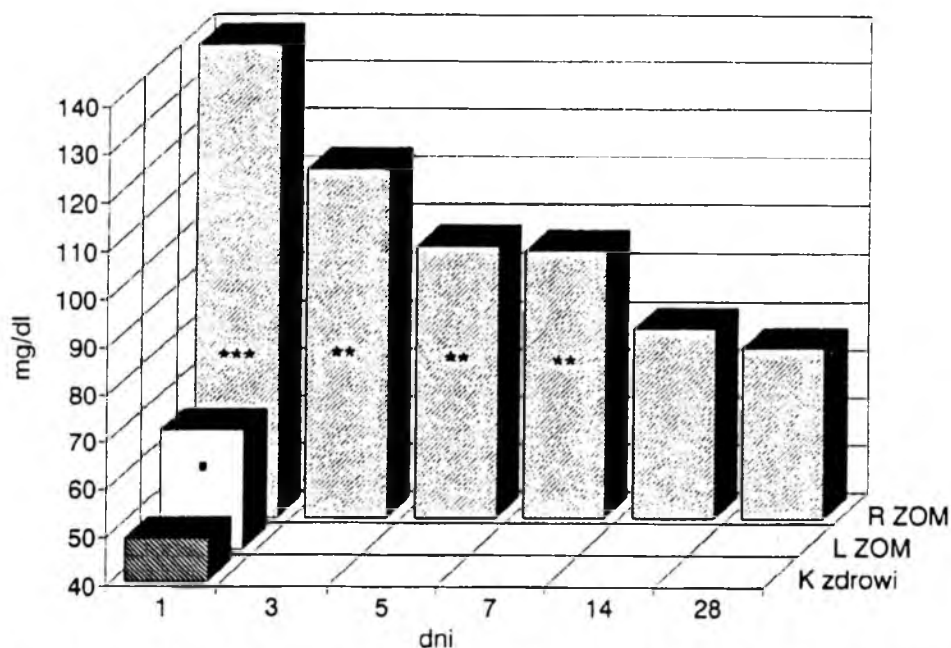
- w grupach RZOM i LZOM ☆☆☆ p < 0,001; ☆☆ p < 0,01; ☆ p ≤ 0,05
- w grupach LZOM i K ■■■ p < 0,001; ■■ p < 0,01; ■ p ≤ 0,05



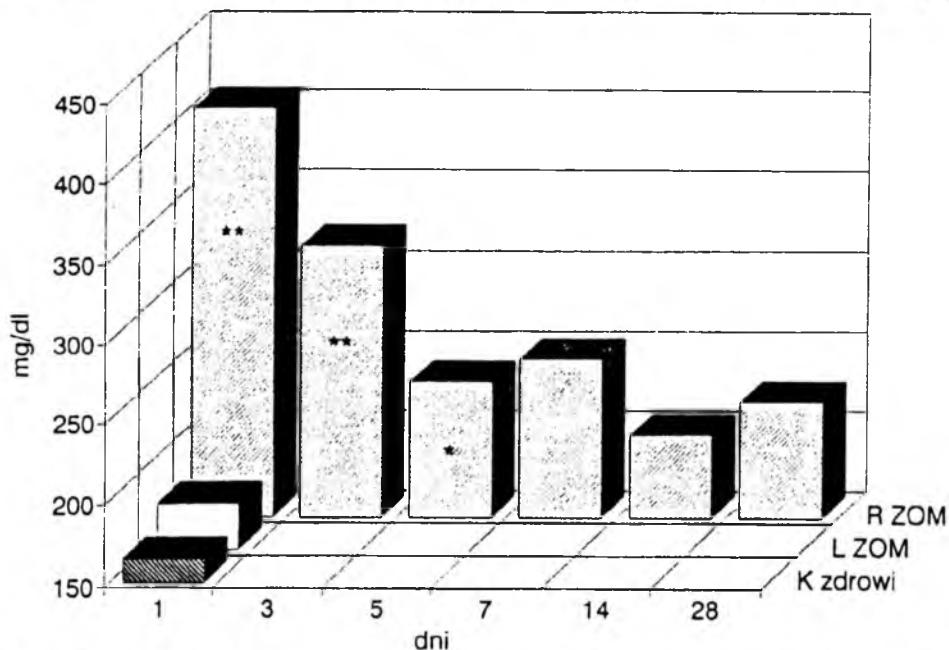
Ryc. 3. Zmiany stężeń α_2 -haptoglobiny (HPT) w surowicy krwi u chorych na ropne (R) ZOM w porównaniu do chorych z limfocytaarnym (L) ZOM na tle grupy odniesienia osób zdrowych (K).



Ryc. 4. Zmiany stężeń α_2 -ceruloplazminy (CER) w surowicy krwi u chorych na ropne (R) ZOM w porównaniu do chorych z limfocytaarnym (L) ZOM na tle grupy odniesienia osób zdrowych (K).



Ryc. 5. Zmiany stężeń α_1 -orosomukoidu (AAG) w surowicy krwi u chorych na ropne (R) ZOM w porównaniu do chorych z limfocytarnym (L) ZOM na tle grupy odniesienia osób zdrowych (K).



Ryc. 6. Zmiany stężeń α_1 -antytrypsyny (AAT) w surowicy krwi u chorych na ropne (R) ZOM w porównaniu do chorych z limfocytarnym (L) ZOM na tle grupy odniesienia osób zdrowych (K).

Tabela II. Porównanie stężeń wybranych białek ostrej fazy w surowicy krwi u chorych w przebiegu ropnego (R) ZOM i chorych z limfocytarnym (L) ZOM.

Oznaczane białko	Stężenie w mg/dl w grupie chorych (R) na ropne ZOM (n=24)						Stężenie w mg/dl w grupie chorych (L) na limfocytarne ZOM (n=16) ($\bar{x} \pm S$)
	Dni ($\bar{x} \pm S$)						
	1	3	5	7	14	28	
Alfa ₁ Antytrypsyna (AAT)	405 ± 213 **	320 ± 158 **	235 ± 48 *	249 ± 89	201 ± 45	222 ± 54	178 ± 49
Alfa ₁ Orosomukoid (AAG)	139 ± 44 ***	113 ± 22 **	97 ± 16 **	96 ± 26 **	80 ± 37	76 ± 31	65 ± 23
Alfa ₂ Ceruloplazmina (CER)	47 ± 12	43 ± 12	39 ± 10	33 ± 6,0	33 ± 10	37 ± 5,7	42 ± 11
Alfa ₂ Makroglobulina (AMG)	164 ± 58	153 ± 47	142 ± 38	145 ± 53	158 ± 35	135 ± 39	178 ± 56
Alfa ₂ Haptoglobina (HPT)	220 ± 74 *	202 ± 60 *	240 ± 75 *	206 ± 75 *	214 ± 107	212 ± 130	129 ± 61
Białko C-reaktywne (CRP)	17,0 ± 14,7 ***	10,6 ± 9 **	4,6 ± 3,6 *	2,5 ± 2,1	1,3 ± 1,2	0,74 ± 0,1	1,7 ± 1,0

Istotne różnice między średnimi w grupach R i L na poziomie: *** p < 0,001; ** p < 0,01; * p ≤ 0,05

Analiza stężeń BOF w surowicy chorych na RZOM i LZOM w 1 dobie choroby wykazała największą przydatność oznaczania HPT, AAT, i AAG, a szczególnie CRP do diagnostyki różnicowej ropnego i limfocytarnego ZOM.

Zaobserwowano korelację pomiędzy stwierdzonym spadkiem stężeń CRP i AAT w surowicy, a ustępowaniem objawów klinicznych RZOM i cofaniem się zmian w badaniu ogólnym PMR. Ten fakt pozwala wyraźnie preferować CRP i AAT jako dobre markery monitorowania ciężkości przebiegu RZOM.

OMÓWIENIE

Wprowadzenie w pracy nowoczesnych metod immunoserologicznych pozwoliło na wyraźne polepszenie diagnostyki bakteriologicznej RZOM – do potwierdzenia 92% przypadków. W publikowanych pracach w Polsce etiologię RZOM potwierdzano od 40% do 50% (9).

W diagnostyce różnicowej bakteryjnych i niebakteryjnych (aseptycznych) ZOM coraz większe znaczenie ma ocena zmian stężeń białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy krwi oraz w PMR (1, 4, 5, 6, 10, 11, 13, 15). Śledzenie stężenia CRP w surowicy w przebiegu RZOM daje ważną informację o skuteczności terapii antybiotykowej i remisji choroby (10, 13).

Leambo i wsp. (11) ustalili dla wysoko gorączkujących noworodków i małych dzieci wartość decyzyjną CRP w surowicy wynoszącą 1 mg/dl. Taka wartość, obok podwyższonej liczby krwinek białych, zespołu objawów i wzrostu ciśnienia śródczaszkowego, kwalifikuje do nakłucia łędźwiowego z jednoczesnym skutecznym rozpoznaniem bakteryjnego ZOM.

W innych doniesieniach (1, 2, 13) CRP okazało się dobrym markerem decyzyjnym zakończenia terapii antybiotykowej u pacjentów z bakteryjnym ZOM. Spadek stężenia tego białka poniżej 1 mg/dl był objawem powrotu do zdrowia i sygnałem do przerwania terapii antybiotykowej.

W przeprowadzonych przez nas badaniach uzyskano potwierdzenie możliwości rutynowego wykorzystania oznaczania stężeń CRP w surowicy krwi w celu różnicowania RZOM i LZOM oraz monitorowania przebiegu RZOM. W przebiegu leczonego RZOM stężenie CRP w surowicy ulegało stopniowej normalizacji od wartości $17,0 \pm 14,7$ mg/dl w pierwszej dobie, do wartości prawidłowych $0,74 \pm 0,1$ mg/dl w 28 dniu choroby, spotykanych u ludzi zdrowych. Taka normalizacja stężenia CRP może być wykładnikiem powrotu pacjentów do zdrowia.

Porównując stężenia CRP w surowicy w pierwszym dniu choroby, u chorych z RZOM ($17,0 \pm 14,7$ mg/dl) i LZOM ($1,7 \pm 1,0$ mg/dl) zauważono dużą, statystycznie znamienne różnicę między średnimi. Wskazuje ona na możliwość różnicowania etiologii ZOM (zapalenie bakteryjne czy wirusowe) za pomocą tego badania w przypadkach wątpliwych.

Uzyskane wyniki badań własnych pozwalają także zwrócić uwagę na przydatność oznaczeń w surowicy innych BOF do diagnostyki różnicowej RZOM i LZOM oraz monitorowania przebiegu RZOM. W pracy stwierdzono znamienne statystycznie wzrost stężeń AAT w surowicy u chorych na RZOM w 1–7 dniu, w porównaniu do ludzi zdrowych oraz grupy chorych na LZOM. Stężenie AAT w przebiegu choroby

ulegało stopniowej normalizacji. Ponadto zaobserwowano w 1–7 dniu choroby u chorych na RZOM znamiennej statystycznie wzrost stężeń α_2 -haptoglobiny (HPT) i α_1 -orosomukoidu (AAG) zarówno w porównaniu do grupy ludzi zdrowych jak i grupy chorych na LZOM.

Sumując należy stwierdzić, że oznaczanie stężeń HPT, AAT i AAG, a szczególnie CRP, w pierwszych 3 dniach RZOM jest wielce przydatne dla różnicowania postaci ropnej i limfocytarnej choroby. Ocena kinetyki stężeń CRP i AAT w surowicy jest dobrym markerem monitorowania ciężkości przebiegu RZOM i w powiązaniu ze stanem klinicznym pacjenta daje obraz skuteczności leczenia.

WNIOSKI

1. Stężenie białka C-reaktywnego (CRP), α_2 -haptoglobiny (HPT), α_1 -antytrypsyny (AAT) i α_1 -orosomukoidu (AAG) w surowicy u dorosłych chorych na ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w pierwszym dniu choroby różniło się statystycznie znamienne od stężeń tych białek u dorosłych chorych na limfocytarne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

2. Potwierdzono przydatność oznaczania w surowicy HPT, AAT, AAG, a szczególnie CRP, do diagnostyki różnicowej ropnego i limfocytarnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

3. Wykazano przydatność oceny kinetyki stężeń CRP i AAT do monitorowania ciężkości przebiegu ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Na tle stanu klinicznego chorego ocena taka może być cennym markerem cofania się objawów choroby.

4. Wykorzystanie nowoczesnych metod immunoserologicznych pozwoliło na polepszenie diagnostyki etiologii ropnego ZOM do 92%. Ropne ZOM wywoływały najczęściej: *Neisseria meningitidis* A, B, C (29,2%), *Streptococcus pneumoniae* (20,8%) i *Streptococcus* gr. B (16,7%).

M. Paradowski, M. Łobos, J. Kuydowicz, M. Krakowiak, B. Kubasiewicz-Ujma, W. Wrodycki

USEFULNESS OF ESTABLISHING CHOSEN ACUTE PHASE PROTEINS CONCENTRATIONS IN SERUM AND CEREBROSPINAL FLUID FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND MONITORING OF PURULENT MENINGITIS IN ADULTS

I. CONCENTRATION OF ACUTE PHASE PROTEINS IN SERUM

SUMMARY

40 adult patients were examined: 24 with purulent meningitis and 16 with lymphocytic meningitis. The control group consisted of 100 healthy people.

In purulent meningitis patients in the 1st, 3rd, 5th, 7th, 14th and 28th day of the disease, concentrations of the following acute phase proteins were measured in serum: C-reactive protein, α_1 -antitrypsin, α_1 -orosomucoid, α_2 -ceruloplasmin, α_2 -macroglobulin and α_2 -haptoglobin. In lymphocytic

meningitis patients concentrations of the above mentioned acute phase proteins were measured only in the 1st day of the disease.

Usefulness of establishing α_2 -haptoglobin, α_1 -antitripsin, α_2 -ceruloplasmin and particularly C-reactive protein concentrations for differential diagnosis of purulent and lymphatic meningitis was proved. Evaluation of C-reactive protein and α_1 -antitripsin concentration kinetics proved to be fully useful for monitoring of seriousness of the course of purulent meningitis, and together with evaluation of the clinical condition of the patient it can constitute a valuable marker of effectiveness of the disease treatment.

PIŚMIENICTWO

1. *Astruc J., Taillebois L., Rodiere M.* i wsp.: Arch. Fr. Pediatr., 1990, 47, 637. – 2. *Bohr V., Rasmussen N., Hansen B.* i wsp.: Journal of Infect., 1983, 7, 193. – 3. *Cambou E.*: Pathol. Biol. Pans., 1988, 36, 1232. – 4. *Cuevas L.E., Hart C.A., Molyneux M.* i wsp.: Ann. Trop. Paediatr., 1988, 8, 230. – 5. *Holzel W.G., Havel M., Laczkovics A.* i wsp.: J. Clin. Chem. Clin. Biochem., 1988, 26, 667. – 6. *John M., Raj I.S., Macaden R.* i wsp.: J. Trop. Pediatr., 1990, 36, 213. – 7. *Kernbaum S.*: Elements de pathologie infectieuse., Simep/Specia 1990. – 8. *Kępa L., Wilczek K.*: Przeg. Epid., 1989, 3, 301. – 9. *Kępa L., Wilczek K., Karasińska M.*: Przeg. Epid., 1991, 3, 183. – 10. *Koppi S., Gillhofer W.*: Wien. Med. Wochenschr., 1988, 138, 75.
11. *Lembo R.M., Marchant C.D.*: Ann. Emerg. Med., 1991, 20, 36. – 12. *Lindquist L., Linne T., Hansson L.O.* i wsp.: Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1988, 7, 374. – 13. *Nakamura H., Uetani Y., Nagato T.* i wsp.: Acta Paediatr. Jpn. Overseas. Ed., 1989, 31, 567. – 14. *Olejnik Z., Janeczko J., Strzelecki R.* i wsp.: Przeg. Epid., 1991, 4, 377. – 15. *Soetiono S., Sunartini, Machfudz S.* i wsp.: Paediatr. Indones., 1989, 29, 20. – 16. *Speer C.P., Rethwilm M., Tegtmeyer F.*: Monatsschr. Kinderheilkd., 1988, 136, 256. – 17. *Speer C.P., Rocchetti C., Rethwilm M.* i wsp.: Acta Neurol. Scand., 1988, 78, 524.

Adres: Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Wojskowej Akademii Medycznej
90-549 Łódź, ul. Żeromskiego 113.

Marek Łobos,¹ Marek Paradowski,¹ Jan Kuydowicz,² Marek Krakowiak,²
Bogusława Kubasiewicz-Ujma,¹ Witold Wrodycki²

PRZYDATNOŚĆ OZNACZANIA STĘŻEŃ WYBRANYCH BIAŁEK
OSTREJ FAZY W SUROWICY KRWI
I PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM DO DIAGNOSTYKI RÓŻNICOWEJ
I MONITOROWANIA PRZEBIEGU
ROPNYCH ZAPALEŃ OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH U DOROSŁYCH

II. STĘŻENIE BIAŁEK OSTREJ FAZY W PŁYNIE MÓZGOWO-RDZENIOWYM

¹ Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej

Wojskowej Akademii Medycznej im. gen dyw. *Bolesława Szareckiego* w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. *M. Paradowski*

² Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. *J. Kuydowicz*

W pracy wykazano pełną przydatność oznaczeń stężeń wybranych białek ostrej fazy w płynie mózgowo-rdzeniowym, w pierwszych 5 dniach choroby, do diagnostyki różnicowej postaci ropnej i limfocytarnej ZOM. Oznaczanie stężeń tych białek w płynie mózgowo-rdzeniowym do monitorowania przebiegu ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych ma ograniczone znaczenie.

W poprzedniej części pracy (2) badano kinetykę stężeń wybranych białek ostrej fazy (BOF) w surowicy krwi w celu różnicowania ropnego i limfocytarneho zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (odpowiednio RZOM i LZOM) oraz monitorowania przebiegu RZOM. Wykazano, że stężenia białka C-reaktywnego, α_1 -antytrypsyny, α_1 -orosomukoidu i α_2 -haptoglobiny są znamienne wyższe w pierwszym dniu w surowicy chorych na RZOM w porównaniu do chorych na LZOM. Stanowi to ważne spostrzeżenie, bowiem białka te można uznać za dobre markery różnicujące RZOM i LZOM.

Celem niniejszej pracy było badanie kinetyki stężeń następujących BOF: białka C-reaktywnego (CRP), α_1 -antytrypsyny (AAT), α_1 -orosomukoidu (AAG), α_2 -haptoglobiny (HPT), α_2 -ceruloplazminy (CER) i α_2 -makroglobuliny (AMG) w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) chorych w przebiegu RZOM.

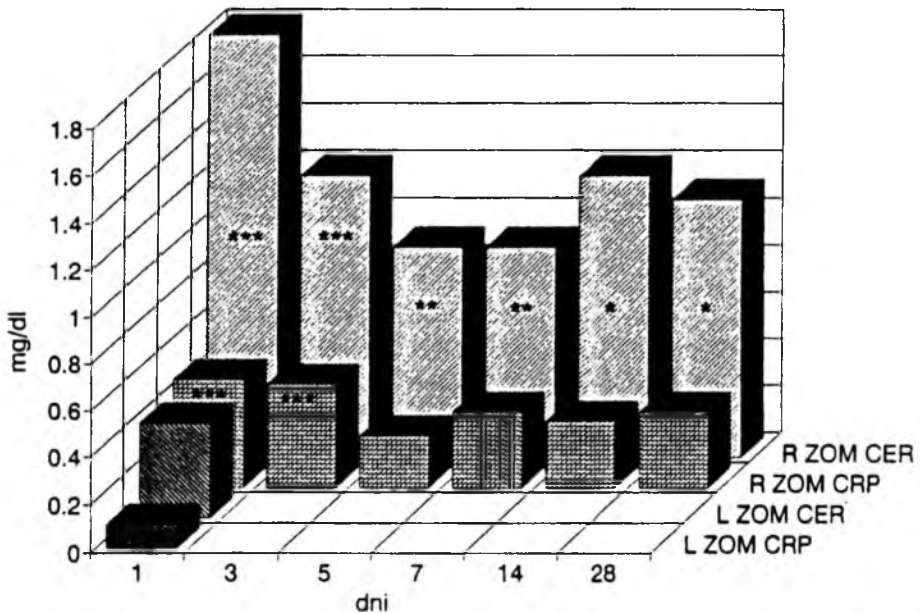
Wstępnie założono, że dla różnicowania RZOM i LZOM ocena stężeń określonych BOF w PMR w 1–3 dobie choroby może być równie pomocna jak taka ocena w surowicy (2). Ponadto postanowiono ocenić przydatność wykorzystania kinetyki stężeń BOF w PMR do monitorowania przebiegu RZOM.

MATERIAŁ I METODY

Szczegółowe postępowanie metodyczne podano w poprzedniej pracy (2).

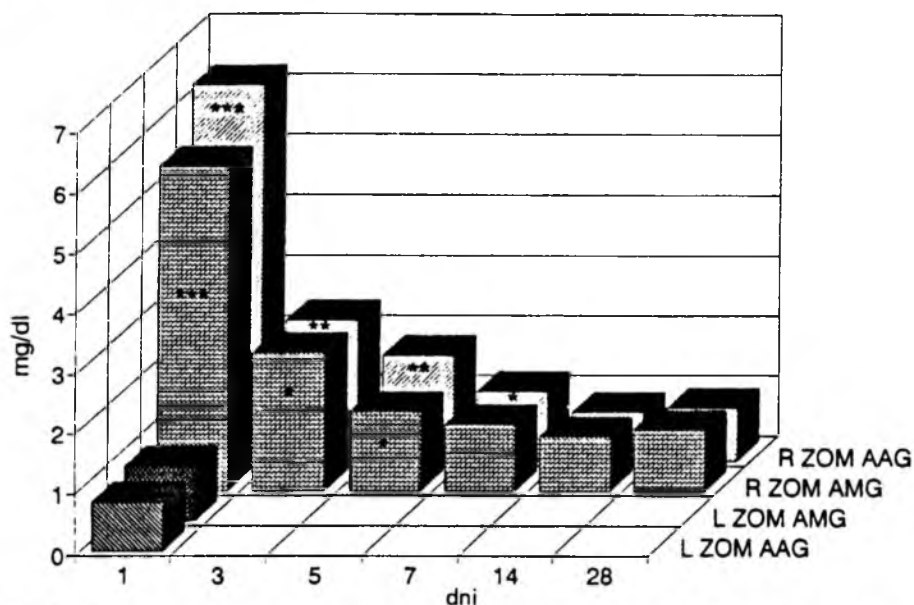
WYNIKI BADAŃ

W PMR chorych na RZOM, w porównaniu do chorych na LZOM, obserwowano znamienne wzrost stężeń wszystkich badanych BOF tj. CRP, AAT, AAG, HPT, CER i AMG w 1-5 dniu, zaś CER również w drugiej fazie choroby. Szczegółowe wyniki podano w tabeli I. oraz na ryc. 1, ryc. 2 i ryc. 3.

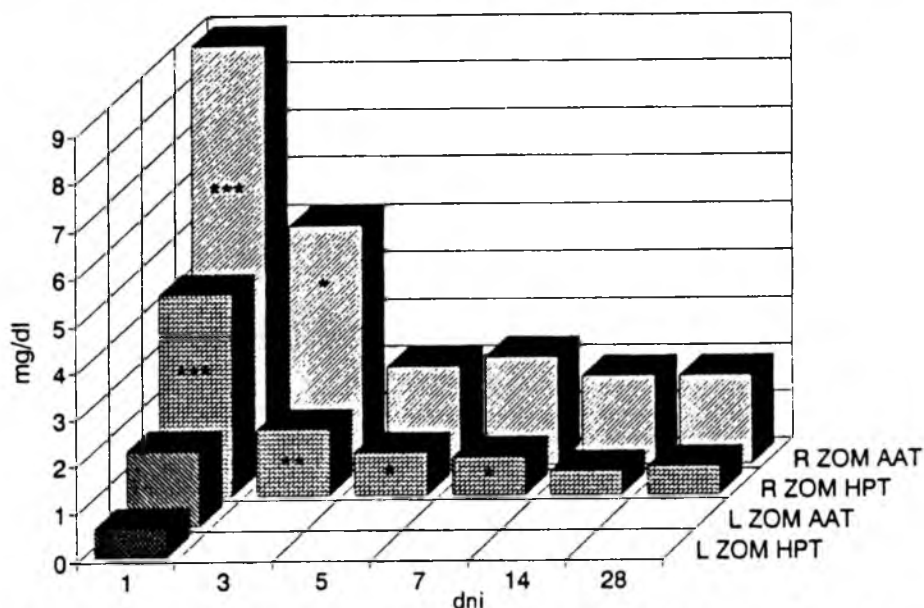


Ryc. 1. Zmiany stężeń α_2 -ceruloplazminy (CER) i białka C-reaktywnego (CRP) w PMR u chorych na ropne (R) ZOM w porównaniu do chorych z limfocytarnym (L) ZOM.

Analiza stężeń BOF w PMR wykazała, że wszystkie badane BOF mogą być wykorzystywane do różnicowania RZOM i LZOM. Ocena kinetyki stężeń BOF w PMR udowodniła, że 3 białka: AAG, HPT i AMG, mogą być przydatne do monitorowania przebiegu RZOM. Stężenia CRP oraz AAT charakteryzują się zbyt szybkim spadkiem od 5 dnia choroby, szybszym niż cofanie się objawów klinicznych RZOM. Z kolei kinetykę stężeń CER w PMR cechuje utrzymywanie się wysokich stężeń do 28 dnia RZOM, podczas gdy objawy kliniczne ustępują najczęściej około 14 dnia niepowikłanego przebiegu choroby.



Ryc. 2. Zmiany stężeń α_1 -orosomukoidu (AAG) i α_2 -makroglobuliny (AMG) w PMR u chorych na ropne (R) ZOM w porównaniu do chorych z limfocytarnym (L) ZOM.



Ryc. 3. Zmiany stężeń α_1 -antytrypsyny (AAT) i α_2 -haptoglobiny (HPT) w PMR u chorych na ropne (R) ZOM w porównaniu do chorych z limfocytarnym (L) ZOM.

Objaśnienia do wszystkich rycin.

Znamiennosc różnic między średnimi:

- w grupach RZOM i LZOM ☆☆☆ p < 0,001; ☆☆☆ p < 0,01; ☆ p ≤ 0,05

Tabela 1. Porównanie stężeń wybranych białek ostrej fazy w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) u chorych w przebiegu ropnego (R) ZOM i chorych z limfocytarnym (L) ZOM.

Oznaczone białko	Stężenie w mg/dl w grupie chorych (R) na ropne ZOM (n=24)						Stężenie w mg/dl w grupie chorych (L) na limfocytarne ZOM (n=16) ($\bar{x} \pm S$)
	Dni ($\bar{x} \pm S$)						
	1	3	5	7	14	28	
Alfa ₁ Antytrypsyna (AAT)	8,9 ± 5,4 ***	5,1 ± 3,7 *	2,1 ± 1,0	2,3 ± 1,3	1,9 ± 0,6	1,9 ± 1,3	1,6 ± 0,9
Alfa ₁ Orosomukoid (AAG)	6,2 ± 6,0 ***	2,3 ± 1,7 **	1,8 ± 0,7 **	1,2 ± 0,2 *	0,8 ± 0,4	0,9 ± 0,2	0,8 ± 0,4
Alfa ₂ Ceruloplazmina (CER)	1,8 ± 0,9 ***	1,2 ± 0,5 ***	0,9 ± 0,4 **	0,9 ± 0,5 **	1,2 ± 0,7 *	1,1 ± 0,8 *	0,4 ± 0,1
Alfa ₂ Makroglobulina (AMG)	5,4 ± 3,8 ***	2,3 ± 1,8 *	1,3 ± 0,4 *	1,1 ± 0,1	0,9 ± 0,2	1,0 ± 0,02	0,9 ± 0,3
Alfa ₂ Haptoglobina (HPT)	4,3 ± 3,8 ***	1,4 ± 1,0 **	0,9 ± 0,3 *	0,8 ± 0,2 *	0,5 ± 0,3	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,2
Białko C-reaktywne (CRP)	0,46 ± 0,33 ***	0,44 ± 0,26 ***	0,22 ± 0,19	0,32 ± 0,26	0,28 ± 0,24	0,32 ± 0,22	0,1 ± 0,03

Istotne różnice między średnimi w grupach R i L na poziomie: *** p < 0,001; ** p < 0,01; * p < 0,05

OMÓWIENIE

Kinetyka stężeń BOF w surowicy (2) i PMR u tych samych chorych na RZOM jest odmienna. Wykazano, że w PMR chorych na RZOM, w porównaniu do chorych na LZOM, znamienne wzrost stężeń w 1–3 dobie choroby dotyczył wszystkich 6 badanych BOF, a więc CRP, AAT, AAG, HPT, CER i AMG. W surowicy chorych na RZOM zaznaczył się wzrost stężeń tylko 4 białek: CRP, AAT, HPT i AAG, zaś nie obserwowano zmian stężeń CER i AMG (2). Również bardzo istotnym elementem jest wyraźnie zaznaczony, średnio 10-krotny, wzrost stężenia CRP w surowicy chorych na RZOM w pierwszym dniu choroby w porównaniu do LZOM. Ten element kinetyki wydaje się mieć dużą wartość do różnicowania RZOM i LZOM.

Soetiono i wsp. (3) oraz *John* i wsp. (1) wysoko ocenili przydatność oznaczania stężeń CRP w PMR w diagnostyce różnicowej RZOM uzyskując swoistość i czułość diagnostyczną dla tego oznaczenia odpowiednio 90% i 91%. Spostrzeżenia te pozostają w zgodzie z naszymi wynikami. W grupie chorych z RZOM zaobserwowaliśmy znamienne statystycznie wzrost stężenia CRP w PMR między pierwszym i trzecim dniem (odpowiednio $0,46 \pm 0,33$ i $0,44 \pm 0,26$ mg/dl), w porównaniu do wartości stężeń w pierwszej dobie – $0,1 \pm 0,03$ mg/dl w grupie chorych z LZOM.

Wszystkie oznaczane BOF w PMR tj. CRP, AAT, AAG, HPT, CER i AMG spełniają cechy dobrych markerów diagnostyki różnicowej postaci ropnej i limfocytarnej ZOM. W tym zakresie więc zarówno surowica (2), jak i PMR stanowią dobry materiał do badań diagnostycznych.

W pracy wykazano również, że ocena kinetyki stężeń niektórych BOF w PMR w przebiegu RZOM może być pomocna w monitorowaniu przebiegu choroby. Do tego celu dobrymi markerami okazały się AAG, HPT i AMG, słabym markerem zaś CRP. W poprzedniej pracy (2) wykazano, że u tych samych chorych na RZOM spadek stężeń w surowicy innych białek: AAT i CRP w pierwszych 7 dniach choroby dobrze korelował z cofaniem się zmian w badaniu ogólnym PMR i objawów klinicznych RZOM. Wydaje się więc, że ocena kinetyki stężeń wybranych BOF zarówno w surowicy jak i w PMR może być pomocna w monitorowaniu przebiegu RZOM. Jednak biorąc pod uwagę łatwiejsze i mniej inwazyjne pobieranie do badań krwi niż PMR, należy ostatecznie stwierdzić, że przydatność oznaczeń wybranych BOF w surowicy do monitorowania przebiegu RZOM jest większa niż w PMR. Najlepszym markerem monitorowania przebiegu RZOM są więc CRP i AAT w surowicy.

WNIOSKI

1. Stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym białka C-reaktywnego (CRP), α_1 -antytrypsyny (AAT), α_1 -orosomukoidu (AAG), α_2 -ceruloplazminy (CER), α_2 -makroglobuliny (AMG) i α_2 -haptoglobiny (HPT) w pierwszych 5 dobach choroby u dorosłych chorych na ropne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych okazało się statystycznie znamienne wyższe niż u chorych na limfocytarne zapalenie opon.

2. Wykazano przydatność oznaczania wszystkich powyższych białek do diagnostyki różnicowej ropnego i limfocytarne zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych.

3. Stwierdzono, że ocena kinetyki stężeń białek ostrej fazy w płynie mózgowo-rdzeniowym w przebiegu ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych może stanowić uzupełnienie uznanych metod do monitorowania przebiegu choroby.

4. Wyniki poprzedniej własnej pracy (2) oraz niniejszego doniesienia upoważniają do wyciągnięcia wniosku, że do monitorowania przebiegu ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych najlepszym markerem jest ocena kinetyki stężeń CRP lub (i) AAT w surowicy krwi w pierwszych siedmiu dniach choroby.

M. Łobos, M. Paradowski, J. Kuydowicz, M. Krakowiak, B. Kubasiewicz-Ujma, W. Wrodycki

USEFULNESS OF ESTABLISHING CHOSEN ACUTE PHASE PROTEINS
CONCENTRATIONS IN SERUM AND CEREBROSPINAL FLUID
FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND MONITORING
OF PURULENT MENINGITIS IN ADULTS

II. CONCENTRATION OF ACUTE PHASE PROTEINS IN CEREBROSPINAL FLUID

SUMMARY

40 adult patients were examined: 24 with purulent meningitis and 16 with lymphocytic meningitis.

In the course of purulent meningitis concentrations of the following acute phase proteins were measured in the cerebrospinal fluid: C-reactive protein, α_1 -antitrypsin, α_1 -orosomucoid, α_2 -ceruloplasmin, α_2 -macroglobulin and α_2 -haptoglobin in the 1st, 3rd, 5th, 7th, 14th and 28th day of the disease.

In lymphocytic meningitis patients concentrations of the above mentioned acute phase proteins were measured only in the 1st day of the disease.

Full usefulness of establishing concentrations of all the above mentioned acute phase proteins within the first five days of the purulent meningitis for differential diagnosis of purulent and lymphatic meningitis was proved. Evaluation of concentration kinetics of acute phase proteins in cerebrospinal fluid for monitoring of the course of purulent meningitis is of a limited value.

PIŚMIENICTWO

1. *John M., Raj I.S., Macaden R.* i wsp.: *J. Trop. Pediatr.*, 1990, 36, 213. – 2. *Paradowski M., Łobos M., Kuydowicz J.* i wsp.: *Przeg. Epid.* (w druku). – 3. *Soetiono S., Sunartini, Machfudz S.* i wsp.: *Paediatr. Indones.*, 1989, 29, 20.

Adres: Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Wojskowej Akademii Medycznej
90-549 Łódź, ul. Żeromskiego 113

Jadwiga Żabicka

KLESZCZOWE ZAPALENIE MÓZGU (KZM) W POLSCE*

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

Przedstawiono charakterystykę epidemiologiczną kleszczowego zapalenia mózgu z uwzględnieniem zachorowań w Polsce rejestrowanych od 1970 roku. Szczegółowej analizie poddano 240 zachorowań, które wystąpiły w 1993 roku.

CHARAKTERYSTYKA EPIDEMIOLOGICZNA KZM

Wśród licznych mikroorganizmów przenoszonych przez kleszcze największe znaczenie w patologii człowieka w Europie Środkowej ma wirus kleszczowego zapalenia mózgu. Wirus ten wywołuje chorobę znaną jako kleszczowe (arbowirusowe) zapalenie mózgu, nazywane również wiosenno-letnim lub wczesno-letnim zapaleniem mózgu.

Choroba przebiega z jedno lub dwufazową gorączką i objawami neurologicznymi o różnym nasileniu, z przewagą objawów mózgowych lub oponowych oraz z innymi objawami, jak porażenia wiotkie kończyn i porażenia nerwów czaszkowych. Niekiedy stwierdza się następstwa pochorobowe, śmiertelność wynosi 1–2%. Przebieg choroby jest łagodniejszy u dzieci; cięższe objawy występują u osób starszych.

Czynnikiem etiologicznym jest wirus kzm należący do rodziny *Flaviviridae* (dawne arbowirusy z grupy antygenowej B), wrażliwy na eter, aceton, chlor, formalinę, podchloryn sodu, promienie UV, działanie temperatury powyżej 56°C.

Rezerwuar wirusa stanowią zwierzęta kręgowce – głównie dzikie gryznie, małe ssaki leśne, ptaki, które są naturalnymi gospodarzami oraz niektóre gatunki kleszczy (w Europie – *Ixodes ricinus*), spełniające zarazem rolę przenosiiciela wirusa (wektory). Źródłem zakażenia są zwierzęta w okresie wiremii. Kleszcze mogą pozostać zakażone przez całe życie i przekazywać zakażenie transowarialnie i transstadialnie.

Do zakażenia dochodzi najczęściej w wyniku ukłucia przez zakażonego kleszcza, ale choroba może się szerzyć również drogą pokarmową przez picie surowego mleka (kozy, owce, krowy) pochodzącego od zakażonych zwierząt. Niekiedy może dojść do zakażenia drogą inhalacyjną poprzez wdychanie zakażonego aerosolu (zakażenia laboratoryjne). Okres wylegania wynosi na ogół 7–14 dni. Choroba nie przenosi się od człowieka do człowieka.

* Praca przedstawiona Komisji Epidemiologicznej Chorób Zakaźnych Rady Sanitarnej-Epidemiologicznej przy Głównym Inspektorze Sanitarnym w lutym 1994 r.

Wrażliwość na zakażenie jest powszechna. Po zakażeniu bezobjawowym lub objawowym powstaje odporność wyrażająca się obecnością swoistych przeciwciał. Odsetek osób posiadających przeciwciała dla wirusa kleszczowego zapalenia mózgu wynosił w kraju 0,5–6,5%, a wśród pracowników leśnych 1,7–27%. Nabycie odporności możliwe jest również w drodze szczepienia.

W Europie kzm występuje na terenie Austrii, Niemiec, Czech, Słowacji, Węgier, Szwajcarii, Polski, dawnego ZSRR, w Skandynawii i Wielkiej Brytanii.

Zachorowania związane są z istnieniem tzw. ognisk przyrodniczych, w których wirus krąży niezależnie od człowieka w populacji naturalnych gospodarzy i przenosicieli. Grupą eksponowaną na zakażenie na terenach endemicznych są pracownicy leśni, u których zakażenie przebiega często w formie bezobjawowej lub skąpoobjawowej w następstwie stałych kontaktów z podprogowymi dawkami wirusa i wytworzonej w ten sposób odporności. Najbardziej narażone na zachorowanie pełnoobjawowe są osoby serologicznie ujemne przybywające na tereny endemiczne – turyści, myśliwi, zbieracze jagód. Choroba wykazuje sezonowe nasilenie od kwietnia do października ze szczytem w czerwcu i we wrześniu, co jest związane z aktywnością kleszczy w tym okresie.

Warunki klimatyczne sprzyjające zwiększeniu populacji naturalnych gospodarzy lub przenosicieli wirusa mogą wpływać na aktywizację ognisk endemicznych i zwiększenie liczby zachorowań u ludzi.

ZACHOROWANIA NA KZM W POLSCE

Chorzy na kzm podlegają hospitalizacji, a także zgłoszeniu i rejestracji.

Pierwsze zachorowania na kzm w Polsce stwierdzono i udokumentowano na przełomie lat 40/50 w rejonie białostockim, opolskim i olsztyńskim.

Od 1970 roku zachorowania były zgłaszane pod numerem „063”, który wg IX Rewizji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób obejmuje zarówno zapalenie mózgu jak i zapalenie opon m.-rdz.

W latach 1970–1993 zarejestrowano w kraju 816 zachorowań na kzm. W poszczególnych latach liczba zachorowań wynosiła od 4 do 240, a zapadalność od 0,01 do 0,6/100 000*.

W latach 70-tych średnia roczna liczba zachorowań (38–40) jak i mediana zapadalności (0,1/100 000) były wyższe w porównaniu z następnym dziesięcioleciem, w którym roczna liczba zachorowań wynosiła od 14 do 19, a mediana zapadalności 0,04–0,05/100 000. W latach 1990–1992 zanotowano dalszy spadek zachorowań i zapadalności (tabela I, ryc. 1).

Rok 1993 charakteryzował się 30-krotnie wyższą liczbą zachorowań na kzm w porównaniu do 1992 r., w którym zgłoszono 8 zachorowań. Z tymczasowych danych za 1993 rok wynika, że zarejestrowano 240 przypadków kzm, zapadalność wyniosła 0,6/100 000 i była najwyższa od początku rejestracji zachorowań. Zachorowania zgłoszono z 21 województw, przy czym 83% przypadków pochodziło z 4 województw: białostockiego (111), suwalskiego (49), olsztyńskiego (21) i ostro-

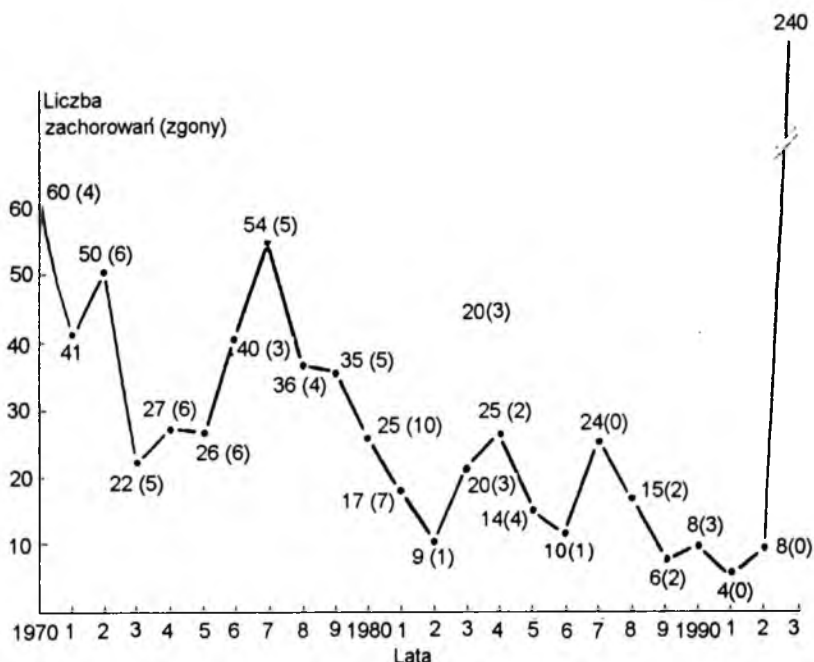
* w 1993 roku dane tymczasowe

Tabela I. Kleszczowe zapalenie mózgu w Polsce w latach 1970–1993. Zachorowania i zapadalność na 100 000.

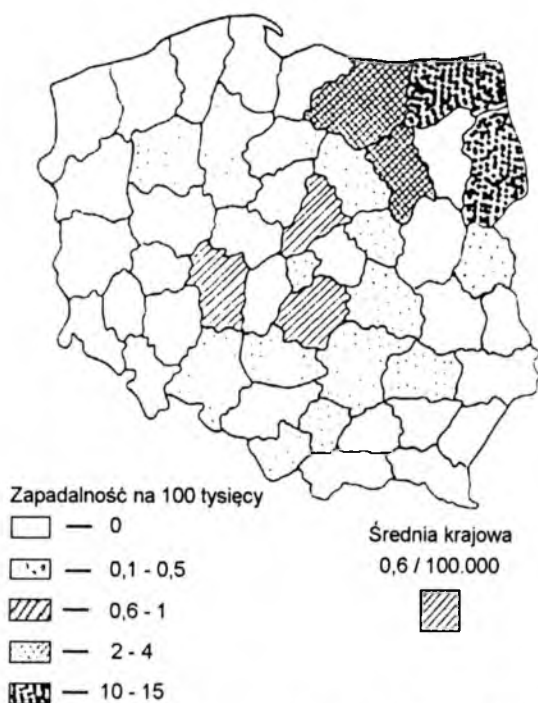
Lata	Liczba zachorowań	Średnia roczna liczba zachorowań	Zapadalność – mediana	% ogółu wirusowych zapaleń mózgu
1970–1974	200	40	0,1	11,0
1975–1979	191	38	0,1	8,7
1980–1984	96	19	0,05	4,7
1985–1989	69	14	0,04	3,8
1990–1992	20	7	0,02	2,5
1993	240		0,6	42,9

łęckiego (18), o najwyższej zapadalności od 2,7 do 15,9/100 000 (ryc. 2). W 1993 r. kzm stanowiło 42% ogółu zgłoszonych wirusowych zapaleń mózgu podczas, gdy w latach 1970–1979 odsetek ten wynosił 8–11%, a w latach 1980–1989 – 3–4%. W 1993 roku 94% zachorowań zgłoszonych jako kzm było potwierdzone wynikiem badania serologicznego, a tylko u 6% brak było wyniku badań lub był on wątpliwy.

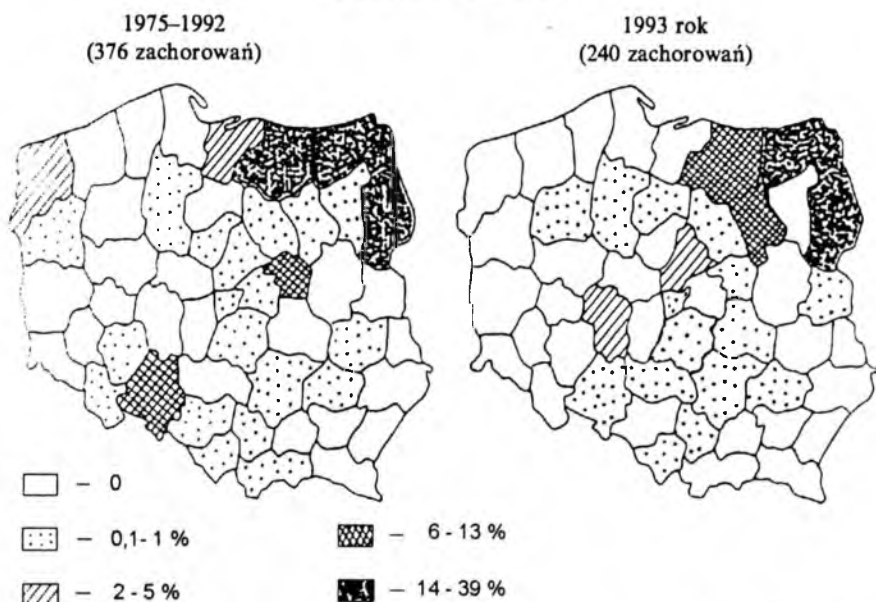
Terytorialne rozmieszczenie zachorowań na przestrzeni lat wskazuje na utrzymywanie się zachorowań w rejonach północno-wschodniej Polski, obejmujących woj. olsztyńskie, suwalskie i białostockie. W 1993 r. wystąpiło 18 zachorowań w północnej części woj. ostrołęckiego, bezpośrednio sąsiadującej z woj. olsztyńskim. Ponadto od



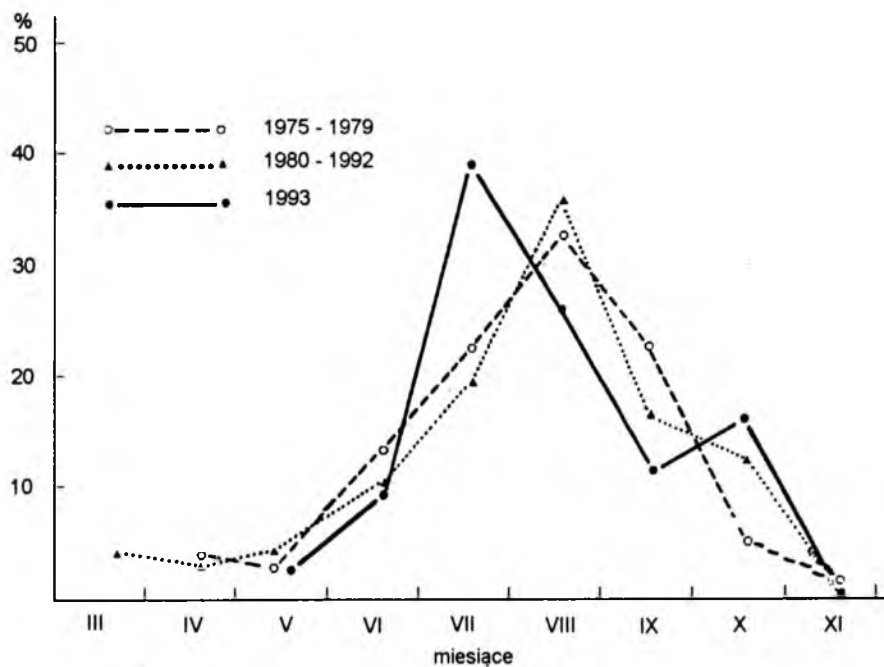
Ryc. 1. Kleszczowe zapalenie mózgu w Polsce w latach 1970–1993. Zachorowania i zgony



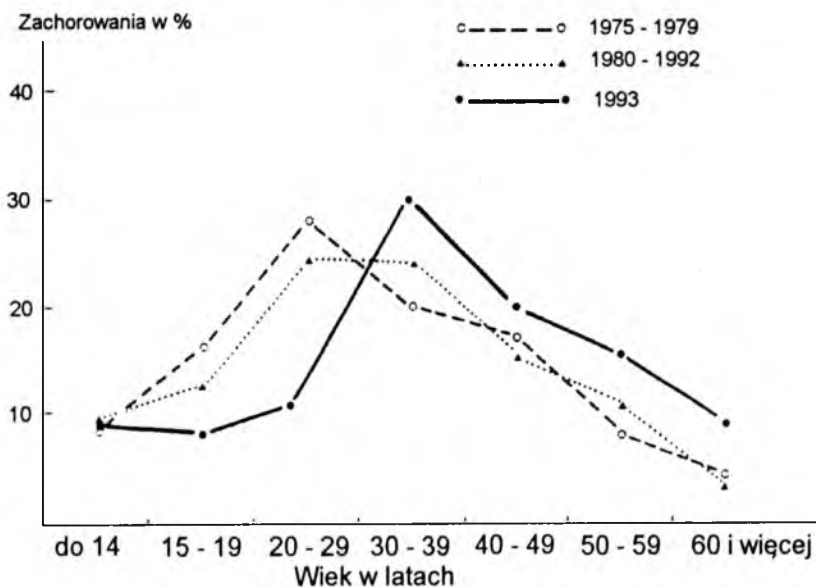
Ryc. 2. Kleszczowe zapalenie mózgu w Polsce w 1993.
Zapadalność na 100 000



Ryc. 3. Kleszczowe zapalenie mózgu w Polsce w latach 1975-1993. % zachorowań
wg województw



Ryc. 4. Kleszczowe zapalenie mózgu w Polsce w latach 1975-1993. Sezonowość zachorowań w %



Ryc. 5. Kleszczowe zapalenie mózgu w Polsce w latach 1975-1993. Zachorowania wg grup wieku

5 do 8 zachorowań zgłoszono w woj. kaliskim i plockim, w których dotychczas zachorowań nie notowano. Obserwowano zanikanie zachorowań w woj. opolskim, w którym w latach 1975–1985 zgłoszono 42 zachorowania, a w okresie 1988–1993 tylko dwa przypadki (ryc. 3).

Zachorowania występowały w sezonie wiosenno-letnim; większość z nich w okresie od czerwca do września, przy czym w 1993 r. obserwowano dwa szczyty zachorowań w lipcu i w październiku (ryc. 4).

Wiek chorych wahał się od 3 do 80 lat, dominowały zachorowania w grupie wieku 20–49 lat (65%), 9% stanowiły zachorowania wśród dzieci w wieku 6–14 lat, a 15% dotyczyło osób w wieku 50 lat i więcej (ryc. 5). We wszystkich grupach wieku przeważały zachorowania mężczyzn, które stanowiły 59%, w porównaniu z grupą kobiet (41%). Na terenach endemicznych woj. białostockiego przeważały zachorowania wśród ludności miejskiej (60%), wśród pozostałych chorych 61% stanowili mieszkańcy wsi.

ZAPOBIEGANIE I ZWALCZANIE KZM

Unieszkodliwienie źródła zakażenia w przypadku kleszczowego zapalenia mózgu nie stosuje się, ze względu na niebezpieczeństwo zakłócenia równowagi ekologicznej w biotopach leśnych.

Przecięcie dróg szerzenia zakażenia – zalecaną metodą jest ochrona osobista: unikanie ekspozycji na zakażenie, stosowanie odpowiedniej odzieży (obcisłe spodnie, kalosze, skarpety), wczesne i ostrożne usuwanie kleszcza z powierzchni skóry, stosowanie środków odstraszających (repelentów), gotowanie lub pasteryzacja mleka pochodzącego od krów (kóz, owiec) z terenów endemicznych, unikanie terenów zakażonych.

Zwiększenie odporności drogą czynnego uodpornienia – szczepienia zalecane są osobom przebywającym na terenach o nasilonym występowaniu tej choroby: osobom zatrudnionym przy eksploatacji lasu, stacjonującemu w lasach wojsku, rolnikom, młodzieży odbywającej praktyki oraz turystom i uczestnikom obozów i kolonii. Aktualnie jest dostępna zabita szczepionka przeciw kzm firmy Immuno (FSME-Vaccine), stosowana wg wskazówek producenta.

UWAGI KOŃCOWE

1. Kleszczowe zapalenie mózgu może być problemem narastającym w kraju.
2. Celowe jest wyznaczenie pracowni wirusologicznych w WSSE do prowadzenia badań serologicznych
 - a) u chorych na terenach endemicznych
 - b) u chorych z uzasadnionym podejrzeniem kzm na pozostałych terenach.
3. Niezbędne wydaje się dofinansowanie wytypowanych pracowni w celu umożliwienia badań.

J. Żabicka

THE TICK BORNE ENCEPHALITIS IN POLAND

SUMMARY

The paper presents an epidemiological analysis of 816 cases of tick borne encephalitis reported in Poland since 1970. A particular attention was paid towards 240 cases notified in 1993 with 94% confirmed serologically. Infections occurred between May and November, particularly in July, August and October.

Encephalitis prevailed in persons 20–49 years old (65%) and most of them occurred in males (59%). In endemic areas infections among towns dwellers prevailed.

Adres: Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny
00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24

Redakcja uprzejmie informuje, że ukazała się książka

TECHNIKA ZABIEGÓW INTERNISTYCZNYCH

pod redakcją prof. dr hab. med. Jana TATONIA
Wydawnictwo Lekarskie PZWL – Warszawa 1994 r.

Z przedmowy

„W 20 rozdziałach tej książki przedstawiono zabiegi, opisy technik oraz organizacji postępowania w 3 przybliżeniach. Omówiono cele i wskazania, podano dokładne opisy niektórych metod, służące ich wykonaniu oraz przedstawiono założenia i ogólny opis metod, które internista wykonuje we współpracy z innymi albo tylko proponuje ich wykonanie...”

Najważniejszą częścią każdego rozdziału jest opis techniki zabiegu lub badania. Nie mniej ważne są inne zagadnienia z tym związane, a mianowicie wskazania, przeciwwskazania, powikłania a także kwestie prawne dotyczące pewnych zabiegów.

Rozdział pt. „Zabiegi diagnostyczne i profilaktyczne w chorobach zakaźnych” opracował Jerzy JANECKO. Rozdział zawiera m.in. zestawienie jaki materiał i w jakim okresie choroby należy pobrać oraz jaki rodzaj badania powinien być wykonany – dotyczy to 52 chorób zakaźnych.

Elżbieta Bobrowska, Danuta Prokopowicz

UODPORNIANIE CZYNNIE MIESZKAŃCÓW PÓŁNOCNO-WSCHODNIEJ POLSKI PRZECIW ZAKAŻENIU WIRUSEM KLESZCZOWEGO ZAPALENIA MÓZGU

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik: Prof.zw.dr hab. med. *D. Prokopowicz*

Wśród 1587 osób poddanych szczepieniom przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu wyodrębniono grupę 78 osób z różnych regionów północno-wschodniej Polski, u których oceniono skuteczność szczepień badając wytwarzanie przeciwciał, początkowo IgM, a następnie IgG. Wykazano skuteczność szczepionki wahającą się od 47,4 do 90%, wynoszącą średnio 70,2%. Najwyższą skuteczność zaobserwowano u osób, u których wyjściowy poziom przeciwciał był śladowy. Osoby te, mieszkańcy miast, przebywały w lasach sporadycznie, jedynie w celach rekreacyjnych.

Wśród chorób zakaźnych o etiologii wirusowej coraz większą rolę odgrywają zapalenia mózgu i opon mózgowo-rdzeniowych (1, 2, 4, 5, 6, 7, 8), w tym również przenoszone przez kleszcze. Czynnikiem etiologicznym tej ciężkiej choroby atakującej ośrodkowy układ nerwowy jest wirus przenoszony przez stawonogi – kleszcze, wywołujący chorobę o nazwie *Encephalitis ixodica* (E.i.) (9, 10, 11).

Nasze poprzednie badania wykazały, że przeciwciała przeciwko wirusowi kleszczowego zapalenia mózgu występują u około 11,8% osób zdrowych zamieszkujących północno-wschodnią Polskę, co świadczy o szerokim rozprzestrzenieniu się wirusa kleszczowego zapalenia mózgu w tym regionie kraju (3). Dla porównania, w najbardziej endemicznych regionach Niemiec obecność przeciwciał przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu stwierdza się u 4–8% populacji, a w Austrii – u 14% (cyt. za poz. 2).

Chcąc ochronić przed zachorowaniem na tę groźną chorobę szczególnie narażone grupy zawodowe, takie jak leśnicy, służba leśna i ich rodziny, jak również myśliwych i inne osoby korzystające z rekreacji w lasach tego regionu, pracownicy Kliniki Obserwacyjno-Zakaźnej Akademii Medycznej w Białymstoku, dzięki uprzejmości firmy Immuno AG (Austria)* przeprowadzili cykl szczepień u 1587 osób zamieszkujących miasto Białystok i okolice (Nadleśnictwa Krynki, Supraśl i Dojlidy),

* Autorzy dziękują firmie Immuno AG za nieodpłatne przekazanie Klinice Obserwacyjno-Zakaźnej A.M. w Białymstoku szczepionki FSME-Immuno w ilości umożliwiającej przeprowadzenie badań.

mieszkańców Białowieży i okolic oraz pracowników nadleśnictw Browsk-Narewka, Wały i Pomorze. Szczepienia przeprowadzono również wśród mieszkańców Giżycka i Pisz.

W obecnej pracy podjęto próbę dokładnego prześledzenia odpowiedzi immunologicznej u osób, które poddano uodpornieniu czynnemu szczepionką FSME (Immuno AG, Austria).

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 78 osób, które wyraziły zgodę na systematyczne pobieranie próbek krwi. W zależności od miejsca zamieszkania osoby te podzielono na cztery grupy:

- I – mieszkańcy Giżycka i okolic (20 osób)
- II – mieszkańcy Białowieży i okolic (26 osób)
- III – pracownicy Nadleśnictwa Browsk-Narewka (19 osób)
- IV – mieszkańcy Białegostoku (13 osób)

Pierwszą i czwartą grupę stanowiły osoby korzystające z lasu jedynie w celach rekreacyjnych – głównie pracownicy służby zdrowia i ich rodziny (w tym także myśliwi), natomiast dwie pozostałe grupy stanowili głównie leśnicy oraz ich rodziny – ludzie zamieszkali w Puszczy Białowieskiej lub na jej obrzeżach.

Po przeprowadzeniu badania ogólnolekarskiego pobierano krew do badań serologicznych przed rozpoczęciem szczepienia w celu określenia ewentualnego poziomu posiadanych swoistych przeciwciał klasy IgG. Kolejne badania wykonywano po drugim szczepieniu, które przeprowadzano po 2 tygodniach, a następnie kilkakrotnie w czasie pomiędzy drugim a trzecim szczepieniem oraz po zakończeniu pełnego cyklu szczepień.

Do oznaczania poziomu swoistych przeciwciał posługiwano się zestawem odczynników produkowanych przez firmę Immuno AG. Odczyn izoenzymatyczny wykonywano według zaleceń producenta. Za wynik dodatni, świadczący o obecności przeciwciał IgM przyjmowano wartość absorpcji powyżej 0,088, natomiast poziom przeciwciał klasy IgG określano w jednostkach VIEU/ml. Za wartość świadczącą diagnostycznie przyjęto miano przeciwciał powyżej 60 VIEU/ml.

Otrzymane wyniki poddano analizie statystycznej korzystając z pakietu programów 'UniStat-II' (Unisoft Ltd, Wielka Brytania).

WYNIKI BADAŃ I ICH OMÓWIENIE

Wczesną odpowiedź immunologiczną prześledzono w dwóch grupach osób – mieszkańców Giżycka (grupa I) i Białegostoku (grupa IV). Przed rozpoczęciem szczepień u żadnej z badanych osób w obu tych grupach nie wykryto obecności swoistych przeciwciał ochronnych klasy IgM, zaś poziom swoistych przeciwciał klasy IgG nie przekraczał wartości znamiennej diagnostycznie (60 VIEU/ml). Wykazano, że w grupie mieszkańców Giżycka 50% badanych wytwarzało swoiste przeciwciała IgM po 30 dniach od szczepienia, a w grupie osób z Białegostoku aż 69,2%. W następnych badaniach wykonywanych co 30 dni poziom tych przeciwciał wyraźnie obniżał się. Dane te ilustruje tabela I.

Tabela 1. Wczesna odpowiedź immunologiczna u osób szczepionych przeciwko wirusowi E.i.

Grupa	Liczba szczepionych	Liczba i odsetek osób, u których stwierdzono p-ciała IgM		
		30 dni po I szczepieniu	60 dni po I szczepieniu	90 dni po I szczepieniu
I	20	10 (50,0%)	n.w.	5 (25,0%)
IV	13	9 (69,2%)	4 (30,8%)	2 (15,4%)
Ogółem	33	19 (57,6%)	4 (30,8%)	7 (21,2%)

I – mieszkańcy Giżycka; IV – Białegostoku; n.w. – nie wykonywano.

W tabeli II zestawiono wartości poziomu przeciwciał IgG przeciwko wirusowi kleszczowego zapalenia mózgu, uzyskane przed szczepieniem, jak i w 3 miesiące po pierwszym szczepieniu, przed trzecim szczepieniem, a także w 30 dni po pełnym uodpornieniu trzecim szczepieniem. Uzyskane wyniki analizowano oddzielnie w grupie 64 badanych, u których przed szczepieniami poziom przeciwciał IgG nie przekraczał 60 VIEU/ml, oraz w grupie 14 osób, u których przed rozpoczęciem cyklu szczepień stwierdzono obecność przeciwciał na poziomie wyższym od podanej wartości.

Tabela II. Porównanie średnich poziomów przeciwciał IgG przeciwko wirusowi E.i. w okresie szczepień u osób wykazujących śladowe i diagnostycznie istotne miana przeciwciał.

Grupa	Liczba szczepionych	Poziom przeciwciał klasy IgG (VIEU/ml)			
		Przed szczepieniami	3 mies. po I szczepieniu	Przed III szczepieniem	1 mies. po III szczepieniu
S (-)	64	22,2 ± 15,1	56,4 ± 37,7	38,9 ± 36,5	141,5 ± 107,1
S (+)	14	121,8 ± 64,5	n.w.	120,9 ± 90,8	171,4 ± 105,0
Ogółem	78	40,4 ± 48,6	54,7 ± 47,4	52,8 ± 58,0	145,9 ± 107,4

S (-) – osoby, u których poziom swoistych przeciwciał IgG przed I szczepieniem nie przekraczał 60 VIEU/ml

S (+) – osoby, u których poziom swoistych przeciwciał IgG przed I szczepieniem przekraczał 60 VIEU/ml

n.w. – nie wykonywano

W pierwszej z rozpatrywanych grup średni poziom przeciwciał IgG wzrastał początkowo od wartości 22,2 VIEU/ml przed szczepieniami do 56,4 VIEU/ml w 3 miesiące po I szczepieniu, po czym w okresie pomiędzy II a III szczepieniem obniżał się do wartości 38,9 VIEU/ml. W miesiąc po ostatnim III szczepieniu średni poziom przeciwciał osiągał najwyższą wartość równą 141,4 VIEU/ml. Obserwowane narastanie średniego poziomu przeciwciał po I i III szczepieniu, jak też obniżenie poziomu przeciwciał przed III szczepieniem, miało charakter statystycznie znamiennej, a obliczone wartości zmiennej Studenta wynosiły odpowiednio: $t=5,28$ przy poziomie ufności $\alpha=0,001$, $t=2,16$ przy $\alpha=0,05$ oraz $t=5,78$ przy $\alpha=0,01$.

W drugiej grupie, obejmującej osoby, które już przed szczepieniami wykazywały wysoki poziom swoistych przeciwciał IgG, odpowiedź immunologiczna była praktycznie niezmienna przez cały okres badań. Chociaż wyliczony średni poziom

przeciwciał po zakończeniu szczepień (171,5 VIEU/ml) był wyższy niż przed ich rozpoczęciem (121,8 VIEU/ml), to jednak różnica pomiędzy tymi wartościami nie była statystycznie istotna.

Wychodząc z założenia, że na odpowiedź immunologiczną może mieć wpływ wiek osób szczepionych, w tabeli III przedstawiono średnie poziomy swoistych przeciwciał klasy IgG w poszczególnych grupach wiekowych. Pomimo widocznych w tabeli różnic w wartościach liczbowych, jedyną statystycznie znamioną prawidłowością jaką stwierdzono pomiędzy wyodrębnionymi grupami był obniżony poziom przeciwciał przed szczepieniami u osób w wieku od 20 do 29 lat.

Tabela III. Porównanie średnich poziomów przeciwciał IgG przeciwko wirusowi E.i. w okresie szczepień w różnych grupach wiekowych

Wiek	Liczba szczepionych	Poziom przeciwciał klasy IgG (VIEU/ml)			
		Przed szczepieniami	3 mies. po I szczepieniu	Przed III szczepieniem	1 mies. po III szczepieniu
20-29	19	19,6 ± 19,8	64,8 ± 51,2	32,3 ± 28,1	93,6 ± 84,9
30-39	31	39,9 ± 52,9	54,5 ± 32,3	39,8 ± 32,5	163,6 ± 115,0
40-49	14	55,4 ± 54,4	71,5 ± 42,5	70,8 ± 71,2	189,9 ± 113,3
> 50	14	54,6 ± 51,8	33,6 ± 18,5	79,2 ± 88,8	141,0 ± 101,6
Ogółem	78	40,4 ± 48,6	54,7 ± 47,4	52,8 ± 58,0	145,9 ± 107,4

W tabeli IV przedstawiono podsumowanie wyników szczepień przeciwko kleszczowemu zapaleniu mózgu szczepionką firmy Immuno AG. Najwyższą skuteczność uzyskano w grupach szczepionych z Giżycka i okolic (90%) oraz z Białegostoku (75%). W obu tych grupach w surowicach badanych osób nie wykryto przed szczepieniem przeciwciał ochronnych, natomiast po szczepieniach stwierdzono wysokie miana przeciwciał klasy IgG. Osoby szczepione zamieszkałe w Giżycku i Białymstoku to głównie pracownicy służby zdrowia i myśliwi, a więc osoby przebywające w lesie w celach rekreacyjnych.

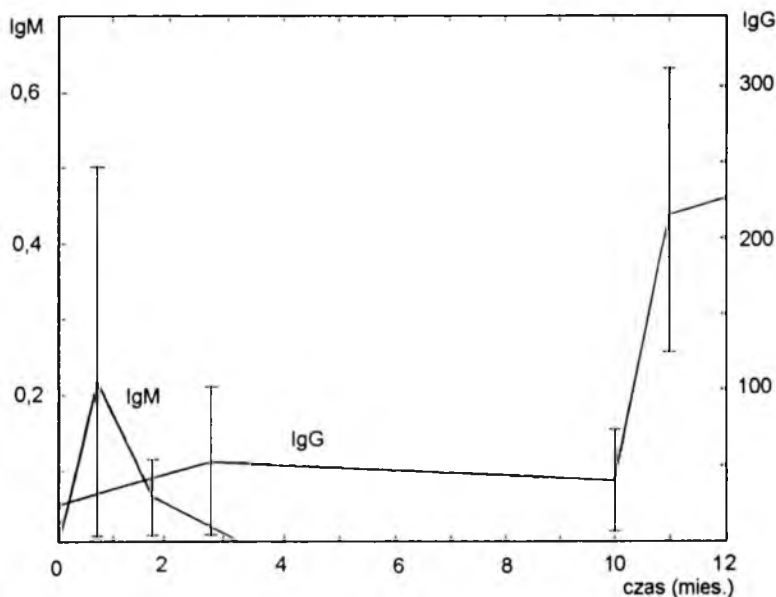
Najniższą skuteczność szczepień odnotowano wśród mieszkańców Białowieży – 47,4%. Ta stosunkowo słaba odpowiedź związana jest, być może, z bardzo częstym kontaktem badanych osób z kleszczami, a tym samym z wirusem. Świadczą o tym wysokie wartości stwierdzanych przeciwciał przeciwko wirusowi E.i., średnio 121,8 VIEU/ml, jakie wykryto u 14 pracowników leśnych z Białowieży i okolic przed rozpoczęciem szczepień. Stała ekspozycja na zakażenie wirusem E.i. powoduje zatem brak bardzo szybkiej i wyraźnej reakcji na stymulację antygenem wirusa zawartym w szczepionce. Z analizy obecnych badań wynika, że przed przystąpieniem do szczepień u osób zawodowo związanych z lasem należałoby przeprowadzić oznaczenie poziomu swoistych przeciwciał klasy IgG i zastosować pełny cykl szczepień jedynie u tych badanych, u których wyjściowy poziom nie przekracza wartości 60 WIEU/ml. U osób, u których poziom przeciwciał jest wyższy od podanej wartości wystarczy prawdopodobnie jednorazowe podanie szczepionki (tzw. „booster”). Jednakże nasuwają się wątpliwości, czy przy obecnych kosztach oznaczania tych swoistych przeciwciał jest to realne.

Tabela IV. Skuteczność szczepień przeciwko wirusowi E.i. w poszczególnych grupach.

Grupa	Liczba szczepionych	Liczba i odsetek osób, u których poziom IgG > 60 VIEU/ml			
		Przed szczepieniami	3 mies. po I szczepieniu	Przed III szczepieniem	1 mies. po III szczepieniu
I	20	0/20 (0,0%)	8/20 (40,0%)	3/18 (16,7%)	18/20 (90,0%)
II	26	7/26 (26,9%)	3/9 (33,3%)	3/12 (25,0%)	9/19 (47,4%)
III	19	7/19 (36,8%)	n.w.	8/19 (42,1%)	n.w.
IV	19	0/13 (0,0%)	1/13 (7,7%)	2/10 (20,0%)	6/8 (75,0%)
Ogółem	78	14/78 (17,9%)	12/42 (28,6%)	16/59 (27,1%)	33/47 (70,2%)

I – mieszkańcy Giżycka; II – mieszkańcy Białowieży; III – pracownicy Nadleśnictwa Browsk-Narewka; IV – mieszkańcy Białegostoku; n.w. – nie wykonywano.

Na ryc. 1 przedstawiono odpowiedź wczesną i późną na szczepienia w I grupie osób szczepionych z Giżycka. Ilustruje ona prawidłowość zaproponowanego przez firmę Immuno AG schematu szczepień, gdyż najwyższe poziomy przeciwciał ochronnych obserwowano po 30 dniach od ostatniego szczepienia.



Ryc. 1. Odpowiedź immunologiczna po uodpornieniu czynnym szczepionką FSME u 20 osób zamieszkujących Giżycko i okolice

U osób szczepionych nie obserwowano istotnych powikłań poszczepiennych. Krótkotrwałe odczyny manifestowały się przeważnie zaczerwienieniem, bólem i obrzękiem w miejscu szczepienia oraz bólem głowy i mięśni. Wystąpiły one u 144 osób szczepionych, co stanowi 9,1%.

WNIOSKI

1. Szczepionka przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu FSME firmy Immuno AG (Austria) jest szczepionką bezpieczną. W żadnym przypadku nie obserwowano poważnych powikłań poszczepiennych.

2. Szczepionka powoduje średnio u 70% osób szczepionych odpowiedź immunologiczną pod postacią wzmożonej produkcji przeciwciał ochronnych.

3. Bardzo dobre wyniki szczepienia uzyskano u osób mających sporadyczny kontakt z lasem.

4. Uzyskane wysokie wartości przeciwciał ochronnych potwierdzają skuteczność szczepionki, którą można zalecić, przede wszystkim osobom narażonym na możliwość ukłucia przez kleszcze.

E. Bobrowska, D. Prokopowicz

ACTIVE IMMUNIZATION AGAINST TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS INFECTION IN RESIDENTS OF NORTH-EASTERN POLAND

SUMMARY

Group consisted of 78 persons was selected among 1587 persons vaccinated against tick-borne encephalitis. Efficiency of vaccination, controlled by measurement of specific IgM and IgG antibodies presence, was evaluated as 70,2% (47,4% – 90%). The highest efficiency was observed in urban residents occasionally stayed in forest areas, that showed trace, of antibody level at the beginning of study.

PIŚMIENNICTWO

1. *Albrecht P.*: Curr. Top. Microbiol. Immunol., 1968, 43, 44. – 2. *Bielawska M.*: Terapia i Leki, 1993, 21, 171. – 3. *Bobrowska E., Prokopowicz D., Pytel B.*: Przeg. Epid., 1993, 40, 11. – 4. *Glimaker M., Sammelson A., Magnius L., Olsen P., Forsgren T.*: J. Med. Viral., 1992, 36, 193. – 5. *Grubkoffer L., Kopecky J., Tomkova E.*: Microbios 1992, 69, 205. – 6. *Hurvitz L.*: Practitioner, 1970, 204, 513. – 7. *Johnson R.T.*: J. Infect. Dis., 1987, 155, 359. – 8. *Kępa L., Wilczek K., Karasińska M.*: Przeg. Epid., 1991, 45, 183. – 9. *Noak N.D., Urguhart A.M.*: J. Infect., 1980, 2, 379. – 10. *Ronquist G., Callierud T., Nicolson E., Friman G.*: Infect. Immunity, 1985, 48, 729. – 11. *Wojciechowski L., Fabianowski J., Gorczarek M.*: Wiad. Lek., 1971, 24, 2011.

Adres: Klinika Obserwacyjno-Zakaźna AM,
15-540 Białystok, ul. Żurawia 14

Robert Flisiak, Danuta Prokopowicz, Iwona Flisiak, Elżbieta Bobrowska,
Henryka Mięgoć, Anna Grzeszczuk, Ewa Sulik,* Czesław Okolów#*

ZAGROŻENIE ENDEMICZNE BORELIOZĄ Z LYME W REGIONIE PUSZCZY BIAŁOWIESKIEJ

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Akademii Medycznej w Białymstoku

Kierownik: Prof. zw. dr hab. *D. Prokopowicz*

* Klinika Dermatologiczna Akademii Medycznej w Białymstoku

Kierownik: Doc. dr hab. *B. Chodynicka*

Białowiecki Park Narodowy

Dyrektor: *Dr inż. C. Okolów*

*Celem pracy jest ocena występowania boreliozy z Lyme w okolicach Białowieży, terenie potencjalnego zagrożenia endemicznym występowaniem tej choroby. Za pomocą metody immunoenzymatycznej wykazano obecność przeciwciał przeciw *Borrelia (B.) burgdorferi* u 71 spośród 143 badanych osób (49,7%). Kryteria rozpoznania boreliozy z Lyme, przebytej lub aktualnej spełniało 54 osoby (37,7% badanej populacji).*

W drugiej połowie lat siedemdziesiątych w wyniku przeprowadzonych w stanie Connecticut (USA) badań epidemiologiczno-klinicznych, a następnie mikrobiologicznych, zidentyfikowano chorobę znaną pod nazwami: choroba z Lyme (Lyme disease) lub borelioza z Lyme (Lyme borreliosis) [5, 17]. Wkrótce okazało się, że jest to choroba wieloukładowa dotycząca nie tylko narządu ruchu, ale manifestująca się również różnorodnymi zmianami skórными, objawami ze strony serca i układu nerwowego, a czynnikiem etiologicznym jest krętek *Borrelia burgdorferi* przenoszony na człowieka przez kleszcze *Ixodes* [5, 16, 17]. W Europie częstość występowania przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* wynosi od 19% w Holandii [10] do 43% w Chorwacji [4]. Dotychczasowe dane z terenu Polski wskazywały na częstość występowania specyficznych przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* na poziomie 12,2–16,7% w grupach ryzyka (pracowników leśnych) w wybranych regionach Polski [2]. Jednak własne obserwacje związane z częstością występowania różnych postaci klinicznych boreliozy z Lyme wskazują na większe aniżeli przypuszczano zagrożenie tą chorobą zwłaszcza w regionie północno-wschodnim Polski [7]. Celem prezentowanej pracy jest ocena częstości występowania specyficznych przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* u mieszkańców Białowieży jako populacji od dawna uznanej za szczególnie ekspozowaną na pogryzienia przez kleszcze *Ixodes ricinus* i *persulcatus* [14].

MATERIAŁ I METODY

Badania wykonano u 143 mieszkańców Białowieży (28 kobiet i 115 mężczyzn; średni wiek 38 lat), zatrudnionych w: Białowieskim Parku Narodowym, Nadleśnictwie Białowieża, sekcji geobotanicznej Uniwersytetu Warszawskiego, Zakładzie Badania Ssaków Polskiej Akademii Nauk. Wszystkie badane osoby spełniały podstawowe kryterium kwalifikujące do badań, którym było co najmniej roczne zamieszkanie i praca w Białowieży i jej okolicach.

W zależności od charakteru wykonywanej pracy badanych podzielono na pięć grup: 1) leśnicy; 2) osoby wykonujące pracę fizyczną związaną z przebywaniem w lesie; 3) osoby wykonujące pracę fizyczną nie wymagającą przebywania w lesie; 4) pracownicy naukowcy; 5) pracownicy biur i urzędów.

Badania obejmowały wywiad kliniczno-epidemiologiczny, badanie lekarskie oraz ocenę występowania specyficznych przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi*.

Dla celów porównawczych, oceniano występowanie przeciwciał w grupie kontrolnej, 19 krwiodawców zamieszkałych w Białymstoku.

Rozpoznanie boreliozy z Lyme ustalano stosując kryteria zaproponowane przez *Lyme Disease Foundation* [3], przyjęto wartość 4 punktów za wystarczające do jej rozpoznania:

- ekspozycja na kleszcze – 1 punkt
- kliniczne objawy zajęcia jednego układu – 1 punkt
- objawy kliniczne zajęcia więcej niż jednego układu – 2 punkty
- rumień wędrujący (*erythema migrans*) – 3 punkty
- *acrodermatitis chronica atrophicans* – 3 punkty
- dodatni wynik badania serologicznego – 2 punkty
- serokonwersja (w przypadku wykonania więcej niż jednego badania) – 2 punkty

Definicje rozpoznania poszczególnych objawów klinicznych przyjęto zgodnie z zaleceniami *Centers for Diseases Control (CDC)* [13].

Badania serologiczne pozwalające na wykrywanie przeciwciał, przeciwko antygenowi 41-kDa (*flagellar antigen*), szczepu B-31 *Borrelia burgdorferi*, wykonywano metodą immunoenzymatyczną (ELISA), 2 generacji (DAKO / Dania). Zastosowanie króliczej surowicy antyglobulinowej, specyficznej dla łańcucha μ lub łańcucha γ , pozwoliło na wykrywanie przeciwciał odpowiednio: klasy IgM lub IgG. Wartość OD (*optical density*) odczytywano przy długości fali 490 nm za pomocą czytnika płytkowego SLT-963PR (SLT-Lab Instruments/Austria). Za wynik dodatni uznawano zgodnie z zaleceniami producenta wartości OD przekraczające (*cut off*) dla przeciwciał w klasie IgM – 0,45, a w klasie IgG – 0,37.

U wszystkich osób, u których uzyskano wynik dodatni, wykluczono kilę stosując metody serologiczne (odczyn VDRL).

Analizę statystyczną częstości występowania przeciwciał przeprowadzono stosując test χ^2 – niezależności, natomiast porównując wartości OD stosowano test *t*-Studenta.

WYNIKI

Badania serologiczne (tab. I) wykazały obecność przeciwciał przeciw *B. burgdorferi* u 71 mieszkańców Białowieży (49,7%). U 57 osób (39,9%) obecne były przeciwciała w klasie IgM, co świadczy o świeżym zakażeniu *B. burgdorferi*. Średnia wartość

OD wynosiła u osób z wynikiem dodatnim w klasie IgM $1,071 \pm 0,61$, a w klasie IgG $0,526 \pm 0,14$. Występowanie przeciwciał w grupie krwiodawców zamieszkałych w Białymstoku było znamienne rzadsze ($p < 0,01$), gdyż wykazano ich obecność zaledwie u 3 spośród 19 badanych (18,8%). Średnia wartość OD dla przeciwciał w klasie IgM w grupie mieszkańców Białowieży wynosiła $0,65 \pm 0,33$ i była znacznie wyższa ($p < 0,01$) od stwierdzanej w grupie kontrolnej ($0,41 \pm 0,34$). Również w odniesieniu do przeciwciał w klasie IgG różnica była istotna statystycznie ($p < 0,05$), a odpowiednie średnie wartości OD wynosiły dla mieszkańców Białowieży $0,19 \pm 0,12$, a dla grupy kontrolnej $0,12 \pm 0,07$. Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w częstości występowania przeciwciał w klasie IgM oraz „total” w zależności od płci. Pomimo, że grupa kobiet była mniejsza od grupy mężczyzn (były to uwarunkowane strukturą zatrudnienia w zakładach pracy), to jednak liczebność grup pozwalała na przeprowadzenie analizy statystycznej.

Tabela I. Występowanie przeciwciał przeciw *B. burgdorferi* u 143 mieszkańców Białowieży

	n	IgM	IgG	IgM + IgG	IgM i/lub IgG*
Kobiety	28	11 (39,3%)	2 (7,1%)	0	13 (46,4%)
Mężczyźni	115	46 (40,0%)	7 (6,1%)	5 (4,4%)	58 (50,9%)
Razem	143	57 (39,9%)	9 (6,3%)	5 (3,5%)	71 (49,7%)

* obecność przeciwciał w co najmniej jednej klasie

Śród badanych grup zawodowych najwyższy odsetek osób serologicznie dodatnich stwierdzono w grupach pracowników wykonujących pracę fizyczną tak związaną (60%), jak i nie związaną (70,6%) z przebywaniem w lesie (tab. II). Wartości te były znacznie wyższe od najniższych, stwierdzanych w grupie pracowników naukowych (28,6%). W poszczególnych grupach zawodowych mieszkańców Białowieży przeciwciała występowały częściej aniżeli w grupie kontrolnej krwiodawców zamieszkałych w Białymstoku (18,8%). Różnica była istotna statystycznie, przy porównywaniu ze wszystkimi grupami, z wyjątkiem grupy pracowników naukowych.

Tabela II. Występowanie przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi* w zależności od wykonywanej pracy. Różnice istotne statystycznie w teście χ^2 , wykazano pomiędzy grupą 4, a grupami 2. ($p < 0,05$) i 3. ($p < 0,001$)

Zawód	% wyników dodatnich
1. Leśnicy (n=43)	48,8
2. Osoby wykonujące pracę fizyczną związaną z przebywaniem w lesie (n=35)	60,0
3. Osoby wykonujące pracę fizyczną nie wymagającą przebywania w lesie (n=17)	70,6
4. Pracownicy naukowcy (n=21)	28,6
5. pracownicy biur i urzędów (n=27)	40,7

Śród 143 badanych osób tylko 7 wykluczyło możliwość pogryzienia przez kleszcze. Jednak u 5 z nich wykryto obecność przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi*

oraz objawy boreliozy z Lyme. U pozostałych dwu osób nie stwierdzono zarówno objawów choroby, jak i obecności przeciwciał.

Objawy typowe dla boreliozy z Lyme w wywiadzie lub badaniu przedmiotowym (zgodnie z przyjętymi kryteriami), obserwowano u 54 spośród 71 osób seropozytywnych (76,5%), co stanowiło 37,7% ogółu badanych osób. W związku z możliwością występowania podobnych objawów w przebiegu innych chorób, przeprowadzono analizę statystyczną porównania częstości występowania najczęstszych objawów związanych z boreliozą z Lyme, w grupach osób serologicznie dodatnich i serologicznie ujemnych (tab. IV). Wykazano, że w grupie osób posiadających przeciwciała przeciw *B. burgdorferi* objawy boreliozy z Lyme występowały znacznie częściej ($p < 0,001$). Dotyczyło to zwłaszcza zmian skórnych o typie *erythema migrans* w wywiadzie, dolegliwości o typie *radiculalgia lumbosacralis*, a także objawów zajęcia stawów kolanowych czy też zapalenia wielostawowego.

W zależności od wieku najwyższy odsetek wyników seropozytywnych (60%) odnotowano w grupie wieku 41–50 lat, a najniższy (20%) w grupie najmłodszej poniżej 20 lat i najstarszej powyżej 60 lat (tab. III).

Tabela III. Występowanie (w procentach) przeciwciał przeciwko *Borrelia burgdorferi* w grupach wieku.

Wiek	<20 n=5	21-30 n=37	31-40 n=33	41-50 n=40	51-60 n=23	>60 n=5
%	20,0	37,8	57,5	60,0	52,1	20,0

Tabela IV. Występowanie w wywiadzie objawów typowych dla boreliozy z Lyme, w zależności od obecności lub braku przeciwciał przeciw *B. burgdorferi*.

Objawy dotyczące	przeciwciała		p test χ^2
	+ n=71	-- n=72	
skóry (<i>erythema migrans</i>):	8	0	<0,001
serca:	4	3	>0,05
stawów:	30	8	<0,001
wielostawowe	15	3	<0,01
kolanowych	5	0	<0,01
ramiennych	3	3	>0,05
biodrowych	2	0	>0,05
łokciowych	2	0	>0,05
skokowych	1	2	>0,05
śródręczno-nadgarstkowych	2	0	>0,05
obwodowego ukl. nerwowego	30	11	<0,001
<i>radiculalgia lumbosacralis</i>	28	10	<0,001
n. twarzowy	2	1	>0,05
Obecność co najmniej jednego z powyższych objawów	54	11	<0,001

OMÓWIENIE WYNIKÓW

W diagnostyce boreliozy z Lyme najbardziej przydatną, zwłaszcza w rejonach endemicznych okazała się metoda immunoenzymatyczna. Pomimo, że nie eliminuje ona ryzyka nieswoistych wyników (którymi obarczone są również znacznie kosztowniejsze techniki Western-blot i PCR), to jednak w zestawieniu z danymi klinicznymi pozwala na wyeliminowanie w większości przypadków błędnych rozpoznań będących rezultatem reakcji fałszywie dodatnich [3,13, 15, 18]. W prezentowanej pracy wykorzystaliśmy metodę immunoenzymatyczną pozwalającą na wykrywanie przeciwciał w klasach IgM i IgG, skierowanych przeciw antygenowi flagellarnemu (41-kDa), uznanemu za najbardziej specyficzny z dotychczas poznanych i pojawiający się najwcześniej w przebiegu zakażenia [1, 9, 13, 18]. Jedynie technika Western blot umożliwia wykrywanie go we wcześniejszym stadium choroby (przed 14 dniem od zakażenia) [1]. Oznaczenie przeprowadzono jednorazowo, gdyż zastosowana metoda immunoenzymatyczna (dla przeciwciał w klasie IgM) pozwala wyeliminować konieczność oceny dynamiki poziomu przeciwciał. Planowane są dalsze badania w tej populacji, które obejmą ponowne oznaczenie przeciwciał i będą miały na celu między innymi ocenę tzw. „rocznej serokonwersji” zarówno w grupie osób u których wykryto jak i nie wykryto obecności przeciwciał.

Klasyfikacja i kryteria zalecane przez *Centers for Diseases Control*, zostały sformułowane dla celów ankietowych badań epidemiologicznych prowadzonych na terenie USA. Jednakże mają one ograniczone zastosowanie w warunkach klinicznych ustalania rozpoznania, co zresztą zostało zaznaczone w materiałach CDC [13]. Z tego powodu wydaje się celowe rozszerzenie tych kryteriów o zaproponowaną przez *Lyme Disease Foundation*, klasyfikację punktową [3].

Na początku lat 90 *Szechiński* i wsp. [19] opisał zachorowania na boreliozę z Lyme wśród uczestników obozu w województwie piłskim, dokumentując występowanie tej choroby w Polsce. Jednakże wciąż brak dokładnego obrazu epidemiologicznego i określenia potencjalnych obszarów endemicznych. Dotychczas publikowane dane wskazują na częstość występowania swoistych przeciwciał przeciwko *B. burgdorferi* na poziomie 12,2–16,7% w grupach ryzyka (pracowników leśnych) w wybranych regionach Polski [2]. Analogiczne wartości w Europie wynoszą od 19% w Holandii (państwo o słabym zalesieniu), do 26% w Szwajcarii i Szwecji oraz aż 34% w Bawarii i 43% w Chorwacji [4, 6, 8, 10, 11].

Przedstawione wyniki badań serologiczno-epidemiologicznych wskazują na istnienie w regionie północno-wschodniej Polski obszarów, w których odsetek ten wynosi 49,7%, a w niektórych grupach, które można uznać za grupy ryzyka ze względu na zawodowych osiąga 70,6%. Grupą zawodową wykazującą najniższy odsetek wyników dodatnich byli pracownicy naukowcy (28,6%), co wynika prawdopodobnie ze sposobu ubierania się podczas pracy w terenie, oraz wyższego stopnia świadomości zagrożeniem chorobami przenoszonymi przez kleszcze. Porównanie występowania przeciwciał u mieszkańców Białowieży, z wynikami uzyskanymi w grupie reprezentującej populację miejską wskazuje na stopień zagrożenia populacji zamieszkałej na tym terenie. Dalsze, planowane badania pozwolą na powiększenie materiału o inne populacje miejskie tak Białegostoku, jak i mniejszych miast regionu północno-wschodniego.

Wiarygodność wyników badań serologicznych podnosi znamienne częstsze współwystępowanie niektórych objawów boreliozy z Lyme u osób z obecnymi przeciwciałami przeciwko *B. burgdorferi*. Dotyczy to zwłaszcza objawów skórnych (*erythema migrans*), zajęcia stawów (różnica istotna statystycznie w odniesieniu do stawów kolanowych oraz objawów wielostawowych), a także objawów korzonkowych o typie *radiculalgia lumbosacralis*. Wskazuje to na znaczącą rolę zakażeń *B. burgdorferi* w ujawnianiu się częstych na tym terenie dolegliwości i objawów chorobowych, których etiologia dotychczas pozostawała nie rozpoznana, a więc również nie mogły być one leczone w sposób właściwy.

Zwraca uwagę fakt obecności przeciwciał u wszystkich osób, które podawały w wywiadzie występowanie zmian skórnych określonych przez lekarza badającego jako *erythema migrans*. Tak wysoki odsetek (100%) serologicznego potwierdzenia danych z wywiadu, uzyskano dzięki zastosowaniu kryterium zalecanego przez CDC: co najmniej 5 cm średnicy zmiany [13]. Pozwoliło to wyeliminować często mylnie uznawane za *erythema migrans*, hyperergiczne reakcje skórne występujące bezpośrednio po ugryzieniu przez kleszcza.

Wcześniej poczynione własne obserwacje kliniczne, wskazują na dużą liczbę zachorowań odnotowanych w tym regionie [7]. Należy więc uznać, że rzeczywiste zagrożenie boreliozą z Lyme w Polsce, a przynajmniej w jej niektórych częściach, jest znacznie wyższe od pierwotnie szacowanego. Potwierdzone w literaturze zróżnicowanie obrazu klinicznego zależne od lokalnie występującego szczepu *B. burgdorferi* stanowi dodatkowe uzasadnienie kontynuacji badań na terenie Polski [20].

Fakt, że teren Puszczy Białowieskiej jest równocześnie obszarem endemicznym występowania kleszczowego zapalenia mózgu, stwarza dodatkowe problemy diagnostyki różnicowej a więc i leczenia, zwłaszcza tzw. neuroboreliozy wczesnej manifestującej się zwykle jako zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i/lub mózgu [7]. Jednocześnie stwarza to dodatkowe zagrożenie równoczesnego zakażenia obydwoma czynnikami etiologicznymi, co dodatkowo pogarsza rokowanie [12].

WNIOSKI

Białowieża wraz z okolicami powinny zostać uznane za obszar endemicznego występowania zakażeń *B. burgdorferi* i związanej z nią boreliozy z Lyme. Przemawia za tym: wykazanie obecności swoistych przeciwciał przeciw *Borrelia burgdorferi* u 49,7% badanych osób z populacji tego terenu (jest to jeden z najwyższych wskaźników w Europie), a także przesłanki kliniczne przemawiające za rozpoznaniem choroby w różnych jej fazach u 37,7% badanych osób. W związku z tym wskazana jest kontynuacja planowych badań epidemiologiczno-klinicznych oraz podjęcie działań profilaktycznych w odniesieniu do mieszkańców tego terenu.

R. Flisiak, D. Prokopowicz, I. Flisiak, E. Bobrowska, H. Miegoć,
A. Grzeszczuk, E. Sulik, C. Okolów

ENDEMIC THREAT OF LYME BORRELIOSIS IN BIAŁOWIEŻA FOREASTRY AREA

SUMMARY

Lyme Borreliosis is a serious diagnostical and therapeutical problem in regions with high exposure of residents to ticks, which are *Borrelia burgdorferi* vectors. The aim of this study was to estimate occurrence of specific antibodies and symptoms of Lyme Borreliosis in Białowieża area, as a region of potential endemic presence of this disease. Antibodies against *B. burgdorferi* were found, with an immunoenzymatic assay, in 71 from among 143 of examined persons (49,7%). Diagnosis of Lyme Borreliosis was established in 54 persons (37,7% of examined population) according to criterions of Lyme Disease Foundation and Centers for Diseases Control. Symptoms of joints involvement (polyarticular or restricted to knee joints) and peripheral nervous system involvement (predominantly radiculalgia lumbosacralis) were most frequently observed in clinical picture. These results motivate to recognize Białowieża region as an endemic area of *Borrelia burgdorferi* infections.

PIŚMIENNICTWO

1. *Aguero-Rosenfeld* i wsp.: J. Clin. Microbiol., 1993, 31, 3090; – 2. *Anusz Z.* i wsp.: Materiały Naukowe XII Zjazdu PTEiLChZ, 1991, 42; – 3. *Burascano J.J.*: Lyme borreliosis scientific packet – Lyme disease Foundation, 1992, 2; – 4. *Burek V., Mišić-Mayerus L., Maretić T.*: Scand. J. Infect. Dis., 1992, 24, 685; – 5. *Burgdorfer W.* i wsp.: Science, 1982, 216, 1317; – 6. *Fahrer H.* i wsp.: J. Infect. Dis., 1991, 163, 305; – 7. *Flisiak R., Prokopowicz D.*: w druku w Pol. Tyg. Lek; – 8. *Gustafson R.* i wsp.: Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1992, 11,894; – 9. *Hansen K., Asbrink E.*, J. Clin. Microbiol., 1989,27,545; – 10. *Kuiper H.* i wsp.: Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1993, 12,413.
11. *Neubert U., Munhoff P., Volker B.*: Ann. N.Y. Acad. Sci., 1988,588,476; – 12. *Oksi J.* i wsp.: Clin. Infect. Dis., 1992, 16, 392; – 13. *Rahn D.W., Malawista S.E.*: Ann. Intern. Med., 1991, 114, 472; – 14. *Siuda K.*: Kleszcze Polskie, cz. I: zagadnienia ogólne, PWN, Warszawa-Wrocław, 1991; – 15. *Spach D.H.* i wsp.: N. Engl. J. Med., 1993, 329, 936; – 16. *Steere A.C.* i wsp.: Ann. Intern. Med., 1977, 86, 685; – 17. *Steere A.C., Grodzicki R.L., Kornblatt A.N.*: N. Engl. J. Med., 1983, 308, 733; – 18. *Steere A.C.*: N. Engl. J. Med., 1989, 321, 586; – 19. *Szechiński J.* i wsp.: Przegl. Epid., 1992, 46, 317; – 20. *Vandom A.P.* i wsp.: Clin. Infect. Dis., 1993, 17, 708.

Adres: Klinika Obserwacyjno-Zakaźna AM,
15-540 Białystok, ul. Żurawia 14

Z książek nadesłanych do Redakcji PE

CHOROBY WĄTROBY I DRÓG ŻÓLCIOWYCH U DZIECI

pod redakcją prof. dr hab. med. Jerzego Sochy

Warszawa 1994

Wydawnictwo Lekarskie PZWL

„Pierwsza w dziejach pediatrii polskiej monografia poświęcona chorobom wątroby i dróg żółciowych u dzieci”.

Praca zbiorowa napisana przez lekarzy z Centrum Zdrowia Dziecka jest syntezą ich własnego, bogatego doświadczenia i osiągnięć nauki światowej.

Grzegorz Karbowski, Edward Siński

ROLA KLESZCZY I DROBNYCH SSAKÓW W SZERZENIU SIĘ ZAKAŻEŃ *BORRELIA BURGDORFERI* I *BABESIA MICROTI*

Zakład Parazytologii Instytutu Zoologii, Uniwersytet Warszawski
Kierownik: prof. dr hab. E. Siński

Omówiono rolę kleszczy i drobnych ssaków w epidemiologii Borrelia burgdorferi i Babesia microti. Przedstawiono wstępną analizę zakażenia drobnych ssaków z terenów Pojezierza Mazurskiego przez B. burgdorferi i B. microti.

Rodzaje *Babesia* z podgromady *Piroplasmida* oraz *Borrelia* z grupy *Spirochetetae* obejmują obligatoryjne pasożyty wielu gatunków kręgowców. W naszym klimacie szczególne znaczenie mają *Babesia microti* i *Borrelia burgdorferi*. Pasożyty te zdolne są do zakażenia człowieka wywołując poważne zmiany patologiczne. Oba gatunki, chociaż nie spokrewnione mają wiele wspólnych cech epizootiologicznych – wspólny zoonotyczny rezerwuuar oraz wspólnego przenosiiciela, którym są kleszcze z rodzaju *Ixodes*.

Rezerwuuar zoonotyczny i żywicieli *B. microti* i *B. burgdorferi*

W środowisku naturalnym żywicielami *B. microti* i *B. burgdorferi* są drobne gryzonie z rodziny nornikowatych i myszowatych. Na naszym kontynencie są to nornica ruda (*Clethrionomys glareolus*) i mysz leśna (*Apodemus flavicollis*). Możliwe jest również zakażenie ssaków owadożernych, np. ryjówki aksamitnej (*Sorex araneus*) i ryjówki malutkiej (*S. minutus*) (17). W Ameryce Północnej, gdzie opisywane pasożyty były do tej pory najintensywniej badane, głównym żywicielem jest mysz *Peromyscus leucopus*, a także ryjówka *Blarina brevicauda* (25), i nornik *Microtus montanus* (26).

Rola krwio pijnych stawonogów w krążeniu *B. microti* i *B. burgdorferi* w środowisku

Wektorami dla omawianych pasożytów są kleszcze z rodzaju *Ixodes*. W Europie głównym ich przenosiicielem jest, jak się wydaje, *I. ricinus* (2, 10, 14). Wykazano również zdolność *I. persulcatus* do przenoszenia *B. burgdorferi* (7) oraz *I. trianguliceps* do transmisji *B. microti* (20). W Stanach Zjednoczonych wektorami są *I. dammini*, mający znaczenie w północno-wschodnich i środkowych rejonach, oraz *I. pacificus* zamieszkujący stany zachodnie (4). Mniejsze znaczenie dla transmisji *B. burgdorferi* mają także kleszcze *I. neotomae* i *I. spinipalpis* (6). Dla *B. burgdorferi* dodatkowymi

wektorami są również krwio pijne owady. W USA stwierdzono między innymi obecność żywych krętków w jelicie krwio pijnych muchówek z rodzajów *Chrysops*, *Tabanus* i *Hybomitra* (16). Wyjaśniałoby to zakażenia ludzi żyjących w miejscowościach gdzie *Ixodidae* nie występują.

Babesia i *Borrelia*, mimo że mogą być wysoce patogenne dla kręgowców, tylko w minimalnym stopniu zaburzają procesy życiowe kleszczy; jedynie niektóre szczepy *Babesia* mogą powodować zmniejszenie liczby składanych przez samice jaj lub wzrost śmiertelności larw i nimf w trakcie metamorfozy (20). Zapewnia to efektywność przekazywania ich kręgowcom, a zakażenie transowarialne i transstadialne pozwala na utrzymanie się patogenów w środowisku nawet podczas okresowej nieobecności żywiciela stałocieplnego.

Mechanizm krążenia *B. microti* i *B. burgdorferi* w środowisku zoonotycznym

Zakażenie transstadialne opiera się na zdolności przetrwania przez pasożyty okresów metamorfozy między kolejnymi stadiami rozwojowymi kleszcza i dotyczy jednego osobnika. W przypadku *Babesia* stwierdzono transfer pasożyta z larwy na nimfę, nie obserwuje się natomiast zakażenia w ten sposób postaci dorosłych (27). Dla *Borrelia* natomiast możliwy jest transfer na wszystkie stadia rozwojowe kleszcza (3, 9).

Zakażenie transowarialne polega na przekazywaniu pasożyta z samicy na potomstwo, a więc z jednego osobnika na znaczną ich liczbę w następnym pokoleniu. Odbywa się drogą przenikania zarazka z zarażonego jajnika do rozwijającego się oocytu, zanim ten zostanie otoczony osłonkami, bez zaburzenia jego rozwoju. W trakcie rozwoju embrionalnego pasożyt migruje z żółtka do zarodka. W efekcie wylęgająca się larwa zakażona jest już pasożytami i zdolna do zainfekowania nimi kręgowca. Zdolność tę potwierdzono zarówno dla *Babesia* jak i *Borrelia* (7, 9, 27).

Należy także zauważyć, że dla klimatu umiarkowanego kleszcz jest żywicielem w którym *Babesia* utrzymuje się przez cały rok, zwłaszcza w okresie zimowym, gdy wskutek nieaktywności wektora krążenie pasożyta między poszczególnymi żywicielami stałocieplnymi ustaje. Ma to olbrzymie znaczenie ze względu na dość krótkie przebywanie piroplazm w ciele gryzonia. W warunkach doświadczalnych stwierdzono, że trwa ono od 3 do 4 tygodni, po czym następuje samowyleczenie (12). Można przypuszczać, że w warunkach naturalnych pasożyt utrzymuje się niewiele dłużej, choć kwestia ta nie została dotąd potwierdzona doświadczalnie. Alternatywą mogłyby być układy immunosupresyjne, np. podczas jednoczesnych zakażeń innymi pasożytami. Obraz taki zaobserwowano w warunkach laboratoryjnych po podaniu immunosupresora. Stwierdzono wydłużenie fazy ostrej zakażenia *B. microti*, oraz przechodzenia zakażenia w fazę latentną, utrzymującą się nawet przez kilka miesięcy (12).

Dla *B. burgdorferi* stwierdzono również możliwość bezpośredniego zakażenia kręgowiec – kręgowiec bez udziału kleszczy (3). Żywe krętki znajdować się mogą w moczu, ślinie i wysięku z nosa, a także w mleku i przedostawać się do innego żywiciela przez uszkodzoną skórę lub przez błony śluzowe. Dla przykładu drapieżniki mogą zakażać się drogą pokarmową przez zjedanie organów zakażonych ofiar. Istnieją także przypuszczenia że alternatywną drogą transmisji *B. burgdorferi* może być zaka-

żenie przez łożysko. Ten sposób zakażenia zaobserwowano w USA u *Mus musculus* i *Peromyscus leucopus* (8).

W naturze *B. microti* nie jest wysoce patogeniczna dla gryzonia i z reguły nie zaburza znacząco jego funkcji życiowych. Zakażenie trwa 3–4 tygodnie, rzadko utrzymuje się zakażenie przewlekłe. Gryzonie atakowane są przez larwy i nimfy kleszczy z rodzajów *Ixodes* oraz *Dermacentor*, które przekazują następnie zakażenie na inne osobniki oraz gatunki żywiciela. Dlatego dla *B. microti* gryzonie mogą być znaczącym rezerwuarem jedynie okresowo, w okresie nasilonej aktywności larw i nymf kleszczy. W naszym klimacie są to maj i pierwsza połowa czerwca, oraz przełom lipca i sierpnia. W przypadku *B. burgdorferi*, przekazywanej także przez postacie dorosłe, uwzględnić należy drugi okres aktywności kleszczy dorosłych, przypadający na przełom sierpnia i września (21). Zakażenia obydwojma pasożytami w innych okresach, choć jak najbardziej możliwe, zdarzać się mogą jedynie incydentalnie. Jednak nawet ten krótki okres ze względu na ruchliwość gryzoni może mieć istotne znaczenie epidemiologiczne. Podczas wędrówek gryzonie mogą rozprzestrzeniać pasożyta na nowe tereny, bądź transportując na swym ciele zakażone kleszcze, bądź przenosząc pasożyta w swym organizmie i przekazując nowym populacjom kleszczy na świeżo zasiedlonym terenie.

Inni żywicieli kręgowi *B. microti* i *B. burgdorferi*

Dla *B. burgdorferi* oprócz drobnych gryzoni żywicielami są również duże ssaki. Udowodniono dużą rolę w transmisji krętka jelenia *Odocoileus virginianus* w Ameryce Północnej, gdzie pojawienie się krętkowicy na wyspie Elisabeth zbiegło się w czasie z reintrodukcją tego gatunku na wspomniane tereny (24).

Ptaki nie są żywicielami dla *B. microti*, bywają natomiast infekowane przez *B. burgdorferi*, i są dlań rezerwuarem. Ostatnio wykryto zakażenie tym krętkiem u ptaków morskich w Szwecji. Wektorem był kleszcz *Ixodes uriae* (19). Istnieją także doniesienia o zakażeniu przez *B. burgdorferi* sępów w USA (9). Jak się wydaje ptaki mogą odgrywać szczególnie dużą rolę w rozprzestrzianiu pasożyta na nowe obszary, zwłaszcza na izolowane tereny, normalnie niedostępne dla ssaków.

Krętkowica kleszczowa i babesioza

Krętkowica kleszczowa, jako choroba ludzi wywołana przez *B. burgdorferi*, opisywana pod nazwą Lyme disease, po raz pierwszy wystąpiła w formie epidemicznej w USA w 1975 roku w miejscowości Old Lyme w Connecticut (1). Przez następne lata obserwowano systematyczne rozprzestrzanie się choroby, głównie wzdłuż wybrzeży Atlantyku. Obecny zasięg obejmuje obszar od New Hampshire do Wirginii oraz tereny na zachód od Pensylwanii. Stwierdzono także izolowane ogniska w stanach Wisconsin, Minnesota oraz w Kalifornii. Notuje się nadto liczne przypadki Lyme disease w krajach Europy Zachodniej, w Polsce, na Węgrzech i europejskiej części Rosji. Doniesiono także o zachorowaniach w Chinach, Japonii i Australii (9).

Babesiozę u ludzi wywołaną przez *B. microti* odnotowano po raz pierwszy również w USA w Massachusetts w 1969 roku, w postaci malariopodobnych infekcji, opornych na leczenie preparatami antymalarycznymi. Od niedawna babesiozę

stwierdzono w Europie; o pierwszych zachorowaniach donosi *Škrabalo i Denović* w 1957 (23) oraz *Škrabalo* w 1971 roku (22), opisując przypadki babesiozy u ludzi wywołanej przez *B. bovis* i *B. divergens*. W późniejszych latach opisano także przypadki ludzkiej babesiozy spowodowanej przez *B. microti* w dawnej Jugosławii, Czechosłowacji, oraz Bułgarii. Istnieją również doniesienia z Niemiec o wykryciu u ludzi dodatnich odczynów serologicznych na antygeny *B. microti* i *B. divergens* (15).

Zakażenie tym pierwotniakiem obserwuje się głównie u ludzi starszych, pow. 60 lat lub mających z różnych powodów obniżoną odporność, np. po podaniu leków o działaniu immunosupresyjnym, a także u osobników poddanych splenektomii. Począwszy od lat 80-tych notuje się przypadki babesiozy u ludzi chorych na AIDS (5). Przypuszcza się, że część przypadków zakażeń *Plasmodium* w krajach afrykańskich, opornych na leczenie preparatami antymalarycznymi, może być spowodowana nierozpoznanymi infekcjami *Babesia* sp. (18).

Warte uwagi jest doniesienie o równoczesnych zachorowaniach na Lyme disease i babesiozę w Connecticut w 1988 roku. Zakażenie *B. microti* stwierdzono u 13 pacjentów, z których część była uprzednio zaatakowana przez kleszcze; jeden z pacjentów zakażony został prawdopodobnie drogą transfuzji krwi. Wiek chorych mieścił się w przedziale 61 do 95 lat. Ośmiu pacjentów przebadano na obecność przeciwciał IgG i IgM anty-*Borrelia*, i u pięciu odnotowano dodatnie wyniki. Jednocześnie w okolicach zamieszkania pacjentów z mieszaną infekcją odłowiono i przebadano myszy *Peromyscus leucopus* na obecność tych patogenów. Wykazano, iż z 59 badanych zwierząt 27 wykazywało zakażenie *B. microti*, z czego 25 było równocześnie zakażone *B. burgdorferi* (1).

***B. microti* i *B. burgdorferi* w Polsce**

Występowanie *B. microti* i *B. burgdorferi* w Polsce nie jest do końca wyjaśnione. Pierwsze przypadki Lyme disease u ludzi rozpoznano w 1987 roku, a próby szerszego opracowania obrazu epidemiologicznego podjęto w 1989 dzięki współpracy ośrodków naukowych z różnych rejonów kraju (13). Dotychczasowe doniesienia wskazują na największe nasilenie zachorowań na terenie Pomorza Zachodniego i Pojezierza Mazurskiego oraz w województwie białostockim, co koreluje z rozmieszczeniem wielkich skupisk leśnych.

Wstępne badania nad występowaniem *B. microti* i *B. burgdorferi* w środowisku naturalnym prowadzone są przez Zakład Parazytologii UW. W 1991 roku podjęto próbę oceny występowania tych pasożytów u gryzoni w okolicach jeziora Łuknajno i od tej pory w sezonach wiosennym i jesiennym pobierano do diagnostyki materiał od *C. glareolus* i *A. flavicollis*. *B. microti* wykrywano metodą bezpośrednią na rozmazach krwi barwionych metodą Giemsy. Zakażenie *B. burgdorferi* wykrywano metodą pośrednią na podstawie obecności przeciwciał IgG w surowicy krwi. Dotychczas stwierdzono zakażenie *B. microti* u jednego osobnika *C. glareolus* we wrześniu 1992. Przeciwciała anty-*Borrelia* wykryto natomiast we wszystkich badanych okresach z wyjątkiem września 1991. Ekstensywność seropozytywnych *C. glareolus* wynosiła 40–50%, zaś *A. flavicollis* 50–75%, w zależności od pory roku. Z reguły u osobników złowionych wiosną zakażenie występowało częściej. Dla porównania analogiczne badania, prowadzone niezależnie w tym samym czasie w Szwajcarii przez inny zespół,

wykazały zakażenie gryzoni przez *B. burgdorferi* w 20 do 44% badanej populacji (11). Badania te były prowadzone przez okres 7 miesięcy i obejmowały oprócz *A. silvaticus* te same gatunki gryzoni.

W naszych badaniach infestację gryzoni przez kleszcze obserwowano głównie w maju, kiedy osiągnęła 70% badanych zwierząt, i słabą we wrześniu – do 10%. Stadium atakującym były larwy i w mniejszym stopniu nimfy. Nie zaobserwowano żerowania na gryzoniach postaci dorosłych. Gatunkiem kleszcza atakującym gryzonia był *Ixodes ricinus*.

Mimo że *I. ricinus* jest głównym przenosicielem *B. burgdorferi*, statystycznie nie wykazano związku pomiędzy faktem żerowania kleszczy na gryzoniu a zakażeniem krętkiem. Wy tłumaczyć to można dwojako; po pierwsze larwy i nimfy żerują na gryzoniu nie dłużej niż 5 dni, i nawet w przypadku przekazania zakażenia przeciwciała mogą być wykryte dopiero w późniejszym okresie, kiedy kleszcz już skończy żerowanie i opuści żywiciela. Innym wytłumaczeniem może być wspomniana już transmisja transplacentalna, która mogłaby zacierać ewentualną zależność.

Faktem znaczącym jest większy udział osobników obydwu gatunków zakażonych *Borrelia* w maju. Z początku można to powiązać z intensywniejszym żerowaniem kleszczy w tym okresie, jednak – jak już wspomniano – statystycznie nie wykazano dodatniego związku. Druga możliwość wiąże się z długim okresem przebywania *B. burgdorferi* w organizmie ssaka; wykryte przeciwciała mogły u niektórych zwierząt złowionych wiosną pochodzić nawet z poprzedniego sezonu, i nie mieć związku z aktualnie żerującą populacją kleszczy. Tłumaczyłoby to również występowanie w większym odsetku seropozytywnych gryzoni w maju. Populacja wiosenna składa się z osobników które przeżyły zimę, i zawiera osobniki zakażone jesienią oraz w badanym okresie, kumulują się więc zakażenia z dwóch sezonów. Populacja jesienna natomiast w warunkach naturalnych składa się z gryzoni urodzonych w bieżącym sezonie, w większości już po przejściu wiosennego szczytu aktywności kleszczy, i w znikomym procencie z osobników żyjących wiosną. Znaczna część tej populacji nie miała szans na wcześniejsze nabycie i rozwinięcie się zakażenia; osobniki seropozytywne nabywały więc zakażenie tylko w badanym okresie.

Opisane powyżej badania nie wykroczyły dotychczas poza fazę wstępną, a wyniki nie są jeszcze znaczące; niemniej dotychczasowe analizy epizootologiczne wskazują na znaczenie problemu i badania te będą nadal kontynuowane.

G. Karbowski, E. Siński

THE ROLE OF TICKS AND SMALL MAMMALS IN PROPAGATION OF *BORRELIA BURGDOFFERI* AND *BABESIA MICROTI*

SUMMARY

In the present article, the role of ticks and small mammals in the epidemiology of *Borrelia burgdorferi* and *Babesia microti* is reviewed. Contrary to other European countries, the zoonotic reservoir of both pathogens in Poland is unknown. In particular a preliminary analysis of *B. burgdorferi* and *B. microti* infections of rodents in District of Mazury Lake is presented.

PIŚMIENICTWO

1. Anderson J.F., Mintz E.D., Gabdaw J.J., Magnarelli L.A.: J. Clin. Microbiol., 1991, 29; 2779.
- 2. Aeschlimann A., Chamote E., Gigon F., Jeanneret J.P., Kessler D., Walther C.: Zbl. Bakt. Hyg., 1986, A263, 450.
- 3. Barbour A.G., Hayes S.F.: Microbiol. Rev., 1986, 50; 381.
- 4. Barbour A.G., Fish D.: Science, 1993, 260, 1610.
- 5. Benezra D., Brown A.E., Polsky B., Gold J.W., Armstrong D.: Ann. Intern. Med., 1987, 107, 944.
- 6. Brow R.N., Lane R.S.: Science, 1982, 256, 1439.
- 7. Burgdorfer W., Hayes S.F., Corwin D.: Rev. Infect. Dis., 1989, 11 (Suppl 6): s. 1442–1450.
- 8. Burgess E.C., Wachal M.D., Cleven T.D.: Vet. Microbiol., 1993, 35, 61.
- 9. Coyle P.K.: Lyme disease. 1993, Mosby-year Book, Inc.
- 10. Gray J.S.: Rev. Med. Vet. Entomol., 1991, 79, 323.
11. Humair P.F., Turrian N., Aeschlimann A., Gern L.: Folia Parasit., 1993, 40, 65.
- 12. Karbowski G.: Manuskrypt pracy magisterskiej, 1993, Zakład Parazytologii, Uniwersytet Warszawski.
- 13. Knap J., Rączka A., Anusz Z., Bartoszcze M., Mierzejewski J., Dąbrowski Z.: Pneum. i Alergol. Pol., 1991, LIX; supl. 1–2, 69.
- 14. Krampitz H.E., Bark S.: Zbl. Bakteriolog. Med. Microbiol. Hyg., 1989, Suppl. 18, 21.
- 15. Krampitz H.E., Buschmann H., Münchhoff P.: Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol., 1986, 8, 233.
16. Magnarelli L.A., Anderson J.F., Barbour A.G.: J. Inf. Dis., 1986, 154, 2, 355.
- 17. Matuschka F.R., Spielman A.: Exp. Parasitol., 1992, 74, 151.
- 18. Mehlhorn H., Schein E.: Adv. Parasitol., 1984, 23, 37.
- 19. Olsén B., Thomas G., Jaenson T., Noppa L., Bunikis J., Befgström S.: Nature, 1993, 362, 340.
- 20. Randolf S.E.: Parasitology, 1991, 102, 9.
21. Siuda K.: Kleszcze (Acari: Ixodida) Polski. PWN. 1991, Warszawa – Wrocław.
- 22. Škrabalo Z.: Babesiosis. Pathology of protozoal and helminthic diseases. Ed. RA Marcial-Rojas. Williams and Wilkins, 1971, Baltimore, 232–233.
- 23. Škrabalo Z., Deanović Ž.: 1957, Docum. Med. Geogr. Trop. (Amsterdam) 9, 11.
- 24. Spielman A.: The Biology of parasitism. 1988, Alan R. Liss, Inc. New York, 147.
- 25. Telford S.R., Mather T.N., Adler G.H., Spielman A.: J. Parasitol., 1990, 76, 681.
- 26. Watkins R.A., Moshier S.E., Odell W.D., Pinter A.J.: J. Protozool., 1992, 38, 573.
- 27. Young A.S., Morzaria S.P.: Parasitology Today, 1986, 2, 211.

Adres: Zakład Parazytologii Instytutu Zoologii, Uniwersytet Warszawski,
00-927 Warszawa, Krakowskie Przedmieście

Joanna Malinowska

AUTOIMMUNOLOGICZNE ZAPALENIE WĄTROBY

Oddział Obserwacyjno-Zakaźny Centralnego Szpitala Klinicznego MSW
Ordynator: Doc. dr hab. n.med. J. Knap

Na podstawie piśmiennictwa przedstawiono etiopatogenezę, klinikę, leczenie i rokowanie autoimmunologicznego zapalenia wątroby, jako choroby rozpoznawanej i leczonej najczęściej przez lekarzy chorób zakaźnych.

DEFINICJA I KRYTERIA DIAGNOSTYCZNE

Przewlekłe aktywne zapalenie wątroby (ang. – *Chronic active hepatitis* – CAH) jest to przewlekła, postępująca choroba wątroby z okresami zaostrzeń i remisji. Przewlekłe zapalenie wątroby można rozpoznać dopiero po 6 miesiącach trwania choroby. Do czynników etiologicznych CAH należą: zakażenia wirusami B, C, D, leki, alkohol, zaburzenia autoimmunologiczne.

Osobną podgrupę CAH stanowią przypadki autoimmunologicznego przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby o nieznaney etiologii (ang. – *Idiopathic autoimmune chronic active hepatitis* – IACAH). Choroba występuje głównie u kobiet, charakteryzuje się hipergammaglobulinemią, obecnością krążących autoprzeciwciał, brakiem serologicznych wykładników przewlekłego zapalenia wątroby wywołanego wirusem B, częstym współistnieniem pozawątrobowych chorób zapalnych o podłożu autoimmunologicznym.

Rozpoznanie aktywnego autoimmunologicznego przewlekłego zapalenia wątroby opiera się na **kryteriach potwierdzających** [32]:

- znaczny wzrost IgG
- wzrost gammaglobulin (powyżej 2g/100 ml)
- obecność autoprzeciwciał
- aktywny proces zapalny w biopsji wątroby

oraz na **kryteriach wykluczających** inne przyczyny przewlekłego zapalenia wątroby (tj. zakażenie HBV, HCV, CMV, alkohol, leki np. nitrofurantoina, metyl-dopa, izoniazyd, chorobę Wilsona, niedobór α -1-antytrypsyny). Dodatkowym kryterium potwierdzenia diagnozy *ex iuvantibus* jest poprawa kliniczna po glikokortykoidach (ew. z azatiopryną) [19].

RYS HISTORYCZNY

W 1960 roku *Waldenström* [5] opisał przewlekłe schorzenie wątroby występujące u młodych kobiet, a charakteryzujące się podstępny początkiem, łagodną żółtaczką, brakiem miesiączki, splenomegalią, hipergammaglobulinemią. W 1951 roku *Kunkel*

i wsp. [1] opisali podobną chorobę o nieznannej etiologii. *Saint* i wsp. [wg 15] w 1953 roku po raz pierwszy użyli określenia – przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, opierając się na zmianach histologicznych wskazujących na postępujący proces chorobowy w wątrobie. W 1955 roku *Joske* i *King* opisali występowanie komórek LE u chorych z CAH. Pozwoliło to, umieścić CAH i SLE w grupie chorób autoimmunologicznych. W 1956 roku *Mackay* i wsp. [15] wprowadzają termin *lupoid hepatitis* dla CAH, któremu towarzyszą komórki LE. W tym samym czasie *Bearn*, *Kunkel* i *Slater* [14] piszą o złagodzeniu objawów u chorych z *lupoid hepatitis* po zastosowaniu kortykosterydów. W 1966 roku *Whittingham* różnicował SLE i *lupoid hepatitis*, oraz użył po raz pierwszy określenia „autoimmune CAH”. W 1972 roku *Mackay* i *Morris* [16] donoszą o powiązaniu występowania antygenów zgodności tkankowej HLA-B8 i *autoimmune hepatitis*. Dwa lata później *Rizzetto* i wsp. [wg. 6] wykrywają przeciwciała skierowane przeciwko antygenom mikrosomalnym wątroby i nerki. W 1987 roku *Manns* i wsp. [18] opisują nową podgrupę IACAH, charakteryzującą się obecnością przeciwciał przeciwko rozpuszczalnemu antygenowi wątrobowemu. Ostatnio problem występowania przeciwciał anti-HCV u chorych z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby jest przedmiotem intensywnych badań [19].

CZYNNIKI ETIOPATOGENETYCZNE IACAH

1. **Płeć.** Autoimmunologiczne zapalenie wątroby występuje ośmiokrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn. Przewaga płci żeńskiej w tej chorobie, jest podobna jak w innych chorobach autoimmunologicznych. Prawdopodobnie z chromosomem X związany jest gen immunoregulujący, o czym może świadczyć wyższy poziom immunoglobulin, większa odpowiedź przeciwciał na antygeny i mniejsza tolerancja, oceniana poprzez wyższy poziom autoprzeciwciał u kobiet niż u mężczyzn [2, 16].

2. **Kompleks genów kodujący antygeny HLA.** Na chromosomie 6 znajdują się geny głównego kompleksu zgodności tkankowej MHC. Kodowane przez te loci cząsteczki biologicznie czynne, występujące na powierzchni komórek, a nazywane antygenami zgodności tkankowej – HLA, biorą udział w rozpoznawaniu antygeny, a także w interakcji komórek uczestniczących w odpowiedzi immunologicznej [17].

Wykazano częstsze występowanie HLA-B8 u dorosłych z IACAH (wg *Freudenberga* w 82% przypadków) oraz częstsze występowanie HLA-A1 i HLA-DRw3 [2, 18]. *Eddleston* i wsp. [2] uważają, iż HLA-B8 może być powiązany z genami odpowiedzialnymi za defekt aktywności limfocytów T-supresorowych i w ten sposób można wytłumaczyć zjawisko występowania innych chorób powiązanych z B8. Taki defekt limfocytów T-supresorowych może wywołać nieprawidłowe reakcje immunologiczne, ale tylko w kombinacji z innymi mechanizmami wyzwalającymi odpowiedź immunologiczną, prowadząc w ten sposób do podwyższenia poziomu przeciwciał. Niektórzy badacze [2, 17] sugerują powiązanie HLA-B7 z pewnym niedoborem odporności. W przypadku CAH częstość HLA-B7 jest taka sama, jak w zdrowej populacji, ale wykazano niższy poziom przeciwciał przeciwroźniczkowych i przeciwciał przeciwko mięśniom gładkim (SMA) u osób z HLA-B7 w porównaniu z HLA-B8 i HLA-B12. Wykazano też zmniejszoną intensywność autoimmunologicznego uszkodzenia wątroby w przypadkach HLA-B7 dodatnich, co można wytłumaczyć zmniejszoną produkcją autoprzeciwciał.

3. **Predyspozycje genetyczne.** Rzadkością są dwa przypadki CAH w rodzinie [1, 2, 21], ale członkowie rodziny częściej mają inne schorzenia o podłożu autoimmunologicznym (tyreotoksykozę, zapalenie kłębuszkowe nerek, chorobę *Sjögrena*, włókniejące zapalenie pęcherzyków płucnych, anemię hemolityczną, wrzodziejące zapalenie jelita grubego). Także autoprzeciwciała są częściej podwyższone u krewnych (p/jądrowe, p/komórkom żołądka, p/komórkom tarczycy). Chorzy na CAH i ich krewni mają też podwyższony poziom przeciwciał odrowych i różyczkowych w stosunku do osobników populacji kontrolnej. Prawdopodobnie istnieje poligeniczna kontrola odpowiedzi immunologicznej u chorych z CAH i u ich krewnych. Antygeny HLA, które kontrolują odpowiedź immunologiczną, kontrolują także intensywność ataku autoimmunologicznego na komórki wątroby i wskutek tego kształtują kliniczną manifestację choroby.

MECHANIZMY IMMUNOLOGICZNE ODPOWIEDZIALNE ZA USZKODZENIE HEPATOCYTÓW W IACAH

1. **Rola przeciwciał dla LSP i LMA.** LSP (ang. – *Liver specific protein*) jest to białko błony komórkowej hepatocyta. Produkcja anty-LSP nie musi być zjawiskiem pierwotnym, ale prawdopodobnie jest inicjowana przez wiele czynników, które zmieniają antygeny powierzchniowe hepatocytów. Wiązanie anty-LSP z powierzchnią hepatocytów wokół przestrzeni wrotnych może powodować uwrażliwienie hepatocytów na komplement czy lizę komórek K, co w konsekwencji może powodować zapalenie okołowrotne. Jeżeli odpowiedź autoimmunologiczna będzie kontynuowana, proces ten może doprowadzić do przewlekłego uszkodzenia wątroby i marskości. Badacze niemieccy [22], którzy jako pierwsi opisali LSP, łączyli występowanie anty-LSP jedynie z autoimmunologicznym wariantem CAH. Dalsze badania przyniosły odkrycie przeciwciał przeciwko wątrobowemu antygenowi błonowemu (ang. – *Liver membran antibody* – LMA) [4]. Badacze japońscy [14] donoszą o swoistości LMA dla *lupoid hepatitis* (częstość występowania LMA w *lupoid hepatitis* – 100%). Jednakże w dotychczasowych badaniach nie ustalono korelacji między poziomem LMA a aktywnością transaminaz i poziomem IgG w surowicy [14]. Także leczenie immunosupresyjne nie wpływa na poziom LMA [10]. Wielu naukowców postuluje, żeby uznać LSP i LMA jako końcową wspólną drogę w immunologicznej destrukcji hepatocytów w CAH [2, 20].

2. **Markery autoimmunologiczne.** W autoimmunologicznym zapaleniu wątroby CAH oprócz anty-LSP i LMA obserwuje się występowanie innych przeciwciał tkanekowych jak: SMA (ang. – *Smooth muscle antibody*) – p/ciała przeciw mięśniom gładkim, ANA (ang. – *Antinuclear antibody*) – p/ciała przeciwjądrowe, LKMA (ang. – *Liver-kidney microsomal antibodies*) – p/ciała przeciwko antygenom mikrosomalnym wątroby i nerki, SLA (ang. – *Soluble liver protein antibody*) – p/ciała przeciw rozpuszczalnemu antygenowi wątrobowemu, często też p/ciała anty-ASG-R, czyli przeciw receptorowi asialoglikoproteinowemu [ASG-R] wchodzącemu w skład LSP i będącego antygenem docelowym. W zależności od obecności markerów autoimmunologicznych podzielono IACAH na kilka typów (tab. I) [18, 20, 21].

Typ I. Klasyczne *lupoidowe* zapalenie wątroby, w którym głównym markerem jest ANA. Występuje głównie u kobiet młodych i w średnim wieku z hipergamma-

globulinemią. Częściej niż w zdrowej populacji występują antygeny HLA-A1 i HLA-B8. Charakterystyczny jest podwyższony poziom przeciwciał przeciwróżyczkowych. SMA występuje tylko w około 50% przypadków.

Tabela I. Podział autoimmunologicznego przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby o nieznannej etiologii – IACAH

TYPY	HBsAG	ANA	LMA	AMA	SMA	SLA	LKM	HLA-B8	anty-HCV
TYP I Klasyczne „lupoidowe” aktywne zapalenie wątroby	-	+	+	-	+	-	-	+	+
TYP II (*) LKMA dodatnie przewlekłe aktywne zapalenie wątroby	-	-	-	-	-	-	+	?	+
TYP III SLA dodatnie CAH	-	-	+	-	-	+	-	?	+
TYP IV SMA dodatnie CAH	-	-	+	-	+	-	-	?	?
TYP V Typ mieszany CAH/PBC	-	+	+	+	+	-	-	?	-

* niejednorodny, patrz tekst

PBC – pierwotna marskość żółciowa wątroby

Typ II. LKMA dodatnie przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, w którym obecne są przeciwciała skierowane przeciwko antygenom mikrosomalnym wątroby i nerki. W tym typie należy wyróżnić dwie grupy: pierwszą, pierwotną postać autoimmunologiczną i drugą, w której autoprzeciwciała są epifenomenem spowodowanym infekcją HCV. Pierwsza charakteryzuje się brakiem anty-HCV, występowaniem w I lub II dekadzie życia, przewagą płci żeńskiej, często ostrym początkiem, mianem anty-LKM-1 większym od 1 : 1000 i dobrą reakcją na leczenie immunosupresyjne. Druga postać charakteryzuje się obecnością anty-HCV i HCV-RNA w surowicy, występowaniem w III dekadzie życia, zrównaniem proporcji obu płci, mianem anty-LKM-1 mniejszym od 1 : 1000 oraz w większości opornością na leczenie glikokortykosterydami [3, 6].

Typ III. SLA dodatnie przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, w którym obecne są przeciwciała przeciw rozpuszczalnemu antygenowi wątrobowemu. Nie występują ANA, mogą natomiast występować LMA. Charakterystyczna jest bardzo dobra odpowiedź na leczenie immunosupresyjne.

Typ IV. SMA dodatnie przewlekłe aktywne zapalenie wątroby, w którym występują przeciwciała przeciwko mięśniom gładkim. Chorują głównie dzieci. Charakteryzuje się łagodnym przebiegiem klinicznym, przez bardzo długi okres nie dochodzi do rozwoju marskości (powyżej 10 lat).

Typ V. Typ ten często zaliczany jest do pierwotnej marskości żółciowej ze względu na obecność AMA. Przeciwciała te skierowane są przeciwko antygenowi M-2 wewnętrznej błony mitochondrialnej, który jest specyficzny dla pierwotnej marskości

zółciowej. Ze względu na histologiczne wykładniki przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby w biopsji część badaczy uważa, iż jest to typ CAH. Choroba rozwija się u starszych kobiet. Charakteryzuje się wysokim mianem AMA, podwyższonym poziomem gammaglobulin w klasie IgM, podwyższonym poziomem fosfatazy alkalicznej. Klinicznie współlistnieje z zespołem *Sjögrena*, kwasicą kanalikowo-nerkową, rzs, zapaleniem tarczycy.

IACAH nie jest więc procesem jednorodnym i prawdopodobnie „rozpadnie się” na kilka jednostek nozologicznych. Próby podziałów IACAH są wciąż korygowane.

3. **Krążące kompleksy immunologiczne** są opisywane w wielu chorobach immunologicznych i nowotworowych. Obecne są one także w ostrym i przewlekłym zapaleniu wątroby. Wielu badaczy przypisuje im patogenetyczną rolę w wywoływaniu objawów pozawątrobowych w chorobach wątroby. W IACAH obserwowano kompleksy immunologiczne zawierające przeciwciała przeciwjądrowe. Do chwili obecnej zidentyfikowano dwa jądrowe antygeny, a mianowicie histony i U1-RNP (małą jądrową rybonukleinę) jako składniki kompleksów immunologicznych powstających w *lupoid hepatitis*. Kompleksy tworzone przez histon-IgG obserwowane były jedynie u chorych na IACAH z towarzyszącym zespołem suchości. Wszyscy chorzy z kompleksami IgG-UIRNP prezentowali jako objaw pozawątrobowy *lupoid hepatitis* – błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych. Nie zauważono natomiast żadnych korelacji w stosunku do parametrów biochemicznych, obecności czy też nieobecności marskości i leczenia zarówno u chorych z kompleksami immunologicznymi jak i bez kompleksów immunologicznych [27].

4. **α 1-tymozyna**. Grasica produkuje grupę peptydów, które mogą modulować odpowiedź immunologiczną. Milton i wsp. [14] jako pierwsi rozpoczęli badania nad zaburzeniem równowagi hormonów grasicy u chorych z CAH. Wykazali oni, iż chorzy z CAH mają wyższy poziom α 1-tymozyny w surowicy niż grupa kontrolna. Wcześniej opisywani osobnicy z pierwotnym czy łączonym niedoborem odporności mieli obniżony poziom α 1-tymozyny w surowicy. Zmiany w kontroli immunoregulacji opisywane w przewlekłym aktywnym zapaleniu wątroby z towarzyszącym antygenem HBs lub bez antygeny HBs oraz poprawa odpowiedzi immunologicznej *in vitro* modulowana przez tymozynę, sugerowały, iż chorzy z CAH powinni mieć niedobór odporności grasiczozależnej i obniżony poziom α 1-tymozyny. Dotychczas nie wyjaśniono dlaczego poziom tego hormonu jest podwyższony u chorych z CAH. Nie znaleziono też zależności między poziomem α 1-tymozyny w surowicy, a wartościami parametrów biochemicznych funkcji wątroby u chorych z CAH.

5. **Ewentualna rola wirusów w rozwoju IACAH** pozostaje niejasna. W *lupoid hepatitis* wykryto bardzo wysokie miano przeciwciał odrowych. Ponadto stwierdzono podwyższone miano p/ciał dla grypy A, CMV, *herpes* i świnki, ale te przeciwciała były też podwyższone w HBsAg-dodatnim CAH [2]. Prawdopodobnie różnice w mianie przeciwciał w HBsAg-dodatnim i HBsAg-ujemnym CAH odzwierciedlają jedynie wtórną zmianę, spowodowaną zmiennością zdolności fagocytarnej komórek wątroby u wszystkich z przewlekłą chorobą wątroby. Wymagają potwierdzenia dane o identyfikacji genomu wirusa odry z mononuklearów krwi obwodowej chorych z IACAH [28]. Rolę czynnika wyzwalamającego typ I IACAH przypisuje się wirusowi *hepatitis A* [31].

6. **IACAH i hepatitis C**. Wirus zapalenia wątroby typu C ma właściwość wzbudzania odczynowości typu autoimmunologicznego [wg 7, 26]. W przebiegu infekcji

HCV może dochodzić do powstawania w surowicy przeciwciał przeciwko LKM-1 oraz przeciwciał anti-GOR (GOR jest determinantą antygenową prawidłowych hepatocytów). Badacze japońscy [wg 30] wykryli przeciwciała anti-GOR u 80% chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. U osób anti-GOR pozytywnych nie wykryto przeciwciał anti-LKM-1 i przeciwciał wątrobowych. W typie II IACAH częstość występowania anti-HCV wynosi ponad 50% [23], a w/g innych badaczy 70%–88% [7], zaś w typie I częstość występowania anti-HCV (potwierdzona testem RIBA-2) waha się w zależności od regionu od 8% (w Wielkiej Brytanii) do 53% (w Basenie Morza Śródziemnego) [30]. Udowodniono, iż około 20% chorych z IACAH typu I jest opornych na leczenie immunosupresyjne [30]. Prawdopodobnie u chorych tych nie procesy autoimmunologiczne, ale zakażenie wirusem C jest odpowiedzialne za wystąpienie choroby wątroby.

PRZEBIEG KLINICZNY I CHOROBY WSPÓLISTNIEJĄCE

Choroba występuje najczęściej u kobiet w średnim wieku, w większości przypadków u chorych z historią nadużywania leków i u dziewczynek w okresie dojrzewania [2,5]. Wariant IACAH u kobiet po menopauzie cechują odrębności kliniczne [13]. Niekiedy rozwija się po ostrym zapaleniu wątroby nie-B, może też być inicjowana przez przebytą infekcję wirusem B [12]. Zdarza się, że występuje po przebytej różyczce lub odrze [2, 28]. Początek może być ostry, z nudnościami, osłabieniem, żółtaczką. W tych przypadkach powodem przyjęcia do szpitala jest podejrzenie ostrego wirusowego zapalenia wątroby. Częściej choroba zaczyna się podstępnie, od ustania miesiączkowania i żółtaczki o zmiennym nasileniu. Wśród objawów klinicznych dominują: osłabienie, depresja psychiczna, brak łaknienia, stany podgorączkowe, hepatomegalia, splenomegalia, limfadenopatia, okresowo niewielkie wodobrzusze, trądzik, „pajączki” na skórze, okresowo świąd skóry, zaburzenia miesiączkowania u kobiet, poboлевania w prawym podżebrzu, krwawienia z nosa [1, 15].

Chorobie mogą towarzyszyć inne objawy pozawątrobowe: bóle i zapalenie stawów (zwłaszcza drobnych), zapalenie naczyń, *periarteritis nodosa*, zespół suchości, zespół *Sjögrena*, kwasica kanalikowo-nerkowa, błoniaste zapalenie kłębuszków nerkowych, niedokrwistość autoimmunohemolityczna, zapalne schorzenia jelit, cukrzyca, hiperinsulinizm, owrzodzenia żołądka i dwunastnicy, hirsutyzm, rozstępny skórny, ginekomastia u mężczyzn, zapalenie tarczycy, zapalenie mięśnia sercowego, zmiany śródmiąższowe w płucach, zapalenie osierdzia i opłucnej.

W badaniach biochemicznych dominuje znaczna hipergammaglobulinemia (powyżej 2000 mg%) i podwyższenie poziomu IgG (powyżej 16 g/l). Konieczne dla rozpoznania IACAH jest wykrycie jednego z autoprzeciwciał: ANA, SMA, LKMA, SLA. Żadne z tych przeciwciał nie jest swoiste, metody ich wykrywania nie są standaryzowane, z tego też względu brak jest zgodności co do tego, jakie miana należy uznać za istotne. Przyjmuje się, że przy określaniu autoprzeciwciał metodą immunofluorescencji pośredniej mianem istotnym w przypadku ANA jest 1 : 20, a w przypadku SMA 1 : 80 [11]. Charakterystyczny jest wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej (przekraczający 2-krotną wartość normy), umiarkowanie podwyższone stężenia kwasów żółciowych, fosfatazy alkalicznej i bilirubiny. W około 15% przypadków występują komórki LE.

W różnicowaniu należy uwzględnić zarówno okres prodromalny ostrego wirusowego zapalenia wątroby, jak i inne postaci etiologiczne CAH, oraz toksyczne uszkodzenia wątroby, marskość wątroby i pierwotne zwięzające zapalenie dróg żółciowych (*cholangitis sclerosans*). Należy również wykluczyć, w przypadkach IACAH ze zmianami pozawątrobowymi, także pierwotny zespół *Sjögrena, colitis ulcerosa*, niedokrwistości autoimmunohemolityczne, reumatoidalne zapalenie stawów, a zwłaszcza *lupus erythematodes disseminatus*.

W Polsce IACAH po raz pierwszy opisali Juszczyk i wsp. w roku 1968 [8, 9]. Nadal jednak choroba rozpoznawana jest niewątpliwie zbyt rzadko, zarówno z racji niedostatecznej znajomości schorzenia, jak i trudności w oznaczaniu autoprzeciwciał. Największe doświadczenie mają ośrodki AM w Warszawie i Poznaniu [7, 8, 9, 11, 12], a odnośnie dzieci – w Centrum Zdrowia Dziecka [5, 24, 32].

LECZENIE

Glikokortykosterydy są lekami z wyboru w *lupoid hepatitis*. Przynoszą one remisję kliniczną, biochemiczną i histologiczną. Dobra odpowiedź na sterydy nie zależy od typu IACAH. Podanie ich powoduje zmniejszenie populacji krążących limfocytów T, hamowanie cytotoksyczności limfocytów-killer, zwiększenie aktywności supresorywnych limfocytów T, zmniejszenie ekspresji antygenów HLA-II, hamowanie klasycznej i alternatywnej drogi dopełniacza, a w dużych dawkach – selektywne hamowanie syntezy IgG [5, 14, 17]. Steroidy mogą być stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z azatiopryną. Tabela II [2] przedstawia badania z Mayo Clinic porównujące wyniki leczenia CAH różnymi dawkami prednizonu i azatiopryny. Sama azatiopryna (Imuran) nie przynosi efektów (działa jak placebo). W grupie leczonej prednizonem 20 mg/dzień biochemiczna i kliniczna poprawa była obserwowana w 80% przypadków, a w 60% wystąpiła poprawa histologiczna. Lecz w grupie tej wystąpiły objawy uboczne aż w 77% przypadków. Ponieważ chorzy z przewlekłymi chorobami wątroby są szczególnie narażeni na efekty uboczne długoterminowej korytkoterapii, w Mayo Clinic zastosowano korytkoterapię przerywaną, podając prednizon co drugi dzień w dawce równej 10 mg/dzień. Uzyskano w ten sposób poprawę kliniczną z minimalnymi efektami ubocznymi, jednakże z niewielką poprawą histologiczną. Okazało się, iż najlepszym sposobem leczenia jest leczenie skojarzone: prednizon 10 mg/dzień i azatiopryna 50 mg/dzień, dające poprawę kliniczną taką samą, jak przy terapii prednizonem w dawce 20 mg/dzień, oraz porównywalną poprawę histologiczną przy zredukowanych efektach ubocznych.

Obserwujemy młodą kobietę prowadzoną przez szereg lat w pełnej remisji na minimalnych dawkach prednizonu co drugi dzień, oraz azatioprynie 50 mg/dobę.

Głównym wskazaniem do leczenia są ostre kliniczne, biochemiczne i histologiczne objawy aktywności procesu.

Kobiety po menopauzie, chorzy z osteoporozą, cukrzycą, nadciśnieniem są kandydatami do leczenia skojarzonego prednizonem i azatiopryną. U kobiet ciężarnych, chorych z cytopenią oraz u osób, u których proponowane jest próbne leczenie, a możliwość wystąpienia objawów ubocznych jest mało prawdopodobna, stosuje się monoterapię prednizonem.

Tabela II. Wyniki leczenia autoimmunologicznego przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby – ICAH(2)

	Poprawa parametrów klinicznych i biochemicznych	Poprawa parametrów histologicznych	Nawrót po remisji	Efekty uboczne
Kontrola				
Placebo lub Imuran 100 mg/dzień	33%	24%	7%	–
Prednizon 20 mg/dzień	80%	60%	33%	77%
Prednizon (co drugi dzień – w dawce odpowiadającej 10 mg/dzień)	74%	19%	brak	19%
Prednizon 10 mg/dzień				
Imuran 50 mg/dzień	80%	57%	27%	33%

Steroidoterapia pulsacyjna jest innym modelem podawania sterydów [1, 5]. Podaje się wysokie dawki prednizonu (90 mg/dzień) w kuracjach od 3 do 5 dni z przerwami co cztery tygodnie. W dotychczasowych badaniach wykazano, iż ten sposób podawania prednizonu powoduje znamienne obniżenie poziomu IgG oraz zmniejsza aktywność procesu zapalnego, przy minimalnych powikłaniach. Może być stosowany u osób z przeciwwskazaniami do steroidoterapii ciągłej (np.: cukrzyca, nadciśnienie, osteoporoza) oraz u dzieci. Wymaga to jednak dalszych badań.

Cyklofosfamid i penicylamina. *Thompson* i wsp. [wg 2] przeprowadzili kontrolne badania, w których porównywali działanie prednizonu w skojarzeniu z cyklofosfamidem oraz prednizonu z placebo. Badania te nie wykazały znaczących różnic między grupą leczoną cyklofosfamidem i placebo. Wszyscy chorzy leczeni cyklofosfamidem mieli objawy uboczne m.in. lisyenie, krwotoczne zapalenie pęcherza, leukopenię, azospermie.

Podobne badania, w których porównywano zastosowanie penicylaminy i prednizonu u chorych z CAH, przeprowadzono w Mayo Clinic [2]. Podobnie jak cyklofosfamid, penicylamina wywołuje objawy uboczne i jest bardziej toksyczna dla chorych niż prednizon. Ale w analizie zmian klinicznych i biochemicznych okazało się, iż penicylamina ma porównywalną skuteczność do prednizonu w terapii podtrzymującej.

Transfer Factor (TF) – czynnik przenoszenia, jest to polirybonukleotydo-polipeptyd uzyskiwany w formie wyciągów z ludzkich i zwierzęcych narządów limfatycznych [17]. Przeniesiony choremu nieimmunizowanemu indukuje u niego odporność komórkową. *Wansbrough-Jones* i wsp. [2] jako pierwsi zastosowali TF u 5 chorych z uprzednio nieleczonym HBsAg-ujemnym CAH domięśniowo, w dawkach cotygodniowych. Jeśli po 2 dawkach nie obserwowano poprawy, rozpoczynano standardową kortykoterapię. Z pięciu chorych u trzech nie obserwowano odpowiedzi na leczenie TF. U czwartego chorego wystąpiła niewielka poprawa parametrów klinicznych i biochemicznych po 2 dawkach, ale nawrót nastąpił po miesiącu i nie było dalszej odpowiedzi na następne 5 dawek TF. U ostatniej chorej (51-letniej kobiety) po 2 dawkach TF nastąpiła bardzo szybka poprawa parametrów biochemicznych, oraz

stopniowa poprawa parametrów histologicznych. Badania histologiczne wykonane w rok później wykazały łagodne przewlekłe przetrwale zapalenie wątroby. Chora przed leczeniem TF otrzymywała przez trzy dni prednizolon w dawce 30 mg/dzień, dlatego też nie można wykluczyć pozytywnego wpływu prednizolonu na terapię TF.

Cyklosporyna. Przepuszczalne działanie cyklosporyny czyni z niej idealny środek do zastosowania w opornym IACAH. Poprzez wzrost aktywności limfocytów T-supresorowych i obniżenie aktywności limfocytów pomocniczych, cyklosporyna może przerywać mechanizm cytotoxycznosci zależnej od przeciwciał, który jest odpowiedzialny za zaburzenia w tej chorobie. Cyklosporyna okazała się skuteczna w leczeniu przypadków IACAH, opornych na kortykoterapię [23].

IACAH jest bezwzględny przeciwwskazaniem do podawania interferonu. Może on powodować gwałtowne zaostrzenie procesu [7, 19]. Jedynie typ II z obecnością przeciwciał anti-HCV może być wskazaniem do jego ostrożnego włączenia.

Transplantacja wątroby jest ostatecznym leczeniem z wyboru dla chorych z zaawansowanym autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, u których postępuje decompensacja kliniczna i biochemiczna czynności wątroby, pomimo odpowiedniego, alternatywnego leczenia zachowawczego sterydami (tzw. „non-responders”) [24]. Dotychczas niestety nie ustalono jakie wskaźniki przyjąć za optymalne w ustalaniu wskazań do przeszczepu wątroby. Według cytowanego doniesienia z Mayo Clinic [29] wyniki w IACAH są bardzo dobre. Przeżycie 5-letnie po transplantacji wątroby wynosiło 92%, bez nawrotu choroby. Obserwowano pojedyncze nawroty IACAH po ortotopowych przeszczepach wątroby. Takie przypadki trudno jednak odróżnić od reakcji odrzucenia przeszczepu, objawów ubocznych cyklosporyny czy też od nałożonego wirusowego zapalenia wątroby C, lub *hepatitis cytomegalica* [25].

ROKOWANIE

Wczesne opisy CAH koncentrowały się jedynie na chorych z najbardziej zaawansowaną chorobą i najkrótszym spodziewanym czasem przeżycia. Kliniczne doświadczenia podkreślały marskość jako ważny składnik zespołu i wykresy przeżycia obniżały się stromo w okresie 5 lat od postawienia diagnozy. *Bearn* i wsp. [wg 14] w 1956 roku jako pierwsi oszacowali naturalną historię chorych z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby określając śmiertelność na 30% w okresie 5 lat. W 1967 roku *Mistilis* i *Blackburn* [wg 14] orzekli, iż wśród nie leczonych chorych z *lupoid hepatitis* 5-letnie przeżycie wynosi 65%, a wśród leczonych odpowiednio 80%. Po 10 latach od postawienia diagnozy przeżycie w obu grupach jest porównywalne, a śmiertelność związana jest raczej z powikłaniami nadciśnienia wrotnego niż z niewydolnością wątroby. Kliniczna, biochemiczna i histologiczna remisja występuje u prawie 60% chorych w trakcie 2-letniej kuracji sterydami. Prawdopodobieństwo remisji zwiększa się do 83% po 4 latach kontynuowania terapii. Charakterystyczne jest to, iż histologiczna remisja występuje co najmniej 6 miesięcy po klinicznej i biochemicznej poprawie. U 55% chorych z prawidłowymi testami laboratoryjnymi w trakcie leczenia, badania histologiczne tkanki wątrobowej wykazują nadal cechy CAH. Leczenie glikokortykosterydami nie zawsze zapobiega marskości wątroby, w trakcie leczenia mogą występować zaostrzenia objawów [14, 24].

J. Malinowska

AUTOIMMUNE CHRONIC ACTIVE HEPATITIS

SUMMARY

On the basis of a literature review the modern views on the aetiology, clinical features and treatment of autoimmune chronic hepatitis are presented. An appropriate diagnosis is of importance as the autoimmune disease is responsive to corticosteroids, and may be aggravated by interferon, nowadays given for virus - induced liver disease.

PIŚMIENICTWO

1. Czaja A.J.: *Semin. Liver Dis.* 1984, 4, 1. - 2. Eddleston A.L.W.F., Weber J.C.P., Williams R. (Eds.): *Immune reactions in liver disease*, London, Pitman Medical Publishing 1979. - 3. Fried M.W., Draguesku J.O., Shindo M., Simpson L.H. *i wsp.*: *Dig. Dis. Sci.* 1993, 38, 631. - 4. Hopf U., Meyer zum Buschenfelde, Arnold W.: *N. Engl. J. Med.* 1976, 294, 578. - 5. Janowicz W., Pawłowska J., Ryżko J.: *Przeg. Ped.* 1987,4,1. - 6. Johnson P.J., McFarlane I.G., Eddleston A.L.W.F.: *Semin. Liver Dis.* 1991,11,187. - 7. Juszczyk J.: *Hepatitis C*, AKZO Organon Technika, Warszawa 1993, 72. - 8. Juszczyk J., Zawilska K., Żeromski J.: *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1968, 41, 659. - 9. Juszczyk J.: *Pol. Tyg. Lek.* 1968, 23, 1175. - 10. Koretz R.L.: in Gitnick G.L. (ed.): *Current Hepatology*, 6, Chicago Year Book Medical Publishers, 1986,1.

11. Laskus T., Ślusarczyk J.: *Pol. Tyg. Lek.* 1991,46,183. - 12. Laskus T., Rychlik H., Ślusarczyk J.: *Pol. Tyg. Lek.* 1990, 45, 355. - 13. Lebovics E., Schaffner F., Klion F.M., Simon C.: *Dig. Dis. Sci.* 1985, 30, 824. - 14. Liaw Y.F. (Ed.): *Chronic hepatitis*; Proceedings of the International Symposium on Chronic Hepatitis, Taipei, 28-29 Nov., 1985; Excerpta Medica, Amsterdam 1986. - 15. Mackay I.R., Whittingham S.: *Postgraduate Medicine* 1967, 41, 72. - 16. Mackay I.R.: *Semin. Liver Dis.* 1984, 4, 13. - 17. Mackiewicz S.: *Immunologia*, PZWL, Warszawa 1991. - 18. Manns M., Gerken G., Kyriatsoulis A. *i wsp.*: *Lancet* 1987, 1, 292. - 19. Maddrey W.C.: *Chronic hepatitis. Disease-a-Month.* 1993, 39, 53. - 20. Manns M.P.: *Semin. Liver Dis.* 1991, 11, 205.

21. Meyer zum Büschenfelde, Manns M.: *Semin. Liver Dis.* 1991, 4, 26. - 22. Meyer zum Büschenfelde, Koesling F.K.: in Smith M., Williams R. (eds.): *Immunology of the Liver*, Heinemann W. Medical Books, London, 169 - 185. - 23. Mistilis S.P. *i wsp.*: *Med. J. Austr.* 1985, 143, 463. - 24. Nałęcz A., Janowicz W., Pawłowska J., Socha J.: *Wiad. Lek.* 1989, 42, 13-15. 862. - 25. Neuberger J. *i wsp.*: *Tranplantation* 1984, 37, 363. - 26. Pawlowsky J.M., Deforges L., Bretagne S., Andre C. *i wsp.*: *Gut* 1993, Supl. 34, 2, 66. - 27. Penner E.: *Gastroenterology* 1987, 92, 304. - 28. Robertson D.A.F., Guy E.C., Zhang S.L., Wright R.: *Lancet* 1987, 2, 9. - 29. Sanches-Udrzpal *i wsp.*: *Hepatology* 1991, 15, 215. - 30. Schmilovitz-Weiss H., Levy M., Thompson M., Dusheiko G.: *Gut* 1993, supl. 34, 2, 26.

31. Vento S., Garofano T., Di Perri G., Dolci L. *i wsp.*: *Lancet* 1991, 337, 1183. - 32. Woźniak M., Socha J., Pawłowska J., Homberg J.C. *i wsp.*: *Ped. Pol.* 1992, supl. 1-2, 105.

Adres: Oddział Obserwacyjno-Zakaźny CSK MSW,
Warszawa, ul. Wołoska 137

Katarzyna Sikorska, Jan Pastor

OCENA CZĘSTOŚCI PRZEBYTEGO ZAKAŻENIA HAV W WYBRANEJ GRUPIE PRACOWNIKÓW SŁUŻBY ZDROWIA

Klinika Chorób Zakaźnych Instytutu Chorób Wewnętrznych
Akademii Medycznej w Gdańsku
Kierownik: prof. dr hab. med. *W. Zielińska*

Przeprowadzono ocenę częstości przebytego zakażenia HAV wśród pracowników wybranych placówek służby zdrowia. Uzyskane wyniki porównano w grupach badanych osób zatrudnionych na różnych stanowiskach. Podjęto się także próby oceny zależności pomiędzy wykonywanymi czynnościami zawodowymi, a zapadalnością na wzw typu A.

Cechy epidemiologiczne pozwalają odróżnić wirusowe zapalenie wątroby typu A od innych typów wzw, szerzących się drogą parenteralną. Zakażenie HAV, które następuje drogą pokarmową, rozprzestrzenia się przede wszystkim w środowiskach dziecięcych, w szkołach, rodzinach (4, 6). Wyraźny jest sezonowy wzrost liczby tych zachorowań, a także ich zwykle epidemiczny, ogniskowy charakter. Podkreśla się rzadkie występowanie zachorowań na wzw typu A w krajach wysoko rozwiniętych Europy Zachodniej, Ameryki Północnej, w Japonii i Australii. W krajach Europy Wschodniej i w krajach rozwijających się wyższe wskaźniki zapadalności są odbiciem niezadowolającego stanu higieniczno-sanitarnego społeczeństwa (4, 9, 23).

W publikacjach niewiele jest dostępnych doniesień o zakażeniach HAV wśród pracowników służby zdrowia.

Celem pracy była ocena częstości przebytego wzw typu A w tej grupie zawodowej oraz porównanie wyników uzyskanych w grupach badanych osób zatrudnionych na różnych stanowiskach, w odmiennie wyspecjalizowanych oddziałach placówek służby zdrowia. Podjęto także próbę określenia związków między wykonywanymi w pracy czynnościami i ekspozycją zawodową, a zapadalnością na wzw typu A.

MATERIAŁ I METODY

Badania objęły łącznie 228 osób, w wieku 18–68 lat, w tym 166 pracowników Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego oraz 62 osoby zatrudnione w Klinikach Chirurgii i Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej Akademii Medycznej w Gdańsku. Wśród badanych pracowników Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego byli lekarze, pielęgniarki, pracownicy laboratorium, a także osoby zatrudnione w administracji i dziale gospodarczym.

Grupę badanych pracowników Klinik Chirurgii i OIOM-u AMG stanowili wyłącznie lekarze i pielęgniarki. Tabela I przedstawia szczegółową charakterystykę liczbową osób badanych w zależności od zajmowanych stanowisk i miejsc pracy.

W surowicy wszystkich badanych osób oznaczano przeciwciała anty-HAV Ig „total” (Ig „total” – przeciwciała klas IgG i IgM oceniane łącznie, wykrywane były w surowicy przy wykorzystaniu odczynników i metodyki oznaczania zgodnej z instrukcją producenta – firmy Abbott Diagnostics Division) oraz wartości aminotransferazy alaninowej.

Dla statystycznej oceny porównawczej występowania przeciwciała posłużono się testem istotności χ^2 dla tablic czteropolowych, wykorzystując w jednej z analiz poprawkę Yates'a. Wyliczone dla wieku badanych osób parametry statystyczne, jak średnia arytmetyczna oraz odchylenie standardowe zestawiono w poszczególnych grupach i porównano wykorzystując test t-Studenta i test mediany – dla grup o liczebności zbliżonej do 30 i mniejszej oraz dla grup o zdecydowanie większej liczebności test dla średnich arytmetycznych z dużych prób.

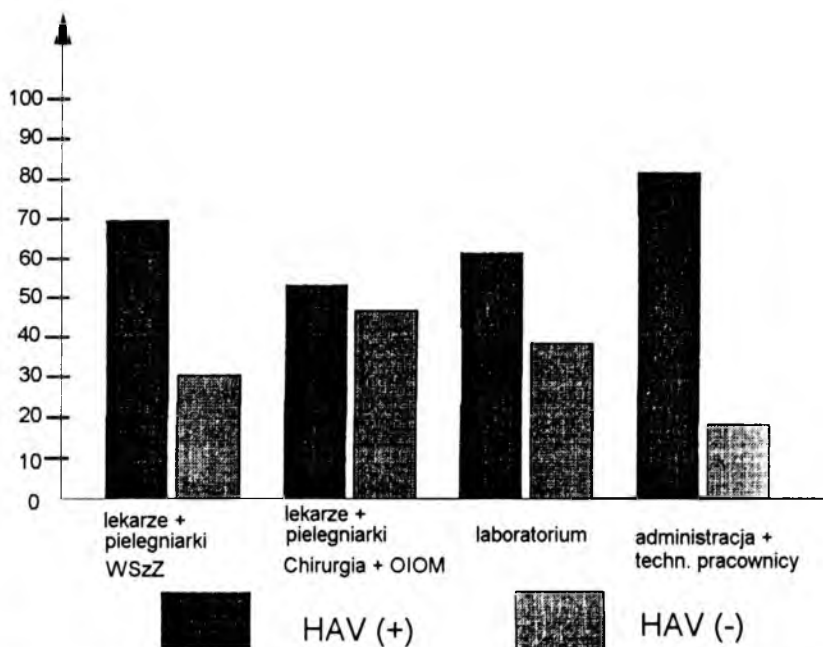
WYNIKI

Anty-HAV Ig „total” stwierdzono u 66,23% badanych ogółem 228 osób. Wśród pracowników Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego przeciwciała te wykryto u 71,08% badanych, a w Klinikach Chirurgii i na OIOM-ie łącznie u 53,23% osób poddanych badaniu. Szczegółowe dane dotyczące występowania anty-HAV Ig „total” w zależności od miejsca pracy przedstawia tabela I.

Tabela I. Porównanie częstości występowania anty-HAV Ig „total” wśród pracowników Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego i Klinik Chirurgii i OIOM-u AM w Gdańsku.

	anty-HAV (+)		anty-HAV (-)		Razem	
Lekarze + pielęgniarki WSzZ	71	69,6%	31	30,4%	102	100%
Pracownicy laboratorium	16	61,5%	10	38,5%	26	100%
Pracownicy administracji	31	81,6%	7	18,4%	38	100%
Lekarze + pielęgniarki Klinik Chirurgii + OIOM-u	33	53,2%	29	46,8%	62	100%
RAZEM	151	66,2%	77	33,8%	228	100%

Porównywano częstość występowania anty-HAV Ig „total” w różnych grupach zawodowych. I tak przyjmując poziom istotności $p < 0,05$ statystycznie częściej uzyskano wyniki dodatnie w grupie lekarzy i pielęgniarek Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego, niż w takiej samej grupie zawodowej w Klinikach Chirurgii i na OIOM-ie. Nie było natomiast statystycznie istotnej różnicy (na poziomie istotności $p = 0,05$) pomiędzy wynikami uzyskanymi w grupach pracowników administracji i działu technicznego w zestawieniu z lekarzami i pielęgniarkami Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego, bądź pracownikami laboratorium (ryc. 1).



Ryc. 1. Porównanie częstości przebytego zakażenia HAV w badanych grupach

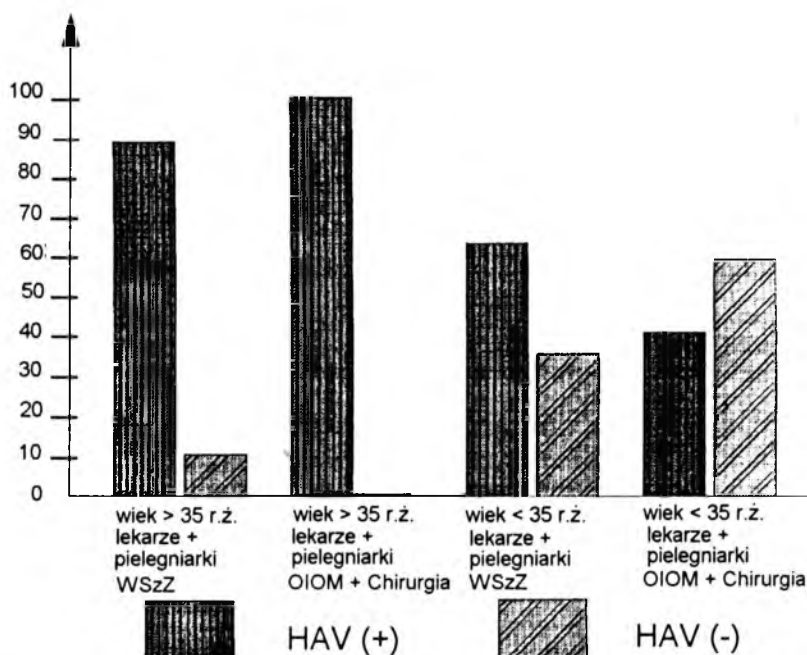
W grupie osób, które ukończyły 35 rok życia i starszych, wśród lekarzy i pielęgniarek nie było statystycznie istotnej różnicy pomiędzy pracownikami Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego, Klinik Chirurgii i OIOM-u. Natomiast w takich samych grupach zawodowych, ale wśród pracowników młodszych, częstość występowania anty-HAV Ig „total” wśród zatrudnionych w Wojewódzkim Szpitalu Zakaźnym była statystycznie znacznie wyższa (tab. II, ryc. 2).

Tabela II. Porównanie częstości występowania anty-HAV Ig „total” wśród pracowników Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego oraz Klinik Chirurgii i OIOM-u AM w Gdańsku według grup wieku.

Wiek badanych lekarzy i pielęgniarek	Kliniki Chirurgii i OIOM		Wojewódzki Szpital Zakaźny	
	HAV (+)	HAV (-)	HAV (+)	HAV (-)
wiek > 35 r.ż.	13	0	43	5
	100,0%	0,0%	89,5%	10,5%
wiek < 35 r.ż.	20	29	28	20
	40,8%	59,2%	63,64%	36,36%

$p < 0,05$

Analiza związku pomiędzy wiekiem badanych osób, miejscem pracy, a częstością występowania markerów przebytego zakażenia HAV wykazała, że istotnie wyższa była średnia arytmetyczna wieku pracowników administracji w porównaniu



Ryc. 2. Porównanie częstości przebytego zakażenia HAV wśród lekarzy i pielęgniarek wg grup wieku

z zatrudnionymi w laboratorium, czy Klinikach Chirurgii i na OIOM-ie. Nie było tej zależności w porównaniu z lekarzami i pielęgniarkami Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego. Ocena rozkładu wieku w grupach zależnie od występowania dowodów przebytego zakażenia HAV ujawniła istotnie wyższą średnią arytmetyczną wieku osób, które uległy w przeszłości zakażeniu w grupach lekarzy i pielęgniarek Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego, pracowników laboratorium i Klinik Chirurgii i OIOM-u. Statystycznie istotna różnica nie wystąpiła przy porównaniu wyników badania pracowników administracji i działu technicznego (tab. III).

Tabela III. Porównanie statystycznych parametrów rozkładu wieku (średnie arytmetyczne i odchylenia standardowe) w grupach badanych osób.

	anty-HAV (+)			anty-HAV(-)			p
	n	\bar{x}	σ	n	\bar{x}	σ	
Lekarze + pielęgniarki WSzZ	71	38,93	12,72	31	28,23	7,55	0,05
Lekarze + pielęgniarki i Kl. Chirurgii + OIOM-u	33	34,12	11,76	29	24,17	3,05	0,05
Pracownicy laboratorium	16	36,69	8,49	10	33	11,82	0,1
Pracownicy administracji	31	41,94	11,28	7	29	8,35	0,05

OMÓWIENIE

Przeprowadzone badania wykazały, że częstość przebytego zakażenia HAV wśród wybranej grupy pracowników służby zdrowia była nieco niższa w porównaniu z wynikami uzyskanymi w badaniach przeciętnej populacji ludzi dorosłych w Polsce (13, 15, 22).

Według danych przytoczonych w pracy *Kassura* z 1979 roku przeciwciała anti-HAV występowały u 90% badanych osób w wieku powyżej 25 roku życia. W pracy *Juszczyka* z 1984 roku w wybranej grupie dorosłych osób częstość występowania markerów przebytego zakażenia HAV była zbliżona, wykryto je u 81% badanych osób.

W badaniach własnych z 1991 roku przeciwciała anti-HAV Ig „total” stwierdzano u 80,54% osobników spośród dużej populacji osób dorosłych. Badania te prowadzono na terenie województwa gdańskiego równoległe z badaniami pracowników służby zdrowia, w okresie epidemicznego wzrostu zachorowań na wzw typu A. Badane osoby dorosłe zamieszkiwały tereny objęte epidemią, jak i wolne od niej (w tym miasta Gdańsk, Sopot, Gdynia). Badania będące przedmiotem cytowanych wyżej prac, prowadzone były w różnych okresach czasu. Uzyskane wyniki, wyraźnie zbliżone do siebie, wskazywały na utrzymywanie się wysokiej zapadalności na wzw typu A, mimo zaobserwowanych zmian epidemiologicznych tej postaci wzw. W latach 1977–1988 zanotowano bowiem spadek liczby zachorowań na wzw, zaś analiza epidemiologiczna rejestrowanych przypadków zachorowań wskazywała, że wyraźnemu obniżeniu uległa zachorowalność na wzw typu A (14, 17).

Te spostrzeżenia nie pozwalają jednoznacznie zinterpretować różnic w badaniach częstości zakażenia HAV pomiędzy pracownikami służby zdrowia, a ludźmi dorosłymi spoza tej grupy zawodowej. Rzadszego występowania przeciwciał anti-HAV Ig „total” nie można tłumaczyć jedynie zależnością wyników badań od okresu ich przeprowadzania (tym bardziej, że badania pracowników służby zdrowia prowadzono w tym samym czasie co przeciętnej populacji dorosłych, w okresie epidemicznych, ogniskowych zachorowań na wzw typu A). Stwierdzono również – podobnie jak w badaniach osób dorosłych – wyraźny wzrost częstości przebytego zakażenia HAV równoległy z wiekiem. Te obserwacje nie potwierdzałyby istotnego narażenia zawodowego pracowników służby zdrowia na zakażenie HAV, co zauważano we wcześniejszych doniesieniach (5, 12, 27). W piśmiennictwie bardzo rzadkie są doniesienia o zakażeniach HAV w tej grupie zawodowej, czy też o możliwości zakażeń drogą parenteralną, przez przetoczenie krwi, preparatów krwiopochodnych (1, 7, 10, 18, 20, 21). Również w pracy dotyczącej badań relacji między zapadalnością na wzw typu A pracowników służby zdrowia, a ludźmi nie związanymi z nią zawodowo, wskazano na fakt, że epidemiczne szczyty zachorowań na wzw wśród ludności miast nie pokrywały się ze wzrostem zachorowań w służbie zdrowia (5).

Badana w pracy populacja została podzielona na dwie grupy wieku. Wśród osób powyżej 35 roku życia – bez względu na wykonywane czynności zawodowe – brak różnic w występowaniu anti-HAV Ig „total” jest związany prawdopodobnie z faktem przebycia przez wiele z tych osób wzw typu A w dzieciństwie lub wczesnym okresie młodzieńczym przypadającym na okres, gdy współczynnik zapadalności na tę chorobę w społeczeństwie polskim był szczególnie wysoki. Wraz z upływem lat

spadała stopniowo liczba zachorowań, możliwe stało się więc nagromadzenie w populacji osobników nieodpornych, wrażliwych na zakażenie. Dlatego w latach 1989–1992, m.in. w województwie gdańskim – w trakcie epidemii wzv typu A, jaka objęła gminy i miasta Starogard Gd., Gniew, Pelplin, Pruszcz Gd., Tczew – zachorowania wystąpiły nie tylko wśród dzieci, ale szerzyły się także wśród młodych dorosłych (26).

Wyniki badania osób w wieku poniżej 35 lat wskazują na częstsze zakażenia HAV wśród pracowników oddziałów zakaźnych w porównaniu z personelem Klinik Chirurgii i OIOM-u – dotyczy to głównie personelu pielęgniarskiego. Personel oddziałów zakaźnych styka się z chorymi w klinicznie ostrym okresie choroby, ale jak wiadomo jest to już okres, w którym zaraźliwość ulega zmniejszeniu. Wiremia około siedmiodniowa, w czasie której możliwe byłoby przeniesienie zakażenia drogą parenteralną, występuje w okresie wylegania choroby, zwykle klinicznie bezobjawowym, poprzedzającym hospitalizację (2, 3, 8, 9, 16). Dlatego zakażenia HAV, jeśli mają miejsce na oddziałach zakaźnych szerzą się przede wszystkim drogą pokarmową. Nie są więc zależne od ryzyka i ekspozycji zawodowej w takim stopniu, jak zakażenia wszczepienne HBV, HCV, do których dochodzi przy wykonywaniu typowych czynności lekarskich i pielęgniarskich – przy zranieniach, zakłuciach, zanieczyszczeniach ran materiałem zakaźnym (11, 17, 24, 27). Zakażenia HAV wiążą się z brakami w przestrzeganiu elementarnych zasad higieny osobistej. Przede wszystkim jednak są efektem ogólnych sanitarnych zaniedbań, powszechnych w naszym społeczeństwie, a dotyczących miejsc zbiorowego żywienia, czy pozostających w karygodnym stanie toalet publicznych.

WNIOSKI

- Częstość przebytego zakażenia HAV wśród pracowników służby zdrowia jest nieco niższa w porównaniu z danymi dla populacji ogólnej ludzi dorosłych
- Nie stwierdzono różnic w występowaniu przeciwciał anti-HAV Ig „total” u osób powyżej 35 roku życia – pracowników różnie sprofilowanych oddziałów
- Osoby młode w wieku poniżej 35 roku życia, zatrudnione w oddziałach zakaźnych, w okresie wzrostu zachorowań na wzv typu A w województwie gdańskim, częściej ulegały zakażeniu HAV w porównaniu z pracownikami oddziałów chirurgicznych i OIOM-u.

K. Sikorska, J. Pastor

ESTIMATION OF PAST INFECTION HAV FREQUENCY IN CHOSEN GROUP OF HEALTH SERVICE WORKERS

SUMMARY

There were made inquiries about estimating of past HAV infection frequency among people working in Province Hospital for Infectious Diseases, Surgery Clinics and in Intensive Medical Care Department of Medical School in Gdańsk.

Frequency of antibody-HAV Ig "total" prevalence was a little lower compared to other inquiries of adults population in Poland. Its dependence on age of examined people was very essential. In statistical estimation of examined groups of workers being employed on different posts, it has not been stated any difference in anti-HAV Ig "total" prevalence for people over 35 years old. For people under 35 – evidence of HAV infection in the past was really found out more often for workers of infectious departments.

PIŚMIENNICTWO

1. *Barbara J., Howell D., Briggs M., Parry J.*: Lancet, 1982, 1, 738. – 2. *Boggs J., Melnick J., Conrad M., Felscher B.*: JAMA, 1978, 214, 1041. – 3. *Cohen J., Feinstone S., Purcell R.*: J. Infect. Dis., 1988, 160, 887. – 4. *Dienstag J., Szmunness W., Stevens C., Purcell R.*: J. Infect. Dis., 1978, 137, 328. – 5. *Gajewski J., Popkow M., Witecki J.*: Wirusowe zapalenie wątroby wśród pracowników służby zdrowia we Wrocławiu w latach 1956–1967. Mat. Nauk. V Zjazdu Pol. Tow. Epidemiol. Lek. Chor. Zak., Łódź 1969. – 6. *Gust I., Lehmann N., Lucas C.*: J. Infect. Dis., 1978, 137, 328. – 7. *Harden A., Baroness J., Parker B.*: N. Engl. J. Med., 1955, 253, 923. – 8. *Havens W.*: J. Exp. Med., 1946, 83, 251. – 9. *Hollinger F., Ticehurst J.*: Hepatitis A virus w Virology, New York, 1990, 632. – 10. *Hollinger F., Khan N., Oefinger P.*: JAMA, 1983, 250, 213.
11. *Juszczyk J.*: Hepatitis B, D i C. – 12. *Juszczyk J., Bereszyńska I., Kryska A.*: Pol. Tyg. Lek., 1985, 3, 61. – 13. *Juszczyk J., Kryska A., Skorupska A.*: Pol. Tyg. Lek., 1984, 33, 1103. – 14. *Kalinowska B., Malolepsza B., Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Nowostawski A.*: Przeg. Epid., 1990, 4, 273. – 15. *Kassur B.*: Przeg. Lek., 1979, 36, 817. – 16. *Krugman S., Ward R., Giles J., Bodansky D., Jacobs A.*: N. Engl. J. Med., 1959, 261, 729. – 17. *Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Kacprzak M.*: Przeg. Epid., 1982, 3–4, 194. – 18. *Noble R., Kane M., Reeves S., Roeckel J.*: JAMA, 1984, 252, 2711. – 19. *Rokossowski H., Krajewska M., Piątek A., Juszczyk J.*: Zeszyty Hepatologiczne 1, Warszawa, 1988, 37. – 20. *Seeberg S., Bradberg A., Hermodsson S., Larsson P., Lundgren S.*: Lancet, 1981, 1, 1155.
21. *Sheretz R., Russell B., Reuman P.*: Arch. Intern. Med., 1984, 144, 1579. – 22. *Sikorska K., Pastor J., Świdarska M., Witczak-Malinowska K., Kocik J., Zielińska W.*: Przeg. Epid., 1993, 3, 225. – 23. *Skidmore S., Roxall E., Ala F.*: J. Med. Virolog., 1982, 10, 223. – 24. *Stempień R., Kuydowicz J., Fabianowski J.*: Pol. Tyg. Lek., 1982, 37, 589. – 25. *Szmunness W., Dienstag J., Purcell R., Prince A., Stevens C., Levine R.*: Ann. Intern. Med., 1977, 87, 8. – 26. *Widera K., Świdarska M., Witczak-Malinowska K., Zielińska W.*: Próba oceny klinicznej i epidemiologicznej wzrostu zachorowań na wzv A na terenie województwa gdańskiego w latach 1989–1990. Mat. Nauk. XII Zjazdu Pol. Tow. Epidemiol. Lek. Chor. Zak., Warszawa, 1991. – 27. *Zalewska M., Gładysz A., Simon K.*: Przeg. Epid., 1989, 4, 379.

Adres: ul. Plk. Dąbka 24A, 81-107 Gdynia

Książki nadesłane do Redakcji PE

***VADEMECUM
DIAGNOSTYKI I TERAPII***

pod redakcją prof. dr hab. med. Ryszarda Brzozowskiego

Warszawa 1993

Wydawnictwo Lekarskie PZWL

Z przedmowy

„Vademecum diagnostyki i terapii jest próbą opracowania na nowo zbioru zagadnień niezbędnych lekarzom w ich codziennej pracy.” Wyodrębniono rozdziały poświęcone diagnostyce i terapii w nagłych zachorowaniach, w zatruciach, w zaburzeniach gospodarki wodno-elektrolitowej, mineralnej i kwasowo-zasadowej. Uwzględniono odrębności postępowania u dzieci i osób starszych.

Autorami są wybitni specjaliści z poszczególnych dziedzin. Autorem obszernego rozdziału pt. „Wybrane choroby zakaźne i pasożytnicze” jest prof. dr hab. Jerzy Januskiewicz.

Wojciech Żabicki

AKTUALNE KIERUNKI ZWALCZANIA WIRUSOWEGO ZAPALENIA WĄTROBY TYPU A*

Departament Zdrowia Publicznego
Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej

W dniach 5–6 października 1992 r. w Genewie odbyło się posiedzenie grupy ekspertów ŚOZ w sprawie aktualnych kierunków zapobiegania i zwalczania wirusowych zapaleń wątroby ze szczególnym uwzględnieniem wzv typu A łącznie z możliwością stosowania szczepionki przeciw tej chorobie.

W raporcie podkreślono, że wirus HAV występuje powszechnie na całym świecie i jest ścisły związek między częstością występowania zakażeń a poziomem warunków sanitarnych i higieny osobistej. Poprawa warunków sanitarnych może zmniejszyć transmisję wirusa. W mniej rozwiniętych krajach można mieć do czynienia ze wzrostem występowania zachorowań objawowych w następstwie przesunięcia zakażeń na starsze grupy wieku.

Okres wylegania choroby wynosi średnio 28 dni i waha się od 15 do 50 dni. Ciężkość ostrych zakażeń HAV waha się od bezobjawowych postaci bezzółtaczkowych do piorunujących zachorowań ze śpiączką wątrobową i zgonem. Nasilenie objawów chorobowych w dużym stopniu zależy od wieku chorych. U prawie wszystkich dzieci w wieku do 2 lat w następstwie zakażenia nie występują objawy chorobowe charakterystyczne dla wzv typu A. Natomiast u dorosłych w wieku ponad 18 lat w około 75% przypadków dochodzi do objawowych zachorowań z żółtaczką i ciemnym zabarwieniem moczu. Okres występowania objawów zazwyczaj waha się od dwóch tygodni do dwóch miesięcy, choć u około 15% dorosłych może przeciągać się do 4 miesięcy. Choroba jest samowygasająca, a zgony występują rzadko i najczęściej dotyczą osób w wieku ponad 40 lat. Nie obserwowano dotychczas przewlekłych zakażeń HAV trwających ponad 12 miesięcy.

Czynnikiem etiologicznym wzv typu A jest wirus (HAV) z rodzaju hepatowirusów i rodziny picornawirusów. Wirus ulega inaktywacji w temperaturze powyżej 60–70°C, ginie także przy autoklawowaniu i gotowaniu. Jest odporny na wysychanie przez okres co najmniej jednego miesiąca. Łatwo przeżywa temperaturę zamrażania, a w świeżej i solonej wodzie utrzymuje się przez okres do 12 miesięcy. W żywności przeżywa kilka dni lub dłużej, a ważnym źródłem zakażeń bywają jadalne małże i inne produkty morskiego pochodzenia z wybrzeży o silnym zanieczyszczeniu ściekowym.

* obszerne streszczenie Raportu ŚOZ, Genewa 1992 r.

Hepatocyty wątroby są jedynym miejscem replikacji wirusa u człowieka i małych człekokształtnych, a znaczne jego ilości krążą we krwi przez okres dwóch do trzech tygodni. W tym okresie wirus pojawia się także w ślinie. U osób, u których dochodzi do wystąpienia objawów chorobowych wydalanie wirusa z kałem w wysokich mianach rozpoczyna się na 2–3 tygodnie przed wystąpieniem choroby i może utrzymywać się w niższych mianach przez okres kilku tygodni po wystąpieniu żółtaczki. Ilość wydalanego wirusa nie jest skorelowana z ciężkością uszkodzenia wątroby. W niektórych przypadkach, a zwłaszcza u dzieci, okresowe wydalanie wirusa z kałem może utrzymywać się nawet do 6 miesięcy.

Główną drogą przenoszenia zakażeń jest droga fekalno-oralna. Przenoszenie zakażeń z człowieka na człowieka występuje najczęściej w środowiskach rodzinnych. Taką transmisję zakażeń obserwuje się również w środowiskach dziecięcych oraz w zamkniętych zakładach. Rzadko występują ogniska szpitalne, w których choruje personel medyczny. Często przyczyną wystąpienia ognisk bywa zanieczyszczenie wody i żywności. Natomiast zakażenia krwiopochodne i kropelkowe występują rzadko, a zakażeń przenoszonych drogą seksualną, poprzez moczu oraz wertykalnych dotychczas nie obserwowano.

W świecie występują tereny o niskiej, pośredniej i wysokiej endemiczności. Wysoka endemiczność wiąże się z niskim poziomem warunków sanitarnych i obejmuje znaczne obszary Afryki, Azji oraz południowej i środkowej Ameryki. Na terenach o wysokiej endemiczności zakażenie HAV szerzy się szybko i do większości zakażeń dochodzi wcześniej w okresie dziecięcym. W związku z tym przeważają zakażenia bezobjawowe, współczynniki zapadalności są niskie a ogniska zachorowań występują rzadko.

W strefie endemiczności pośredniej obserwuje się przesuwanie serokonwersji na starsze grupy dzieci i młodzież. Równocześnie przy niestabilizowanych warunkach sanitarnych utrzymuje się krążenie wirusa HAV, które manifestuje się wzrostem występowania zachorowań objawowych oraz ognisk i epidemii o charakterze wyrównawczym, które występują cyklicznie.

Na terenach o niskiej endemiczności, przy wysokim poziomie warunków sanitarnych i higieny, krążenie wirusa jest bardzo ograniczone, a zapadalność niska we wszystkich grupach wieku. Taka sytuacja występuje w zachodniej Europie, krajach północnej Ameryki, Australii, Nowej Zelandii i w Japonii, gdzie zachorowania zdarzają się wśród osób z grup ryzyka. Są to głównie turyści do krajów trzeciego świata, homoseksualiści oraz narkomani.

Zapobieganie i zwalczanie wzw A obejmuje obecnie trzy kierunki działań, to jest podnoszenie warunków sanitarnych i higieny oraz bierne i czynne uodpornienie. W sferze warunków sanitarnych podkreśla się konieczność zachowania higieny przy produkcji posiłków w warunkach domowych i zakładach gastronomicznych. Podkreśla się niebezpieczeństwo ze strony osób, które w okresie prodromalnym choroby przy masywnym wydalaniu wirusa mają kontakt z żywnością podczas przyrządzania posiłków. Ostrzega się również przed konsumpcją małży i innych produktów morskich pochodzenia z terenów przybrzeżnych o silnym zanieczyszczeniu fekalnym ze względu na wyjątkową koncentrację HAV w tych organizmach.

Bierne uodpornienie, przez podawanie immunoglobuliny (IG), było do 1990 roku jedynym sposobem swoistego zwalczania choroby. W ocenie ekspertów podanie IG

zapewnia szybkie uzyskanie odporności, a zastosowanie jej w okresie do dwóch tygodni po ekspozycji lub przed ekspozycją ma chronić przed objawowym zachorowaniem w 85% przypadków. Równocześnie immunoglobuliny produkowane z zachowaniem odpowiednich wymagań technologicznych (według Cohn-Oncley'a) nigdy nie były nośnikiem zakażeń krwiopochodnych (HBV, HCV, HIV i inne). Tym niemniej bierne uodpornienie ma znaczne mankamenty, do których należy krótkotrwała skuteczność (3–5 miesięcy przy dużych dawkach (5 ml), konieczność powtarzania zabiegu oraz brak stymulacji odporności humoralnej.

Izolacja oraz namnożenie HAV w hodowli tkankowej stanowiły pierwsze kroki do uzyskania szczepionek inaktywowanych, atenuowanych i rekombinowanych. Obecnie trwają prace nad uzyskaniem żywych atenuowanych szczepionek, z których dwie uzyskały licencję w Chinach. Uważa się, że szczepionki atenuowane będą korzystniejsze od inaktywowanych, ponieważ mogą wymagać mniejszych ilości szczepu szczepionkowego, co zapewni niższe koszty produkcji. Prawdopodobnie będą mogły być stosowane w pojedynczych dawkach i zapewnią dłuższą odporność po szczepieniu. Będą jednak wymagać bardziej krytycznej oceny z uwzględnieniem możliwości rewersji szczepu, przenoszenia wirusa szczepionkowego na otoczenie, konieczności stosowania dodatkowych testów na skuteczność i bezpieczeństwo z uwzględnieniem zachowania enzymów wątrobowych.

Natomiast inaktywowane szczepionki są już dostępne w szeregu krajów, zwłaszcza europejskich i jest spodziewany w najbliższym czasie wzrost liczby tych preparatów. Inaktywowane szczepionki uzyskuje się przez oczyszczenie wirusa namnożonego na hodowlach tkankowych, inaktywację formaliną oraz dodatek wodorotlenku glinu jako adjuwantu. W drugiej i trzeciej fazie badań klinicznych nad tymi szczepionkami nie obserwowano poważnych odczynów poszczepiennych. Po podaniu jednej dawki szczepionki przeciwciała anti-HAV stwierdzano u 70% szczepionych, a po dwóch dawkach u prawie 100% szczepionych. Poziomy przeciwciał po jednej dawce były wyższe niż po podaniu immunoglobuliny. Znamienne wysokie poziomy przeciwciał neutralizujących stwierdzano u większości szczepionych po zakończeniu pełnego cyklu szczepienia. Dwa badania kontrolowane u dzieci z zastosowaniem dwóch różnych szczepionek z odmiennych szczepów szczepionkowych wykazały skuteczność 94–100% w zapobieganiu objawowym zakażeniom. Ze względu na to, że szczepionka zawiera inaktywowany wirus HAV, zakażenia HIV nie są przeciwwskazaniem do szczepień.

Czas trwania odporności poszczepiennej nie jest znany, jednak na podstawie kształtowania się spadku poziomu przeciwciał można wnioskować, że przeciwciała będą wykrywalne przez wiele lat. Niemniej konieczna jest dalsza obserwacja osób szczepionych dla ustalenia potrzeby podania dawki przypominającej.

Ponieważ odporność po zakażeniu HAV utrzymuje się do końca życia, osoby posiadające przeciwciała w następstwie naturalnego zakażenia nie muszą być szczepione. Szczepienie takich osób nie powoduje wzmoczonych odczynów poszczepiennych i testowanie przeciwciał anti-HAV w przypadkach indywidualnych przed szczepieniem nie jest potrzebne. Natomiast wprowadzenie badań skryningowych przed szczepieniami należy analizować pod kątem opłacalności, biorąc pod uwagę częstość występowania przeciwciał anti-HAV w populacji oraz cenę testów i szczepionki. W krajach rozwijających się oraz u ludzi urodzonych przed 1945 rokiem przeciwciała

anty-HAV mogą występować u ponad 50% badanych i testowanie tych osób przed szczepieniem może być opłacalne. Natomiast u młodych osób, w krajach rozwiniętych, częstość występowania przeciwciał zazwyczaj kształtuje się poniżej 25% i w związku z tym uprzednie testowanie może nie mieć uzasadnienia ekonomicznego.

Na terenach wysoce endemicznych należy przyjąć, że dzieci w wieku poniżej 5 lat stanowią największą grupę ryzyka zakażeń. Stosowanie masowych szczepień w tej grupie ludności uważa się jednak za niecelowe z uwagi na niewielki udział objawowych zakażeń, wysoki koszt szczepionki oraz nieznaną czas utrzymywania się odporności. Dopiero w miarę spadku ceny szczepionki problem opłacalności szczepień na skalę masową będzie mógł być weryfikowany przy uwzględnieniu ewentualnych przesunięć w strukturze zachorowań według wieku. Jednak na razie w zapobieganiu i zwalczaniu wzv A na terenach o wysokiej endemiczności priorytet musi mieć poprawa zaopatrzenia w wodę, warunki dystrybucji żywności oraz usuwania nieczystości.

Na terenach o pośredniej endemiczności chorują głównie starsze dzieci, młodzież i dorośli przy wysokiej zapadalności i występowaniu dużych epidemii. W związku z tym należy w każdym kraju określać indywidualną strategię postępowania, wykorzystując rozeznanie dotyczące występowania choroby z określeniem tzw. „target groups”, dostępność środków finansowych oraz całokształt problemów ochrony zdrowia. Na tym tle można rozpatrywać możliwość wykorzystywania szczepień przeciw wzv A, ponieważ bierna immunizacja jest środkiem nieskutecznym do przerwania transmisji zakażeń.

Na terenach o niskiej endemiczności większość dzieci unika zakażenia HAV i krążenie wirusa w populacji jest niewielkie. Ogranicza się do środowisk o niskim poziomie społeczno-ekonomicznym oraz specyficznych grup takich, jak homoseksualiści i narkomani. Ponadto na zakażenie stają się szczególnie narażone osoby wyjeżdżające do krajów trzeciego świata o wysokiej endemiczności. Grupa ekspertów uznaje, że podawanie IG osobom podróżującym jest wysoce skuteczne przy podróżach trwających do 3 miesięcy, jednak przy dłuższych wyjazdach jest konieczne powtarzanie iniekcji. Podawanie immunoglobulin może być również skuteczne dla opanowania ognisk w zamkniętych środowiskach. Natomiast nie uzyskuje się efektów w stosunku do całej populacji, ponieważ krążenie wirusa utrzymuje się dłużej niż ochronne działanie biernego uodpornienia. W związku z tym grupa ekspertów widzi potrzebę przeprowadzenia badań porównawczych nad efektywnością szczepień przeciw wzv A w określonych sytuacjach zamiast biernej immunizacji.

W oparciu o dotychczasowy zakres wiedzy zalecenia dotyczące zastosowania dostępnych szczepionek przeciw wzv A obejmują podróźnych ze strefy o małej endemiczności, którzy wyjeżdżają na tereny o dużym ryzyku zachorowań. Ponadto szczepienia zaleca się osobom z przewlekłymi chorobami wątroby oraz narkomanom.

Podkreślono potrzebę przeprowadzenia badań nad skutecznością szczepienia osób zatrudnionych przy żywności, zwłaszcza, że w niektórych krajach rekomenduje się podawanie IG pracownikom zakładów po wystąpieniu zachorowań u personelu. Prowadzone badania muszą rozstrzygnąć problem poekspozycyjnej efektywności szczepienia oraz analizy ekonomicznej szczepień preekspozycyjnych. W zawieszeniu pozostaje problem szczepień pracowników służby zdrowia oraz obsługi oczyszczalni ścieków.

W końcowych wnioskach z raportu zawarto stwierdzenie, że wzw A jest ważną przyczyną zachorowań w wielu rejonach świata, a szczepienia przeciw tej chorobie będą istotnym środkiem do zapobiegania i zwalczania tej choroby. Zastosowanie szczepień musi być jednak dostosowane do konkretnych sytuacji epidemiologicznych w danym regionie geograficznym przy zwróceniu szczególnej uwagi na problemy opłacalności programów szczepień.

W. Żabicki

THE CURRENT PERSPECTIVES OF HEPATITIS A PREVENTION

SUMMARY

In the paper the current views on HAV infection patterns of endemicity (high, intermediate and low) are presented, based on WHO informal consultation on the public health control of hepatitis A, C and E in Geneva (5–6.10.92). The epidemiological situation of HAV in Poland (1983–1992) is described, but based on symptomatic cases of non-B cases reporting. The highest morbidity in children aged 8–14 years, seasonal and cyclical variation in numbers of reported cases in Poland are specific for intermediate endemicity geographical areas. A special attention was paid to WHO recommendations for application of passive and active immunization against HAV in specific areas of endemicity.

Adres: 04-634 Warszawa-Anin, ul. Kajki 14

KOMUNIKAT

pierwszy

EUROPEJSKA ORGANIZACJA BADANIA I LECZENIA RAKA (EORTC) GRUPA BADAJĄCA JAKOŚĆ ŻYCIA I CENTRUM ONKOLOGII W WARSZAWIE

zawiadamiają, że **Symposium**

„JAKOŚĆ ŻYCIA CHORYCH NA NOWOTWORY ZŁOŚLIWE”

odbędzie się w dniach 24–26 kwietnia 1995 roku
w Centrum Onkologii – Instytucie w Warszawie, ul. Findera 101,
Sale wykładowe w bloku C

Główne tematy Symposium będą dotyczyły:

- Filozofia i koncepcja pojęcia „jakości życia”
- Mierzenie i obiektywność pomiarów jakości życia
- Podstawowe narzędzia i moduły
- Aktualne wskazówki metodyczne mierzenia
- Wartość oceny jakości życia dla kliniki
- Potrzeba oceny jakości życia dla badań klinicznych

Przewidziane są wykłady przedstawicieli EORTC oraz prezentacje zgłoszonych prac polskich. Językiem symposium jest język angielski. Tłumaczenie z języka polskiego będzie dotyczyć wyłącznie pytań w dyskusji.

Rejestracja jest wolna od opłat. Uczestnicy pokrywają koszty hotelu i zamówionych obiadów w Centrum Onkologii.

W kolejnym numerze kwartalnika „Nowotwory” czytelnicy zainteresowani udziałem w Symposium i prezentacją referatu znajdą dodatkowe informacje i formularze zgłoszeń. Do osób zainteresowanych udziałem w symposium, a nie abonujących kwartalnika, Komitet Organizacyjny prześle lub prześle potrzebne informacje **na ich życzenie**.

Termin zgłaszania referatów i przesyłania streszczeń upływa z dniem 30 listopada 1994 r. Czas przewidywanego wygłoszenia nie powinien przekraczać 10 minut.

Adres Komitetu Organizacyjnego

Centrum Onkologii-Instytut

02-781 Warszawa, ul. Findera 101

Tel. 644-54-24, 644-50-24, 644-52-50 wew. 20-21, 20-23

Fax: 643-93-80 (czynny całą dobę)

Za Komitet Organizacyjny
Prof. dr hab. med. Jerzy Meyza

Anna Przybylska

SALMONELOZY ODZWIERZĘCE W POLSCE W LATACH 1969–1992

Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie
Kierownik: Prof. dr hab. *W. Magdzik*

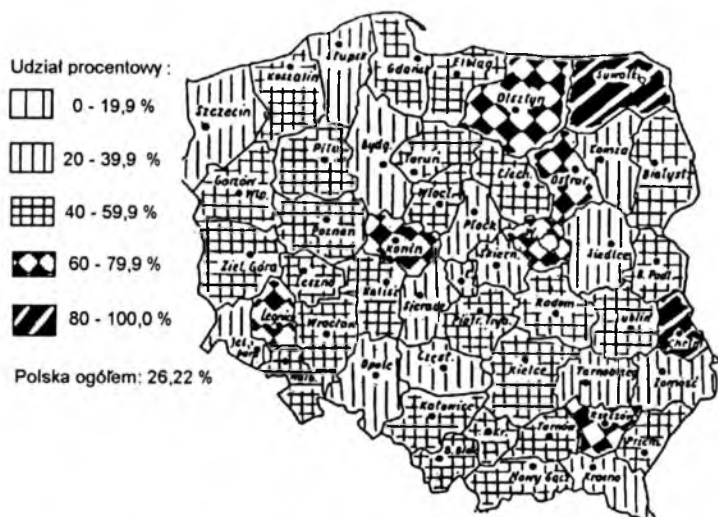
Na sytuację epidemiologiczną zachorowań szerzących się drogą pokarmową rzutują w Polsce od kilkunastu lat zachorowania spowodowane przez odzwierzęce typy pałeczek Salmonella. W pracy omówiono sytuację epidemiologiczną salmoneloz odzwierzęcych oraz sposób ich rejestracji.

Do 1970 roku salmoneloz odzwierzęce rejestrowano w Polsce odrębnie w ramach grupy „inne salmoneloz” – były to zachorowania „inne” niż dur brzuszny i dury rzekome. Podział ten uwzględniał więc źródła zakażenia typowe dla biologii pałeczek *Salmonella*: człowieka (dla *S. typhi* i *S. paratyphi*) oraz zwierzęta (dla *S. enteritidis*, *S. typhimurium*, *S. derby*, *S. hadar*, *S. nevington* i innych serotypów).

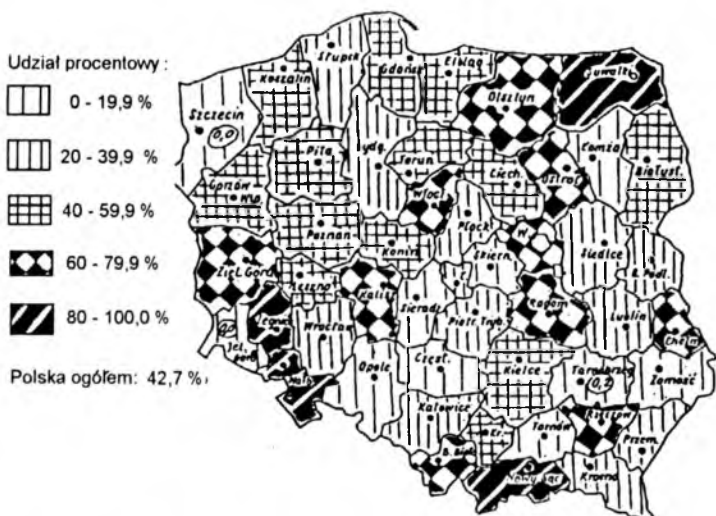
Utworzenie w 1971 r. dodatkowej rubryki „salmoneloz” w grupie zachorowań rejestrowanych jako „zatrucia pokarmowe”, przy jednoczesnym pozostawieniu odrębnej rubryki o nazwie „inne salmoneloz”, przyczyniło się do powstania merytorycznej niejasności w rejestracji salmoneloz odzwierzęcych. Wynikiem było „dwutorowe” traktowanie zachorowań o tej samej etiologii i drodze szerzenia oraz typowych okresach wylegania i objawach klinicznych. Należy nadmienić ponadto, że w odniesieniu do obu grup rejestrowanych salmoneloz odzwierzęcych stosowano ten sam, trzycyfrowy kod skróconej wersji międzynarodowej klasyfikacji chorób: 003. (tab. I)

Niejednorodność sposobu rejestracji salmoneloz odzwierzęcych, zaciemniająca obraz rzeczywistej sytuacji epidemiologicznej chorób szerzących się drogą pokarmową, widoczna jest szczególnie wyraziście, jeżeli prześledzimy dane według województw. Część województw rejestrowała salmoneloz odzwierzęce w całości w rubryce „zatrucia pokarmowe”, część – w całości w rubryce „inne salmoneloz”, a pozostałe województwa „rozbijały” w różnych częściach omawiane zachorowania na dwie wymienione grupy. (tab. II, tab. III, ryc. 1.A, B, C, D).

Analiza epidemiologiczna salmoneloz odzwierzęcych traktowanych łącznie, wskazuje na występowanie w Polsce niespotykanej w całym okresie powojennym fali epidemicznej, trwającej od początku lat osiemdziesiątych, ze szczytem w 1988 r. Roczne liczby zachorowań w wymienionym okresie wahały się od 14 639 w 1980 r. do 61 622 w 1988 r., zapadalność natomiast – od 41,0 na 100 000 ludności w 1980 r. do 162,5 w 1988 r. W następnych latach liczby te są nieco mniejsze, ale fala epidemiczna trwa w kraju nadal. W 1989 r. chorowały 53 534 osoby (zapadalność

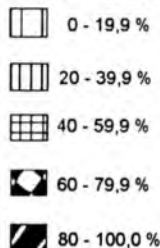


Ryc. 1.A. Rejestracja salmoneloz odzwierzęcych. Udział tzw. „innych...” w ogólnej liczbie salmoneloz odzwierzęcych (przeliczenie procentowe). Średnia arytmetyczna za lata 1985–1989.



Ryc. 1.B. Rejestracja salmoneloz odzwierzęcych. Udział tzw. „innych...” w ogólnej liczbie salmoneloz odzwierzęcych (przeliczenie procentowe). 1990 rok.

Udział procentowy:

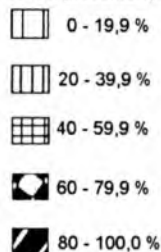


Polska ogółem: 40,3 %



Ryc. 1.C. Rejestracja salmoneloz odzwierzęcych. Udział tzw. „innych...” w ogólnej liczbie salmoneloz odzwierzęcych (przeliczenie procentowe). 1991 rok.

Udział procentowy:



Polska ogółem: 41,6 %



Ryc. 1.D. Rejestracja salmoneloz odzwierzęcych. Udział tzw. „innych...” w ogólnej liczbie salmoneloz odzwierzęcych (przeliczenie procentowe). 1992 rok.

Tabela I. Rejestracja salmoneloz odzwierzęcych w Polsce w latach 1971–1992. Liczba zachorowań i zapadalność, lata 1990–1992 – udział procentowy.

Lata	Mediana 1975–1979		Mediana 1980–1984		Mediana 1985–1989		1990 rok			1991 rok			1992 rok			
	L. zach.	Zap.	L. zach.	Zap.	L. zach.	Zap.	L. zach.	Zap.	%	L. zach.	Zap.	%	L. zach.	Zap.	%	
Jedn./zespół chorobowy	L. zach.	Zap.	L. zach.	Zap.	L. zach.	Zap.	L. zach.	Zap.	%	L. zach.	Zap.	%	L. zach.	Zap.	%	
„Inne...” salmonelozy	5599	16,1	10788	30,0	22726	60,1	21155	55,5	39,0	20983	54,9	38,1	17503	45,6	38,3	
Zatrucia i zakażenia pokarmowe	Salmonelozy	3098	8,8	6503	17,9	26622	70,7	28352	74,4	52,3	31144	81,4	56,5	24537	64,0	53,7
	<i>Cl. botulinum</i>	302	0,9	613	1,7	357	0,9	328	0,9	0,6	173	0,5	0,3	165	0,4	0,4
	Gronkowce	1128	3,3	635	1,7	517	1,4	538	1,4	1,0	235	0,6	0,4	491	1,3	1,1
	Inne i nieokr.	4315	12,7	2964	8,3	4181	11,0	3128	8,2	5,8	2102	5,5	3,8	2633	6,9	5,8
	Grzybami	792	2,3	472	1,3	489	1,3	626	1,6	1,2	358	0,9	0,6	284	0,7	0,6
Chemiczne	109	0,3	64	0,2	116	0,3	82	0,2	0,2	84	0,2	0,2	91	0,2	0,2	
OGÓLEM: „zatrucia...” + „inne” salm.	14220	41,4	21729	59,9	54903	146,3	54209	142,2	100,0	55079	144,0	100,0	45704	119,2	100,0	

Tabela II. Rejestracja salmoneloz odzwierzęcych w Polsce w latach 1986–1992.

Województwo (St. – stołeczne M. – miejskie)	Salmonelozы odzwierzęce – tzw. „inne”						Salmonelozы odzwierzęce – razem („inne” + rejestrowane jako zatrucia i zakażenia pokarmowe)					
	Mediana 1986–1990		1991		1992		Mediana 1986–1990		1991		1992	
	Zachor.	Zapad.	Zachor.	Zapad.	Zachor.	Zapad.	Zachor.	Zapad.	Zachor.	Zapad.	Zachor.	Zapad.
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Polska	22726	60,1	20983	54,9	17503	45,6	49242	130,8	52127	136,3	42040	109,6
1. St. warszawskie	2599	107,5	2155	89,0	1667	68,8	3487	144,2	2785	115,0	2117	87,4
2. Białkopodlaskie	74	24,6	50	16,4	82	26,8	279	91,5	335	109,5	486	158,6
3. Białostockie	559	81,2	868	125,1	493	70,8	1460	212,0	1662	239,4	1303	187,2
4. Bielskie	535	59,9	618	68,3	464	51,0	1017	114,5	1125	124,4	792	87,1
5. Bydgoskie	260	23,4	139	12,5	105	9,4	1012	91,2	1444	129,7	896	80,1
6. Chełmskie	205	84,2	162	65,4	165	66,5	315	129,7	289	116,7	303	122,0
7. Ciechanowskie	190	45,0	319	74,4	257	59,7	460	107,6	455	106,1	331	76,8
8. Częstochowskie	117	15,1	117	15,1	39	5,0	564	72,6	745	95,9	569	73,2
9. Elbląskie	447	94,6	387	80,6	250	51,9	875	183,9	684	142,5	551	114,3
10. Gdańskie	651	45,6	595	41,5	514	35,6	1560	109,8	1368	95,4	1151	79,8
11. Gorzowskie	397	79,4	446	88,9	336	66,6	932	190,7	952	189,9	1102	218,5
12. Jeleniogórskie	1	0,2	–	–	–	–	954	184,6	787	151,8	849	163,6
13. Kaliskie	621	87,9	480	67,4	440	61,6	1296	184,0	817	114,7	710	99,3
14. Katowickie	1256	31,7	884	22,1	869	21,7	3130	79,1	2641	66,1	1909	47,6
15. Kieleckie	835	74,2	744	66,0	489	43,4	1484	131,9	1445	128,2	1005	89,1
16. Koniańskie	228	48,7	296	63,0	221	46,9	410	88,4	680	144,7	587	124,4
17. Koszalińskie	427	86,7	441	86,5	271	52,9	727	143,5	1190	233,5	718	140,2
18. M. krakowskie	700	57,6	758	61,5	674	54,5	1301	106,3	1208	98,0	950	76,9
19. Krośnieńskie	234	47,4	212	42,7	117	23,4	836	170,6	545	109,8	485	97,1
20. Legnickie	970	190,3	880	170,2	824	158,4	1305	256,0	1040	201,1	962	184,9
21. Leszczyńskie	253	66,3	446	114,9	291	74,5	595	155,1	822	211,7	594	152,1
22. Lubelskie	596	60,0	316	31,1	399	39,1	1221	123,6	1331	130,8	1370	134,2
23. Łomżyńskie	44	12,9	34	9,8	10	2,9	293	84,7	739	212,7	567	162,6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
24. M. łódzkie	239	20,8	237	20,8	214	18,9	1267	111,0	1187	104,3	1231	108,5
25. Nowosądeckie	423	62,1	408	58,2	308	43,6	685	99,3	487	69,5	407	57,6
26. Olsztyńskie	1033	138,5	1186	157,1	1235	162,6	1477	200,7	1716	227,2	1559	205,3
27. Opolskie	216	21,3	92	9,0	28	2,7	1703	167,8	1744	171,1	843	82,4
28. Ostrołęckie	264	66,7	329	82,7	271	67,8	409	105,4	567	142,5	361	90,3
29. Piłskie	246	51,6	241	50,0	294	60,7	465	99,4	553	114,7	717	148,0
30. Piotrkowskie	402	63,1	485	75,5	339	52,6	955	149,9	1328	206,6	902	140,1
31. Płockie	188	36,5	151	29,2	139	26,8	644	124,8	911	176,1	820	158,2
32. Poznańskie	985	74,5	1079	80,7	632	47,1	1818	137,5	2351	175,8	1428	106,4
33. Przemyskie	280	69,0	136	33,4	86	21,0	669	167,7	566	138,9	468	114,4
34. Radomskie	378	51,4	497	66,1	309	40,9	624	83,2	678	90,1	403	53,4
35. Rzeszowskie	803	115,6	922	127,0	808	110,5	1441	207,5	1255	172,9	1163	159,0
36. Siedleckie	160	25,0	252	38,6	246	37,6	582	91,2	779	119,4	713	108,9
37. Sieradzkie	79	19,4	80	19,6	122	29,9	440	109,2	777	190,2	546	133,7
38. Skierniewickie	138	33,1	121	28,8	127	30,2	581	138,7	709	168,8	565	134,2
39. Słupskie	145	35,2	178	42,9	182	43,5	545	135,6	893	215,0	804	192,3
40. Suwalskie	918	201,1	1133	239,9	1020	214,5	1256	278,2	1380	292,2	1195	251,3
41. Szczecińskie	91	9,5	-	-	1	0,1	1362	141,2	1002	102,9	845	86,4
42. Tarnobrzесkie	32	5,4	-	-	1	0,2	1351	230,8	1263	210,3	1082	179,3
43. Tarnowskie	372	57,7	18	2,7	-	-	807	120,8	1226	182,4	670	99,0
44. Toruńskie	364	55,3	461	69,8	462	69,9	830	126,1	862	130,6	779	117,8
45. Wałbrzyskie	729	98,3	487	65,7	496	67,0	1125	152,7	718	96,9	770	104,0
46. Włocławskie	296	69,1	352	81,9	297	69,0	604	140,9	888	206,7	560	130,0
47. Wrocławskie	1188	105,5	251	22,2	331	29,3	2432	217,3	1729	153,1	1629	144,0
48. Zamojskie	12	2,4	4	0,8	1	0,2	726	148,0	441	89,9	485	98,8
49. Zielonogórskie	566	87,3	536	81,1	577	87,0	849	128,9	1028	155,5	788	118,8

Tabela III. Rejestracja salmoneloz odzwierzęcych w Polsce w latach 1969-1992. Udział procentowy salmoneloz: wg województw.

Województwo (St.-stołeczne M.-miejskie)	A. w ogólnej liczbie „zatruc pokarmowych”*				B. tzw. „innych...” w ogólnej liczbie salmoneloz odzwierzęcych					
	%				% ze śr. arytm.			%		
	1969	1971**	1972	1973	1975-79	1980-84	1985-89	1990	1991	1992
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
POLSKA	45,3	28,0	28,4	27,5	65,14	62,40	26,22	42,7	40,3	41,6
1. St. warszawskie	72,9	43,6	47,5	61,0	82,48	88,82	71,92	72,1	77,4	78,7
2. Białkopodlaskie	x	x	x	x	87,48	71,12	45,40	20,4	14,9	16,9
3. Białostockie	29,5	9,9	19,2	36,7	67,38	51,20	46,50	41,3	52,2	37,8
4. Bielskie	x	x	x	x	81,80	63,00	50,36	62,9	54,9	58,6
5. Bydgoskie	19,7	8,3	4,0	9,4	28,92	63,14	29,74	25,7	9,6	11,7
6. Chełmskie	x	x	x	x	99,24	90,52	82,12	73,0	56,1	54,5
7. Ciechanowskie	x	x	x	x	77,42	69,94	50,68	59,6	70,1	77,6
8. Częstochowskie	x	x	x	x	90,74	87,12	28,52	14,4	15,7	6,9
9. Elbląskie	x	x	x	x	61,12	76,60	48,68	55,7	56,6	45,4
10. Gdańskie	31,6	19,1	33,3	13,7	47,80	63,38	43,06	40,1	43,5	44,7
11. Gorzowskie	x	x	x	x	71,40	49,30	41,32	40,7	46,8	30,5
12. Jeleniogórskie	x	x	x	x	63,88	58,92	28,20	0,0	0,0	0,0
13. Kaliskie	x	x	x	x	90,02	92,84	58,42	66,1	58,8	62,0
14. Katowickie	84,1	64,1	79,7	49,6	70,58	66,66	45,90	39,4	33,5	45,5
15. Kieleckie	22,9	29,2	50,6	52,3	91,92	60,22	53,20	41,2	51,5	48,7
16. Konińskie	x	x	x	x	60,90	79,40	60,10	43,3	43,5	37,6
17. Koszalińskie	24,8	1,1	1,4	2,6	35,10	43,94	48,74	52,4	37,1	37,7
18. M. krakowskie	17,6	23,8	37,9	29,0	64,38	80,76	59,54	56,9	62,7	70,9
19. Krośnieńskie	x	x	x	x	44,52	29,70	35,22	24,4	38,9	24,1
20. Legnickie	x	x	x	x	72,94	73,20	75,08	82,8	84,6	85,7
21. Leszczyńskie	x	x	x	x	45,02	80,08	46,82	43,0	54,3	49,0
22. Lubelskie	55,7	28,1	45,5	41,2	96,48	74,80	53,56	32,6	23,7	29,1
23. Łomżyńskie	x	x	x	x	73,40	50,70	28,48	7,2	4,6	1,8
24. M. łódzkie	69,0	39,3	38,8	24,8	41,58	79,88	29,90	23,5	20,0	17,4
25. Nowosądeckie	x	x	x	x	64,28	85,30	50,60	90,6	83,8	75,7
26. Olsztyńskie	23,3	68,9	33,7	38,8	85,22	75,46	65,46	69,4	69,1	79,2
27. Opolskie	25,7	4,2	11,7	19,5	48,46	79,80	26,20	13,6	5,3	3,3
28. Ostrołęckie	x	x	x	x	79,40	74,72	67,84	66,8	58,0	75,1
29. Piłskie	x	x	x	x	35,74	37,28	43,80	47,7	43,6	41,0
30. Piotrkowskie	x	x	x	x	71,24	66,42	45,26	38,4	36,5	37,6
31. Płockie	x	x	x	x	43,38	51,10	35,30	25,0	16,6	17,0
32. Poznańskie	26,9	16,3	24,1	14,2	64,18	57,64	48,18	44,7	45,9	44,3
33. Przemyskie	x	x	x	x	58,82	57,24	55,60	36,2	24,0	18,4
34. Radomskie	x	x	x	x	75,34	82,10	56,80	70,2	73,3	76,7
35. Rzeszowskie	51,8	36,4	35,9	33,5	62,82	74,40	64,86	66,3	73,5	69,5
36. Siedleckie	x	x	x	x	81,86	47,10	37,28	38,0	32,3	34,5
37. Sieradzkie	x	x	x	x	24,22	63,92	23,00	12,6	10,3	22,3
38. Skierniewickie	x	x	x	x	34,64	51,10	39,54	16,0	17,1	22,5
39. Słupskie	x	x	x	x	50,52	42,76	28,76	22,9	19,9	22,6

c.d. tab. III

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
40. Suwalskie	x	x	x	x	60,56	68,08	81,50	81,3	82,1	85,4
41. Szczecińskie	42,9	11,6	3,9	21,1	47,76	28,38	22,62	0,0	0,0	0,1
42. Tarnobrzęskie	x	x	x	x	92,90	74,92	31,66	0,2	0,0	0,1
43. Tarnowskie	x	x	x	x	82,36	66,90	49,02	2,7	1,5	0,0
44. Toruńskie	x	x	x	x	69,08	74,30	40,56	43,9	53,5	59,3
45. Wałbrzyskie	x	x	x	x	79,48	47,92	57,04	85,3	67,8	64,4
46. Włocławskie	x	x	x	x	33,06	85,70	49,56	60,0	39,6	53,0
47. Wrocławskie	19,9	13,8	13,6	16,2	63,90	71,70	52,20	26,1	14,5	20,4
48. Zamojskie	x	x	x	x	84,08	78,38	31,62	1,7	0,9	0,2
49. Zielonogórskie	16,5	26,9	9,1	9,6	90,84	68,76	58,78	69,1	52,1	73,2

* brak danych wg województw z 1970 r. (ogółem – Polska 42,1%)

brak danych wg województw z 1974 r. (ogółem – Polska 25,8%)

** wyodrębnienie tzw „innych” salmoneloz

x – województwa wg stanu do 1969 r.

wynosiła 141,9), a w 1990 r. – 49 507 osób (zapadalność 129,9). W 1991 r. liczba zachorowań ponownie wzrosła do 52 127 przypadków (zapadalność 136,3), a w 1992 r. obniżyła się do 42 040 (zapadalność 109,6) (tab. IV, V).

Zapadalność w miastach w omawianym okresie przekraczała wartości współczynnika notowane na wsi (tab. IV). W latach 1990–1991 zapadalność mężczyzn była mniejsza od zapadalności kobiet, a w 1992 roku nieco ją przewyższała. (tab. V). Analiza materiału za lata 1984–1992 (1) według grup wieku wskazuje na największy udział zachorowań spowodowanych przez odzwierzęce pałeczki *Salmonella* w grupie wieku od 0 do 4 lat (od 24,3% w 1988 i w 1989 r. do 40,5% w 1984 r. – w odniesieniu do ogółu zachorowań). Zapadalność dzieci z omawianej grupy wieku sięgała 500,0 zachorowań na 100 tys. w 1991 r., a w latach poprzedzających wynosiła od ok. 300 do ponad 400 zachorowań na 100 tys. (tab. VI).

Wartości współczynnika są jednak jeszcze większe, jeżeli prześledzimy poszczególne roczniki od 0 do 4 lat. Okazuje się, że zapadalność dzieci w pierwszym roku życia wyniosła 775,5 w 1990 r., 885,1 w 1991 r. i 809,2 w 1992 r. Uwzględnienie w tej analizie środowiska (miasto/wieś) oraz płci, prowadzi do ustalenia, że zapadalność chłopców do 1 roku życia osiągnęła w 1991 r. w miastach wartość 1043,0 na 100 tys. Była to największa zapadalność rejestrowana w odniesieniu do omawianych czynników etiologicznych (tab. VII).

Przebieg krzywych wykreślonych według miesięcy (dane za lata 1984–1992) dla salmoneloz rejestrowanych w ramach zatruc i zakażeń pokarmowych, salmoneloz rejestrowanych jako „inne...” oraz salmoneloz odzwierzęcych łącznie, wykazuje podobne tendencje sezonowe, zarówno w aspekcie analizy danych według dat zachorowań, jak i według dat ich rejestracji. W odniesieniu do całego bloku omawianych zachorowań zauważalne są natomiast wyraźne przesunięcia szczytów sezonowych, związane z rozbieżnością dat wystąpienia zachorowań wobec ich opóźnionej rejestracji.

Tabela IV. Rejestracja salmoneloz odzwierzęcych w Polsce w latach 1984–1992. Liczba zachorowań i zapadalność w miastach i na wsi.

Lata		Mediana za lata 1984–1986			Mediana za lata 1987–1989			1990 rok			1991 rok			1992 rok		
		Miasto	Wieś	Ogółem	Miasto	Wieś	Ogółem	Miasto	Wieś	Ogółem	Miasto	Wieś	Ogółem	Miasto	Wieś	Ogółem
Salmonelozы odzwierzęce																
rej. jako „zatrucia pokarmowe”	L. zachor.	11516	5662	17178	19726	11082	30808	17713	10639	28352	18663	12481	31144	15068	9469	24537
	Zapadaln.	51,5	38,2	46,2	84,6	75,7	81,2	75,3	73,0	74,4	78,8	85,7	81,4	63,3	65,1	64,0
rej. jako tzw. „inne...”	L. zachor.	14449	7445	21894	16009	6914	17799	14515	6640	21155	14200	6783	20983	11730	5773	17503
	Zapadaln.	64,6	50,2	58,9	68,7	46,8	60,1	61,7	45,5	55,5	60,0	46,6	54,9	49,2	39,7	45,6
Ogółem	L. zachor.	25965	13107	39072	35735	17799	53534	32228	17279	49507	32863	19264	52798	26798	15242	42040
	Zapadaln.	116,1	88,4	105,1	153,3	121,6	141,0	137,0	118,5	129,9	138,8	132,2	136,3	112,5	104,8	109,6

Tabela V. Rejestracja salmoneloz odzwierzęcych w Polsce w latach 1990–1992. Liczba zachorowań i zapadalność z uwzględnieniem płci.

Rok		1990			1991			1992		
Salmonelozы odzwierzęce		Mężczyźni	Kobiety	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
rej. jako „zatrucia pokarmowe”	L. zachor.	12960	15392	28352	14624	16520	31144	11793	12744	24537
	Zapadal.	69,8	78,8	74,4	78,5	84,2	81,4	63,1	64,8	64,0
rej. jako tzw. „inne”	L. zachor.	10393	10762	21155	10440	10543	20983	8890	8613	17503
	Zapadal.	55,9	55,1	55,5	56,0	53,8	54,9	47,6	43,8	45,6
Ogółem	L. zachor.	23353	26114	49467	25064	27063	52127	20683	21357	42040
	Zapadal.	125,7	133,9	129,9	134,5	138,0	136,3	110,7	108,5	109,6

Tabela VI. Rejestracja salmoneloz odzwierzęcych (razem) w Polsce w latach 1984–1992. Liczba zachorowań i zapadalność wg grup wieku

Lata	Mediana 1984–1990		1991		1992	
	L. zach.	Zap.	L. zach.	Zapad.	L. zach.	Zapad.
Grupy wieku w latach						
0–4	13175	421,8	13980	490,9	12240	443,6
5–9	5638	168,6	5677	168,6	4337	131,3
10–14	4340	136,0	4376	134,4	3513	106,9
15–19	3026	110,7	3257	110,5	2658	87,6
20–24	2812	112,2	2967	118,6	2436	95,0
25–29	3195	106,4	2842	109,7	2119	83,9
30–34	3546	105,8	3259	103,1	2456	81,1
35–39	3199	104,9	3366	102,6	2653	80,4
40–44	2115	103,3	3124	109,2	2404	80,7
45–49	1732	97,0	1976	109,2	1557	79,5
50–54	1924	94,6	1969	102,9	1390	75,1
55–59	1698	80,6	1696	87,5	1248	65,3
60–64	1106	63,1	1428	77,1	1153	61,6
65–74	1035	50,1	1467	61,3	1292	51,4
75 i +	604	39,8	743	48,8	584	39,5
Ogółem	49242	129,9	52127	136,3	42040	109,6

Tabela VII. Rejestracja salmoneloz odzwierzęcych (razem) w Polsce w latach 1990–1992. Liczba zachorowań, zapadalność i udział procentowy zachorowań w grupie wieku od 0 do 4 lat – według kolejnych roczników.

Rok	Roczniki	0	1	2	3	4	Razem 0–4
1990	L. zachorowań	4286	3468	2175	1547	1470	12946
	Zapadalność	775,7	612,6	371,2	254,6	229,1	438,3
	%	33,11	26,79	16,80	11,95	11,35	100,0
1991	L. zachorowań	4821	3882	2231	1652	1394	13980
	Zapadalność	885,1*	711,8	394,5	282,2	229,6	490,9
	%	34,48	27,77	15,96	11,82	9,97	100,0
1992	L. zachorowań	4264	3646	1872	1348	1110	12240
	Zapadalność	809,2	678,6	343,5	238,5	189,8	443,6
	%	34,84	29,79	15,29	11,01	9,07	100,0

* – w tym 1043,0 – chłopcy w miastach.

Liczby zgonów i umieralność, mimo niejednorodności kryteriów rejestracji zgonów w odniesieniu do kryteriów rejestracji chorób szerzających się drogą pokarmową, osiągały w omawianym okresie największe wartości również w grupie wieku od 0 do 4 lat, z przewagą zgonów w 1 roku życia.

PODSUMOWANIE

Porównanie powyższych danych dotyczących zachorowań spowodowanych przez odzwierzęce pałeczki *Salmonella* z liczbami zgłaszanymi przez poszczególne kraje europejskie do ośrodka FAO/WHO w Berlinie, plasuje Polskę w czołówce tych krajów pod względem powagi sytuacji epidemiologicznej. Zbliżone liczby zachorowań i zapadalność rejestrują Niemcy. W większości krajów rejestrujących mniej zachorowań zaznacza się jednak wzrost ich liczby w latach osiemdziesiątych (2).

Konieczność podjęcia jak najszybszych, skutecznych działań przeciwepidemicznych w skali kraju, działań dotyczących przede wszystkim resortów odpowiedzialnych za jakość produkcji zwierzęcej, sygnalizowano od szeregu lat. Skutki pogorszenia się nadzoru nad jakością produkcji i dystrybucji żywności pochodzenia zwierzęcego oraz nad produkcją zwierzęcą, w porównaniu ze stanem panującym w latach sześćdziesiątych, rzutowały przede wszystkim na zdrowotność populacji ludzkiej kraju, obciążając przy tym służbę zdrowia i służbę sanitarno-epidemiologiczną.

Wpływ zachorowań niemowląt na stan zdrowia przyszłego pokolenia ludzi dorosłych jest trudny do oszacowania. Uciążliwe biegunki prowadzące do odwodnienia wpływają jednak niewątpliwie na stan odporności i ogólną kondycję organizmu. Do poważnych następstw salmonelloz odzwierzęcych należą również późne skutki zakażeń pokarmowych tymi czynnikami etiologicznymi, występujące w postaci groźnych dla życia posocznic i powikłań narządowych.

Sytuacja epidemiologiczna omawianych zachorowań jest więc sygnałem alarmowym dla wprowadzenia w trybie wyjątkowym regularnego, „szczelnego” nadzoru nad: szeroko pojętą produkcją i dystrybucją żywności w kraju, importem żywności (w tym surowców pochodzenia zwierzęcego) oraz importem pasz, z przywróceniem rygorystycznego wymogu badań laboratoryjnych warunkujących ten import. Nie można przy tym zapominać, że naczelnym zadaniem obu służb nadzoru nad żywnością: sanitarno-epidemiologicznej i sanitarno-weterynaryjnej jest ochrona zdrowia i życia ludzkiego.

Źródła danych:

1. Biuletyny roczne PZH i MZiOS (w tym „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce”) za lata 1968–1992.
2. WHO Surveillance Programme for Control of Foodborne Infections and Intoxications in Europe. FAO/WHO, Berlin, 1990 (Fourth Report) and 1992 (Fifth Report).

A. Przybylska

SALMONELLOSES OF ANIMAL SOURCES IN POLAND: 1969–1992

SUMMARY

Unfavourable epidemiological situation of foodborne and waterborne diseases in Poland from early 80's is strictly connected with outbreaks of salmonellosis of animal sources. This paper describes the above situation and also treats the matter of registration of this illnesses in Poland.

Adres: Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny,
00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24

Irena Choroszy-Król, Janina Ruczkowska

OCENA CZĘSTOŚCI ZAKAŻEŃ CHLAMYDIAMI UKŁADU MOCZOWOPŁCIOWEGO W LATACH 1986–1993

Katedra i Zakład Mikrobiologii AM we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. *K. Grzybek-Hryncewicz*

Na podstawie wyników badań 7224 chorych z regionu Dolnego Śląska przeanalizowano częstość zakażeń chlamydiami układu moczowopłciowego u mężczyzn i kobiet.

Chlamydia trachomatis jest obecnie uważana za najczęstszy czynnik etiologiczny chorób zakaźnych przenoszonych drogą płciową i ich powikłań (1, 3, 6).

Do najgroźniejszych, często nieodwracalnych, powikłań zakażenia chlamydiami narządu moczowopłciowego zalicza się zapalenie jajowodów u kobiet i zapalenie najądrzy u mężczyzn; następstwem zmian może być niepłodność (4, 8, 9).

Celem pracy była analiza częstości chlamydialnych zakażeń układu moczowopłciowego u kobiet i mężczyzn w regionie Dolnego Śląska w latach 1986–1993.

MATERIAŁ I METODY

Badania przeprowadzono w Pracowni Diagnostyki Chlamydii Katedry i Zakładu Mikrobiologii Lekarskiej AM we Wrocławiu. W okresie 8 lat (1986–1993), badaniu w kierunku *C. trachomatis* poddano 7224 chorych (w tym 3576 kobiet i 3648 mężczyzn) skierowanych z rozpoznaniem *urethritis* i/lub *cervicitis* przez lekarzy przychodni skórno-wenerologicznych oraz klinicznych oddziałów urologicznych i ginekologicznych we Wrocławiu. Wiek badanych pacjentów mieścił się w granicach 18–69 lat.

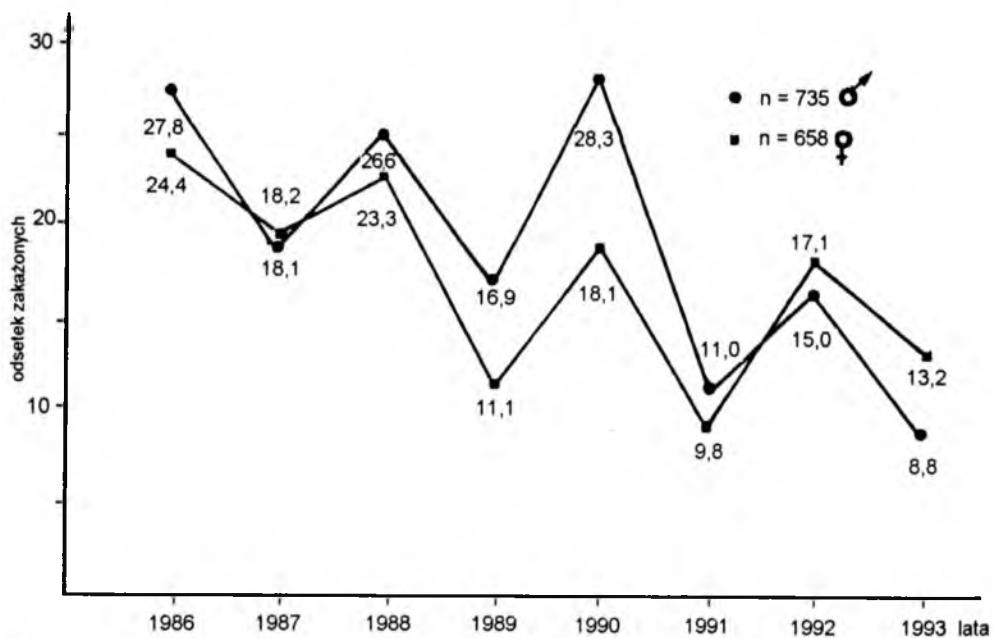
Materiał do badań stanowiły wymazy z cewki moczowej i szyjki macicy pobierane za pomocą jałowych wacików dołączonych do firmowych opakowań testów Orion Diagnostica i Abbott.

W badaniach posługiwano się metodą hodowli w komórkach *McCoy'a* traktowanych cykloheksimidem, techniką immunofluorescencyjną (test Chlamyset Orion Diagnostica) i techniką immunoenzymatyczną (test Chlamydiazyme-Abbott).

W zależności od metody badania – pobrany materiał rozmazywano bezpośrednio na szkiełku podstawowym (do testu Chlamyset), umieszczano w płynnym podłożu transportowym 2SP (do hodowli w komórkach *McCoy'a*), lub w buforze fosforanowym (do testu Chlamydiazyme). Badania wykonywano zgodnie z instrukcją producenta (2, 5, 7).

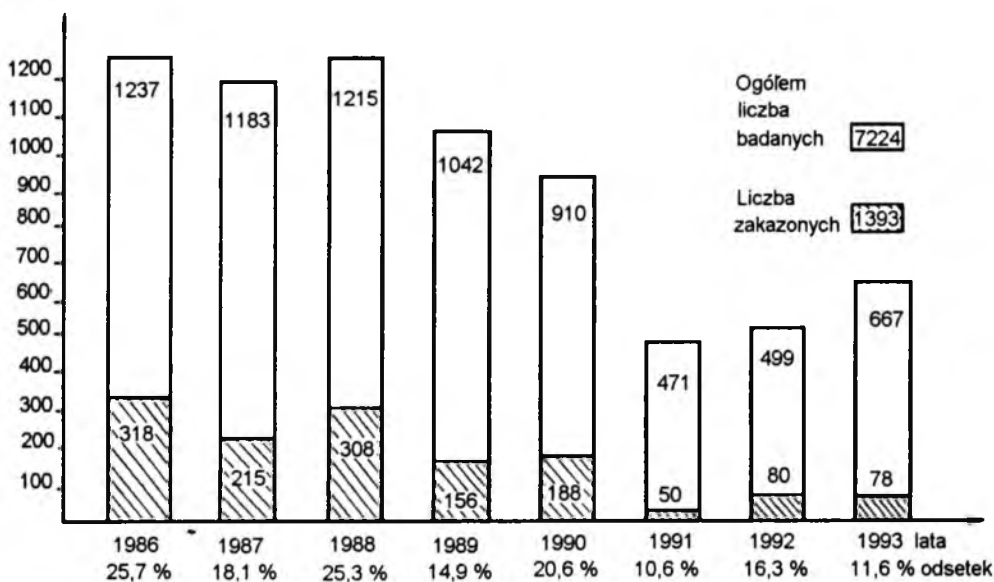
WYNIKI I OMÓWIENIE

Wyniki badań przedstawiono na dwóch rycinach. Rycina 1 obrazuje częstość zakażeń *C. trachomatis* układu moczowopłciowego z uwzględnieniem podziału na płeć. Na podstawie wyników badań laboratoryjnych chlamydiezę rozpoznano ogółem u 1393 (19,2%) z 7224 badanych, w tym u 735 (20,1%) mężczyzn (♂) i u 658 (18,4%) kobiet (♀). W ciągu 8 lat badań, u mężczyzn stwierdzano nieco wyższe odsetki zakażeń chlamydialnych (11,0%–28,3%) niż u kobiet (9,8%–24,4%). Zakażenia u obu płci przeważały w grupie wieku 20–40 lat.



Ryc. 1. Zakażenia *C. trachomatis* układu moczowopłciowego u mężczyzn i kobiet w latach 1986–1993

Na rycinie 2 podano liczbę chorych, u których stwierdzono zakażenia chlamydiami w stosunku do liczby badanych w danym roku. Jak widać w analizowanym okresie 1986–1993, najwyższy odsetek (25,7%) zakażeń *C. trachomatis* układu moczowopłciowego stwierdzono w roku 1986, najniższy (10,6%) w 1991 roku. Pomimo ogólnej tendencji do spadku liczby zachorowań zauważono pewną cykliczność zwiększonej zachorowalności co 2 lata. Począwszy od roku 1991 spadła też znacznie (o około 1/2–1/3) liczba badanych w kierunku *C. trachomatis*. Jednakże z uwagi na przewagę zakażeń *C. trachomatis* u pacjentów w wieku 20–40 lat, ta grupa wieku wymaga nadal nadzoru epidemiologicznego.



Ryc. 2. Częstość zakażeń *C. trachomatis* układu moczowopłciowego w latach 1986–1993 (region Dolnego Śląska)

WNIOSKI

1. Od 1986 roku obserwuje się w środowisku wrocławskim stopniowy spadek liczby badanych i zakażonych chlamydiami, co można wiązać zarówno z dostępnością nowoczesnej diagnostyki i skutecznej terapii, jak i akcją uświadamiania potrzeby badań i jednoczesnego leczenia partnerów seksualnych.

2. W okresie 8 lat, co drugi rok stwierdzano niewielki wzrost zakażonych, co mogłoby wskazywać na pewną cykliczność zachorowań.

3. Ogółem, odsetki zakażeń chlamydiami u mężczyzn i u kobiet były zbliżone (kolejno 20,1% i 18,4%).

I. Choraszy-Król, J. Ruczkowska

THE PREVALENCE OF *C. TRACHOMATIS* GENITOURINARY TRACT INFECTION IN 1986–1993

SUMMARY

The study comprised 7224 patients from Lower Silesia District, 3576 women and 3648 men, at age 18–69 yrs. Urethral and endocervical specimens were tested for *Chlamydia trachomatis* using culture method (on McCoy cells treated with cycloheximid), immunofluorescent technique (Chlamyset-Orion Diagnostica) or immunoenzymatic assay (Chlamydiazyme-Abbott). In the

examined population chlamydial infection was found in prevalence among 20–40 yrs old patients. Symptomatic infection was observed in 97,3%, asymptomatic in 2,7%. Basing on the laboratory tests results chlamydiosis was diagnosed in 1393 (19,2%) patients, 658 (47,2%) women and 735 (52,7%) men. The highest percentage (25,7%) of the infected people was noticed in 1986, the lowest in 1991 (10,6%). Despite the general declining trend, every second year a small rising in number of C. trachomatis infection was regularly observed.

PIŚMIENICTWO

1. *Andersson-Ellstrom A., Forssman L.*: J. Adolesc. Health Care, 1991, 12, 72. – 2. *Choroszy-Król I., Ruczkowska J., Teryka-Wołyńiec D.*: Przegl. Dermatol., 1990, 77, 126. – 3. *Dajek Z., Mroczkowski T.F., Więcko E.*: Przegl. Dermatol., 1982, 69, 253. – 4. *Kristensen G.B., Bollerup A.C., Lind K. i inni*: Genitourin. Med., 1985, 61, 179. – 5. *Ripa K.T., Mardh P.A.*: J. Clin. Microbiol., 1977, 6, 328. – 6. *Ripa K.T.*: Scand. J. Infect. Dis., 1990, Suppl. 69, 157. – 7. *Ruczkowska J., Choroszy-Król I.*: Immunol. Pol., 1987, 12, 63. – 8. *Zdrodowska-Stefanow B., Manikowska-Lesińska W., Winięcki L. i inni*: Postępy Andrologii, 1988, 2, 199. – 9. *Zgórniak-Nowosielska I., Sławińska B., Liber Z. i inni*: Gin. Pol., 1990, 61, 392.

Adres: Katedra i Zakład Mikrobiologii AM,
50-368 Wrocław, ul. Chałubińskiego 4

Lidia Brydak, Halina Rudnicka

GRYPA W POLSCE

Zakład Wirusologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie

Kierownik: prof. dr *M. Kańtoch*

Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie

Kierownik: prof. dr *W. Magdzik*

Przedstawiono sytuację epidemiologiczną grypy w Polsce w latach 1947–1993

Grypa jest chorobą towarzyszącą ludzkości przypuszczalnie od zarania dziejów i należy do tych chorób, których szerzenie jest związane z tworzeniem się skupisk ludzkich. Pierwsze zapiski o epidemiach grypy pochodzą z 412 roku przed naszą erą i są autorstwa Hipokratesa i Liwiusza. Najbardziej uderzającą cechą epidemiologii grypy są ogarniające całą kulę ziemską pandemie. Pandemie w 1918 i 1957 r. były wywołane szczepami wirusa typu A, a wydaje się, że pandemia z 1889 r. również była spowodowana tym typem wirusa. Wszystkie znane pandemie, poza tą z 1918 r., wyszły z głębi kontynentu azjatyckiego.

Rejestracja zachorowań na grypę nie może być prowadzona według zasad obowiązujących w innych chorobach zakaźnych z powodu nieswoistości obrazu klinicznego w okresach międzyepidemicznych oraz masowości zachorowań podczas epidemii.

W Polsce zachorowania na grypę oraz hospitalizacje z powodu grypy zgłaszane są liczbowo do Terenowych Stacji Sanitarно-Epidemiologicznych, a następnie dane te w postaci meldunków dwutygodniowych poprzez Wojewódzkie Stacje Sanitarно-Epidemiologiczne przesyłane są do Państwowego Zakładu Higieny. Dane dotyczące zgonów z powodu grypy otrzymywane są corocznie z Głównego Urzędu Statystycznego.

Materiały statystyczne z lat 1947–1951 są niekompletne, dlatego głębsza analiza sytuacji epidemiologicznej w tych latach jest niemożliwa. Wydaje się jednak, że w Polsce występował 2-letni cykl epidemii A: w 1947, 1949 i 1951 r. Dwie następne epidemie A wystąpiły w 3-letnich odstępach. Epidemia w 1954 r. została wywołana szczepami A1. Były to pierwsze szczepy tego rodzaju izolowane w Polsce. W 1957 r. wiosną wystąpiła epidemia spowodowana wirusem A1 A/Nederland/56 antygenowo bardzo odległym od dotychczasowych szczepów A1. Natomiast na przełomie września i października 1957 r. wystąpiła epidemia grypy azjatyckiej spowodowanej wirusem A2. Wybuch tej epidemii pokrywał się czasowo z okresem pandemii na całym świecie. Zapadalność podczas pandemii była w Polsce kilkakrotnie wyższa niż podczas zwykłych epidemii. Ogółem w 1957 r. zarejestrowano

3 101 166 zachorowań na grypę (tab. I). Epidemia w 1959 r. została wywołana wirusami grypy typu A H2N2 i B, natomiast w czasie epidemii w 1962 r. izolowano od chorych głównie wirus typu B. Odznaczała się ona wyjątkowo wysoką zapadalnością, przekraczającą poziom notowany podczas pandemii w 1957 r. Ogólnokrajowa epidemia grypy A2 pojawiła się znów w roku 1967. Ogółem w latach 1957–1967 zarejestrowano w Polsce 13 224 133 zachorowania na grypę oraz w latach 1959–1967 zanotowano 6 627 zgonów z powodu grypy.

Tabela I. Grypa w Polsce w latach 1957–1968

Rok	Zachorowania	Zgony
1957	3 101 166	
1958	145 640	
1959	1 969 234	516
1960	230 425	66
1961	580 224	746
1962	3 131 027	1 308
1963	299 729	526
1964	758 176	1 177
1965	871 302	827
1966	633 023	373
1967	1 504 187	1 088
1968	139 243	218

W okresie od 1968 do 1979 r. zachorowania na grypę w świecie wywoływane były niemal wyłącznie wirusem A Hong-Kong 1/68 i jego wariantami. Zarówno pod względem klinicznym, epidemiologicznym jak i wirusologicznym zachorowania wykazywały dość znaczne różnice w stosunku do zachorowań na grypę w poprzednich okresach.

W omawianym okresie w Polsce epidemiczne nasilenie zachorowań nastąpiło w styczniu, lutym i marcu 1969 r. Od chorych izolowano wirus grypy A Hong-Kong 1/68 tj. A(H3N2). Wirus ten był przyczyną zachorowań na grypę do końca 1971 r. W latach następnych epidemie grypy A powodowane były przez warianty wywodzące się od wirusa A Hong-Kong 1/68. Epidemie wywołane tymi wirusami cechowały się na ogół wysokimi liczbami zachorowań, ciężkim przebiegiem oraz częstymi zgonami. Występowały one niemal każdego roku.

W tabeli II podano liczby zarejestrowanych zachorowań i zgonów oraz zapadalność, umieralność i śmiertelność. W latach 1969–1979 zarejestrowano w Polsce łącznie 33 121 006 zachorowań na grypę, oraz 13 476 zgonów z powodu grypy. Najwięcej zachorowań i zgonów zarejestrowano w 1971 r. W 1972 i 1979 r. nie wystąpiła epidemia grypy. Umieralność i śmiertelność w poszczególnych latach, zależnie od wielkości i charakteru epidemii, wykazywały duże różnice. W tym okresie przeciętnie śmiertelność wynosiła 0,04%; najwyższa była w 1972 r. – 0,29%. Przyczyną jej były zgony, które wystąpiły głównie w styczniu tego roku bezpośrednio po dużej i przebiegającej z licznymi powikłaniami epidemii w listopadzie i grudniu 1971 r. Śmiertelność w 1971 r. była również jedna z wyższych.

Tabela II. Grypa w Polsce w latach 1969–1979

Rok	Zachorowania	Zgony	Zapadalność na 100 000	Umieralność na 100 000	Śmiertelność w %
1960–1964*	580 224	746	1 925,5	2,47	0,129
1965–1969*	871 302	827	2 761,6	2,62	0,095
1969	4 546 288	1 316	13 964,9	4,02	0,028
1970	3 920 502	1 299	11 950,8	3,97	0,033
1971	6 127 674	5 940	18 710,8	18,14	0,097
1972	182 119	524	551,6	1,58	0,288
1973	4 955 795	909	14 854,3	2,72	0,018
1974	2 099 836	441	6 232,6	1,30	0,020
1975	3 768 054	1 409	11 075,3	4,14	0,037
1976	2 292 146	538	6 670,6	1,57	0,023
1977	1 750 788	364	5 045,9	1,05	0,021
1978	3 058 798	644	8 736,9	1,84	0,021
1979	419 006	92	1 189,5	0,26	0,020

* Mediany

Tabela III. Grypa w Polsce w latach 1969–1979. Zgony i umieralność na 100 000 mieszkańców w mieście i na wsi

Rok	Zgony		Umieralność	
	miasto	wieś	miasto	wieś
1969	542	774	3,22	4,88
1970	434	865	2,53	5,55
1971	2 408	3 532	13,86	22,71
1972	180	344	1,02	2,21
1973	343	566	1,91	3,68
1974	209	232	1,13	1,51
1975	494	915	2,63	6,02
1976	271	267	1,41	1,77
1977	128	236	0,65	1,58
1978	268	376	1,33	2,54
1979	38	54	0,19	0,36

W omawianym okresie zapadalność była wyższa w środowiskach miejskich niż na terenach wiejskich (tab. III).

Brak jest informacji o zachorowaniach według wieku i płci. Oceniono jedynie, że podczas epidemii w 1971 r. zachorowania osób w wieku do 14 lat stanowiły 28%, a od 15 lat – 72% ogólnej liczby zachorowań.

Zależność zgonów z powodu grypy od wieku i płci przedstawiono w tabeli IV. Umierają z powodu grypy głównie osoby w starszym wieku i niemowlęta. Zgony osób w wieku powyżej 50 lat stanowią 85% ogółu zgonów. Współczynniki umieralności wzrastają gwałtownie po 50 roku życia, np. w 1971 r. w grupie wieku 50–59 lat umieralność wynosiła 15,3, w grupie 60–69 lat – 53,1, a powyżej 70 lat – 206,9 na 100 000.

Tabela IV. Grypa w Polsce w latach 1969–1979. Zależność zgonów od wieku i płci

Wiek (w latach)	1969	1970	1971	1972	1973	1974	1975	1976	1977	1978	1979
0	110	125	180	32	50	39	66	28	20	18	7
0-4	130	153	223	36	66	44	89	33	32	24	8
5-19	45	62	68	9	28	10	21	8	7	12	2
20-59	221	159	806	50	109	41	137	56	48	81	9
> 60	919	925	4843	429	706	346	1162	441	277	527	73
Razem	1316	1299	5940	524	909	441	1409	538	364	644	92
Mężczyźni	640	589	3070	214	430	189	652	217	155	298	42
Kobiety	676	710	2870	310	479	252	757	321	209	346	50

W latach 1969–1979 zanotowano łącznie 9 epidemii grypy oraz niewielki wzrost liczby zachorowań w 1979 r. Największa epidemia wystąpiła w listopadzie i grudniu 1971 r. Zarejestrowano podczas niej 5 892 000 zachorowań. Do najmniejszych zalicza się epidemię w 1977 r. – 1 713 tys. zachorowań. Łącznie we wszystkich tych epidemiach zanotowano 32 069 000 zachorowań tj. 96,8% ogółu zachorowań na grypę zarejestrowanych w Polsce w tych latach.

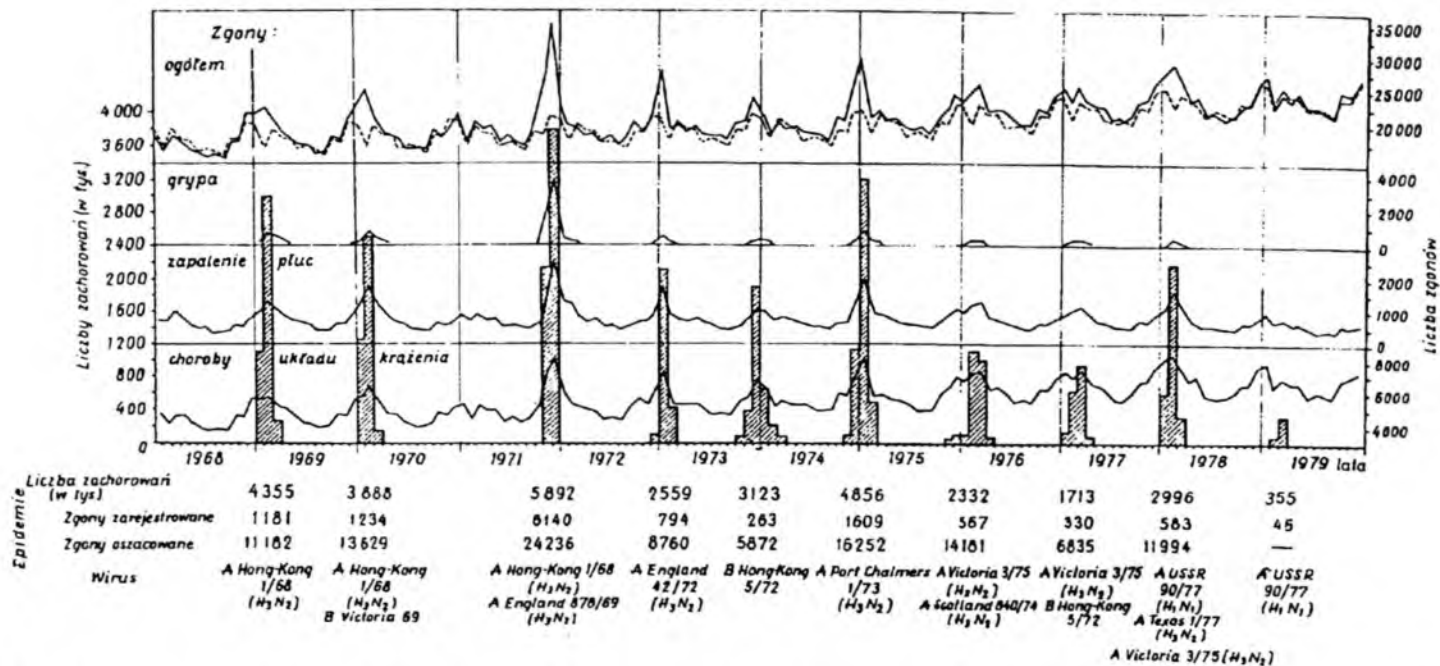
Osiem epidemii wywołanych było wirusem typu A H3N2, z tym, że podczas epidemii w 1978 r. izolowano również wirus A H1N1. Epidemia na przełomie 1973 i 1974 roku była wywołana wirusem grypy typu B.

W sezonie epidemicznym 1977/78 pojawił się ponownie i zupełnie nieoczekiwanie wirus o wzorze antygenowym H1N1. Ten podtyp wirusa krążył w latach 1947–1956. Wirus H1N1 izolowano również w sezonie 1978/79, jednak w większości krajów krążył on równoległe z wirusem H3N2. Według poprzednio przyjętego poglądu pojawienie się nowego podtypu eliminowało z populacji wirus krążący dotychczas. Okazało się jednak możliwe równoczesne krążenie dwu podtypów wirusa A. W 1980 r. uzyskano w świetle dane serologiczne świadczące o krążeniu wirusa A H2N2 z lat 1957–1967.

Łącznie w czasie tych 9 epidemii i w miesiąc po ich ustąpieniu zanotowano 12 747 zgonów z powodu grypy. Najwięcej zgonów wystąpiło podczas epidemii w 1971 r. – 6 140, najmniej w 1977 r. – 330.

Podczas epidemii grypy obserwuje się wzmożoną liczbę zgonów, które rejestrowane są jako zgony spowodowane współistniejącymi chorobami przewlekłymi, zwłaszcza chorobami układu krążenia i układu oddechowego oraz powikłaniami grypy, a przede wszystkim zapaleniem płuc. Aby ocenić to zjawisko oszacowano liczbę zgonów w Polsce, jakiej należałoby się spodziewać gdyby nie występowały epidemie grypy. Znaczne różnice między faktycznymi a oszacowanymi liczbami zgonów ogółem obserwowano w zasadzie tylko podczas epidemii grypy. Stanowiły one nadwyżkę liczby zgonów ponad spodziewanymi. Oszacowano, że podczas 9 epidemii grypy w latach 1969–1979 zmarło w związku z nimi łącznie 112 941 osób tj. ponad 8 razy więcej niż oficjalnie zarejestrowane zgony z powodu grypy (ryc. 1).

Na rysunku przedstawiono w formie słupków miesięczne liczby zachorowań na grypę. W najwyższej części ryciny przedstawiono linią ciągłą miesięcznie rejestrowane



Ryc. 1. Epidemie grypy w Polsce w latach 1969–1979. Zachorowania i zgony z powodu grypy, zapalenia płuc i chorób układu krążenia oraz szacunkowe liczby zgonów związanych z epidemiami grypy.

liczby zgonów w Polsce, a linią przerywaną – miesięczne liczby zgonów oszacowanych. Pod tą krzywą przedstawiono miesięczne liczby oficjalnie zarejestrowanych zgonów z powodu grypy, poniżej zaś miesięczne liczby zgonów z powodu zapaleń płuc, a na samym dole miesięczne liczby zgonów z powodu chorób układu krążenia. Z ryciny wynika, że podczas epidemii grypy umiera znacznie więcej osób niż to wynika z danych oficjalnych. Ta nadwyżka zgonów spowodowana jest głównie dużą liczbą zgonów z powodu zapaleń płuc i chorób układu krążenia, a mniej liczbą zgonów zarejestrowanych jako zgony z powodu grypy.

W latach 1980–1992 zarejestrowano ogółem 15 549 728 zachorowań na grypę tj. o połowę mniej niż w poprzednim okresie ery Hong-Kong. Epidemie cechowały się mniejszą liczbą zachorowań – ponad 1 000 000 w latach 1983, 1986, 1987, 1989 i 1991 oraz ponad 2 000 000 w roku 1984 i 1985 (tab. V). W roku 1980 wzrost liczby zachorowań zanotowano wiosną i jesienią. Mimo, że liczba zachorowań w tych okresach nie była duża, zanotowano najwyższą liczbę zgonów – 174 – przewyższającą liczby rejestrowanych zgonów w następnych latach epidemicznych. Ogółem w tych latach zarejestrowano 1086 zgonów z powodu grypy – średnio 84 rocznie – czyli 15-krotnie mniej niż w latach 1969–1979. Zwraca uwagę wysoka śmiertelność w 1980 r. – 0,053% – gdy zarejestrowano najniższą liczbę zachorowań – 80 161 – od trzydziestu lat.

Podobnie jak w poprzednich latach umieralność z powodu grypy była znacznie wyższa w wsi niż w mieście. Zachorowania na grypę osób do 14 lat stanowiły około połowę ogółu zachorowań na grypę. Natomiast zgony z powodu grypy osób powyżej 60 lat stanowiły ponad 80% zgonów z powodu grypy ogółem.

Tabela V. Grypa w Polsce w latach 1980–1992

Rok	Liczba zachorowań	Liczba zgonów	Zapadalność na 100 000	Umieralność na 100 000	Śmiertelność %
1980	1 410 357	174	3 964,1	0,49	0,012
1981	1 78 904	59	498,3	0,16	0,033
1982	590 184	95	1 629,1	0,26	0,016
1983	1 234 940	165	3 376,8	0,45	0,013
1984	2 452 069	49	6 642,7	0,13	0,002
1985	2 309 875	107	6 208,8	0,29	0,005
1986	1 578 975	149	4 215,6	0,40	0,009
1987	1 218 292	59	3 234,7	0,16	0,005
1988	628 690	35	1 660,5	0,09	0,006
1989	1 642 126	65	4 325,6	0,17	0,004
1990	80 161	43	210,3	0,11	0,053
1991	1 968 463	43	5 147,0	0,11	0,002
1992	256 692	43	669,1	0,11	0,016

W latach 1980–1992 wystąpiło w Polsce 7 epidemii grypy w czasie których zarejestrowano 12 154 645 zachorowań oraz 571 zgonów. W porównaniu z latami 1969–1979 liczba zgonów z powodu grypy średnio w ciągu jednej epidemii jest 17-krotnie niższa, co może świadczyć o mniejszej zjadliwości szczepów wirusów występujących ostatnio. W omawianym okresie 1980–1992 zachorowania na grypę były wywołane trzema krążącymi w świecie typami wirusa grypy: A H1N1, A H3N2 oraz B (tab. VI).

Tabela VI. Izolacje wirusów grypy w Polsce w latach 1981–1993

1981	– A(H1N1) spokrewniony z A/USSR/90/77
1982	– A(H3N2) spokrewniony z A/Bangkok/1/79 B spokrewniony z B/Hong-Kong/5/72
1983	– A(H3N2) spokrewniony z A/Bangkok/1/79 A(H1N1) spokrewniony z A/USSR/90/77
1984	– A(H1N1) spokrewniony z A/England/333/80 A(H1N1) spokrewniony z A/USSR/90/77
1985	– A(H3N2) spokrewniony z A/Phillippines/2/82 B spokrewniony z B/USSR/100/83 B spokrewniony z B/Singapore/222/79
1986	– A(H3N2) spokrewniony z A/Mississippi/1/85 A(H3N2) spokrewniony z A/Inverness/3491/85
1987	– A(H1N1) spokrewniony z A/Taiwan/1/86 A(H1N1) spokrewniony z A/Singapore/6/86
1988	– A(H3N2) spokrewniony z A/Sichuan/2/87 A(H3N2) spokrewniony z A/OMS/5389/88 B spokrewniony z B/Victoria/2/87 B spokrewniony z B/Beijing/1/87
1989	– A(H3N2) spokrewniony z A/Sichuan/2/87 A(H3N2) spokrewniony z A/OMS/5389/88 A(H1N1) spokrewniony z A/Taiwan/1/86 A(H1N1) spokrewniony z A/Singapore/6/86
1990	– A(H3N2) spokrewniony z A/Sichuan/2/87 A(H3N2) spokrewniony z A/OMS/5389/88
1991	– A(H3N2) spokrewniony z A/Sichuan/2/87 i A/Engl./427/88 A(H3N2) spokrewniony z A/Guizhou/54/89 A(H1N1) spokrewniony z A/Taiwan/1/86 i A/Victoria/36/88 B spokrewniony z B/Yamagata/18/88 i B/Panama/45/90
1992	– A(H3N2) spokrewniony z A/Engl./261/91 A(H3N2) spokrewniony z A/Engl./427/88 i A/Beijing/352/89 B spokrewniony z B/Panama/45/90
1993	– B spokrewniony z B/Panama/45/90

W 1993 r. epidemia grypy i zachorowań grypopodobnych w Polsce rozpoczęła się w drugiej połowie lutego i trwała do końca marca. Ogółem w tym czasie zarejestrowano 2 503 563 zachorowania. Przebieg zachorowań był łagodny a w pojedynczych przypadkach średnio-ciężki. W czasie tej epidemii izolowano wirus grypy typu B. Analiza antygenowa izolowanych szczepów wykazała ich pokrewieństwo ze szczepem B/Panama/45/90 (tab. VI).

Szczepienia przeciw grypie nie mają wpływu na sytuację epidemiologiczną, ponieważ ich celem jest przede wszystkim ochrona jednostek lub tzw. grup ryzyka przed zachorowaniem lub spowodowanie łagodnego przebiegu choroby; poza tym są one dobrowolne. Stwierdzono celowość szczepienia osób z grup ryzyka. Należą do nich, ze względu na kryteria kliniczne, osoby w podeszłym wieku, osoby z przewlekłymi chorobami szczególnie układu oddechowego i krążenia, a także dzieci; ze względu na kryteria epidemiologiczne – osoby pracujące w styczności z licznymi ludźmi, jak: pracownicy służby zdrowia, szkolnictwa, handlu, transportu i komunikacji.

L. Brydak, H. Rudnicka

INFLUENZA IN POLAND

SUMMARY

The epidemiological situation of influenza in Poland in 1947–1993 was presented and discussed.

Piśmiennictwo u Autora

Adres: Zakład Wirusologii Państwowego Zakładu Higieny,
00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24

Ireneusz Szczuka, Jerzy Leowski, Maria Miller, Zenon Piasecki

BADANIE PORÓWNAWCZE SZCZEPIONEK BCG PRODUKCJI POLSKIEJ, DUŃSKIEJ I JAPOŃSKIEJ*/**

Zakład Epidemiologii i Organizacji Walki z Gruźlicą
Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: – doc. dr hab. med. *M. Miller*

W pracy dokonano oceny właściwości alergizujących i bezpieczeństwa stosowania szczepionek BCG: polskiej, duńskiej i japońskiej.

Właściwości alergizujące szczepionki polskiej nie różniły się istotnie od takich właściwości szczepionek japońskiej i duńskiej. Natomiast właściwości alergizujące szczepionki japońskiej były istotnie wyższe od szczepionki duńskiej.

Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc wspólnie z Państwowym Zakładem Higieny prowadzi od wielu lat badania stosowanej w Polsce szczepionki BCG. Badania te mają na celu poprawę jakości tej szczepionki. Takie zadanie przyświecało również obecnemu badaniu. Jego celem była ocena właściwości alergizujących trzech porównywanych szczepionek BCG produkcji: polskiej, duńskiej i japońskiej. Ponadto oceniano bezpieczeństwo stosowanych szczepionek na podstawie występowania powikłań poszczepiennych.

MATERIAŁ I METODYKA

A. Materiał

Badanie przeprowadzono w dwóch ośrodkach w Ostrołęce i Rzeszowie w grupie dzieci w 12 roku życia – a więc w roczniku podlegającym badaniom tuberkulinowym i szczepieniom BCG wg obowiązującego Kalendarza Szczepień.

W badaniach tuberkulinowych prowadzonych w celu kwalifikacji do szczepień BCG – badanie I – oraz w celu oceny właściwości alergizujących badanych szczepionek – badanie II – stosowano tuberkulinę RT-23 z Tweenem-80 produkcji Statens Seruminstytut w Kopenhadze – Seria GB/F-1314.

* Badanie wykonano w ramach umowy Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc z Japan BCG Laboratory.

** Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Głównego Inspektora Sanitarnego i Komisji Etycznej.

Szczepionki przeznaczone do badania zostały zakodowane tak aby osoby wykonujące szczepienia BCG i oceniające alergię poszczepienną nie znalazły rodzaju szczepionek.

Do szczepień używano 3 szczepionek:

Szczepionka A – szczepionka polska z podszczepu brazylijskiego Moreau produkcji Lubelskiej Wytwórni Surowic i Szczepionek Nr serii 21092. Liczba żywych cząstek BCG 17680000 w 1 mg.

Szczepionka B – szczepionka duńska z podszczepu 1331 Kopenhaga produkcji Statens Seruminstytut w Kopenhadze, seria 9215. Liczba żywych cząstek – 12060000 w 1 mg.

Szczepionka C – szczepionka japońska z podszczepu 172 Tokyo produkcji Japan BCG Laboratory Tokyo. Seria L8L. Liczba żywych cząstek – 43540000 w 1 mg.

Stosowane szczepionki zostały przebadane w Zakładzie Badania Surowic i Szczepionek Państwowego Zakładu Higieny, który dopuścił je do stosowania w tym badaniu stwierdzając: „Porównywane serie szczepionek BCG spełniają wymogi zarówno kontroli państwowej jak i Światowej Organizacji Zdrowia dotyczące liofilizowanej szczepionki BCG”.

Testy tuberkulinowe i szczepienia BCG u wszystkich uczestników badania były wykonane przy pomocy odpowiednich igieł i strzykawek jednorazowego użytku tego samego producenta.

METODYKA

Badanie było prowadzone w szkołach, w gabinetach higieny szkolnej. Badanie realizowały pielęgniarki o dużym doświadczeniu w zakresie wykonawstwa i interpretacji testów tuberkulinowych i szczepień BCG. Podczas wykonywania testów tuberkulinowych i szczepień BCG obecny był lekarz.

Pomiar blizny poszczepiennej, test tuberkulinowy i szczepienie BCG były wykonywane zgodnie z Wytycznymi w tym zakresie Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc i rejestrowane w specjalnej karcie badanego.

Badanie składało się z następujących elementów:

1. Pomiar blizny poszczepiennej – robiono dwukrotnie: na początku badania, w dniu wykonywania I testu tuberkulinowego – dla oceny przeszłości „szczepiennej” badanych (obecność lub nieobecność blizny po wcześniejszych szczepieniach BCG) i drugi pomiar: po upływie 6 m-cy od szczepienia badanymi szczepionkami.

2. Badania tuberkulinowe – testy tuberkulinowe metodą śródskórną były wykonywane dwukrotnie.

Pierwsze badanie tuberkulinowe (I) służyło wyborowi dzieci do szczepień. Drugie badanie wykonano w 10 tygodni od daty szczepienia miało na celu ocenę alergii tuberkulinowej indukowanej przez badane szczepionki.

Stosowano 2 jednostki tuberkuliny RT-23 + Tween 80 produkcji Statens Seruminstytut w Kopenhadze.

Odczyn tuberkulinowy był mierzony po 3 dobach. Mierzono średnicę nacieku poprzeczną do długiej osi przedramienia.

Dzieci z odczynem tuberkulinowym o średnicy 6 mm i więcej uznawano za tuberkulinododatnie (OT+) i wykluczano je z dalszych etapów badania. Dzieci

z odczynem tuberkulinowym o średnicy mniejszej niż 6 mm były zgodnie z obowiązującymi w Polsce kryteriami uznawane za tuberkulinoujemne i były kwalifikowane do szczepień BCG.

Dzieci tuberkulinoujemne, u których nie było przeciwwskazań do wykonania szczepienia BCG były przydzielane w dniu pomiaru odczynu tuberkulinowego, w sposób losowy do szczepienia jedną z trzech szczepionek. W dalszej fazie, w której uczestniczyła większość dzieci stosowano tylko 2 szczepionki B i C naprzemiennie.

4. Ocena powikłań poszczepiennych.

Wystąpienie powikłań poszczepiennych – zgodnie z klasyfikacją Międzynarodowej Unii Przeciwgruźliczej – miało być rozpoznawane, rejestrowane i leczone przez wyznaczonych lekarzy specjalistów chorób płuc dzieci. Ocenę statystyczną wyników badania przeprowadzono stosując rutynowe testy statystyczne.

WYNIKI

Badaniami objęto 1129 dzieci i w tej grupie wykonano I test tuberkulinowy. Odczytu odczynu tuberkulinowego dokonano u 1111 dzieci – 494 w Ostrołęce i 617 w Rzeszowie. Strukturę badanych wg płci i miejsca zamieszkania przedstawiono w tabeli I.

Tabela I. Struktura badanych dzieci wg płci i miejsca zamieszkania.

Ośrodek	Chłopcy		Dziewczęta		Razem	
	L.	%	L.	%	L.	%
Ostrołęka	238	48,2	256	51,2	494	100,0
Rzeszów	313	50,7	304	49,3	617	100,0
Razem	551	49,6	560	50,4	1111	100,0

Wśród dzieci, u których zmierzono odczyn tuberkulinowy I było więcej dziewcząt – 50,4% niż chłopców – 49,6%. Dziewcząt było więcej również w Ostrołęce – 51,2%, natomiast w Rzeszowie przeważali chłopcy – 50,7%. Różnice te nie były statystycznie istotne.

1. Występowanie blizny poszczepiennej

Blizna przed podaniem szczepionek. W grupie 1111 dzieci, u których zmierzono odczyn tuberkulinowy 525 dzieci miało 1 bliznę a 517 miało 2 lub więcej blizn po poprzednich szczepieniach. Przy założeniu, że dowodem dobrze technicznie wykonanego szczepienia jest blizna poszczepienna o średnicy nie mniejszej niż 3 mm – 111 dzieci (69 bez blizny i 42 z blizną 3 mm) – tj. 10,0% nie było szczepionych lub szczepienie było źle technicznie wykonane.

Występowanie i rozmiar blizn po poprzednich szczepieniach przedstawiono w tabeli II.

Tabela II. Rozkład wielkości blizny poszczepiennej po uprzednich szczepieniach BCG.

	Razem		z jedną blizną		2 blizny i więcej		brak blizny		średnica blizny*					
									1-2		3-5		≥6	
	L.	%	L.	%	L.	%	L.	%	L.	%	L.	%	L.	%
Ogółem	1111	100,0	525	47,3	517	46,5	69	6,2	42	3,8	515	46,4	485	43,6
Chłopcy	551	100,0	265	48,1	245	44,5	41	7,4	21	3,8	270	49,0	219	39,8
Dziewczynki	560	100,0	260	46,4	272	48,6	28	5,0	21	3,8	245	43,8	266	47,4
Ostrołęka	494	100,0	198	40,1	270	54,7	26	5,2	28	5,7	236	47,8	204	41,3
Chłopcy	238	100,0	89	37,4	137	57,6	12	5,0	10	4,2	118	49,6	98	41,2
Dziewczynki	256	100,0	109	42,6	133	52,0	14	5,4	18	7,0	118	46,1	106	41,5
Rzeszów	617	100,0	327	53,0	247	40,0	43	7,0	14	2,3	279	45,2	281	45,5
Chłopcy	318	100,0	176	56,2	108	34,5	29	9,3	11	3,5	152	48,6	121	38,6
Dziewczynki	304	100,0	151	49,7	139	45,7	14	4,6	3	0,9	127	41,8	160	52,7

* odsetki z całej grupy 1111

2. Badanie tuberkulinowe I

Wielkości średnic odczynów tuberkulinowych zestawiono w tabeli III.

Ujemny odczyn tuberkulinowy, stwierdzono u 539 dzieci tj. 48,5% ogółu badanych. Odsetek tuberkulinoujemnych był wyższy u chłopców – 50,3% niż u dziewcząt – 46,8%.

Więcej tuberkulinoujemnych dzieci było w Ostrołęce – 53,0% niż w Rzeszowie – 49,9%. Tylko 7,5% ogółu badanych dzieci reagowało wzmożonym odczynem tj. o średnicy większej niż 15 mm. Takich dzieci było więcej w Ostrołęce – 10,3% niż w Rzeszowie – 5,1%. Przy takim rozkładzie odczynów tuberkulinowych średnia była mała i w całej grupie wynosiła 6,2 mm; była większa u dziewcząt – 6,4 mm niż u chłopców – 6,0 mm. Nie była to różnica statystycznie istotna.

Przeprowadzona ocena wzajemnych relacji między stanem alergii tuberkulinowej stwierdzonej na początku badania (badanie tuberkulinowe I) a obecnością i wielkością blizny poszczepiennej po poprzednim szczepieniu wykazała, że większym bliznom towarzyszą większe odczyny tuberkulinowe. Nie stwierdzono natomiast różnic między dziećmi bez blizny poszczepiennej i dziećmi z blizną małą tj. < 3 mm.

3. Szczepienia BCG

Spośród 539 dzieci (277 chłopców i 262 dziewcząt), u których odczyn tuberkulinowy był ujemny, zaszczepiono 508 w tym: 48 dzieci szczepionką polską (A), 232 dzieci szczepionką duńską (B) i 228 dzieci szczepionką japońską (C).

4. Badanie tuberkulinowe II

Badanie tuberkulinowe wykonano u 508 osób szczepionych, odczytano u 486 dzieci. W grupie 22 dzieci, które nie zgłosiły się do odczytu odczynu tuberkulinowego było 4 dzieci szczepionych szczepionką polską, 8 szczepionką duńską i 10 szczepionką japońską. Dane dotyczące płci i podanych szczepionek u dzieci, u których odczytano odczyn tuberkulinowy przedstawiono w tabeli IV. W grupie tej było zaszczepionych 44 dzieci szczepionką polską, 224 dzieci szczepionką duńską i 218 szczepionką japońską.

Wielkość odczynu tuberkulinowego po poszczególnych szczepionkach z uwzględnieniem płci dzieci szczepionych przedstawiono w tabeli IV i na rycinie 1.

Wszystkie stosowane szczepionki indukowały wysoki poziom alergii poszczepiennej. W grupie tej było tylko 10 dzieci tj. 2,1% z odczynem ujemnym (1 po szczepionce polskiej, 6 po duńskiej i 3 po japońskiej). Odczyny słabe 6–9 mm stwierdzono u 33 dzieci tj. 6,8% ogółu badanych. Odsetek ten był różny w zależności od podanej szczepionki i wynosił – 2,3 po szczepionce polskiej, 9,4 po szczepionce duńskiej i 5,0 po szczepionce japońskiej.

W znacznym odsetku stwierdzono wzmożone odczyny tuberkulinowe tj. o średnicy większej niż 15 mm. Najwięcej takich odczynów stwierdzono po szczepionce japońskiej – 45,4%, mniej po szczepionkach: duńskiej – 33,5% i polskiej – 31,8%.

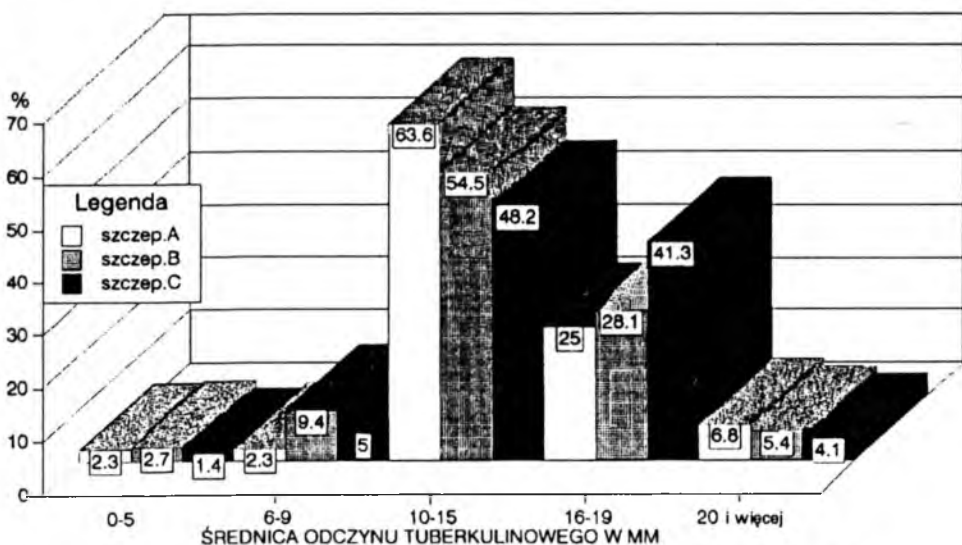
Średnie wartości wielkości odczynów tuberkulinowych były duże i wynosiły: 14,2 mm po szczepionce polskiej, 14,9 mm po szczepionce japońskiej i 13,7 mm po szczepionce duńskiej.

Tabela III. Rozkład odczynów tuberkulinowych (w mm) u dzieci przed zaszczepieniem badanymi szczepionkami w Ośrodkach wg płci.

		0-5		6-9		10-14		15-19		≥20		Razem		Średni odczyn tuberkulin. w mm	Odchylenia standardowe
		L.	%	L.	%	L.	%	L.	%	L.	%	L.	%		
Razem	Chłopcy	277	50,3	109	19,8	126	22,9	35	6,4	4	0,7	551	100,0	6,0	(5,5)
	Dziewczynki	262	46,8	119	21,3	135	24,1	40	7,1	4	0,7	560	100,0	6,4	(5,7)
	Razem	339	48,5	228	20,5	261	23,5	75	6,8	8	0,7	1111	100,0	6,2	(5,6)
Ostrołęka	Chłopcy	131	55,0	34	14,3	48	20,2	23	9,7	2	0,8	238	100,0	6,0	(5,9)
	Dziewczynki	131	51,2	41	16,0	58	22,7	24	9,4	2	0,8	256	100,0	6,3	(6,0)
	Razem	262	53,0	75	15,2	106	21,5	47	9,5	4	0,8	494	100,0	6,2	(6,0)
Rzeszów	Chłopcy	146	46,6	75	24,0	78	24,9	12	3,8	2	0,6	313	100,0	5,9	(5,1)
	Dziewczynki	131	43,1	78	25,7	77	25,3	16	5,3	2	0,7	304	100,0	6,4	(5,4)
	Razem	277	44,9	153	24,8	155	25,1	28	4,5	4	0,6	617	100,0	6,2	(5,3)

Tabela IV. Wielkość odczynu tuberkulinowego (w mm) w zależności od podanej szczepionki BCG i płci badanych dzieci.

		0-5		6-9		10-14		15-19		≥20		Razem		Średnia odczynu	Odchylenia standardowe
		L.	%	L.	%	L.	%	L.	%	L.	%	L.	%		
Szczepionka polska (A)	Chłopcy	0	0,1	1	4,0	14	56,0	7	28,0	3	12,0	25	100,0	15,0	3,2
	Dziewczęta	1	5,3	0	0,0	14	73,7	14	21,1	0	0,0	19	100,0	13,3	3,2
	Razem	1	2,3	1	2,3	28	63,6	21	25,0	3	6,8	44	100,0	14,2	3,3
Szczepionka duńska (B)	Chłopcy	2	1,7	14	12,1	66	56,9	29	25,0	5	4,3	116	100,0	13,4	3,7
	Dziewczęta	4	3,7	7	6,5	56	51,9	34	31,5	7	6,5	108	100,0	14,0	4,2
	Razem	6	2,7	21	9,4	122	54,5	63	28,1	12	5,4	224	100,0	13,7	3,9
Szczepionka japońska (C)	Chłopcy	2	1,9	6	5,6	50	46,7	42	39,3	7	6,5	107	100,0	14,9	3,7
	Dziewczęta	1	0,9	5	4,5	55	49,5	48	43,2	2	1,8	111	100,0	14,8	3,0
	Razem	3	1,4	11	5,0	105	48,2	90	41,3	9	4,1	218	100,0	14,9	3,4
Razem	Chłopcy	4	1,6	21	8,5	130	52,4	78	31,5	15	6,0	248	100,0	14,2	3,7
	Dziewczęta	6	2,5	12	5,0	125	52,5	86	36,1	9	3,8	238	100,0	14,3	3,6
	Razem	10	2,1	33	6,8	255	52,5	164	33,7	24	4,9	486	100,0	14,2	3,6



Ryc. 1. – Rozkład alergii tuberkulinowej po zastosowanych szczepionkach BCG

Poziom indukowanej alergii tuberkulinowej po szczepionce japońskiej był wyższy niż po szczepionce duńskiej (różnica statystycznie znamienne). Różnica ta wystąpiła tylko w grupie chłopców.

Poziom alergii tuberkulinowej indukowanej przez szczepionkę polską nie różnił się w sposób statystycznie istotny od poziomu alergii indukowanej przez szczepionki: duńską i japońską.

Przeprowadzona ocena relacji między obecnością i wielkością blizn(y) po poprzednich szczepieniach a wielkością odczytu tuberkulinowego (II) po podanych szczepionkach nie wykazała istnienia takiego związku.

OMÓWIENIE

Skuteczność szczepień BCG determinuje sytuacja epidemiologiczna, jakość stosowanej szczepionki a także sprawność organizacji szczepień, która ma zapewnić: zaaszczepienie w wysokim odsetku podlegającej szczepieniu populacji przez wyszkoloną odpowiednio kadrę medyczną oraz zagwarantowane dobre technicznie wykonawstwo szczepień i odpowiedni sprzęt.

Najlepszą metodą badania jakości szczepionki czy też porównywanych szczepionek BCG pod względem powodowanej przez nie ochrony są kontrolowane badania prospektywne. Są to jednak badania bardzo kosztowne. Poza tym obecnie brak laboratoryjnego testu pozwalającego oceniać poziom odporności wywołanej przez stosowane szczepionki BCG. Dlatego ich wartość oceniana jest pośrednio na podstawie pomiaru indukowanej alergii poszczepiennej. Ta ostatnia metoda została zastosowana w przeprowadzonym badaniu.

Porównywano trzy szczepionki BCG: produkcji polskiej, japońskiej oraz duńskiej.

Szczepionka duńska ma opinię „silnej” tj. wyprodukowanej z podszczerpu BCG mniej zatenuowanego o większej resztkowej zjadliwości, jest zalecana przez Światową Organizację Zdrowia (Ś.O.Z.) i stosowana w badaniach porównawczych jako szczepionka referencyjna. Szczepionka ta ma silne właściwości alergizujące, jednocześnie daje relatywnie wysoki odsetek powikłań poszczepiennych.

Szczepionka japońska ma opinię szczepionki o średniej mocy jest produkowana z podszczerpu BCG, silnie zatenuowanego o mniejszej szczątkowej zjadliwości niż podszczerpu duński 1331. Daje bardzo niski odsetek powikłań poszczepiennych. Szczepionka ta jest zalecana przez Ś.O.Z. i UNICEF w masowych akcjach szczepień BCG w Azji i Oceanii gdzie stosowana jest głównie metodą tatuażu – wielopunktowych nakłuć. Metoda ta jest łatwa i może być stosowana przez przeszkolony personel paramedyczny.

Szczepionka BCG polska produkowana jest z podszczerpu BCG silnie zatenuowanego, nie powodującego wcale lub tylko w minimalnym odsetku powikłań poszczepiennych.

Prezentowane badanie stanowi kolejne ogniwo w łańcuchu porównawczej oceny polskiej szczepionki BCG oraz innych szczepionek jakie prowadzi Instytut Gruźlicy od ponad 30 lat (1, 2, 4, 6). Wyniki dotychczas prowadzonych badań stanowiły podstawę prac zmierzających do poprawy jakości polskiej szczepionki. Badanie obecnie stosowanej polskiej szczepionki BCG pozwala na porównanie jej z poprzednią szczepionką ocenianą w 1981 r. Obie są produkowane z tego samego podszczerpu. Jednak w okresie tym dokonała się poprawa technologii produkcji naszej szczepionki.

Badanie przeprowadzono w porównywalnych grupach dzieci miejskich, nie stykających się według wywiadu – z osobami chorymi na gruźlicę. Natomiast ośrodki, w których prowadzono badania (województwa) różniły się niektórymi współczynnikami epidemiologicznymi i tak ogólna zapadalność na gruźlicę była w województwie ostrołęckim wyższa w 1992 – 49,3 niż w województwie rzeszowskim w 1992 – 43,6. Natomiast w obu województwach była niska zapadalność na gruźlicę dzieci wynosząca w ostatnim roku 1,8 w Ostrołęce i 2,0 na 100 000 w Rzeszowie.

W badanej grupie dzieci, które zgodnie z obowiązującym Kalendarzem Szczepień powinny być dwukrotnie zaszczepione (przy urodzeniu a następnie w 6 roku życia), stwierdzono wysoki odsetek dzieci bez blizny poszczepiennej lub z blizną śladową – (10,0%). Co dziesiąte dziecko w badanej grupie nie było ani raz dobrze technicznie zaszczepione.

Badanie tuberkulinowe I wykonane w celu kwalifikacji do szczepień wykazało, że odsetek dzieci tuberkulinoujemnych był w obu ośrodkach wyższy niż średnia dla kraju i wynosił odpowiednio: 40% dla Polski, 47,0% w Ostrołęce i 45,1% w Rzeszowie. Na ile jest to związane z gorszą sytuacją epidemiologiczną gruźlicy w tych województwach (współczynnik zapadalności dla Polski – 42,3) a na ile z wykonawstwem szczepień trudno jednoznacznie stwierdzić.

Przy gorszej sytuacji epidemiologicznej w woj. ostrołęckim również odsetek dzieci ze wzmocnionym odczynem tuberkulinowym – 10,3 był dwukrotnie wyższy niż w Rzeszowie.

W przeprowadzonym badaniu stwierdzono, że większym bliznom poszczepiennym odpowiadają większe odczyny tuberkulinowe. Jest to zgodne z obserwacjami innych autorów (5, 7).

Stwierdzony u badanych dzieci relatywnie wysoki odsetek odczynów tuberkulino-
wych ujemnych lub wątpliwych po upływie 6 lat od poprzedniego szczepienia może
świadczyc, że poza naturalnym zjawiskiem stopniowego wygaszania alergii poszcze-
piennej, okres trwania działania ochronnego szczepionki polskiej trwa 6 lat (2).
Wyniki te mogą przemawiać również za tym, że dzieci te nie uległy naturalnemu
nadkażeniu prątkiem gruźlicy w wyniku styczności.

Wyniki badań porównawczych wykazały, że wszystkie szczepionki indukowały
silną alergię poszczepienną. Jednak należy zaznaczyć, że alergię poszczepienną bada-
no po 10 tygodniach od chwili szczepienia a jest to okres, w którym występuje jej
maksymalne nasilenie. Dlatego koniecznym wydaje się zbadanie poziomów alergii po
upływie dłuższego czasu tj. po upływie 1 roku. Właściwości alergizujące szczepionki
japońskiej były statystycznie istotnie wyższe od tej właściwości szczepionki duńskiej
a właściwości alergizujące szczepionki polskiej, nie różniły się w sposób statystycznie
istotny od dwóch pozostałych szczepionek.

Porównanie poziomu alergii poszczepiennej indukowanej przez szczepionkę
polską w tym badaniu z poziomem alergii stwierdzanym w badaniu przed 10 laty
po szczepionce polskiej produkowanej z tego samego podszczepu i przy stosowaniu
tego samego nośnika, wykazało że w porównywalnych grupach jest on statystycznie
wyższy (7, 8). Świadczy to o poprawie właściwości alergizujących naszej szczepionki.

W omawianym badaniu nie wystąpiły powikłania odpowiadające kryteriom Mię-
dzynarodowej Unii Przeciwgruźliczej i Chorób Płuc. Szczepienia były prowadzone
wśród dzieci w 12 roku życia a powikłania najczęściej występują po szczepieniu
w wieku noworodkowym. W tym badaniu wiek szczepionych i relatywnie mała
liczebność próby mogła mieć wpływ na brak powikłań. Wyniki badania są zgodne
z doniesieniami innych autorów, że na częstość powikłań ma wpływ przede wszystkim
stopień atenuacji a w mniejszym stopniu liczba żywych cząstek BCG (3).

WNIOSKI

1. Szczepionka BCG polska wykazała dobre właściwości alergizujące. Nie różniła się
ona istotnie od takich właściwości indukowanych przez szczepionki duńską i japońską.
2. Szczepionka japońska powodowała wyższy poziom alergii tuberkulinowej
poszczepiennej w porównaniu ze szczepionką duńską.
3. Żadna z porównywanych szczepionek nie spowodowała powikłań poszcze-
piennych.

I. Szczuka, J. Leowski, M. Miller, Z. Piasecki

COMPARATIVE STUDY OF BCG VACCINES: POLISH, DANISH AND JAPANESE

SUMMARY

In a group of 1111 school children aged 12 years from two selected town in Poland (Rzeszów
and Ostrołęka) a comparative study of three BCG vaccines was performed, the Polish, the Danish,
and the Japanese.

Tests for viability of the vaccines gave the following results: for the Polish vaccine 17680000 culturable particles in 1 mg; the Danish – 12060000, and the Japanese – 43540000 respectively. Children eligible for vaccination were selected on the basis of prevaccination tuberculin testing with 2 TU tuberculin RT-23 with Tween 80.

All the three vaccines gave high level of postvaccination tuberculin reactions measured after 10 weeks. In more than 30% of children these reactions were higher than 15 mm. The mean postvaccination reactions after the Polish vaccine was 14,2 mm (s.d.3.7), after the Danish – 13,7 mm (s.d.3.9), and after the Japanese 14,9 mm (s.d.3.0).

The difference between the Danish and the Japanese vaccines was statistically significant, but between the Polish and the other two vaccines was not.

It was also formed that children with larger postvaccination tuberculin indurations had larger diameter of previous BCG scars.

PIŚMIENNICTWO

1. *Kobierska M.H., Iwanowa I.*: Kliniczna wartość szczepionki BCG wyprodukowanej z różnych podszczepów. Badania nad szczepionką BCG Red. B. Chwałibóg PZWL, Warszawa 1960. – 2. *Kubit., Czajka S., Olakowski T., Piasecki Z.*: Ped. Pol. 1983, 10, 775. – 3. *Milstein J.B., Gibson J.J.*: WHO Bulletin, Vol. 68, 1990. – 4. *Olakowski T.*: Wybrane zagadnienia epidemiologiczne szczepień BCG w Polsce. Rozprawa habilitacyjna, Instytut Gruźlicy, Warszawa 1968. – 5. *Olakowski T.*: Gruźlica 1968, 7; 609. – 6. *Szczuka I., Olakowski T.*: Pneum. Pol. 1983, 8–9, 441. – 7. *Szczuka I., Rogowski J.*: Ped. Pol. 1983, 10, 783. – *Szczuka I.*: Materiały niepublikowane u autora.

Adres: Zakład Epidemiologii i Organizacji Walki z Gruźlicą Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc,
01-138 Warszawa, ul. Płocka 26

Wiesława Janaszek

**BADANIA PORÓWNAWCZE SZCZEPIONEK BCG
PRODUKCJI POLSKIEJ, DUŃSKIEJ I JAPOŃSKIEJ
– CZĘŚĆ LABORATORYJNA**

Zakład Badania Surowic i Szczepionek Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. D. Rymkiewicz

Porównano szczepionki BCG produkcji polskiej, duńskiej i japońskiej oceniając właściwości morfologiczne prątków BCG oraz ich kolonii, przeżywalność prątków podczas liofilizacji oraz żywotność i termostabilność szczepionek. Przeanalizowano rozwój miejscowych odczynów skórnych oraz właściwości uczulających ww. szczepionek w badaniach na świnkach morskich. Oceniono bezpieczeństwo szczepionek.

Ogólnie wiadomo, że jakość szczepionki BCG zależy nie tylko od mocy użytego do produkcji podszczepu BCG ale także od sposobu jej przygotowania, a zatem od takich czynników jak: sposób hodowania prątków, wiek hodowli, rodzaj użytego nośnika, czas homogenizacji, temperatura mrożenia i liofilizacji itp. W latach 80-tych Lubelska Wytwórnia Surowic i Szczepionek we współpracy z Państwowym Zakładem Higieny wprowadziła liczne zmiany w produkcji szczepionki BCG (4,6). W wyniku tych zmian otrzymano ze średniej mocy podszczepu brazylijskiego BCG Moreau szczepionkę o znacznie lepszych parametrach niż poprzednio.

W badaniach porównano polską szczepionkę BCG ze szczepionką japońską przygotowaną z podszczepu BCG o średniej mocy (Tokyo 172), oraz ze szczepionką duńską przygotowaną z silnego podszczepu BCG (Copenhagen 1331).

MATERIAŁ I METODY

Szczepionki BCG. Do badań użyto szczepionki BCG oznaczone symbolami:

P – szczepionka polska produkcji Lubelskiej Wytwórni Surowic i Szczepionek s. 21092

D – szczepionka duńska produkcji Statens Serum Institut w Kopenhadze s. 9215

J – szczepionka japońska produkcji Japan BCG Laboratory Tokyo s. L8L.

Tuberkulina. Do oceny właściwości alergizujących szczepionek stosowano tuberkulinę RT23 z Tweenem 80 (roztwór macierzysty zawierający 50 000 TU/ml) produkcji Statens Serum Institut w Kopenhadze.

Białko MPB-70. Oczyszczone białko MPB 70 otrzymano od dr *S. Nagai* z Tokyo. Posłużyło ono jako antygen do badania skórnej nadwrażliwości u świnek morskich.

Badanie morfologii prątków i kolonii porównywanych szczepionek BCG. Długość prątków w poszczególnych szczepionkach BCG mierzono w 5-dniowych mikrohodowlach na szkiełkach podstawowych zanurzanych w podłożu *Youmansa*. Szkiełka z mikrohodowlami wybarwiane były metodą *Ziehl Neelsena*. Długość prątków mierzono w mikroskopie świetlnym zaopatrzonym w okular z podziałką mikrometryczną. W każdej szczepionce mierzono długość 100 prątków. Odsetek kolonii rozprzestrzeniających się oceniano po 4 tygodniach inkubacji w 37°C hodowli prątków poszczególnych szczepionek na stałym podłożu jajowym – Ogawa.

Ocena żywotności i termostabilności szczepionek BCG. Liczbę żywych cząstek BCG oznaczono dwiema metodami: tradycyjną metodą posiewów odpowiednich rozcieńczeń liofilizowanych szczepionek na stałe podłoże *Ogawy* oraz metodą bioluminescencyjną oceniającą pośrednio żywotność szczepionki przez pomiar stężenia adenozyno-trójfosforanu (ATP) w ekstraktach zawiesin prątków przygotowanych z badanych szczepionek BCG. Do ekstrakcji komórek bakteryjnych stosowano metodę butanolową (7). W badaniu wstępnym ustalono ilość ATP wyrażoną w femtogramach (1f=10 g) przypadającą średnio na 1 cząsteczkę BCG danej szczepionki. Termostabilność szczepionki oceniano jako odsetek żywych cząstek BCG po przechowywaniu w 37°C przez 28 dni w porównaniu ze szczepionką przechowywaną w chłodni (4°–6°C).

Badanie rozwoju poszczepiennych miejscowych odczynów skórnych. Świnki morskie albinosy wagi 280–320 g były szczepione śródskórnie w grupach po 10 zwierząt dawką 0,1 mg/0,1 ml badanej szczepionki BCG. Odczyny obserwowano przez 6 tygodni mierząc co 3 dni średnicę odczynu skórniego. Wyniki przedstawiono w postaci średnich arytmetycznych z 10 odczytów.

Badanie właściwości uczulających szczepionek BCG. W 6 tygodni po szczepieniu zwierzęta golono na grzbietach i wykonywano testy śródskórne podając 0,4 µg/0,1 ml (20 TU) tuberkuliny RT23+Tween 80 oraz 0,4 µg/0,1 ml białka MPB-70. Odczyt wykonywano po 24 godz. mierząc średnicę odczynu. Testy powtarzano po 8, 12, 16, 20 i 24 tygodniach.

Ocena bezpieczeństwa szczepionek BCG. Świnki morskie wagi 280–320 g szczepiono w grupach po 10 zwierząt podskórnie dawką 5 mg prątków BCG/1 ml w tylne odnoże w okolicę pachwinowych węzłów chłonnych. Zwierzęta ważono co 2 tygodnie. Po 6 tygodniach usypiano je i wykonywano sekcje oceniając makroskopowy wygląd narządów wewnętrznych: płuc, śledziony, wątroby i nerek.

WYNIKI I ICH OMÓWIENIE

Morfologia prątków BCG i ich kolonii w porównywanych szczepionkach BCG

W literaturze jest niewiele prac zajmujących się morfologią prątków kwasoopornych. Wynika to z przekonania, że morfologia ta jest bardzo zmienna, zależna od warunków hodowli i jako cecha fenotypowa nie jest związana z ich immunogennością (11, 12).

Jednak jak stwierdzono uprzednio (2), japoński podszczep niezależnie od warunków hodowli, tworzy krótkie formy bardzo podobne do prątków saprofitycznych. W przedstawionych wynikach (tab. I) prątki w szczepionce japońskiej były znacznie krótsze niż prątki w szczepionkach polskiej i duńskiej. W drugiej kolumnie tab. I przedstawiono odsetek kolonii rozprzestrzeniających się, które wg licznych badaczy charakteryzują podszcypy BCG o większej wirulencji. Niektórzy autorzy prac wiążą morfologię takich kolonii ze zdolnością prątków do syntezy mykozydu B (1, 2).

Tabela I. Morfologia prątków i kolonii porównywanych szczepionek BCG.

Szczepionka BCG	Średnia długość prętka (μm) \pm śr. odchyl. standard.	Kolonie rozprzestrzeniające się %
P	2,48 \pm 0,94	73
J	1,75 \pm 0,76	65
D	2,18 \pm 0,83	92

P – podszczep BCG Moreau s. 21093

J – podszczep BCG Japan 172 s. L8L

D – podszczep BCG Copenhagen 1331 s. 9215

Szczepionka duńska charakteryzowała się najwyższym odsetkiem kolonii rozprzestrzeniających się.

Żywotność i termostabilność badanych szczepionek BCG

W tabeli II zestawiono liczby żywych cząstek BCG oznaczonych tradycyjną metodą posiewów oraz metodą bioluminescencyjną. Metoda posiewów wymaga długiego okresu czasu – wyniki posiewów można odczytać dopiero po 4 tygodniach inkubacji hodowli. Metoda bioluminescencyjna jest metodą szybką, dającą wyniki już po 1–2 godz. i dlatego jest ona przydatna np. do określenia dawek szczepiennych.

Żywotność szczepionki polskiej i duńskiej była zbliżona i wynosiła kilkanaście milionów żywych cząstek BCG na ampulkę. Natomiast japońska szczepionka w obu metodach wykazywała ok. 3-krotnie wyższą żywotność.

Tabela II. Żywotność porównywanych szczepionek BCG.

Szczepionka BCG	Liczba żywych cząstek BCG/mg		ATP Fg/cząst. BCG
	Metoda posiewu na p. Ogawy	Metoda bioluminescencyjna	
P	17,68 $\times 10^6$	13,83 $\times 10^6$	2,63 \pm 0,56
J	43,54 $\times 10^6$	38,51 $\times 10^6$	1,98 \pm 0,63
D	12,06 $\times 10^6$	10,02 $\times 10^6$	2,40 \pm 0,72

W tabeli III zestawiono odsetki żywych cząstek BCG w porównywanych szczepionkach, które przetrwały podczas liofilizacji oraz odsetek żywych cząstek BCG jakie pozostają w szczepionce po 28 dniach przechowywania jej w 37°C.

Tabela III. Odsetek żywych cząstek BCG po liofilizacji i po przechowywaniu szczepionek przez 28 dni w 37°C.

Szczepionka BCG	Odsetek żywych cząstek BCG	
	po liofilizacji	w 37°C
P	30,2	30,2
J	39,6	97,2
D	—	29,0

Wiadomo, że wielkość miejscowego odczynu poszczepiennego i szybkość jego gojenia się zależy od całkowitej liczby cząstek BCG w dawce, natomiast poziom indukowanej alergii zależny jest od liczby żywych cząstek BCG. Żywotność szczepionki jest więc jej bardzo ważną cechą (14). Zarówno polska jak i japońska szczepionka wykazywały wysoki odsetek przeżywalności prątków podczas liofilizacji. Obie szczepionki zawierały glutaminian sodu jako nośnik, który dobrze chroni prątki w procesie liofilizacji (5, 10, 15). Najwyższą termostabilność wykazała szczepionka japońska. Szczep japoński od lat wykazywał szczególnie wysoką termostabilność (13), która została jeszcze zwiększona przez dodanie do nośnika glutaminianowego sorbitolu. Szczepionkę japońską można praktycznie przetrzymywać w temp. 37°C lub wyższej przez wiele miesięcy bez obawy o istotny spadek jej żywotności. Ma to istotne znaczenie przy przeprowadzaniu szczepień BCG w krajach tropikalnych.

Ś.O.Z. określa minimum termostabilności dla liofilizowanej szczepionki BCG jako 20% przeżycia prątków podczas przechowywania przez 28 dni w 37°C. Termostabilność polskiej i duńskiej szczepionki była wysoka.

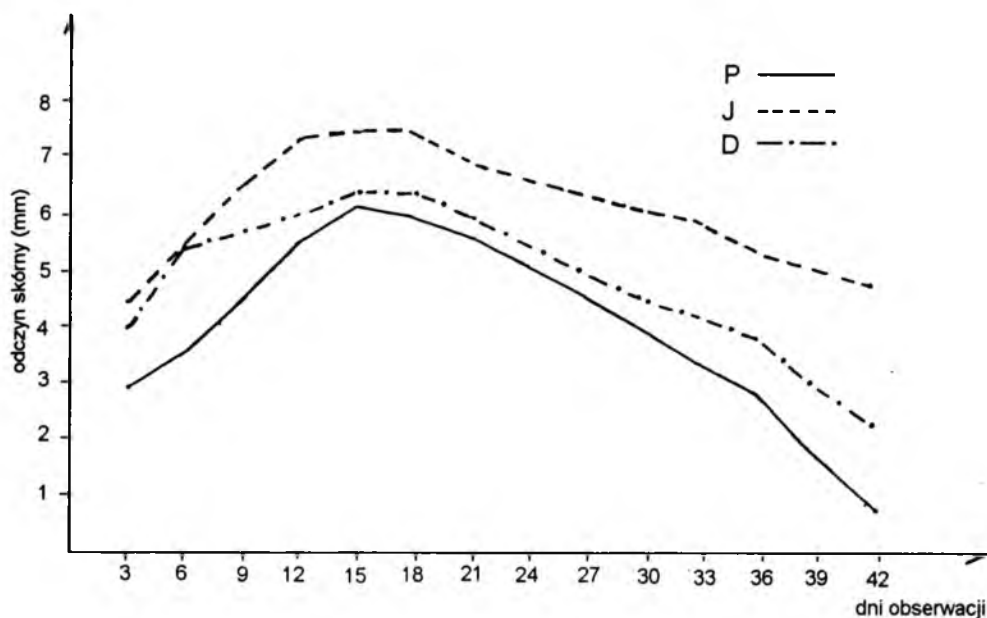
Rozwój skórnych miejscowych odczynów poszczepiennych

Na ryc. 1 przedstawiono rozwój skórnych odczynów miejscowych u świnek morskich po podaniu 0,1 mg/0,1 ml porównywanych szczepionek. Odczyny obserwowano przez 6 tygodni. Szczyt odpowiedzi przypadał między 12–18 dniem obserwacji. Widać, że ponad 3-krotna różnica w żywotności pomiędzy szczepionką duńską a japońską wyraża się bardzo niewielkim wzrostem miejscowego odczynu skórno (1,5 mm).

W czasie 6 tygodni obserwacji odczyny wywołane przez szczepionki polską i duńską praktycznie ulegały zanikowi (wygojeniu się). Natomiast odczyny wywołane przez szczepionkę japońską goiły się znacznie wolniej, jeszcze w 42 dniu miały średnicę ok. 5,5 mm.

Właściwości uczulające szczepionek BCG

W tabeli IV przedstawiono właściwości uczulające szczepionek polskiej, japońskiej i duńskiej badane na świnkach morskich po upływie 6 tygodni od szczepienia (0,1 mg/0,1 ml). W tabeli przedstawiono średnie skórne odczyny tuberkulinowe w odpowiedzi na 20 TU tuberkuliny RT23 + Tween 80 (0,4 µg) oraz ekwiwalentu tej samej ilości białka MPB 70. Białko MPB 70 jest produkowane tylko przez żywe prątki niektórych podszczepów BCG i podczas ich wzrostu wydzielane do podłoża w dość



Ryc. 1. Miejsowe odczyny skórne po podaniu śródskórnym 0,1 mg badanych szczepionek BCG

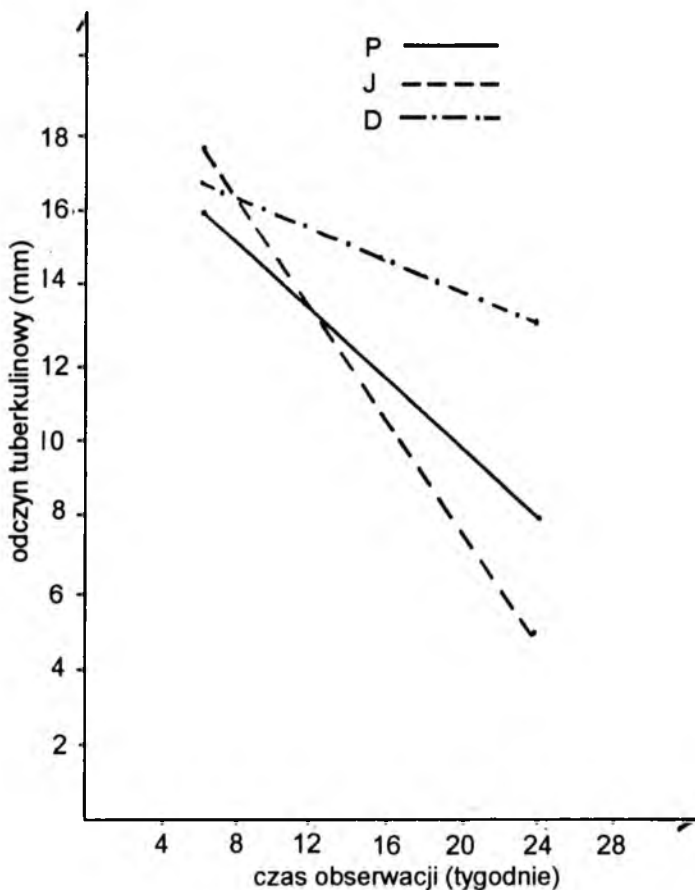
dużej ilości stanowiącej ok. 10% wszystkich białek (3,9). Jest to gatunkowo specyficzne niskocząsteczkowe białko o c.c.z. 16.000. Nie wiadomo dokładnie jaką rolę odgrywa ono w biologii prątka. Ostatnie badania sugerują, że białko to prawdopodobnie wchodzi w skład krystalicznej warstwy S na powierzchni prątka. Wyniki umieszczone w tabeli sugerują, że białko to występuje w szczepionce japońskiej oraz w mniejszych ilościach w szczepionce polskiej.

Tabela IV. Właściwości uczulające porównywanych szczepionek BCG badane na świnkach morskich 6 tygodni po szczepieniu.

Szczepionka BCG	Średni odczyn (mm) po podaniu	
	0,4 μ g PPD	0,4 μ g MPB-70
P	16,0 \pm 1,85	9,8 \pm 1,95
J	17,5 \pm 2,04	11,5 \pm 2,70
D	16,7 \pm 1,07	0

Ponieważ białka MPB 70 nie stwierdzono w żadnym innym gatunku rodzaju *Mycobacterium*, może być ono użytecznym narzędziem różnicującym uczulenie tuberkulinowe wywołane szczepieniem BCG od uczulenia wywołanego przez zakażenie *M. tuberculosis*.

Wielkość średnich odczynów tuberkulinowych u świnek morskich szczepionych szczepionkami: P, J i D po podaniu 20 TU (0,4 μ g) tuberkuliny RT23 była zbliżona (badanie przeprowadzono 6 tygodni po szczepieniu).



Ryc. 2. Rozwój alergii tuberkulinowej u świnek morskich szczepionych porównywanymi szczepionkami BCG

Wyniki uzyskane po 24 tygodniach od momentu szczepienia (ryc. 2) wykazywały jednak znaczny spadek uczulenia na tuberkulinę u zwierząt szczepionych szczepionką japońską (5 mm). Najmniejszy spadek uczulenia obserwowano u zwierząt szczepionych podszczepem duńskim (13 mm). Szczepionka polska wykazywała w tym zakresie wartości pośrednie między wyżej wymienionymi szczepionkami (8 mm). Wyniki te potwierdzają wcześniejsze spostrzeżenia, że krótki okres (do 11 tygodni) między szczepieniem a testem tuberkulinowym zacierza różnicę między właściwościami uczulającymi poszczególnych szczepionek BCG (8, 16).

Bezpieczeństwo badanych szczepionek BCG

Wszystkie zwierzęta szczepione podskórnie dawką 5 mg BCG szczepionek P, J i D przeżyły okres obserwacji wynoszący 6 tygodni. Zwierzęta przybierały na wadze. Podczas sekcji nie stwierdzono zmian charakterystycznych dla gruźlicy w ich narządach wewnętrznych.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. Podszczep japoński BCG – Japan 172 używany do produkcji szczepionki japońskiej charakteryzował się obfitym wzrostem na podłożach płynnych i bardzo wysoką liczbą żywych cząstek BCG w 1 mg wilgotnej masy prątków.

2. Prątki BCG w szczepionce japońskiej były krótsze niż prątki w szczepionce polskiej i duńskiej i wykazywały wyjątkowo wysoką termostabilność.

3. Szczepionka duńska BCG charakteryzowała się najwyższym odsetkiem kolonii rozprzestrzeniających się.

4. Spadek alergii tuberkulinowej po szczepieniu BCG był najgwałtowniejszy u zwierząt szczepionych szczepionką japońską BCG a najłagodniejszy z zwierząt szczepionych szczepionką duńską.

5. Polska szczepionka BCG zaliczana podobnie jak szczepionka japońska do szczepionek średniej mocy wykazuje dobrą przeżywalność prątków podczas liofilizacji, wysoką żywotność i termostabilność oraz dobre właściwości uczulające. W większości testów zajmuje miejsce pośrednie między szczepionkami duńską i japońską.

6. Wszystkie szczepionki podane podskórnie w dawce 5 mg BCG (100 dawek ludzkich) świnkom morskim okazały się bezpieczne nie wywołując żadnych zmian w ich narządach wewnętrznych.

7. Omawiane szczepionki zostały zwolnione z kontroli państwowej do badań klinicznych.

W. Janaszek

THE COMPARATIVE ASSAYS OF BCG VACCINES
OF POLISH, DANISH AND JAPAN PRODUCTION – LABORATORY TESTS

SUMMARY

Three freeze-dried BCG vaccines: Polish, Danish and Japan were compared. It was found, that they fulfill all WHO requirements for freeze-dried BCG vaccine. They were shown to have a high survival of bacilli upon freeze-drying, good viability, thermostability and allergizing properties in guinea pigs. Japan BCG vaccine had especially high viability and thermostability.

Mentioned BCG vaccines were safe for guinea pigs even in dose of 5 mg BCG (100 human doses) administrated subcutaneously. It was shown, that Polish BCG vaccine, that is regarded as vaccine of middle strenght does not differ essentially from strong Danish vaccine in respect to viability, thermostability and allergizing properties in guinea pigs evaluated 6 weeks after vaccination.

PIŚMIENNICTWO

1. *Abou-Zeid C. i wsp.*: J. Appl. Bacteriol., 1987, 63, 449.
2. *Gheorghiu M. i wsp.*: Ann. Immunol. (Inst. Pasteur), 1983, 134C, 125.
3. *Harboe M. i wsp.*: Amer. Rev. Resp. Dis., 1984, 129, 444.
4. *Janaszek W.*: Med. Dośw. Mikrobiol., 1982, 3-4, 87.
5. *Janaszek W.*: Med. Dośw. Mikrobiol., 1991, 43, 43.
6. *Janaszek W.*: Med. Dośw. Mikrobiol., 1992, 44, 137.
7. *Janaszek W. i wsp.*: J. Biol. Standard., 1987, 15, 11.
8. *Milstien J.B. i wsp.*: Bull. WHO, 1990, 68, 93.
9. *Miura K. i wsp.*: Infect. Immun., 1983, 39, 540.
10. *Obayashi I. i wsp.*: J. Hyg. (London), 1961, 59, 77.

11. *Osborn T.W.*: Tubercle, 1976, 57, 181. – 12. *Osborn T.W.*: Tubercle, 1983, 64, 1. – 13. *Sawada T.*: Symp. Ser. Immun. Standard, Frankfurt, 1971, 17, 175. – 14. *Stainer D.W. i wsp.*: Develop. Biol. Standard., 1986, 58, 119. – 15. *Ungar J. i wsp.*: Symp. Ser. Immun. Standard., Frankfurt, 1971, 17, 179. – 16. *Vallishayee R.S. i wsp.*: Tuberculosis, 1974, 51, 489.

Adres: Zakład Badania Surowic i Szczepionek Państwowego Zakładu Higieny,
00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24

Danuta Rymkiewicz, Anna Zakrzewska

BADANIE PILOTOWE BEZPIECZEŃSTWA I IMMUNOGENNOŚCI ANATOKSYNY BŁONICZEJ „d” O ZMNIJSZONEJ ZAWARTOŚCI ANTYGENU

Zakład Badania Surowic i Szczepionek
Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. *D. Rymkiewicz*

Przedstawiono ocenę laboratoryjną szczepionki d zawierającej w 0,5 ml 2 Lf antygeny błoniczego i ocenę jej immunogenności u 8 osób z niskim poziomem przeciwciał błoniczych i wysokim tężcowych. Szczepionka była dobrze tolerowana i immunogenna.

W 1994 r. została zarejestrowana w Polsce monowalentna, adsorbowana anatoksyna błonicza d, produkcji Wytwórni Surowic i Szczepionek w Krakowie, przeznaczona do szczepień przypominających dla osób, u których po podaniu szczepionki Td stwierdzono niski poziom przeciwciał błoniczych a wysoki tężcowych. Z 40-osobowej grupy pracowników PZH, którym uprzednio podano szczepionkę Td zakwalifikowano do szczepienia anatoksyną błoniczą d 8 osób, z 51-osobowej grupy studentów nikt nie kwalifikował się do podania dawki przypominającej (1, 2).

MATERIAŁ I METODY

Szczepionka. Zbadano 3 serie eksperymentalne anatoksyny błoniczej d produkcji Wytwórni Surowic i Szczepionek w Krakowie, z których serię 10393 dopuszczono do szczepień z numerem kontroli V.42193.

Wykonanie szczepień. Do szczepienia zakwalifikowano 8 osób w wieku 25–65 lat, w tym 7 z poziomem przeciwciał błoniczych w granicach 0,03–0,12 ja/ml oraz jedną osobę z poziomem 0,5 ja/ml, u której nie stwierdzono wzrostu miana po podaniu szczepionki Td. Zarówno szczepienie jak i pobranie krwi po 4 tyg. od szczepienia przeprowadzono w ambulatorium PZH.

Badanie poziomu przeciwciał. Badanie wykonano metodą HA (1). Weryfikację wyników uzyskanych w hemaglutynacji przeprowadzono dla niskich poziomów przeciwciał w teście ELISA i dla wysokich – w teście TN na poziomie L+/1 na morskich świnkach. W teście ELISA używano płytek Nunca opłaszczonych

toksoidem błoniczym Kb.95 rozcieńczonym do 1 Lf/ml i wzorcowej surowicy ludzkiej 91/534 rozcieńczonej do 0.06 jm/ml.

WYNIKI I OMÓWIENIE WYNIKÓW

Ocena laboratoryjna anatoksyny błoniczej d. Szczepionka była jałowa i nieszkodliwa dla zwierząt laboratoryjnych. Pojedyncza dawka szczepienna zawierała w 0,5 ml 2 Lf antygenu, 0,004% formaldehydu, 0,48 mg glinu, pH wynosiło 6,5, siła immunogenna szczepionki określona w teście czynnym wobec preparatu odwoławczego wynosiła 30 międzynarodowych jednostek ochronnych.

Odczyny poszczepienne. Tolerancja na szczepionkę była dobra, u jednej osoby wystąpiło uczucie ogólnego rozbicia i bolesność w miejscu szczepienia, objawy te po dobie ustąpiły.

Poziom antytoksyn. Wyniki badania poziomu przeciwciał błoniczych metodą HA przedstawiono w tabeli I. U siedmiu szczepionych osób stwierdzono od 4 do 8-krotny wzrost poziomu przeciwciał, u jednej – wzrost był ponad 500-krotny i wystąpił u młodej osoby, której, po przyjęciu do pracy, nie podano szczepionki Td z uwagi na wysoki poziom przeciwciał tężcowych.

Tabela I. Poziom przeciwciał tężcowych Te i błoniczych Di przed i po podaniu szczepionki Td oraz przeciwciał Di po podaniu anatoksyny błoniczej d.

Nr surowicy	Grupa wieku	Poziom przeciwciał w ja/ml			
		Te po Td	Di przed Td	Di po Td	Di po d
45	20–29	x	0,03	–	16
29	30–39	8	0,03	0,12	1
5	40–49	8	0,12	0,25	4
42	40–49	16	0,06	0,25	1
2	50–50	16	0,06	0,25	4
3	60–69	1	0,12	0,25	1
28	60–69	32	0,50	0,50	4

x... nie szczepiona Td, poziom przeciwciał Te=8 jm/ml

Wyniki testu ELISA. Surowice o mianie w teście HA 0,03 ja/ml były ujemne w teście ELISA, poziom antytoksyn błoniczych w teście HA=0,06 ja/ml potwierdzono w teście ELISA. Czulość obu testów była bardzo zbliżona.

Wyniki testu L+/- na świnkach. Relacja wyników testów TN i HA była jak 1 : 10, 1,5–2 ja/ml (TN) odpowiadało 16 ja/ml (HA). Relacja ta jest analogiczna do tej, jaką przyjmuje się do określania poziomu ochronnego przeciwciał tężcowych tj. w teście *in vivo* = 0.01 ja/ml a w teście hamaglutynacji = 0,1 ja/ml.

Reasumując można stwierdzić, że szczepionka błonicza d, zawierająca 2 Lf antygenu jest bezpieczna i immunogenna i może być stosowana do szczepień przypominających młodzieży i osób dorosłych, którym w ostatnim czasie podano szczepionkę DiTe, Td lub monowaletną anatoksynę tężcową Te.

D. Rymkiewicz, A. Zakrzewska

PILOT STUDY OF THE SAFETY AND IMMUNOGENICITY
OF THE DIPHTHERIA ADSORBED TOXOID d

SUMMARY

The adsorbed vaccine d recommended as the booster dose contained in 0,5 ml 2 Lf diphtheria toxoid and was safety and stable, the potency was 30 JO/ml. Eight adults volunteers 25–65 years received toxoid d. The tolerance and the serological response was very good.

PIŚMIENNICTWO

1. *Kuszewski K., Rymkiewicz D., Zakrzewska A.*: Przeg. Epid., 1992, 46, 329. – 2. *Rymkiewicz D., Zakrzewska A., Kuszewski K.*: Przeg. Epid., 1993, 47, 387.

Adres: Zakład Badania Surowic i Szczepionek Państwowego Zakładu Higieny,
Warszawa, ul. Chocimska 24.

Teresa Wysokińska, Wiesława Janaszek, Danuta Rymkiewicz

OCENA PRZYDATNOŚCI TESTU WIĄZANIA PRZECIWCIAŁ DO BADANIA IMMUNOGENNOŚCI SZCZEPIONKI PRZECIW WŚCIEKLIŹNIE

Zakład Badania Surowic i Szczepionek Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. *D. Rymkiewicz*

Porównano wyniki badania immunogenności szczepionki przeciw wścieklicznie wykonanego klasycznym testem czynnym NIH z wynikami testu wiązania przeciwciał wykonanego in vitro.

Wyniki testu in vitro dla 6 serii szczepionki były porównywalne z wynikami testu NIH. Stwierdzono, że w uzasadnionej sytuacji (brak myszy lub konieczność skrócenia czasu badania) test wiązania przeciwciał może być zastosowany do kontroli mocy szczepionki.

Dobór właściwego testu do badania mocy szczepionek ma szczególne znaczenie dla oceny immunogenności szczepionki przeciw wścieklicznie, która jest stosowana u ludzi już po ekspozycji na zakażenie i jako jedyny skuteczny środek zapobiegania rozwojowi choroby.

Celem pracy była ocena przydatności testu wiązania przeciwciał do określenia w jednostkach międzynarodowych immunogenności szczepionki przeciw wścieklicznie podobnie jak to jest możliwe w teście NIH. Równolegle zbadano 6 serii szczepionki obu testami.

MATERIAŁ I METODY

Szczepionka. Zbadano 6 serii szczepionki przeciw wścieklicznie przygotowanej na linii komórkowej Vero produkcji Instytutu Pasteur Merieux. Szczepionka spełniała wymogi międzynarodowe.

Preparat odwoławczy. Jako preparat odwoławczy stosowano szczepionkę produkcji Instytutu Pasteur Merieux serii HO867 wymianowaną wobec międzynarodowego standardu ŚOZ na 25 j_m/ml. Do wykonania testu wiązania przeciwciał szczepionkę rozcieńczano do 5 j_m/ml.

Surowica przeciw wścieklicznie. Używano surowicy końskiej produkcji Instytutu Pasteur Merieux o mianie 200 j_m/ml, do wykonania testu surowicę rozcieńczano do 0,1 j_m/ml.

Wirus wścieklizny. Do testu wiązania przeciwciał stosowano szczep CVS 11/45 adaptowany do hodowli tkankowej BHK, szczep ten otrzymano z Zakładu Epidemiologii PZH.

Linia komórkowa BHK-21. Stosowano hodowlę BHK prowadzoną w Zakładzie Epidemiologii PZH. Jako podłoża wzrostowego używano płynu Eagle'a z dodatkiem 15% surowicy cielęcej. Do testu stosowano zawiesinę ok. 200 000 komórek/ml.

Test czynny mocy NIH (7). Test przeprowadzano przy użyciu myszy białych szczepu SFIS wagi 12-14 g dwukrotnie uodparnianych a następnie zakażanych domózgowo zawiesiną szczepu wirusa CVS.

Test wiązania przeciwciał (1). Test jest 3-stopniowy:

etap 1 – polega na wiązaniu przeciwciała przez antygen szczepionkowy. Do szczepionki odwoławczej i badanej w 2-krotnych rozcieńczeniach dodawano surowicę przeciw wściekliznie i mieszaninę inkubowano przez 1 godz. w temp. 37°C w atmosferze CO₂.

etap 2 – polega na neutralizacji żywego wirusa przez pozostałe z pierwszej reakcji wolne przeciwciała. Do mieszaniny szczepionki z surowicą dodawano zawiesinę wirusa CVS i inkubowano przez 1 godz. 30 min. w temp. 37°C w atmosferze CO₂.

etap 3 – polega na ocenie liczby zainfekowanych wirusem komórek linii BHK. Do mieszaniny szczepionki, surowicy i wirusa dodawano komórki BHK, inkubowano przez 24 godz. w temp. 37°C w atmosferze CO₂ a następnie barwiono koniugatem (Biovet CSR) w rozcieńczeniu 1:16. Komórki liczono w mikroskopie fluorescencyjnym.

W tym miejscu autorki składają podziękowanie doc. dr hab. *Danucie Seroka* i Pani *Elżbiecie Łabuńskiej* za pomoc i umożliwienie przeprowadzenia powyższych badań w Zakładzie Epidemiologii PZH.

Statystyczne opracowanie wyników. Ocenę przeprowadzano za pomocą analizy wariancji (6).

WYNIKI I OMÓWIENIE WYNIKÓW

Uzyskane w obu testach wyniki przedstawiono w tabeli I. Badania ograniczono do 6 dostępnych serii szczepionki będących w okresie ważności. Wyniki badania mocy szczepionek w teście NIH spełniały wymogi ŚOZ, moc szczepionki była wyższa od 2 do 6-krotnie niż wymagane minimum 2,5 j_m/ml.

Tabela I. Moc immunogenna 6 serii szczepionki przeciw wściekliznie określona w j_m/dawkę w testach: NIH (*in vivo*) i wiązania przeciwciał (*in vitro*).

Seria	test <i>in vivo</i>	test <i>in vitro</i>
GO733	6,0 (2,0-15,1)	7,3 (4,9-11,5)
GO243	10,0 (5,3-22,2)	13,1 (6,2-27,5)
JO869	9,3 (7,2-21,5)	11,6 (4,6-22,5)
H1166	11,1 (6,3-30,0)	5,4 (1,6-17,7)
HO192	7,8 (2,8-15,1)	13,0 (12,7-13,7)
D1065	16,8 (10,0-25,0)	10,8 (8,1-25,5)

Z pięciu znanych i stosowanych testów w kontroli mocy szczepionek, 3 należą do testów czynnych, są to: klasyczny i zmodyfikowany test *Habela* oraz test NIH.

Test NIH, aczkolwiek powszechnie stosowany w kontroli mocy szczepionki przeciw wściekliznie, jest krytykowany z kilku powodów: jest drogi gdyż wymaga użycia dużej liczby zwierząt, jest praco- i czasochłonny – trwa ok. 6 tyg., myszy są uodparniane 2-krotnie – co powoduje mierzenie efektu dawki *booster* i zakazane domózkowo a więc odmiennie od drogi naturalnego zakażenia człowieka.

Czwarty test, również przeprowadzany przy użyciu zwierząt laboratoryjnych, polega na określeniu właściwości immunogennych szczepionki do indukowania przeciwciał. Jedyne test wiązania przeciwciał jest testem *in vitro* i ten test wybrano do porównania z testem NIH również dlatego, że trwa krótko – wyniki uzyskuje się już po 2 dniach.

Wyniki uzyskane w teście wiązania przeciwciał były bardzo zbliżone do tych jakie uzyskano w teście NIH. Moc badanych szczepionek mieściła się w granicach odchylenia standardowego wyników testu NIH i mogła być wyrażona w jednostkach międzynarodowych tak, jak w teście NIH. Podobne wyniki uzyskał *Barth* i wsp. (3, 4). W I serii doświadczeń moc szczepionek wynosiła od 0,65 do 10,95 j_m/ml w teście *in vivo* i 0,6–10,6 j_m/ml w teście *in vitro* oraz w II-ej: 2,6–12 j_m i 2,0–4,8 j_m odpowiednio. *Fitzgerald* i wsp. (5) uzyskali zbliżone wyniki: 1,7–10,5 j_m w teście *in vivo* i 0,9–5,5 j_m w teście *in vitro*.

W związku z powyższym wydaje się, że w przypadku gdy szczepionka przeciw wściekliznie powinna być szybko udostępniona punktom szczepień jedynie na podstawie certyfikatu producenta, uzasadnionym by było zastosowanie w kontroli mocy szybkiego testu wiązania przeciwciał.

T. Wysokińska, W. Janaszek, D. Rymkiewicz

EVALUATION OF THE USEFULNESS OF THE ANTIBODY BINDING TEST FOR THE ESTIMATION OF THE POTENCY OF THE RABIES VACCINE

SUMMARY

Two methods of the estimation of the potency rabies vaccine were used: *in vivo* NIH Test and *in vitro* Antibody Binding Test (AB-Test). Six series of vaccines were studied, they passed NIH Test. The results of AB-test were comparable with the results of NIH Test. The AB-Test could be used instead NIH Test when the vaccine must be released in short time.

PIŚMIENICTWO

1. *Arko R.J., Wiktor T.J., Sikes R.K.*: Laboratory Techniques in Rabies, 3rd ed., WHO, Geneva, 1973, 292–295. – 2. *Aubert M.F.A., Blancou J.*: Int. Green Cross, Geneva, 1981, 259–268. – 3. *Barth R., Gross-Albenhausen E., Jaeger O., Milcke L.*: J. Biol. Stand., 1981, 9, 81–89. – 4. *Barth R., Grushkau H., Jaeger O., Milcke L.*: Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis., 1982, 5, 211–216. – 5. *Fitzgerald E.A., Vincent C.K., Rashogi S.C.*: Intern. Green Cross., Geneva, 1981, 249–258. – 6. *Sawicki F.*: Elementy statystyki dla lekarzy, PZWL, Warszawa, 1974, 110–115. – 7. WHO Expert Comm. on Biol. Stand., Techn. Rep. Ser., Geneva, 1987, 760, 167–187.

Adres: Zakład Badania Surowic i Szczepionek Państwowego Zakładu Higieny,
Warszawa, ul. Chocimska 24.

*Paweł Goryński, Bogdan Wojtyniak, Hanna Roszkowska,
Irena Szutowicz, Jerzy Szaniecki*

**BADANIA ZANIECZYSZCZEŃ POWIETRZA
I NIEKTÓRYCH ASPEKTÓW STANU ZDROWIA DZIECI
W POZNANIU – DONIESIENIE WSTĘPNE**

Zakład Statystyki Medycznej Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie
Kierownik: dr P. Goryński

W ramach współpracy międzynarodowej prowadzone jest w Poznaniu badanie, którego celem jest zastosowanie i ocena nowych metod w dziedzinie epidemiologii, geografii, modelowania rozchodzenia się zanieczyszczeń powietrza i wykorzystania statystyk zdrowia dla małych obszarów oraz łączenie danych w geograficznym systemie informacyjnym.

W ramach konkursu rozpisanego przez Commission of the European Communities (CEC) w Brukseli, Zakład Statystyki Medycznej Państwowego Zakładu Higieny wystąpił o przyznanie funduszy na projekt badania z zakresu epidemiologii środowiskowej zatytułowany: „Zastosowanie Geograficznego Systemu Informacyjnego w badaniach zanieczyszczeń powietrza i zdrowia na małych obszarach”.

Decyzją CEC z grudnia 1992 przyznano na ten projekt odpowiednie fundusze, zgodnie z zaplanowanym kosztorysem przedstawionym w projekcie.

Równoległe z podobnymi projektami wystąpili Anglicy z Londyńskiej Szkoły Higieny i Medycyny Tropikalnej, Holendrzy z Instytutu Zdrowia i Środowiska (RIVM) w Bilthoven oraz Czesi z Instytutu Higieny w Pradze. Koordynowanie całego programu, nazwanego w skrócie SAVIAH (Small Area Variations in Air Quality and Health), powierzono Londyńskiej Szkole Higieny.

Ogólnym celem programu jest zastosowanie i ocena nowych metod w dziedzinie epidemiologii, geografii, modelowania rozchodzenia się zanieczyszczeń powietrza i wykorzystania statystyk zdrowia dla małych obszarów oraz łączenie danych w Geograficznym Systemie Informacyjnym.

W związku z tym, że w zaplanowanych badaniach stosuje się wiele nowych, zwłaszcza w naszym kraju, metod analitycznych i badawczych, wielokierunkowe prace prowadzone w projekcie mają w dużej mierze charakter metodyczny.

W czasie wstępnej narady roboczej uzgodniono warunki jakim mają odpowiadać tereny prowadzonych badań a ponadto ustalono, iż podstawowym zanieczyszczeniem powietrza rozpatrywanym w badaniu polskim będzie SO_2 , w mniejszym stopniu NO_2 , zaś w Anglii, Czechach i Holandii przede wszystkim NO_2 . Ukierunkowanie

badania na określone zanieczyszczenia powietrza wiązało się z podstawowymi zanieczyszczeniami występującymi w uczestniczących krajach.

Ustalono ponadto, że tereny badań powinny spełniać następujące warunki:

- 3-4-krotne różnice w koncentracji stężeń między obszarami skrajnymi;
- wielkość terenu około 100 km²;
- możliwość objęcia badaniem ankietowym ok. 5000 dzieci w wieku 7-9 lat w celu m.in. oszacowania częstości występowania objawów ze strony układu oddechowego w różnych częściach miasta;
- dostęp do danych o źródłach emisji zanieczyszczeń (wielkość emisji, charakterystyka emitora);
- dostęp do danych z co najmniej 2 stałych punktów pomiarowych (aspiracyjnych) zanieczyszczeń powietrza na terenie objętym badaniem;
- dostęp do danych meteorologicznych z terenu badania (prędkość i kierunek wiatrów, temperatura, wilgotność);
- dostęp do danych o natężeniu ruchu pojazdów na ważniejszych arteriach miasta;
- możliwość podziału terenu badania na co najmniej 100 małych obszarów, dla których dostępne są informacje demograficzne i społeczne dotyczące zamieszkałej ludności.

Po przeprowadzeniu analizy posiadanych informacji dotyczących zanieczyszczeń powietrza atmosferycznego w kraju i po uwzględnieniu podanych powyżej wymagań ustalono, że najodpowiedniejszym terenem dla przeprowadzenia badania jest Poznań. Dodatkowym atutem dla wyboru tego miasta jest sprawnie działająca Wojewódzka Stacja Sanitarно-Epidemiologiczna, której udział, zwłaszcza Działu Higieny Komunalnej, jest niezbędny dla przeprowadzenia badania.

Pozostali uczestnicy projektu przeprowadzają badania w następujących miastach:

- Czesi - w Pradze;
- Anglicy - w Huddersfield;
- Holendrzy - w Amsterdamie.

Teren badania w Poznaniu obejmuje pas ok. 70 km² ciągnący się z północnego zachodu na południowy wschód, z obszarami o małym i stosunkowo dużym zanieczyszczeniu powietrza. W skrajnych punktach terenu roczne stężenia SO₂ w roku 1992 wynosiły 14,7 µg/m³ i 53,8 µg/m³ (dane Wojewódzkiej Stacji Sanitarно-Epidemiologicznej w Poznaniu). Główne źródła emisji SO₂ stanowiły emitory przemysłowe (26 punktów) i indywidualne systemy ogrzewcze w gospodarstwach domowych. Źródłem emisji NO₂ jest komunikacja miejska, przy czym brak obwodnic wokół miasta powoduje znaczne nasilenie ruchu tranzytowego w śródmieściu.

Wojewódzka Stacja Sanitarно-Epidemiologiczna dysponuje obecnie 7 punktami pomiarowymi do oceny stężenia zanieczyszczeń powietrza w mieście, przy czym w 4 punktach dane zbierane są w sposób ciągły.

W celu wyboru najlepszej metody pomiaru stężenia zanieczyszczeń powietrza w czerwcu 1993 przeprowadzono badanie pilotowe, w ramach którego przetestowano dwa rodzaje próbników i metodykę badania terenowego. W 70 punktach pomiarowych umieszczono próbniki Wilema typu „badge” [3] i tuby Palmesa [1,2] do pomiaru SO₂ (w ośrodkach zagranicznych przeprowadzono podobne badanie w odniesieniu do pomiaru NO₂). Wyniki badania wykazały, że do pomiarów stężenia



Ryc. 1. Teren objęty badaniem w Poznaniu

SO₂ przydatniejsze są monitory typu „badge”, gdyż charakteryzują się mniejszą wariancją wyników [4]. Natomiast w przypadku pomiarów NO₂ lepsze okazały się tuby Palmesa. Należy dodać, że wszystkie analizy laboratoryjne wykonywane były za granicą, w przypadku tub dla SO₂ w Warren Spring Laboratory (Wielka Brytania), a w przypadku „badge” w laboratorium Uniwersytetu w Wageningen (Holandia). W badaniu głównym wszystkie ośrodki korzystają z laboratorium w Wageningen.

W celu oceny narażenia ludności na dwutlenek siarki w badaniu zasadniczym utworzono sieć punktów pomiarowych na całym badanym terenie. Do pomiarów

zastosowano monitory pasywne, które rozmieszczono na budynkach szkolnych (54 szkoły) oraz w 7 punktach monitoringu stałego Stacji Sanitarно-Epidemiologicznej, a także w 21 punktach na terenie osiedli mieszkaniowych. Ponadto utworzono dwie specjalne siatki pomiarowe zawierające po 12 punktów, położone na terenach kontrastowych pod względem poziomu zanieczyszczeń, których głównym celem jest dostarczenie danych do modelowania rozchodzenia się zanieczyszczeń. Pomiarы stężeń NO_2 są prowadzone w 40 punktach na terenie miasta. Badania stężeń SO_2 i NO_2 są wykonywane 4-krotnie, przy czym ekspozycja próbników trwa 2 tygodnie. W każdym punkcie pomiarowym umieszczone są po dwa próbki. Poza okresami badania (czerwiec 1993, październik 1993, luty 1994, maj 1994) prowadzone są w ograniczonym zakresie (w 10 punktach) ciągle pomiary miesięczne w celu oceny sezonowości stężeń SO_2 i NO_2 .

Zasady rozstawiania (wysokość i usytuowanie względem drzew i przewidywanych kierunków ruchu powietrza i in.) monitorów pasywnych zostały określone w protokole obowiązującym wszystkie ośrodki wykonujące badania.

W celu oceny niektórych wybranych aspektów stanu zdrowia dzieci 8-letnich przeprowadzono badanie ankietowe, które objęło wszystkich uczniów klas drugich, uczęszczających do szkół na terenie badania. Kwestionariusz został opracowany przez ośrodek angielski i po wspólnej dyskusji został zaakceptowany przez wszystkie uczestniczące w programie ośrodki i przetestowany na terenie Huddersfield.

Pozostałe ośrodki przygotowały możliwie dokładne tłumaczenia kwestionariusza. Był on następnie powtórnie przetłumaczony na język angielski w celu sprawdzenia jednoznaczności terminologicznej. Niezbędnym wymogiem dopuszczenia kwestionariusza do stosowania w badaniach populacyjnych była akceptacja komisji etycznych w krajach uczestniczących w projekcie.

Badanie ankietowe było wykonane zgodnie z jednolitym protokołem obowiązującym wszystkich uczestników badania.

Pytania zawarte w kwestionariuszu dotyczyły wymienionych poniżej problemów:

– objawów ze strony układu oddechowego w przeszłości i w ciągu ostatnich 12 miesięcy;

- astmy i bronchitu stwierdzonego przez lekarza;
- problemów zdrowotnych dziecka w przeszłości i obecnie;
- środowiska rodzinnego i domowego;
- palenia tytoniu przez rodziców.

Ogółem w Poznaniu zbadano 4633 dzieci, co stanowi 90% ośmiolatków, którym na terenie badania dostarczono ankiety.

Informacje uzyskane w badaniu ankietowym uzupełniono danymi z Głównego Urzędu Statystycznego charakteryzującymi społeczno-demograficzną strukturę mieszkańców 600 rejonów statystycznych, na jakie podzielony był Poznań w czasie ostatniego Spisu Powszechnego w 1988 roku. Rejony te będą stanowiły podstawową jednostkę analizy prowadzonej dla małych obszarów.

Analizy danych ankietowych prowadzone będą pod kątem określenia związku objawów ze strony układu oddechowego z narażeniem na zanieczyszczenia powietrza, przy uwzględnieniu dostępnych zmiennych społecznych.

W ramach projektu do analizy i prezentacji wyników badania przewiduje się zastosowanie metodyki Geograficznych Systemów Informacyjnych. W tym celu

wszystkie ośrodki sporządziły komputerowe mapy swoich terenów badań w skali co najmniej 1:10 000 z uwzględnieniem m.in.: sieci ulic, linii kolejowych, wód, zabudowań, źródeł emisji i punktów pomiaru zanieczyszczeń powietrza a także granice możliwie małych obszarów będących podstawą analiz geograficznych (w Poznaniu są to wspomniane wyżej rejony statystyczne). Mapy te powinny odpowiadać ustalonym standardom wymagany przez stosowany przez wszystkie ośrodki system informacyjny ARC/INFO. W ramach analiz wyznaczone zostaną izoliny zanieczyszczeń powietrza, co pozwoli na oszacowanie narażenia dzieci uczących się i mieszkających na danym terenie na zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego.

Wspólna metodyka badań i struktura rekordów tworzonych baz danych we wszystkich ośrodkach zapewni porównywalność wyników krajowych analiz i możliwość prowadzenia analiz i oszacowań zbiorczych.

Pierwsze wspólne doniesienie o prowadzonych badaniach będzie przedstawione na forum międzynarodowym podczas konferencji International Society for Exposure Analysis '94 w Chapel Hill USA we wrześniu bieżącego roku.

Wydaje się, że wykorzystując na szerszą skalę nowoczesne metody stosowane w projekcie, będzie można lepiej niż dotychczas szacować narażenie ludności na zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego. Wiąże się to zarówno z zastosowaniem monitorów pasywnych jak i metody Geograficznych Systemów Informacyjnych, pozwalającej łączyć podczas analizy wiele różnych informacji w układzie przestrzennym.

P. Goryński, B. Wojtyniak, H. Roszkowska, I. Szutowicz, J. Szaniecki

STUDIES ON AMBIENT AIR POLLUTION AND SELECTED ASPECTS OF HEALTH STATUS OF CHILDREN IN POZNAŃ – PRELIMINARY INFORMATION

SUMMARY

Within the framework of international collaboration an epidemiological study has been carried out in Poznań with the objective to develop and assess new methodologies in environmental epidemiology in Poland. The network of passive samplers has been set up for estimation of SO₂ and NO₂ air pollution exposure, small area analysis methods and Geographic Information System will be used for assessment of the relationship of respiratory symptoms and air pollution while controlling for socioeconomic factors and household characteristic.

PIŚMIENICTWO

1. *Bocken P. et.al.*: Department of Air Quality, Wageningen Agricultural University, Report No. V-310,1992. – 2. *Hangartner M. et.al.*: Passive sampling of nitrogen dioxide, sulphur dioxide and ozone in ambient air. Zurich, Federal Institute of Technology, Department of Hygiene and Applied Ergonomics, 1989. – 3. *Mulik J.D., Lewis R.G., McClenny W.A., Williams D.D.*: Anal. Chem., 1989, 61, 187. – 4. *Wojtyniak B., Goryński P., Piekarski T.*: Zbl. Bakt., 1994 (w druku).

Adres: Zakład Statystyki Medycznej Państwowego Zakładu Higieny.
00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24



PROFESOR DR HAB. MED. JERZY JANUSZKIEWICZ

Wspomnienie pośmiertne

Dnia 8 maja 1993 r. zmarł w Warszawie w wieku 71 lat emerytowany profesor zwyczajny dr hab. medycyny *Jerzy Januszkiewicz*. W zmarłym medycyna polska straciła wybitnego znawcę zagadnień epidemiologii i kliniki chorób zakaźnych, nauczyciela i propagatora tych dziedzin wiedzy nie tylko w środowiskach naukowych.

Profesor *Jerzy Januszkiewicz* urodził się 26 września 1922 roku w Wilnie w rodzinie inteligenckiej. W 1925 roku wraz z matką i ojczymem dr med. *Karolem Mikulskim*, asystentem Kliniki Psychiatrycznej Uniwersytetu Warszawskiego przeniósł się do Warszawy. Naukę w szkole średniej rozpoczął w Gimnazjum im. *Mikołaja Reja* w Warszawie, a od 1935 r. kontynuował ją w Gimnazjum i Liceum im. *Tadeusza Kościuszki* w Gostyninie. W 1939 roku został zmobilizowany do oddziałów pomocniczej służby wojskowej i brał udział w kampanii wrześniowej. W początkach wojny w 1940 r. pracował jako robotnik rolny a następnie jako hodowca jedwabników w gospodarstwie rolnym Szpitala Psychiatrycznego w Gostyninie. Od 1941 r. organizował komplety tajnego nauczania i prowadził je przez całą okupację niemiecką. Po wyzwoleniu zorganizował Szkołę Podstawową w Gostyninie. Egzamin dojrzałości złożył jako eksternista w 1945 roku pracując w Szpitalu Psychiatrycznym w Gostyninie jako intendent.

Studia medyczne rozpoczął w 1945 roku na Wydziale Lekarskim Uniwersytetu w Łodzi. W czasie studiów w latach 1946–1947 pracował jednocześnie jako asystent

w Klinice Psychiatrycznej Uniwersytetu Łódzkiego pod kierunkiem prof. *Wilczkowskiego*. W 1947 r. przeniósł się do Warszawy, gdzie w 1950 r. ukończył Akademię Medyczną. Jako student V roku rozpoczął pracę w Zakładzie Higieny AM w Warszawie pod kierunkiem prof. *Marcina Kacprzaka* i pracował tam do 1953 roku. Równocześnie jako wolontariusz pracował w Szpitalu Zakaźnym pod kierunkiem prof. *Germera*, łącząc zainteresowania epidemiologią i kliniką chorób zakaźnych. W 1953 r. przeszedł na stanowisko starszego asystenta w nowo wówczas powstałej Klinice Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Warszawie. Pracował w niej nieprzerwanie do 1979 r. początkowo pod kierunkiem doc. *Rachoniowej* a następnie prof. *B. Kassura* awansując kolejno na stanowisko adiunkta (1960 r.) i docenta etatowego (1967 r.) Przez dwa i pół roku był ordynatorem Oddziału Intensywnej Terapii w Miejskim Szpitalu Zakaźnym w Warszawie. Z tego okresu pochodzą jego liczne, pionierskie publikacje na temat intensywnej terapii w chorobach zakaźnych, zwłaszcza w leczeniu chorych na tężec. W późniejszym okresie tematyka ta była przedmiotem Jego wielu opracowań podręcznikowych z dziedziny intensywnej terapii, w których podsumował i przedstawił syntezę badań własnych. W latach 1976–1979 kierował Kliniką Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych AM w Warszawie. W 1979 r. został przeniesiony do Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie na stanowisko Kierownika Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych. Funkcję tę pełnił do września 1991 roku tj. do czasu przejścia na emeryturę.

W czerwcu 1981 roku wybrany został Rektorem PAM w Szczecinie. Funkcję tę pełnił do grudnia 1982 r., kiedy to z powodu nagłej choroby zmuszony był złożyć rezygnację ze stanowiska.

Stopień naukowy doktora medycyny otrzymał w 1960 r. na podstawie pracy pod tytułem „Wartość krzywych kwasu pirogronowego po obciążeniu glukozą w rozpoznawaniu angin błoniczych” a doktora habilitowanego w 1965 r. na podstawie rozprawy pt. „Opory naczyniowe w doświadczalnej błonicy”. Stopień profesora nadzwyczajnego nadano Mu w 1979 r. a profesora zwyczajnego w 1987 r.

Prof. *Januskiewicz* był specjalistą chorób wewnętrznych a także, a może przede wszystkim chorób zakaźnych. Z tym działem medycyny, zarówno od strony teoretycznej jak i praktycznej związał się najbardziej. Jego zainteresowania tematyką naukowo-badawczą były bardzo szerokie i zawsze trafnie dostosowane do zmieniającej się sytuacji epidemiologicznej w kraju i aktualnych potrzeb medycyny praktycznej. Głównymi kierunkami Jego pracy były: błonica, włośnica, tężec, toksoplazmoza, wirusowe zapalenie wątroby, intensywna terapia w chorobach zakaźnych, analiza leczenia antybiotykami w szpitalach, zakażenia szpitalne, neuroinfekcje. Publikacje z tego zakresu ukazały się w czasopismach krajowych a także zagranicznych. W amerykańskim wydawnictwie *Current Therapy* w 1985 r. opublikował rozdział o leczeniu włośnicy, w którym wyjaśnił kontrowersyjne aspekty patogenezy włośnicy u ludzi. W czasopismach zagranicznych, głównie niemieckich ukazało się wiele publikacji na temat Jego doświadczeń w leczeniu tężca. W pracach tych przedstawił wyniki leczenia tężca metodami nowoczesnej intensywnej opieki medycznej zmniejszającymi śmiertelność w tej chorobie, zwłaszcza u osób w wieku podeszłym.

Liczne prace poświęcił zagadnieniu wirusowego zapalenia wątroby, wśród nich pierwsze w Polsce publikacje o roli antygeny HBs w ostrym i przewlekłym zapaleniu

wątroby. Pionierskie są także prace na temat przebiegu wirusowego zapalenia wątroby nie A-nie B, potransfuzyjnego zapalenia wątroby i cytomegalowirusowego zapalenia wątroby. Wyniki oryginalnych badań z zakresu immunopatologii skóry u osób z antygenem HBs przedstawił w zbiorowej monografii wydanej w USA w 1986 r. Do znaczących prac należy cykl publikacji na temat biologicznych i ekonomicznych aspektów stosowania antybiotyków w szpitalach. Wykazał w nich, że nieracjonalna antybiotykoterapia nie służy dobru chorego i powoduje dodatkowo ogromne straty ekonomiczne. Wskazał również na drogi poprawy w tym zakresie.

W ostatnich latach dużo uwagi poświęcał zakażeniom szpitalnym, zwłaszcza wirusami zapalenia wątroby.

Dorobek naukowy Profesora jest ogromny – ogółem liczy ponad 200 prac publikowanych w kraju i zagranicą: ponad 40 to pozycje podręcznikowe i monograficzne, 80 prac doświadczalnych i klinicznych, 24 rozprawy oraz wiele publikacji przeglądowych i popularnych. Swymi zainteresowaniami i dociekliwością w pracy naukowej umiał porwać do działań twórczych zespoły, którym kierował. Z Jego inspiracji i pod Jego kierunkiem w latach 1979–1991 z Kliniki Chorób Zakaźnych PAM w Szczecinie wyszło 175 publikacji.

Wiele uwagi, dbałości i wysiłku poświęcał dydaktyce przed i podyplomowej i rozwojowi młodej kadry. Był promotorem 4 doktoratów, patronem jednego przewodu habilitacyjnego, recenzentem ponad 30 prac doktorskich, habilitacyjnych i przewodów na stopnie profesorskie. Specjalizację w chorobach zakaźnych uzyskało pod Jego kierunkiem ponad 30 lekarzy. Od 1975 r. był stałym członkiem Komisji Programowej CMKP w Warszawie a także współautorem programów specjalizacyjnych I i II stopnia w chorobach zakaźnych, obowiązujących od 1984 r.

Jego autorytet naukowy i rozległa wiedza znalazły wysokie uznanie w różnych gremiach doradczych i opiniotwórczych. Przez wiele lat w kilku kadencjach uczestniczył w pracach zespołów nadzoru specjalistycznego na szczeblu centralnym i regionalnym, był członkiem Rad Naukowych przy Ministrze Zdrowia i Opieki Społecznej, Państwowego Zakładu Higieny, Instytutu Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Międzyresortowej Komisji d/s Współpracy z Krajami Afryki, Azji i Ameryki Płd., Komitetu Ekologii PAN i Komitetu Medycyny Morskiej i Tropikalnej PAN.

Profesor był członkiem kilku Polskich Towarzystw Naukowych, najbardziej jednak, merytorycznie i emocjonalnie związany był z Polskim Towarzystwem Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, w którym działał od chwili jego powstania w 1958 r. W strukturach Towarzystwa pełnił różne funkcje z wyboru, w tym Przewodniczącego Oddziału Warszawskiego, przez dwie kadencje funkcję z-cy Przewodniczącego Zarządu Głównego a od 1981 r. do 1988 r. przez dwie kadencje Przewodniczącego Zarządu Głównego. Na tym stanowisku usilnie i wytrwale starał się o utrzymanie wysokiej rangi i znaczenia specjalności, którą Towarzystwo reprezentuje w strukturach organizacyjnych Służby Zdrowia i na forum międzynarodowym. W uznaniu zasług w 1985 r. nadano Mu tytuł Honorowego Członka tego Towarzystwa.

Przez wiele lat uczestniczył w pracach Międzynarodowej Federacji Towarzystw Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych (IFIPD), w której był przedstawicielem Polski a od 1982 r. jednym z V-ce Prezydentów Federacji. Był także przedstawicielem Federacji w Komisji Mediacyjnej i Statutowej do połączenia międzynarodowych

towarzystw zakaźnych w jedną organizację ISID. Honorowe członkostwo nadały Profesorowi Towarzystwa Chorób Zakaźnych Węgier, Bułgarii i Niemiec (była NRD). Był odznaczony Złotym Krzyżem Zasługi i Krzyżem Kawalerskim Orderu Odrodzenia Polski oraz licznymi odznaczeniami resortowymi i honorowymi.

Profesor skupiał w sobie wiele cech godnych admiracji i naśladowania, przede wszystkim niezwyklej pracowitości i zdyscyplinowania wewnętrznego, lojalności, rzetelności i żarliwości w każdym przedsięwzięciu, życzliwości w stosunku do współpracowników i uczniów, umiejętności stwarzania wokół siebie atmosfery przyjaźni i ciepła. Jego zalety etyczne i moralne jako lekarza są cennym wzorem do naśladowania.

Na Cmentarzu Powązkowskim w Warszawie pożegnaliśmy człowieka wielkiego sercem i duchem, godnego długiej pamięci.

oprac. dr n. med. *Alojzy Oszczak*



Wspomnienie o Profesorze Piotrze Boroniu

Zbliżający się kolejny Zjazd Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych jest okazją do przypomnienia jednego z wybitnych jego przedstawicieli, który odszedł od nas niedawno. Sylwetka Profesora Piotra Boronia, jak i jego dorobek jako lekarza i naukowca są znane wszystkim członkom naszego Towarzystwa. Dlatego tylko krótko chciałbym przybliżyć jego postać z pozycji jednego z uczniów, których tak wielu wychował.

Poraz pierwszy zetknąłem się z Profesorem, tak jak wielu lekarzy pracujących obecnie w regionie północno-wschodnim Polski, w trakcie studiów. Już wtedy zaskoczył nas, studentów piątego roku, nietypowym, niemalże koleżeńskim stosunkiem do nas, czemu „niestety” towarzyszyły duże wymagania merytoryczne.

Kolejne spotkanie z Profesorem miało miejsce, gdy po zakończeniu studiów stanąłem w Jego gabinecie. Byłem onieśmielony, tym że mogę chociażby tylko ubiegać się o pracę w Klinice kierowanej przez człowieka, który wypracował w dużym stopniu pozycję białostockiej Akademii Medycznej. Pamiętam z jaką łatwością spowodował, że rozluźniłem się, zaskoczył mnie swoim ojcowskim podejściem.

Był wymagający, bo było to konieczne dla dobra chorego, ale przy tym wyrozumiałe i otwarte na nasze kłopoty i trudności tak życia zawodowego jak i prywatnego. Z drugiej strony nie wahał się nigdy dzielić z nami swymi wątpliwościami, które miał jak każdy z nas. Zawsze był gotów wysłuchać naszej opinii, otwarty na dyskusję. Nie starał się wprowadzać w życie zasady, że „szef ma zawsze rację”. Przez wszystkie późniejsze lata wielokrotnie zadziwiał mnie swoją zdolnością utrzymywania autorytetu, tak wśród swych asystentów, jak i grona profesorskiego, przy jednoczesnej ujmującej nie skrupowanym sposobem bycia osobowości.

Nigdy nie wahał się z wykorzystaniem tego autorytetu dla ratowania życia ludzkiego. Potrafił zapraszać najlepszych konsultantów nie tylko lokalnych, ale również

z odległych części kraju. Nakłaniał ich zawsze z taktem, lecz nieustępliwie do stawienia się przy łóżku chorego, niezależnie od dnia tygodnia i pory dnia. Sam był do dyspozycji chorych i ich rodzin 24 godziny na dobę. Czynił tak dopóki mu siły na to pozwalały.

W latach niedofinansowania służby zdrowia jego działania społeczne zmierzały do poprawy możliwości diagnostycznych i leczniczych Kliniki. Wykorzystując swoją pozycję w środowisku, dążył wszelkimi możliwymi sposobami do zapewnienia chorym jak najlepszej opieki medycznej. W tej dziedzinie był nie tylko lekarzem, ale również „menagerem” i to na wiele lat wcześniej zanim stało się to popularne w medycynie polskiej.

Zaskakiwał nas swymi wciąż nowymi pomysłami, do realizacji których nas nie przymuszał, lecz nakłaniał. Był niestrudzony w inspirowaniu nas do nowych działań. Czasami wydawało się, że energii przybywało mu wraz z latami. A może po prostu spieszył się w obawie, że nie zdąży ich wszystkich zrealizować. Wydaje się, że jedno życie to było stanowczo zbyt mało do osiągnięcia celów jakie przed sobą stawiał.

W ostatnich latach zaangażował się całym sercem w działania związane z popularyzacją wiedzy na temat AIDS. Walczył z zahamowaniami psychologicznymi pokutującymi przecież jeszcze wciąż, nie tylko w całym społeczeństwie, ale również w środowisku medycznym. Zainicjował otwarcie jednego z pierwszych w Polsce oddziałów hospitalizujących osoby zakażone wirusem HIV, wtedy gdy wielu spośród wielkich tego kraju udawało, że problem nie istnieje. To był jeden z zaledwie rozpoczętych rozdziałów w księdze Jego życia, których tak wiele zakończył, a nikt nie wie o ilu dopiero rozmyślał. Pelen coraz to nowych pomysłów, a jednocześnie świadom ograniczeń stawianych przez życie, często mawiał w ostatnich latach: „chcę żeby w was coś ze mnie zostało”. Jesteśmy przekonani, że nie umarł tak całkiem do końca. Część Jego wielkiej osobowości pozostała w nas wszystkich i niewątpliwie odcisnęła ślad na naszym dalszym życiu, niezależnie czy jesteśmy tego świadomi czy nie. Wskazał nam pewien sposób na życie lekarza i naukowca.

Robert Flisiak

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;
 - 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 (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 i w zasadzie nie powinno zawierać więcej, niż 20 wierszy maszynopisu. Streszczenia w języku angielskim należy dołączyć w 3 oddzielnych egzemplarzach, z podaniem imienia (pierwsza litera) i nazwiska oraz tytułu pracy.
 - PIŚMIENICTWO w zasadzie nie powinno zawierać więcej, niż kilkanaście pozycji ułożonych 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.
W wykazie piśmiennictwa winna być zachowana następująca kolejność: a) nazwisko autora, b) pierwsza litera imienia, c) tytuł czasopisma w uznanym skrócie, d) rok, tom, numer oraz pierwsza strona pracy. 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 podać: nazwisko autora, tytuł pracy, kolejny numer ryciny oraz oznaczyć jej dół i górę. Fotografie winny być ostre, wykonane na błyszczącym papierze, rysunki czarnym tuszem na kalce technicznej, w wymiarze przyszytej reprodukcji lub większe, opisy wykonane piśmieniem technicznym. Na oddzielnej kartce należy zamieścić podpisy pod rycinami. Tabele należy pisać na maszynie (nie mogą być na błyszczącym papierze), na oddzielnych stronach i ponumerować kolejno cyframi rzymskimi oraz zaopatrzyć w tytuły (u góry). W odpowiednim miejscu tekstu należy podać w nawiasach kolejne numery ryciny lub tabeli np. (ryc. 1) lub (tab. I). Miejsca włączenia materiału ilustracyjnego powinny być zaznaczone ołówkiem na marginesie.
- Poszczególnych wyrazów lub zdań nie należy spacjować (czcionki rozstrzelone). Wyrazy lub zdania, na które autor chce położyć nacisk, należy podkreślić ołówkiem, linią przerywaną.
- Oryginalna praca naukowa nie może przekraczać 10 stron maszynopisu włączając w to tabele, wykresy, piśmiennictwo i streszczenie w językach obcych (3 ryciny = 1 strona).
- Doniesienia tymczasowe i doniesienia kazuistyczne z zakresu chorób zakaźnych nie mogą przekraczać 3 stron maszynopisu wraz z piśmiennictwem i streszczeniami.
- Prace poglądowe nie mogą przekraczać 12 stron maszynopisu.
- Każdy maszynopis winien być zaopatrzony pełnym imieniem, nazwiskiem, tytułem naukowym i aktualnym adresem oraz podpisem autora.
- 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.
- Praca musi zawierać aprobatę kierownika zakładu czy kliniki potwierdzoną jego podpisem.
- Redakcja zastrzega sobie prawo poprawiania usterek stylistycznych i mianownictwa oraz dokonywania koniecznych skrótów, bez porozumienia z autorem.
- Redakcja nie ma obowiązku zwrotu nie przyjętych do druku prac lub artykułów.
- Autorzy prac oryginalnych i poglądowych otrzymują bezpłatnie 15 odbitek.
- Wydawca zastrzega sobie prawo przeznaczenia niektórych odbitek do handlu księgarskiego.

PRZEGLĄD EPIDEMIOLOGICZNY

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

KWARTALNIK

*

4

TOM XLVIII WARSZAWA ROK 1994
PAŃSTWOWY ZAKŁAD HIGIENY

Przegląd Epidemiologiczny

KWARTALNIK

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

TOM XLVIII

1994

Nr 4

TREŚĆ

W. Magdzik: Współczesne zagrożenia epidemiologiczne w zakresie chorób zakaźnych	351
J. Kostrzewski: Postępy wykorzenienia <i>poliomyelitis</i> w świccie	355
Z. Słomko, G. Bręborowicz, K. Drews: Zakażenia perinatalne. Zakażenia wewnątrzrodzienne	361
Z. Słomko, A. Stasiak, K. Drews: Zakażenia perinatalne. Udział zakażeń w etiologii porodu przedwczesnego	369
K. Drews, Z. Słomko, G. Bręborowicz: Zakażenia perinatalne. Mechanizmy odpornościowe skierowane przeciwko drobnoustrojom patogennym w okresie okołoporodowym	377
Z. Dziubek: Borlioza z Lyme	385
J. Juszczyk: Postępy badań nad wirusowym zapaleniem wątroby	391
Sprawozdanie z działalności Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych za kadencję w latach 1991–1994	403
Protokół z Walnego Zgromadzenia sprawozdawczo-wyborczego Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych	409
J.K. Kostrzewski: 75 lat służby sanitarno-epidemiologicznej w Polsce	415
W. Jaszczyński: Służba sanitarno-epidemiologiczna dzisiaj i w przyszłości	427
A. Wiczkowski: Wpływ hiperwolemii na wydzielanie przedsiorkowego peptydu natriuretycznego, czynność układu renina-angiotensyna-aldosteron oraz stężenie wazopresyny, parathormonu i kalcytoniny u chorych na przewlekłe choroby wątroby wywołane wirusem zapalenia wątroby typu B	433
M. Karwacki, M. Ochocka, W. Kubiak: Niedokrwiłość w AIDS – problem, którego można uniknąć. Ludzka rekombinowana erytropoetyna w leczeniu chorych HIV-dodatnich	441
D. Rogowska-Szadkowska, P. Kramarz: Microsporidiosis – nowa choroba pierwotniakowa u osób zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV)	449
R. Flisiak, D. Prokopowicz, E. Tynecka: Makroskopowe zmiany endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego i zakażenia <i>Helicobacter pylori</i> u chorych z marskością wątroby	455
E. Siński, G. Karbowski, K. Siuda, A. Buczek, F. Jongejan: Zakażenie kleszczy <i>Borrelia burgdorferi</i> w wybranych rejonach Polski	461
DONIESIENIA	
S.A. Pancewicz, T. Hermanowska-Szpakowicz, T. Biedzińska: Analiza epidemiologicz- na kleszczowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (KZM) w 1993 roku na terenie województwa białostockiego	467
J. Kopeć, I. Zgórnica-Nowosielska: Ocena częstości występowania przeciwciał przeciwgrzybic- kowych i serokonwersji poszczepiennej u młodych kobiet	475
H. Krzywicka, J. Janowska, B. Tadcusiak: Zaniczyszczanie mikrobiologiczne płynów stosowa- nych w szpitalach do dezynfekcji narzędzi lekarskich. Część I.	481
L. Kępa, W. Stolarz, B. Oczo-Grzesik: Pourazowe zapalenia opon i mózgu obserwowane w I Klinice Chorób Zakaźnych Śląskiej Akademii Medycznej w Bytomiu w latach 1986–1993	489
E. Motta, D. Rościszewska, Z. Piela: Trudności rozpoznawcze w przypadku śpiączkowego zapalenia mózgu u 57-letniej kobiety	495
D. Latarska, M. Jabłkowski, J. Kuydowicz, J. Iwaszkiewicz: Dynamika odpowiedzi humoralnej u studentów II roku stomatologii po szczepieniu przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B	499
F. Taraszkiewicz, W. Bogus-Parafieniuk, E. Oldak, A. Sulik: Niepożądane odczynny poszczepienne u dzieci w wieku od 0 do 2 lat	505
EPIDEMIOLOGIA CHOROÓB NIEZAKAŻNYCH	
W. Jędrychowski: Etanol jako czynnik ryzyka w patogenezie stanów i zmian przedrakowych w błonie śluzowej żołądka	511
J. Aleksandrowicz, M. Fiejka, M. Słowikowska: Ocena stopnia zaniczyszczania glinem wybranych preparatów osoczopochodnych do stosowania dożylnego	519

CONTENTS

W. Magdzik: The actual epidemiological menaces of infectious diseases	351
J. Kostrzewski: Advances <i>poliomyelitis</i> eradication in the world	355
Z. Słomko, G. Bręborowicz, K. Drews: Perinatal infections. Intraamniotic infections	361
Z. Słomko, A. Stasiak, K. Drews: Perinatal infections. Infection as etiological factor of preterm labor	369
K. Drews, Z. Słomko, G. Bręborowicz: Perinatal infections. Fetal and newborn immunology in perinatal infections	377
Z. Dziubek: Lyme Borreliosis	385
J. Juszczyk: Advances in research on viral hepatitis	391
J.K. Kostrzewski: 75 years of sanitary-epidemiological service in Poland	415
W. Jaszczyński: Sanitary-epidemiological service to day and in future	427
A. Wiczkowski: The influence of hypervolemia on the secretion of atrial natriuretic peptide, the renin-angiotensin-aldosteron system's activity and concentration of vasopressin, parathormon and calcitonin in hepatitis B virus infected patients with chronic liver diseases	433
M. Karwacki, M. Ochocka, W. Kubiak: Problem should be solved: Human recombinant erythropoietin in the treatment of HIV – positive patients	441
D. Rogowska-Szadkowska, P. Kramarz: Microsporidiasis – a new protozoal disease in persons infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV)	449
R. Flisiak, D. Prokopowicz, E. Tyncecka: Macroscopic changes in endoscopy of upper digestive tract and <i>Helicobacter pylori</i> infections in patients with liver cirrhosis	455
E. Siński, G. Karbowski, K. Siuda, A. Buczek, F. Jongejan: <i>Borrelia burgdorferi</i> infection of ticks in some regions of Poland	461

REPORTS

S.A. Panccwicz, T. Hermanowska-Szpakowicz, T. Biedzińska: Epidemiological analysis of cases of TBE in 1993 in Białystok district	467
J. Kopeć, I. Zgórnjak-Nowosielska: Incidence of rubella antibodies and the results of vaccination against rubella in young women	475
H. Krzywicka, J. Janowska, B. Tadeusiak: Microbiological contamination of disinfectans used in the hospitals to disinfection of the medical instruments. Part I.	481
L. Kępa, W. Stolarz, B. Oczko-Grzesik: Posttraumatic meningoccephalitis in the material from the I Clinic of Infectious Diseases of Silesian Medical Academy in Bytom between 1986 and 1993	489
E. Motta, D. Rościszewska, Z. Piela: Diagnostic difficulties in the case of 57 years old woman suffering from encephalitis lethargica	495
D. Łatarska, M. Jabłkowski, J. Kuydowicz, J. Iwaszkiewicz: The humoral response observed in students of second term of dentistry vaccinated against hepatitis B	499
F. Taraszkiewicz, W. Bogus-Parafieniuk, E. Oldak, A. Sulik: Adverse events following immunization – AEFI in 17 children between 0 and 2 years of age	505

EPIDEMIOLOGY OF NON-COMMUNICABLE DISEASES

W. Jędrychowski: Ethanol as a factor in the pathogenesis of pre-cancerous states and changes in the gastric mucous membrane	511
J. Aleksandrowicz, M. Ficjka, M. Słowikowska: Evaluation of contamination of serum derived intravenous preparations	519

Od Redakcji

W dniach 23 i 24 września 1994 r. w Poznaniu odbył się XIII Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, połączony z Walnym Zebraniem członków Towarzystwa i wyborami nowego Zarządu Głównego.

Tematyka Zjazdu: **WSPÓLCZESNE PROBLEMY EPIDEMIOLOGII, KLINIKI I ZAPOBIEGANIA CHOROBYM ZAKAŻNYM**

obejmowała cztery grupy tematyczne

1. ZAKAŻENIA WIRUSAMI HEPATOTROPOWYMI
2. ZAKAŻENIA WERTYKALNE I PERINATALNE
3. ZAKAŻENIA HIV I AIDS
4. ŚRODOWISKOWE UWARUNKOWANIA CHOROBY ZAKAŻNYCH ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM ZAKAŻEŃ SZPITALNYCH.

W tym zeszycie Przeglądu Epidemiologicznego publikujemy in extenso referaty programowe wygłoszone na sesji plenarnej oraz sprawozdanie z działalności Zarządu Głównego PTEiLChZ z kadencji 1991–1994 r. Ponadto zamieszczamy Protokół z Walnego Zebrania Sprawozdawczo-Wyborczego, które odbyło się w dniu 24 września 1994 r.

W dniach 10–12 października 1994 r. odbyły się w Tarnowie KRAJOWE UROCZYŚCISCI 75-LECIA SŁUŻBY SANITARNO-EPIDEMIOLOGICZNEJ I 40-LECIA PAŃSTWOWEJ INSPEKCJI SANITARNEJ.

W tym zeszycie Przeglądu Epidemiologicznego publikujemy in extenso dwa wiodące referaty: historyczny – opracowany przez prof. dr *Jana Kostrzewskiego* i omawiający perspektywy służby sanitarno-epidemiologicznej – opracowany przez Głównego Inspektora Sanitarnego dr *Wiesława Jaszczyńskiego*.

Wiesław Magdzik

WSPÓŁCZESNE ZAGROŻENIA EPIDEMIOLOGICZNE W ZAKRESIE CHOROÓB ZAKAŻNYCH

Państwowy Zakład Higieny w Warszawie
Wojskowy Instytut Higieny i Epidemiologii

Przez blisko pół wieku, jakie upływa obecnie od zakończenia drugiej wojny światowej, trwa w naszym kraju a także w innych krajach nieprzerwana praca setek a nawet tysięcy osób zatrudnionych w różnego typu instytucjach cywilnych jak i wojskowych służby zdrowia, służby weterynaryjnej i innych, praca której celem jest zapobieganie i zwalczanie chorób zakaźnych.

Prócz monotonnego wykonywania obowiązków służbowych praca ta obfitowała szczególnie w przeszłości w okresy epidemicznych zagrożeń i epidemii, podczas których nikt nie liczył przepracowanych godzin, dni i nocy tak w dniach powszednich, jak i dniach świątecznych i podczas urlopów. Podejmowano pracę niejednokrotnie w warunkach zagrażających zdrowiu i życiu.

W wyniku wysiłku tych ludzi, na ogół docenianego szeroko na świecie, osiągnęliśmy korzystną sytuację epidemiologiczną większości chorób zakaźnych, korzystną na miarę naszych polskich aktualnych warunków, aktualnego stanu sanitarnego, sąsiedzkiego zagrożenia, skąpych możliwości budżetowych, a zwłaszcza uwzględniając zaszczości tj. wysokie liczby nosicieli zarazków i ludzi przewlekle chorych jako pozostałości po wielkich epidemiach i wysokich liczbach zachorowań podczas wojny i bezpośrednio po jej zakończeniu. Na sytuację epidemiologiczną rzutują także konsekwencje demograficzne. Na przemian występujące okresy eksplozji i zacisza demograficznego stwarzają określone trudności i zagrożenia także epidemiologiczne. Niejednokrotnie zapominamy o tych problemach cytując korzystniejszą sytuację epidemiologiczną chorób zakaźnych w innych krajach zwłaszcza zachodnio-europejskich czy w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej.

Uzyskane osiągnięcia można wiązać ze szczepieniami ochronnymi wykonywanymi od lat w wysokich budzących podziw odsetkach zarówno w ramach stałego programu szczepień, jak i podczas akcji szczepień podejmowanych w przypadkach epidemicznych zagrożeń. Wiązać je należy także z eliminacją przenosicieli zarazków chorób szerzących się z ich udziałem np. duru wysypkowego, malarii, z poprawą stanu sanitarnego zwłaszcza w zakresie zaopatrzenia w żywność, wodę, usuwania nieczystości, z unieszkodliwieniem i eliminacją źródeł zakażenia w wyniku leczenia chorych i nosicieli, z nadzorem sanitarnym nad nosicielami zarazków, zakażonymi zwierzętami i inną działalnością zmierzającą do podniesienia stanu uodpornienia populacji osób wrażliwych na zakażenie, do przecięcia dróg szerzenia się chorób i do unieszkodliwienia źródła zakażenia.

Ponadto należy zaznaczyć, że sytuacja epidemiologiczna niektórych chorób jak np. czerwonki uległa w tym czasie również poprawie, w wyniku naturalnych zmian zarazka. Występujące obecnie zachorowania, w większości powodowane przez *Shigella sonnei*, cechują się dużo bardziej łagodnym przebiegiem, niż zachorowania powodowane w przeszłości przez *Shigella dysenteriae* lub nawet *Shigella flexneri*.

Przechodząc obecnie, po może zbyt długim wstępie do treści nakreślonej tytułem referatu pragnę zwrócić uwagę na zagrożenia epidemiologiczne następujących grup chorób:

- chorób, które aktualnie wykazują zgodnie z hipotezą o powstawaniu, rozwoju i zaniku chorób zakaźnych swój rozwój i wzrost znaczenia epidemiologicznego i klinicznego;

- chorób szerzących się zwłaszcza u osób z upośledzoną odpornością w wyniku zakażenia, innych stanów chorobowych lub leczenia tj. między innymi tzw. zakażeń oportunistycznych, a także gruźlicy;

- chorób dawniej zwanych chorobami wieku dziecięcego, które obecnie występują i ulegają nasileniu także wśród dorosłych jako między innymi wynik uodpornienia dzieci i młodzieży np. błonicy;

- chorób zakaźnych zawleczonych z zagranicy.

Problemy te zostaną kolejno omówione.

Mimo korzystnej sytuacji epidemiologicznej większości chorób zakaźnych i znacznych osiągnięć w zakresie zapobiegania im obserwuje się tak w Polsce jak i w licznych innych krajach narastanie problemów związanych z niżej wymienionymi wzajemnie zazębiającymi się grupami chorób. Są to:

- choroby szerzące się drogą naruszenia ciągłości tkanek, zwane również chorobami szerzącymi się drogą krwi (bloodborne diseases);

- zakażenia centralnego układu nerwowego;

- zakażenia szpitalne;

- zakażenia i zatrucia pokarmowe.

Te grupy chorób wyosobnione zostały z podziałów opartych na różnych podstawach stąd ich wzajemne zazębianie się. Do chorób, należących do tych grup wymienić należy przede wszystkim wirusowe zapalenia wątroby typu B, D, C i typy dotychczas jeszcze niezidentyfikowane, postacie zakażeń wirusem HIV z AIDS włącznie, zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, encefalopatie gąbczaste z chorobą *Creutzfeldt-Jacoba* na czele, różnego typu zakażenia szpitalne mniej lub bardziej patogennymi drobnoustrojami, zwłaszcza osób z osłabioną odpornością w wyniku podstawowej choroby lub stosowanego leczenia.

W dużej części są to zachorowania, które pojawiły się w obecnym stuleciu, a nawet w drugiej jego połowie i które obecnie przeżywają swój rozwój.

Metody rozpoznawania, zapobiegania i zwalczania zachorowań należących do tych grup są w większości w trakcie ich badania i opracowywania, lub poznane zostały stosunkowo niedawno. Natomiast te metody zapobiegania, które zostały już poznane i wdrożone do stosowania są na ogół drogie a także trudne z przyczyn technicznych. Stąd masowe stosowanie ich zwłaszcza w krajach biednych, a nawet średnio zamożnych natrafia na określone trudności.

Drobnoustroje będące przyczyną niektórych spośród tych chorób jak np. HBV nie mówiąc już o prionach cechują się wysoką opornością na czynniki zewnętrzne.

Stąd konieczność stosowania na ogół drogiego sprzętu jednorazowego użytku do naruszenia ciągłości tkanek, jak również drogich metod mycia, czyszczenia i sterylizacji sprzętu wielokrotnego użytku jako metod przecięcia dróg szerzenia.

Szczepienia ochronne znane są i stosowane tylko w stosunku do nielicznych chorób z tych grup, jak np. przeciwko *poliomyelitis*, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B i niektórym postaciom zapaleń mózgu lub opon mózgowo-rdzeniowym.

Te grupy chorób, zwłaszcza w sytuacji dalszego rozwoju agresywnych metod diagnostycznych i leczniczych w medycynie, utrzymania się ryzykownych zachowań seksualnych i parenteralnego stosowania środków uzależniających mogą stanowić tak w naszym jak i w innych krajach znacznego stopnia zagrożenia epidemiologiczne. Można się spodziewać pojawienia nowych, nieznanych dotychczas chorób z tej grupy podobnie jak miało to miejsce w niedalekiej przeszłości z AIDS i innymi postaciami zakażeń HIV, wirusowym zapaleniem wątroby typu C i D oraz wzrostu liczby zachorowań na niektóre dotychczas poznane choroby.

Konsekwencją tego może być także w przyszłości wzrost następstw tych chorób, zwłaszcza następstw wirusowych zapaleń wątroby w postaci zapaleń przewlekłych, marskości i raka wątroby.

Również w ostatnich latach coraz częściej uwidacznia się jako zagrożenie epidemiologiczne problem szerzenia się zakażeń u osób z upośledzoną odpornością tak w wyniku przebycia różnych chorób z zakażeniem HIV i AIDS włącznie jak i w związku ze stosowanymi metodami leczenia immunosupresyjnego. Do chorób tych zaliczyć można szereg zakażeń oportunistycznych z pneumocystozą płuc na czele. Z chorób zakaźnych, które dotychczas stanowiły znaczący problem epidemiologiczny wymienić należy przede wszystkim wzrost zachorowań na gruźlicę.

Zachorowania na gruźlicę w ostatnich kilku latach w wielu krajach, w tym i w Polsce, zaczęły narastać. W większości wzrostu tego nie można wiązać wyłącznie z zakażeniem HIV. Niemniej jednak ewentualny wzrost zakażeń HIV może również stanowić zagrożenie dalszego szerzenia się gruźlicy i zakażeń oportunistycznych.

Po eradykacji ospy prawdziwej w 1979 r. Światowa Organizacja Zdrowia inicjuje działania międzynarodowe zmierzające do eliminacji następujących chorób zakaźnych, zwłaszcza chorób wieku dziecięcego, głównie na drodze sztucznego uodpornienia dzieci i młodzieży przez szczepienia ochronne. Opracowany został harmonogram eliminacji tych chorób. Uodpornienie sztuczne dzieci i młodzieży powoduje na ogół zahamowanie krążenia zarazka tego typu chorób i stosunkowo szybkie wygasanie odporności w miarę starzenia się ludzi sztucznie uodpornionych niestymulowanych antygenowo. W wyniku tego dochodzi do względnego a nawet bezwzględnego wzrostu zachorowań wśród dorosłych na choroby dawniej zwane chorobami wieku dziecięcego. Zjawisko to można już zaobserwować w występowaniu zachorowań na odrę, zwłaszcza błonicę, w coraz starszych grupach wieku.

Opanowanie sytuacji epidemiologicznej tych chorób wymaga obejmowania szczepieniami coraz starszych grup dzieci, młodzieży, a nawet osób dorosłych. Czy realne będą szczepienia przypominające przeciw tym chorobom całej populacji lub nawet tylko osób z grup ryzyka co kilka lat, przez całe lub znaczną część życia? Można przewidywać, że szczególnie trudna sytuacja ma szansę wytworzyć się po uodpornieniu dzieci i młodzieży przeciw różyczce. Wówczas dojdzie do wzrostu zachorowań na różyczkę wśród dorosłych zwłaszcza w sytuacji zawleczenia zakażenia

z innych krajów. Główny cel szczepień przeciw różyczce – eliminacja zespołu różyczki wrodzonej, nie tylko nie zostanie w ten sposób osiągnięty, lecz odwrotnie – można przewidywać wzrost jego znaczenia i to w sytuacji utrudnienia szczepień dorosłych kobiet z uwagi na obawę przed teratogennym działaniem atenuowanego wirusa różyczki.

Należałoby raczej, podobnie jak było z ospą prawdziwą, doprowadzić do eradykacji zachorowań na poszczególne choroby na całym świecie, zamiast ograniczać akcję eliminacji do terenów na ogół bogatych, które stać na drodze na ogół szczepienia lecz które nie zawsze są najbardziej zagrożone. Zawlekanie zachorowań z terenów endemicznych do krajów, gdzie doszło do eliminacji zachorowań, w niesprzyjających okolicznościach może być w przyszłości przyczyną groźnych sytuacji. Błonica w Rosji, na Ukrainie i Białorusi jest już tego przykładem. Poza błonicą w podobnej sytuacji znaleźć się może przede wszystkim odra, świnka, różyczka. Problem ten wymaga prowadzenia bieżącego nadzoru epidemiologicznego, serologicznego i mikrobiologicznego.

Jako następną grupę chorób stanowiących zagrożenie epidemiologiczne wymienić również należy możliwość zawleczenia zachorowań z innych krajów. W przeszłości chorobą, która często była zawleczana do Europy z krajów tropikalnych była ospa prawdziwa. Po jej likwidacji w 1979 r., a zwłaszcza w sytuacji rozwoju siódmej pandemii cholery, największą obawą było zawleczenie zachorowań na cholere.

Obecnie kraj nasz znalazł się w niebezpieczeństwie zawleczenia chorób przede wszystkim z krajów położonych za wschodnią granicą. Istnieje możliwość zawleczenia nie tylko cholery, która zwłaszcza od czasu do czasu daje o sobie znać głównie na wybrzeżu Morza Czarnego, lecz także możliwość zawleczenia wraz z licznie przyjeżdżającymi ludźmi innych zarazków szerzących się drogą pokarmową z salmonelozami, z dudem brzuszny i durami rzekomymi włącznie. Istnieje również realna możliwość zawleczenia błonicy. Importowane do Polski dotychczas sporadyczne zachorowania na błonicę są tego dowodem.

W związku z tym istnieje konieczność stworzenia takich warunków, które zapewniłyby, że nawet w przypadku zawleczenia zachorowań nie dojdzie do ich szerzenia się i wybuchu epidemii. Powinny być racjonalnie prowadzone szczepienia ochronne, utrzymywanie na dobrym poziomie infrastruktury sanitarnej itp. Założyć można, że w aktualnej sytuacji bariery graniczne w postaci wiz i innych utrudnień przekroczenia granicy nie przyniosą oczekiwanych w tym zakresie rezultatów. Należy liczyć raczej na stworzenie odpowiednich warunków wewnątrz kraju.

Obecnie uzyskane wyniki w zakresie zapobiegania i zwalczania chorób zakaźnych i obecna ich sytuacja epidemiologiczna to rezultat rutynowo wykonywanej pracy i określonych nakładów finansowych na szczepionki, preparaty do uodpornienia biernego, środki dezynfekcyjne i dezynsekcyjne, sprzęt i aparaturę. Brak tych środków, lub nawet ich zmniejszenie stanowić może również określone zagrożenie epidemiologiczne szerzenia się chorób zakaźnych. Trzeba mieć nadzieję, że do tego nie dojdzie.

Jan Kostrzewski

POSTĘPY WYKORZENIENIA *POLIOMYELITIS* W ŚWIECIE

W ramach Światowego programu szczepień, Sekretariat Rozszerzonego Programu Szczepień (*Expanded Programme on Immunization – EPI*) opracował serię przezroczy ilustrujących koncepcję i przebieg programu wykorzenia *poliomyelitis* w całym świecie. Referat ten został opracowany na podstawie materiałów otrzymanych ze Światowej Organizacji Zdrowia.

Myśl i inicjatywa wykorzenia *poliomyelitis* w świecie zrodziły się pod wpływem sukcesu wykorzenia ospy. W przypadku *poliomyelitis*, podobnie jak było to w przypadku ospy, człowiek jest jedynym naturalnym rezerwuarem choroby. Historia *poliomyelitis*, podobnie jak historia ospy liczy co najmniej kilka tysięcy lat. Najstarszym śladem klinicznych zmian charakterystycznych dla *poliomyelitis* jest rzeźba na płycie grobowca znalezionej w Rzymie, znajdująca się obecnie w Muzeum w Kopenhadze, która przedstawia kapłana składającego ofiarę bogini Astarte. Kapłan jest wsparty na kuli, gdyż jego prawa noga dotknięta zanikiem mięśni jest znacznie skrócona. Jest to przypuszczalnie pierwszy dokument zmian klinicznych typowych dla porażennej postaci *poliomyelitis* datowany na 3500 lat wstecz od naszych czasów.

Czterdzieste pierwsze Światowe Zgromadzenie Zdrowia w roku 1988, uchwaliło rezolucję, w której zleca Światowej Organizacji Zdrowia wykorzenie *poliomyelitis*, choroby wywołanej przez dzikiego wirusa *poliomyelitis* oraz dzikiego wirusa *poliomyelitis* jako takiego. W rezolucji, Światowe Zgromadzenie Zdrowia zobowiązało ŚOZ do wykorzenia *poliomyelitis* do roku 2000.

Wirusy *poliomyelitis*, podobnie jak wirusy *Coxsackie* i Echowirusy należą do picornawirusów (małych wirusów), wielkości 20–30 nanometrów. Istnieją trzy antygenowe typy wirusów *poliomyelitis* 1, 2, 3. Każdy z wymienionych typów może spowodować porażenne zachorowanie. Typ 1 najczęściej powoduje wielkie epidemie. Dotychczasowe doświadczenie programu wykorzenia *poliomyelitis*, wskazuje na to, że typ 2 zanika najwcześniej a typ 3 utrzymuje się najdłużej. Zakażenie szerzy się przede wszystkim na drodze fekalno-oralnej, ale możliwe jest również zakażenie kropelkowe.

Obraz kliniczny *poliomyelitis* jest zróżnicowany. Najwyżej 1–2% zakażeń powoduje ostre wiotkie porażenia a 4–8% łagodną postać choroby, nie pozostawiając porażen; 90–95% zakażeń przebiega bezobjawowo. Porażenia wywołane przez wirusy *poliomyelitis* mogą pojawiać się w 7 do 30 dni od narażenia na zakażenie. Początek choroby zazwyczaj po upływie 10–14 dni od zakażenia. Nieswoiste objawy mogą poprzedzać wystąpienie porażen. Wystąpieniu porażen towarzyszy gorączka. Porażenia, zazwyczaj niesymetryczne, rozwijają się szybko i osiągają szczyt w ciągu 1–3 dni. Wirusy *polio* można wykryć w krwi, gardzieli i w kale. Najbardziej niezawodne jest wyhodowanie wirusa z kału.

Różnicowe rozpoznanie przypadków ostrego *poliomyelitis* musi wziąć pod uwagę różne przyczyny ostrych, wiotkich porażań a najczęściej występujące przyczyny to zespół Guillain-Barre, porażenia pourazowe i poprzeczne zapalenie rdzenia.

Rozpoznanie ostrego *poliomyelitis* bywa najczęściej trafne, gdy zachorowaniu towarzyszy gorączka i gdy wiotkie porażenia rozwijają się szybko bez zmian czucia. Doświadczenie uczy, że w krajach, w których nie występuje już *poliomyelitis*, przy sprawnie działającym nadzorze epidemiologicznym wykrywa się co najmniej jeden przypadek ostrego, wiotkiego porażenia (bez udziału wirusa *polio*) na 100 000 dzieci w ciągu jednego roku.

W roku 1955 została dopuszczona do stosowania w USA i w innych krajach inaktywowana szczepionka przeciw *poliomyelitis* opracowana przez dr *Jonasa Salka*. W tym samym okresie dr *Albert Sabin* i inni badacze (*Hilary Koprowski*) opracowali żywą, atenuowaną szczepionkę stosowaną doustnie, która po serii badań terenowych została dopuszczona do użytku w Stanach Zjednoczonych AP. w 1961 r. Szczepy nasienne niezbędne dla masowej produkcji szczepionki dr *A. Sabin* przekazał ŚOZ dla umożliwienia produkcji na potrzeby światowe.

W kilka lat po wprowadzeniu masowych szczepień doustną żywą szczepionką w Stanach Zjednoczonych AP i w innych krajach zapadalność na *poliomyelitis* zmniejszyła się o ponad 90%. W latach sześćdziesiątych i siedemdziesiątych, w krajach uprzemysłowionych, w których żywa, doustna szczepionka była dostępna i szeroko stosowana, gwałtownie zmniejszyła się zapadalność na *poliomyelitis* a pojawiające się pojedyncze zachorowania były albo importowane albo związane ze szczepieniami u osób szczepionych albo z kontaktów ze szczepionymi.

W roku 1961 i wcześniej było niewiele krajów w świecie, w których nie byłoby wysokiej zapadalności na *poliomyelitis*. Przed wprowadzeniem skutecznych szczepień można było oczekiwać jednego zachorowania na porażenną postać *polio* na każde 200 dzieci.

Pod koniec lat siedemdziesiątych w wielu krajach *poliomyelitis* stało się rzadko spotykaną chorobą, ale ciągle istniało zagrożenie epidemią w wyniku zawleczenia dzikiego wirusa *poliomyelitis*. Wbrew panującym poglądom, że *poliomyelitis* jest głównie chorobą krajów umiarkowanego klimatu, badania epidemiologiczne przeprowadzone w Ghanie, w 1977 r., wśród dzieci szkolnych, wykazały, że przed wprowadzeniem szczepień porażenia powstałe po *poliomyelitis* stwierdzano tak samo często w tropikach jak w krajach chłodnego klimatu.

W wyniku masowych szczepień, w 1981 r., szereg krajów, jak Kanada, Australia, niektóre kraje skandynawskie osiągnęło zerowy poziom zachorowań na *poliomyelitis* a szereg innych jak USA, Argentyna, Chile i większość krajów Zachodniej Europy znalazło się w grupie krajów rejestrujących mniej niż 10 zachorowań rocznie.

Ten pomyślny rozwój sytuacji epidemiologicznej *poliomyelitis* w świecie skłonił 41 Światowe Zgromadzenie Zdrowia, w 1988 r., do uchwalenia rezolucji zobowiązującej ŚOZ do wykorzenia *poliomyelitis* w świecie do 2000 roku. W tym czasie 60% ludności świata żyło w krajach objętych endemią *poliomyelitis*. Według danych szacunkowych ŚOZ, przed wprowadzeniem masowych szczepień, ponad 600 000 dzieci ulegało co roku trwałym porażeniom powodowanym przez *poliomyelitis*. W roku 1974 większość krajów podjęło szczepienia przeciw *poliomyelitis*, ale wg danych szacunkowych w 1974 r. mniej niż 5% dzieci w krajach rozwijających się otrzymywało szczepionkę, podczas gdy w krajach uprzemysłowionych prawie wszystkie dzieci były szczepione.

W 1974 r. ŚOZ i UNICEF podjęły Rozszerzony Program Szczepień – EPI oparty na starannym planowaniu, zaopatrzeniu w skuteczną szczepionkę, jej składowaniu i rozproszczeniu w niskiej temperaturze oraz prawidłowym zaszczepieniu dzieci w pierwszym roku życia. Rozszerzony Program Szczepień zmierza do pełnego uodpornienia przeciw *poliomyelitis*, tężcowi, błonicy, krztuścowi, odrze i gruźlicy dziecięcej wszystkich dzieci przed osiągnięciem wieku największego zagrożenia chorobą. Z niskiego poziomu objęcia szczepieniami dzieci w 1974 r., w roku 1988 zwiększono w skali światowej liczbę dzieci zaszczepionych trzema dawkami doustnej szczepionki *polio* w pierwszym roku życia do 66% a w roku 1990 uzyskano zaszczepienie ponad 80% dzieci w całym świecie.

Przełomowe znaczenie dla strategii wykorzenienia *poliomyelitis* miały masowe akcje szczepień w Brazylii od 1980 r. Brazylia była krajem utrzymującej się endemii i dopiero objęcie masowymi szczepieniami wszystkich dzieci w wieku poniżej 5 roku życia dokonało przełomu i dramatycznego obniżenia zapadalności z liczby 2564 zachorowań w 1979 r., do 1290 w roku 1980 i 122 zachorowań w 1981 r. W roku 1985, kiedy *poliomyelitis* panowało endemicznie w wielu krajach Środkowej i Południowej Ameryki Regionalny Dyrektor Panamerykańskiej Organizacji Zdrowia Zobowiązał Region Ameryk ŚOZ do wykorzenienia *poliomyelitis* w Ameryce do roku 1990. W roku 1991, *poliomyelitis* spowodowane zakażeniem dzikim wirusem *polio* było ograniczone do dwóch krajów Ameryk – Kolumbii i Peru. Rozległe, masowe szczepienia, nastawione szczególnie na tereny wysokiego ryzyka transmisji dzikiego wirusa, doprowadziły do wykorzenienia choroby i dzikiego wirusa z krajów Ameryki. Ostatnie zachorowanie na *poliomyelitis* z wystąpieniem porażenia zarejestrowano 23 sierpnia 1991 r. w miejscowości Junan, w Peru.

W latach osiemdziesiątych i dziewięćdziesiątych udoskonalono nadzór epidemiologiczny w poszukiwaniu zachorowań na *poliomyelitis*. Jako wskaźnik zachorowań podejrzanych o zakażenie dzikim wirusem *polio* wprowadzono ostre, wiotkie porażenia. W krajach Ameryki, w latach 1985–1993 wykryto i zbadano pod względem klinicznym, wirusologicznym i epidemiologicznym około 2500 zachorowań z ostrymi, wiotkimi porażeniami podejrzanych o *poliomyelitis*. Należy przyjąć, że gdyby dzikie wirusy *poliomyelitis* były nadal przyczyną zachorowań na porażenną postać *polio* zostałyby one wykryte w trybie nadzoru epidemiologicznego (*surveillance*) i badań wirusologicznych.

Od 1987 r. do 1993 r. obniżyła się zapadalność na *poliomyelitis* w całym świecie, jako odzew na wzrost pokrycia szczepieniami dzieci w wieku poniżej pierwszego roku życia. Przerwanie transmisji zakażeń dzikim wirusem *polio* na ograniczonych terenach, takich jak kraje Ameryki w latach 1985–1993 przyczyniło się także do spadku zapadalności na ostre wiotkie porażenia. Nieznaczny wzrost zapadalności na *poliomyelitis* w roku 1992 odzwierciedla poprawę zgłaszalności zachorowań, zwłaszcza w Indiach, gdzie liczba zgłoszonych zachorowań wzrosła o 50%, sięgając ponad 9000 przypadków.

W różnych częściach świata są obszary wolne od *poliomyelitis*, gdzie zgłoszono w 1992 r. zero lub kilka przypadków. Takie obszary są znane w krajach Ameryki, Europy, Północnej Afryki, Półwyspu Arabskiego, Południowej Afryki i Zachodniego Pacyfiku.

Wielka epidemia *poliomyelitis* wybuchła w Holandii w 1992 r., wśród członków religijnej grupy, która odmawia szczepień. Epidemia wygasła w lutym 1993 r. i kraj ten wydaje się znowu wolny od cyrkulacji dzikiego wirusa *polio*. Pięć zawleczonych przypadków wykryto w krajach Europy, jeden w Malezji i dwa w Zjednoczonych

Emiratach Arabskich. Zmiany polityczne na Bałkanach i w krajach Wschodniej Europy oraz w krajach ogarniętych zbrojnym konfliktem, jak Afganistan, Somalia, Sudan, Kambodża i Irak stwarzają władzom tych krajów trudności we wprowadzaniu w życie skutecznego programu zwalczania chorób i wykorzenia *poliomyelitis*.

Okolo 70% zachorowań na *poliomyelitis* w świecie pochodzi z trzech krajów subkontynentu azjatyckiego – Pakistanu, Indii i Bangladeszu.

W miarę postępów programu wykorzenia *poliomyelitis* coraz większego znaczenia nabiera zawleczenie zakażeń dzikim wirusem *polio* z krajów, w których utrzymuje się transmisja dzikiego wirusa. Rejestrowane przypadki zawleczenia zachorowań na *poliomyelitis* stanowią tylko małą część importowanych zakażeń. W latach 1978–1991 znacznie więcej było przypadków zawleczenia zakażeń bezobjawowych. Jest to ważnym ostrzeżeniem, gdyż w obecnym rozwoju podróży międzynarodowych żaden kraj nie jest wolny od zagrożenia wirusem *poliomyelitis* póki dziki wirus *poliomyelitis* nie zostanie wykorzeniony na całym świecie.

W latach 1985–1993 widoczne są dwie tendencje – zmniejszanie się liczby krajów zgłaszających więcej niż 10 przypadków *poliomyelitis* rocznie i zwiększanie się liczby krajów zgłaszających zero przypadków.

ŚOZ zaleca następującą strategię wykorzenia *poliomyelitis*:

- rutynowe szczepienia doustną, żywą szczepionką wszystkich grup ludności, we wszystkich krajach ze zwróceniem szczególnej uwagi na grupy wysokiego ryzyka;
- wprowadzenie narodowych dni szczepień;
- skuteczny nadzór epidemiologiczny (surveillance) wspierający pracę laboratoriów wirusologicznych;
- szybką reakcją na wykryte przypadki;
- działania oczyszczające „Mopping-up”.

Zgodnie ze strategią rutynowych szczepień zalecaną przez ŚOZ należy stosować potrójną, żywą szczepionkę podawaną doustnie wszystkim dzieciom w pierwszym roku życia, co najmniej cztery dawki: pierwsza dawka zaraz po urodzeniu, a następne trzy w 6-tym, 10-tym i 14-tym tygodniu życia.

W krajach utrzymującej się endemii *poliomyelitis*, ŚOZ zaleca wprowadzenie narodowych dni szczepień w celu wykorzenia dzikiego wirusa *polio*.

Zalecana strategia narodowych dni szczepień uwzględnia:

- staranne planowanie szczepionki, jej składowanie i rozprowadzanie, zapewnienie współpracy personelu służby zdrowia i współdziałania ochotników oraz motywację i informowanie ludności;
- zaszczepienie wszystkich dzieci poniżej 5 lat życia, bez względu na ich stan uodpornienia;
- każde dziecko powinno otrzymać dwie dawki szczepionki w odstępie jednego miesiąca, w sezonie niskiej zapadalności na zakażenia enterowirusami (chłodna i sucha pora roku), turę szczepień należy zakończyć w możliwie krótkim okresie czasu.

Zalecana strategia nadzoru epidemiologicznego powinna być nastawiona na wykrycie i zbadanie wszystkich przypadków ostrych, wiotkich porażań wśród ludności objętej nadzorem epidemiologicznym.

Należy przyjąć następującą standardową definicję przypadków wymagających badania: „Przypadkiem podejrzanym o *poliomyelitis* jest każde dziecko w wieku poniżej 5 roku życia dotknięte ostrym, wiotkim porażeniem (włącznie z zespołem Guillain-Barre),

u którego nie można ustalić innej przyczyny porażenia; albo człowiek w dowolnym wieku, u którego *poliomyelitis* można przyjąć jako możliwe rozpoznanie.”

W krajach, w których *poliomyelitis* nie występuje od wielu lat wiek chorych z ostrymi, wiotkimi porażeniami, które powinny być poddane szczegółowemu badaniu dla wykluczenia *poliomyelitis* jest znacznie szerszy i obejmuje również dorosłych.

Zadaniem nadzoru epidemiologicznego jest wykrycie wszystkich przypadków ostrych wiotkich porażen zgodnie ze standardową definicją. Wykryte przypadki powinny być zbadane pod względem klinicznym, epidemiologicznym i wirusologicznym. Dla badań laboratoryjnych należy pobrać od pacjenta dwie próbki kału, w odstępie 24 godzin. Wówczas, gdy w danym kraju zapadalność na *poliomyelitis* obniży się do bardzo niskiego poziomu należy pobrać również próbki kału od 5 osób z kontaktu oraz od podejrzanych o *poliomyelitis*. Skuteczny nadzór epidemiologiczny wymaga również regularnego zgłaszania przypadków przez wszystkie jednostki do tego wyznaczone co najmniej w odstępach miesięcznych. Gdy nie wykryje się żadnego przypadku *poliomyelitis* należy przesłać zgłoszenie „zerowe”.

Gdy wykryje się przypadek podejrzany o *poliomyelitis* należy natychmiast podjąć następujące działania:

- pełne badanie kliniczne dokonane przez doświadczonego specjalistę;
- szczegółowe badania epidemiologiczne nastawione na poszukiwanie dalszych zachorowań;
- pobranie próbek kału, jak wyżej, dla badań laboratoryjnych;
- zaplanowanie i wprowadzenie szczepień, zgodnie ze wskazaniami epidemiologicznymi.

W krajach, w których znacznie zredukowano zachorowania na *poliomyelitis* w wyniku rutynowych szczepień i narodowych dni szczepień, sprowadzając endemię do ograniczonych ognisk, należy wprowadzić szczepienia oczyszczające (mopping-up immunization) dla wykorzenia utrzymujących się ognisk transmisji dzikiego wirusa. Szczepienia oczyszczające należy stosować tam gdzie utrzymuje się transmisja wirusa, gdzie zachorowania na *poliomyelitis* pojawiły się w okresie ostatnich trzech lat lub tam, gdzie jest niski odsetek zaszczepionych dzieci. Potrójna żywa szczepionka powinna być stosowana doustnie od domu do domu i powtórzona miesiąc później.

Dla oceny postępów programu wykorzenia *poliomyelitis* wprowadzono szereg wskaźników pozwalających na ilościowe porównania wyników uzyskanych na różnych terenach i w różnym okresie czasu:

- obliczenie odsetków jednostek służby zdrowia przesyłających na czas zgłoszenia;
- obliczenie odsetków przypadków porażen wykrytych w ciągu 7 dni od wystąpienia porażen;
- obliczenie liczby przypadków ostrych wiotkich porażen zgłoszonych na 100 000 dzieci w wieku poniżej 5 roku życia;
- obliczenie odsetka przypadków, od których pobrano jedną lub dwie próbki kału do badań wirusologicznych.

W krajach, w których nie wykrywa się już zachorowań na *poliomyelitis* wywołanych dzikim wirusem *polio*, skuteczny nadzór epidemiologiczny pozwala na wykrycie jednego przypadku ostrych wiotkich porażen na 100 000 w wieku poniżej 15 roku życia.

Innym miernikiem sprawności nadzoru epidemiologicznego jest szybkość z jaką podejrzany przypadek został zbadany. Każdy wykryty przypadek powinien być zbadany

przez doświadczonych specjalistów w ciągu 48 godzin od zgłoszenia. W ciągu 15 dni od zgłoszenia powinny być pobrane dwie próbki kału do badań wirusologicznych od podejrzanego chorego oraz pięć próbek kału od kontaktów z chorym. Wówczas gdy *poliomyelitis* występuje coraz rzadziej badania wirusologiczne kału pobranego od podejrzanym przypadków i osób z bezpośredniego kontaktu stają się coraz ważniejsze. Aby zapewnić możliwości badań wirusologicznych organizuje się sieć pracowni wirusologicznych krajowych i międzynarodowych powiązanych ze sobą.

Sieć pracowni wirusologicznych operuje na trzech poziomach:

- pięć wyspecjalizowanych laboratoriów, które przygotowują odczynniki, prowadzą szkolenie, służą konsultacjami, wykonują molekularne testowanie wirusów, prowadzą badania naukowe oraz prowadzą bank dzikich szczepów wirusów;
- regionalne laboratoria referencyjne, które nadzorują i wspierają pracownie krajowe, zaopatrują je w odczynniki, prowadzą szkolenie i prowadzą zaawansowane testowanie szczepów pozwalające odróżnić dzikie szczepy wirusa od szczepionkowych wirusów;
- pracownie krajowe, które badają próbki pobrane od podejrzanym chorych, od kontaktów z chorymi, izolują i typują szczepy wirusów *polio*.

Każdy kraj ma dostęp do sieci laboratoriów, jeżeli nie w granicach własnego kraju to poprzez sąsiadujący kraj posiadający dostęp do sieci. Transport próbek do laboratorium powinien odbywać się możliwie szybko zapewniając przechowywanie i transport próbek cały czas w niskiej temperaturze.

Szacunkowa ocena kosztów i korzyści wynikających z wykorzenia *poliomyelitis* i przerwania łańcucha zakażeń dzikim szczepem wirusa *polio* zapowiada duże oszczędności płynące ze zmniejszenia kosztów leczenia chorych oraz obniżenia zapaadalności i umieralności; płynące z korzyści nadzoru epidemiologicznego i rozwoju laboratoriów, które będą wykorzystane dla zaspokojenia innych potrzeb opieki zdrowotnej, ale przede wszystkim duże oszczędności będzie można uzyskać wówczas, gdy zaprzestanie się szczepić przeciw *poliomyelitis* po wykorzeniu dzikiego wirusa *poliomyelitis* i po przerwaniu transmisji zakażeń tym wirusem.

Techniczne warunki wykorzenia *poliomyelitis* zostały wyraźnie określone a postępy uzyskane w krajach Ameryki dowodzą, że wykorzenie tej choroby i dzikiego wirusa *polio* jest możliwe w skali dużego regionu. Jednak na drodze do wykorzenia *poliomyelitis* w świecie napotykamy na szereg przeszkód a wśród nich najważniejsze to:

- braki szczepionki;
- braki innych zasobów jak pomoc techniczna, fundusze na rozwój sieci laboratoriów, na nadzór epidemiologiczny i uzupełniające szczepienia;
- niedostateczne zaangażowanie się czynników politycznych i środowisk zawodowych;
- brak uświadomienia sobie dużego znaczenia wykorzenia *poliomyelitis* dla podstawowej opieki zdrowotnej.

Zapotrzebowanie na doustną, żywą szczepionkę będzie wzrastać w najbliższych latach osiągając szczyt w latach 1996–97, gdy większość krajów dotkniętych endemią *polio* wprowadzi masowe szczepienia. W tym okresie około 40% doustnej szczepionki będzie potrzebne na kampanie masowych szczepień a 60% na rutynowe szczepienia.

Dotychczasowe postępy programu wykorzenia *poliomyelitis* w różnych regionach świata wskazują na to, że wykorzenie tej choroby w świecie do 2000 roku jest możliwe.

Zbigniew Słomko, Grzegorz Bręborowicz, Krzysztof Drews

ZAKAŻENIA PERINATALNE. ZAKAŻENIA WEWNĄTRZOWODNIOWE

Instytut Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej w Poznaniu
Dyrektor: Z. Słomko

Zakażenie wewnątrzodniowe dokonuje się drogą wstępującą i stanowi najczęstsze i zarazem najgroźniejsze dla matki i dla płodu zakażenie perinatalne. Omówiono na podstawie własnych spostrzeżeń klinicznych i piśmiennictwa epidemiologię, patogenezę, symptomatologię oraz postępowanie lecznicze.

Zakażenia okołoporodowe stanowią nadal poważną przyczynę zachorowalności i umieralności płodów i noworodków. Badania przeprowadzone w IGiP AM w Poznaniu wskazują, że wśród zgonów okołoporodowych zakażenia zajmują drugie miejsce po niedotlenieniu, tj. 22%. Być może odsetek ten jest jeszcze wyższy, bowiem w grupie przyczyn zaliczonych do niedotlenienia może współistnieć zakażenie.

Problematyka zakażeń okołoporodowych jest bardzo rozległa. W piśmiennictwie współczesnym posiada liczne opracowania, w tym wielotomowe monografie. Dokonałiśmy wyboru kilku najbardziej istotnych tematów a mianowicie: zakażenia wewnątrzodniowe, zakażenia w etiologii porodu przedwczesnego oraz układ odpornościowy płodu i noworodka w zakażeniach perinatalnych. Treść artykułów jest wynikiem naszych osobistych opracowań klinicznych oraz przeglądu piśmiennictwa.

EPIDEMIOLOGIA

Obserwuje się znaczne zróżnicowanie częstości występowania zakażenia wewnątrzodniowego podawanej przez różnych autorów. W znacznej mierze jest to spowodowane różnorodnością przyjmowanych kryteriów, doбором materiału w aspekcie przebiegu ciąży i porodu czy też techniką oceny materiału. W piśmiennictwie można spotkać wiele różnych określeń tego powikłania, jak np. *chorioamnionitis*, *amnionitis*, *intrapartum infection*, czy też wewnątrzodniowe zakażenie (*Intraamniotic infection IAI*), które naszym zdaniem jest najbardziej właściwym. Kliniczne wykładniki zakażenia wewnątrzodniowego stwierdza się od 0,5 do 2% wszystkich ciąży.

Wśród czynników ryzyka wystąpienia zakażenia wewnątrzodniowego liczni autorzy wymieniają wiek ciążowy, rodność, czas trwania porodu, częste badania wewnętrzne ciężarnej lub rodzącej, czas trwania bezpośredniego monitorowania płodu oraz pęknięcie błon płodowych pozalozyskowych (5, 26).

PATOGENEZA

W patogenezie zakażenia wewnątrzrodniowego przyjmuje się dwa mechanizmy powstawania tego powikłania, to jest drogą wstępującą lub krwionośną czyli przez – łożyskową. Drogę wstępującą uważa się za najczęstszy mechanizm, kiedy to w wyniku przedwczesnego pęknięcia błon płodowych lub też rzadziej przy utrzymaniu ich ciągłości flora bakteryjna znajdująca się w pochwie dociera do worka owodniowego. Stosunkowo rzadko do zapalenia wewnątrzrodniowego może dojść w wyniku działań jatrogennych takich jak założenie szwu okrężnego na szyjkę macicy (2–8%), diagnostyczna amniopunkcja (0–1%) czy też kordocenteza lub transfuzja wewnątrzmaciczna (5%). Podobnie jak w innych zakażeniach miednicy mniejszej czynnikami etiologicznymi są mikroorganizmy należące do różnych typów bakterii, grzyby, chlamydia, mykoplazma i inne. Najczęściej obserwowanymi są *Bacteroides* (25%), paciorkowce (25%, w tym grupy B 12%), *Escherichia coli* (10%), inne Gram-ujemne pałeczki (10%) (1, 23, 29).

KLINICZNE KRYTERIA ROZPOZNANIA

Za klasyczne kliniczne wykładniki zakażenia wewnątrzrodniowego uważa się podwyższoną przed porodem ciepłotę ciała (powyżej 38°C) bez innych uchwytnych lokalizacji zapalenia, matczyzna i/lub płodowa tachykardia, podwyższona wrażliwość macicy, leukocytoza oraz nieprawidłowy zapach płynu owodniowego. Do rozpoznania wewnątrzrodniowego zakażenia upoważnia podwyższenie ciepłoty ciała, któremu towarzyszą co najmniej dwa z powyżej wymienionych objawów.

Podwyższenie ciepłoty ciała, jako wykładnik toczącego się stanu zapalnego, jest uznawane od wielu lat. Egzogenne toksyny bakteryjne prowadzą do podwyższenia ciepłoty ciała poprzez produkcję endogennych związków pirogennych oddziałujących bezpośrednio na ośrodki regulujące temperaturę ciała, na drodze podwyższenia wartości progowych w systemie regulacyjnym. Podwyższenie ciepłoty ciała może nastąpić na drodze podwyższonej produkcji ciepła lub w wyniku braku jego wydzielania. U pacjentek z potwierdzonym zapaleniem błon płodowych pozałożyskowych częstość występowania tego objawu ocenia się na 95–100% (20, 24, 25). Stwierdzenie podwyższonej ciepłoty ciała wymaga intensywnego poszukiwania innych pozamacicznych jego źródeł (np. diagnostyka układu moczowego, ocena prawidłowości nawodnienia ustroju).

Tachykardię matczyną lub płodową obserwuje się u 30–80% ciężarnych z rozpoznaniem zapaleniem błon płodowych pozałożyskowych (10, 20, 25). Uważa się, że jest ona wczesnym sygnałem rozpoznawczym omawianego procesu chorobowego. Różnicowanie należy jednak przeprowadzić w aspekcie wcześniactwa, pobieranych przez ciężarną leków, zaburzeń w układzie przewodzącym serca czy też niedotlenienia płodu. Pobudzenie matki czy też jej niepokój mogą być również przyczyną tego typu zmian.

Ból jest objawem, który najczęściej zmusza ciężarną do szukania porady u lekarza nadzorującego przebieg ciąży. W badaniach prospektywnych podwyższona wrażliwość bólowa macicy towarzyszy w około 25% rozpoznaniu zapalenia błon płodo-

wych pozalozyskowych (10, 35). Zakażenie bakteryjne uważa się jako jeden z czynników mogących doprowadzić do indukcji czynności skurczowej mięśnia macicy. Bakterie wywołujące zakażenia gruczołów szyjki macicy poprzez system enzymów proteolitycznych mogą prowadzić do syntezy i uwalniania enzymów rozdzielających pochodne kwasu arachidonowego znajdującego się w błonach płodowych.

LABORATORYJNE KRYTERIA ROZPOZNANIA

Diagnostyka laboratoryjna odgrywa kluczową rolę w rozpoznawaniu zakażenia wewnątrzrodniowego. Rozpoznanie zapalenia błon płodowych pozalozyskowych oparte jedynie na obserwacji klinicznej charakteryzuje się stosunkowo niską czułością i swoistością.

Klasyczne wykładniki zakażenia takie jak podwyższona liczba białych krwinek krwi czy też przyspieszony odczyn opadania krwinek czerwonych nie odgrywają istotnej roli w diagnostyce zakażenia wewnątrzrodniowego, w związku ze znacznymi fizjologicznymi zmianami tych parametrów w czasie ciąży. Ocena składu białych krwinek w rozmazie krwi obwodowej jest bardzo pomocna w różnicowaniu zakażenia od zmian związanych z ciążą. Zakażeniu towarzyszy podwyższenie liczby granulocytów obojętnochłonnych oraz pojawienie się w zwiększonej liczbie postaci młodych (przesunięcie obrazu w stronę lewą).

Białko C-reaktywne jest patologicznym specyficznym białkiem, które po raz pierwszy zostało opisane w 1930 roku przez *Tillet* i *Francisa*. Zostało opisane jako białko ostrej fazy w surowicy krwi, produkowane w wątrobie w wyniku stymulacji jako odpowiedź na zakażenie, zapalenie czy też martwicę tkanek. Jednym z głównych mechanizmów działania białka C-reaktywnego jest interakcja z układem dopełniacza. W wielu badaniach klinicznych analizowano wartość produkcyjną oceny tego białka w diagnostyce zakażenia wewnątrzrodniowego. *Evans* i wsp. (6) przyjęli wartość powyżej 2 mg% jako wartość graniczną w rozpoznawaniu zakażenia w ciąży powikłanej przedwczesnym pęknięciem błon płodowych. *Hameed* i wsp. (12) wykazali wysoką wartość analizy tego białka w badaniach skринingowych w grupie ciężarnych zagrożonych rozwinięciem się zakażenia wewnątrzrodniowego oraz w diagnostyce subklinicznych postaci zakażeń w czasie ciąży. *Hawrylyshyn* i wsp. (14) oraz *Ismail* i wsp. (17) uważają, że ocena białka C-reaktywnego w czasie ciąży charakteryzuje się wyższą czułością, lecz niższą swoistością w diagnostyce zakażeń u ciężarnych. Tak więc badanie to nie powinno być ostatecznym kryterium w diagnostyce wewnątrzrodniowego zakażenia, lecz jedynie stanowić jeden z elementów w procesie diagnostycznym (3, 13, 33).

Wartość analizy składników układu dopełniacza w diagnostyce zakażenia wewnątrzrodniowego nie została w pełni poznana. Stwierdzono jego obniżenie w zakażeniu towarzyszącym przedwczesnemu pęknięciu błon płodowych jako wynik jego zużycia. Do dzisiaj uważa się, że jego ocena może stanowić jeden z uzupełniających elementów w diagnostyce zakażenia wewnątrzrodniowego (16).

Bardzo istotnym elementem w diagnostyce laboratoryjnej jest wykonanie oceny bakteriologicznej wydzieliny z pochwy. Stwierdzenie takich drobnoustrojów jak *Streptococcus B*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*

czy też *Ureaplasma urealyticum*, a więc mikroorganizmów odgrywających istotną rolę w patogenezie zakażenia wewnątrzowodniowego ułatwia postawienie właściwego rozpoznania. Chociaż wynik tego badania jest uzyskiwany z pewnym opóźnieniem w związku z koniecznością wykonania hodowli, to jednak otrzymane informacje mają bardzo istotne znaczenie w prowadzeniu właściwej terapii. Naszym zdaniem badanie to powinno być wykonywane w każdej sytuacji położniczej, w której istnieje podejrzenie lub zagrożenie wystąpienia zakażenia wewnątrzowodniowego (23, 29).

Największą swoistością w rozpoznaniu zakażenia wewnątrzowodniowego charakteryzuje się bezpośrednia analiza płynu owodniowego. Jego ocena pozwala na precyzyjne określenie warunków w jakich przebywa płód. Zdolność płynu owodniowego do hamowania wzrostu bakterii na płytkach agarowych została po raz pierwszy wykazana przez *Cattaneo*. Wśród czynników hamujących wzrost bakterii w płynie owodniowym wymienia się B-lizynę, transferynę, immunoglobuliny, czynniki hamujące oraz leukocyty wielojądrzaste. *Larsen, Schlievert* i wsp. (21, 22, 30) wraz z współpracownikami wyizolowali z płynu owodniowego kompleks peptydowo-cynkowy o niskiej masie cząsteczkowej. Kompleks ten hamuje replikację bakterii a jego mechanizm działania polega na względnej koncentracji cynku w stosunku do fosforanów. W badaniach laboratoryjnych wykazano, że podwyższając stężenie fosforanów odwracano właściwości hamowania replikacji tego kompleksu, natomiast dodanie cynku przywracało tę zdolność. Badania *in vitro* wykazały, że stosunek cynku do fosforanów determinuje potencjalne właściwości hamujące wzrost bakterii w płynie owodniowym. Efekt działania tego kompleksu jest szczególnie ukierunkowany na zakażenia wywołane pałeczkami Gram-dodatnimi.

Jak już wspomniano powyżej również inne składniki płynu owodniowego odgrywają istotną rolę w zabezpieczeniu środowiska płodu przed zakażeniem. Analiza płynu owodniowego oraz surowicy krwi pępowinowej w aspekcie czynników immunologicznych może dostarczyć cennych informacji ułatwiających rozpoznanie zakażenia wewnątrzowodniowego. U ciężarnych z tym powikłaniem stężenie immunoglobulin w płynie owodniowym jest istotnie podwyższone. *Ismail* i wsp. (17) w grupie ciężarnych z przedwcześnie pękniętymi błonami płodowymi stwierdzili wzrost stężenia immunoglobuliny w płynie owodniowym i wykorzystali to do rozpoznania subklinicznych postaci zakażenia. Analizując stężenie immunoglobulin w surowicy krwi pępowinowej *Cederqvist* i wsp. (4) stwierdzili podwyższone stężenie IgM i IgA w wybranych ciężarach powikłanych przedwczesnym pęknięciem błon płodowych. Należy przyjąć, że podwyższenie stężenia immunoglobulin w ustroju matki i płodu jest reakcją obronną na rozpoczynające się zakażenie i tym samym badanie to może mieć znaczenie we wczesnej diagnostyce zakażeń wewnątrzowodniowych.

W ostatnich kilku latach szereg prac poświęcono analizie stężenia glukozy w płynie owodniowym jako szybkiego i prostego w wykonaniu wskaźnika zakażenia wewnątrzowodniowego (18, 19, 27). *Kiltz* i wsp. (18) przyjęli jako wartość progową w diagnostyce zakażenia wewnątrzowodniowego stężenie glukozy w płynie owodniowym < 5 mg%; pozytywna wartość predykcyjna wynosiła 90%. Natomiast przyjmując wartość progową > 20 mg% negatywna wartość predykcyjna wynosiła 98%. Podobne wyniki uzyskali inni autorzy przyjmując jedynie w swoich pracach nieznacz-

nie różniące się wartości progowe (19, 27). We wszystkich pracach podkreśla się wartość tego badania jako prostej i szybkiej metody we wczesnym wykrywaniu zakażenia wewnątrzrodniowego. Ma to szczególne znaczenie w badaniach przesiewowych w grupach wysokiego ryzyka.

W diagnostyce zakażenia wewnątrzrodniowego w analizie płynu owodniowego wykorzystano również chromatografię gazową. Badaniem tym wykryć można organiczne metabolity patogennych bakterii. Wykazano, że łącznie z analizą objawów klinicznych badanie to charakteryzuje się wysoką czułością (95%) i swoistością (94%). Bardzo istotnym jest fakt, że przy pomocy chromatografii gazowej wykrywa się bezpośrednio produkty metabolizmu bakterii niezależnie od charakteru odpowiedzi odpornościowej matki lub płodu na zakażenie (10).

W ostatnich latach jako uzupełnienie typowych metod laboratoryjnych coraz częściej wprowadza się diagnostykę biofizyczną wykorzystującą przede wszystkim ultrasonografię oraz kardiokardiografię. *Vintzileos* i wsp. (34) opublikowali wyniki badań dotyczących analizy zmodyfikowanego profilu biofizycznego płodu w grupie ciężarnych z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych. Wyniki tych badań sugerowały użyteczność tego badania w predykcji zagrożenia wystąpieniem zakażenia wewnątrzrodniowego. Dalsze badania tej grupy wykazały wyższą codziennie powtarzanego profilu biofizycznego nad oceną płynu owodniowego pobranego w trakcie amniocentezy (czułość 80%, swoistość 97,6%). Oceniając poszczególne składowe profilu biofizycznego stwierdzili, że największą wartość w tej diagnozie posiada ciągła rejestracja czynności serca płodu. Retrospektywna analiza przebiegu 127 ciąż z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych bez wykładników wewnątrzrodniowego zakażenia w aspekcie oceny 24–48 godzinnych zapisów czynności serca płodu pozwoliła na określenie czułości i swoistości tego badania, które wynosiły odpowiednio 78% i 86%. Wyniki tych badań są zgodne z naszymi obserwacjami. Uważamy, że ocena biofizyczna dobrostanu płodu odgrywa istotną rolę między innymi w grupie ciąż zagrożonych wystąpieniem zakażenia wewnątrzrodniowego.

W ostatecznym rozpoznaniu zakażenia wewnątrzrodniowego pomocna jest również retrospektywna analiza histopatologiczna popłodu. Ocena błon płodowych pozałożyskowych, pępowiny, kosmków, naczyń łożyska pozwala na przybliżenie rozpoznania odnośnie drogi rozprzestrzeniania się zakażenia. W przypadku zakażenia wstępującego największe zmiany naciekowe dotyczą błon płodowych pozałożyskowych, przestrzeni międzykosmkowej oraz pępowiny. Przy zakażeniu krwiopochodnym główne zmiany dotyczą kosmków łożyska. Niemniej wartość tego badania w ostatecznym rozpoznaniu wewnątrzrodniowego zakażenia jest bardzo często podważana. Częstość wewnątrzrodniowego zakażenia potwierdzonego klinicznie ocenia się na 05,–2,0%, natomiast częstość rozpoznawania zmian patologicznych w popłodzie, w postaci udokumentowanych nacieków leukocytarnych, osiąga 11–16% (28).

Podsumowując należy podkreślić fakt, że ostateczne rozpoznanie wewnątrzrodniowego zakażenia powinno opierać się na szerokim spektrum badań klinicznych i laboratoryjnych. Tylko takie podejście pozwala na wczesne i precyzyjne wykrycie zagrożenia wystąpienia tego powikłania i co za tym idzie odpowiednio wczesne podjęcie właściwego postępowania terapeutycznego.

WPLYW ZAKAŻENIA WEWNĄTRZOWODNIOWEGO NA CZYNNOŚĆ SKURCZOWĄ MACICY

Zarówno modele eksperymentalne jak i kliniczne doświadczenia jednoznacznie wskazują na zależność pomiędzy zakażeniami a częstością poronień oraz porodów przedwczesnych. Indukcja czynności skurczowej związana z zakażeniem bakteryjnym dróg rodnych może się dokonywać poprzez uwalnianie prostaglandyn wytworzonych przez pewne szczepy bakteryjne jak i przez modulację metabolizmu kwasu arachidynowego w innych komórkach. Szczegółowe omówienie tego zagadnienia przedstawimy w następnej pracy.

POSTĘPOWANIE LECZNICZE

W większości opracowań dotyczących zakażenia wewnątrzowodniowego przyjmuje się, że rozpoznaniu tego powikłania powinno towarzyszyć ukończenie ciąży oraz stosowanie antybiotyków. Niemniej nie jest to sytuacja zupełnie jednoznaczna i do dnia dzisiejszego brak w piśmiennictwie kompleksowego opracowania tego problemu. Trudność sprawia określenie optymalnego czasu od rozpoznania tego powikłania do ukończenia ciąży, jak również sposobu rozwiązania.

W większości ciąż powikłanych zakażeniem wewnątrzowodniowym ukończonych na drodze cięcia cesarskiego, wskazania do operacyjnego zakończenia ciąży są standardowymi wskazaniami położniczymi. Wykładniki zakażenia u matki i płodu stanowił często jedynie dodatkowy element. Niektórzy autorzy sugerowali wyższość przeprowadzenia cięcia cesarskiego pozaotrzewnego, wskazując na mniejsze ryzyko rozprzestrzenienia się zakażenia do jamy otrzewnej. Yonekura i wsp. (36) porównując przebieg pooperacyjny u ciężarnych z zakażeniem wewnątrzowodniowym, u których rozwiązanie nastąpiło na drodze cięcia pozaotrzewnego lub przezotrzewnego nie wykazali istotnych różnic w zakresie takich parametrów jak zakażenie rany, czas pobytu w szpitalu po operacji czy też częstości zakażeń miednicy mniejszej i zapalenia żył. Trudności techniczne w przeprowadzeniu cięcia pozaotrzewnego, większa częstość powikłań pooperacyjnych doprowadziły do braku pełnej akceptacji tej operacji.

Jak już wspomniano powyżej jednym z zasadniczych elementów w postępowaniu leczniczym w przypadku zakażenia wewnątrzowodniowego jest stosowanie antybiotyków. Najkorzystniejszą sytuacją jest możliwość ich podawania zgodnie z uzyskany antybiotykoqramem, niemniej często wynik ten położnik otrzymuje dopiero po ukończeniu porodu. Tak więc rozważając spektrum możliwych do podania leków należy pamiętać o najczęstszych przyczynach tego typu zakażeń jak i również o farmakodynamice stosowanych antybiotyków. W piśmiennictwie można spotkać różne koncepcje leczenia grupami antybiotyków, takich jak penicyliny i aminoglikozydy, ampicylina plus cefalosporyny i inne. Nasze własne doświadczenia wskazują na wysoką skuteczność jednoczesnego stosowania aminoglikozydów i klindamycyny (11). Antybiotyki te charakteryzują się szerokim spektrum działania z uwzględnieniem beztlencowców, których udział w etiologii zakażenia wewnątrzowodniowego jest bardzo istotny.

Bardzo istotnym elementem w terapii zakażenia wewnątrzowodniowego jest moment zastosowania środków przeciwzapalnych, a w szczególności antybiotyków.

W niektórych ośrodkach podawanie ich rozpoczyna się z momentem postawienia rozpoznania, natomiast inni autorzy uważają za właściwe rozpoczęcie leczenia po porodzie. Naszym zdaniem decyzja o wszczęciu leczenia przeciwzapalnego powinna nastąpić jak najwcześniej to jest natychmiast po postawieniu rozpoznania klinicznego. *Sperling* i wsp. (32) wykazali, że częstość ciężkich zakażeń u noworodków istotnie obniżyła się w grupie noworodków, u których podawanie antybiotyków rozpoczęto natychmiast po rozpoznaniu wewnątrzrodniowego zakażenia.

ROKOWANIE

W ostatnich latach obserwuje się znaczną poprawę wyników charakteryzujących zachorowalność i umieralność w przebiegu cięż powikłanych wewnątrzrodniowym zakażeniem. Jest to wynikiem bardziej precyzyjnej diagnostyki, której towarzyszy określenie czynnika etiologicznego jak i celowego stosowania antybiotykoterapii.

Chociaż wartości określające umieralność okołoporodową w ciąży powikłanej wewnątrzrodniowym zakażeniem są wyższe w stosunku do kontroli to jednak przyczyna obumarcia w większości przypadków nie jest związana bezpośrednio z zakażeniem.

W grupie cięż niedonoszonych z rozpoznaniem wewnątrzrodniowym zakażeniem częstość powikłań jest istotnie wyższa. *Garite* i *Freeman* (9) wykazali, że umieralność w grupie 47 wcześniaków z wykładnikami wewnątrzrodniowego zakażenia była istotnie wyższa w porównaniu z 204 noworodkami o podobnej masie ciała urodzonymi przedwcześnie. Również częstość występowania zespołu zaburzeń oddychania była w tej grupie istotnie wyższa. W badaniach przeprowadzonych przez *Ferguson* i wsp. (8) dotyczących ciężarnych z rozpoznaniem zapaleniem owodni i kosmówki umieralność okołoporodowa, częstość występowania posocznicy oraz niedotlenienia w okresie okołoporodowym były istotnie podwyższone.

Wśród czynników złego rokowania dla noworodków wymienia się przede wszystkim stwierdzenie *Escherichia coli* lub *Streptococcus B* w płynie owodniowym, niską masę urodzeniową noworodka oraz opóźnienie w terapii antybiotykami.

W grupie cięż powikłanych zwykle obserwuje się częstsze operacyjne ukończenie porodu na drodze cięcia cesarskiego. Z obiektywnych czynników prowadzących do tej sytuacji należy wymienić zaburzenia czynnościowe mięśnia macicy wyrażające się między innymi niewłaściwą reakcją na oksytocynę oraz nieprawidłowe rozwieranie się kanału szyjki macicy przy regularnej czynności skurczowej.

Z. Słomko, G. Bręborowicz, K. Drews

PERINATAL INFECTIONS. INTRAAMNIOTIC INFECTIONS

SUMMARY

Intraamniotic infections is achieved in ascendent way and presents, for the pregnant woman and her fetus, the most common and also the most dangerous kind of perinatal infections. On the ground of our own clinical findings and medical literature, we have discussed epidemiology, pathogenesis, symptomatology and treatment procedure in the case of intraamniotic infections.

PIŚMIENICTWO

1. *Bejar R.* i wsp.: *Obstet. Gynecol.*, 1981, 57, 479. – 2. *Bennet P.* i wsp.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1987, 156, 649. – 3. *Cammu H.* i wsp.: *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 1989, 96, 314 – 4. *Cederqvist L.* i wsp.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1979, 134, 784 – 5. *Dale P.O.* i wsp.: *Euro. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 1980, 30, 257. – 6. *Drews K., Malewski Z., Słomko Z.*: *Klin. Perinat. Ginekol.*, 1993, 7, 168. – 7. *Evans M.* i wsp.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 138, 648. – 8. *Ferguson M.G.* i wsp.: *Am. Obstet. Gynecol.*, 1985, 151, 1058. – 9. *Garite R.K., Freeman R.K.*: *Obstet. Gynecol.*, 1982, 59, 539. – 10. *Gibbs R.S.* i wsp.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1980, 136, 417.
11. *Gibbs R.S., Duff P.*: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1991, 164, 1317. – 12. *Hameed C.* i wsp.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1983, 147, 240. – 13. *Hirsch W.* i wsp.: *Zentralbl. Gynakol.*, 1989, 111, 1411. – 14. *Haweylyshyn P., Bernstein P., Milligan J.*: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1983, 147, 240. – 15. *Hoskins I.A.* i wsp.: *Am. J. Perinatol.*, 1990, 7, 130. – 16. *Huffaker J.* i wsp.: *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1989, 168, 397. – 17. *Ismail M.* i wsp.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1985, 153, 390. – 18. *Kiltz R.J., Burke M.S., Porreco R.P.*: *Obstet. Gynecol.*, 1991, 78, 619. – 19. *Kirshon B.* i wsp.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1991, 164, 818. – 20. *Koch K.* i wsp.: *Obstet. Gynecol.*, 1979, 53, 730.
21. *Larsen B., Snyder I., Galask R.*: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1974, 119, 497. – 22. *Larsen B., Snyder I., Galask R.*: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1974, 119, 492. – 23. *Martius J., Eschenbach D.A.*: *Arch. Gynecol., Obstet.* 1990, 247, 1. – 24. *McCracken G., Shinefield H.*: *Am. J. Dis. Child.* 1966, 112, 33 – 25. *Michalkiewicz W., Bręborowicz H., Pisarski T.*: *Histoklinika płodu, PZWL, Warszawa* 1973. – 26. *Newton E.R., Prihoda T.J., Gibbs R.S.*: *Obstet. Gynecol.*, 1989, 73, 571. – 27. *Romero R.* i wsp.: *Am. Obstet. Gynecol.*, 1990, 163, 968. – 28. *Salafia C.M., Weigl C., Silberman L.*: *Obstet. Gynecol.*, 1989, 73, 383. – 29. *Silver H.M.* i wsp.: *J. Obstet. Gynecol.*, 1989, 161, 808. – 30. *Schlievert P., Johnson W., Galask R.*: *Semin. Perinatol.*, 1977, 1, 59.
31. *Słomko Z., Bręborowicz G., Drews K.*: *Klin. Perinat. i Gin.*, 1993, 7, 189. – 32. *Sperling R.S., Ramamurthy S., Gibbs R.S.*: *Obstet. Gynecol.*, 1987, 70, 361. – 33. *Teichmann A.T.* i wsp.: *Arch. Gynecol. Obstet.*, 1989, 245, 824. – 34. *Vintzileos A.* i wsp.: *Society of Perinatal. Obstet. Abstract.*, 1986, 253. – 35. *Yoder P.* i wsp.: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1983, 145, 695. – 36. *Yonekura M.L., Wallace R., Eglinton W.R.*: *Society of Perinatal. Obstet. Abstract* 24A, San Antonio, 1983.

Adres: Instytut Ginekologii i Położnictwa AM
60-535 Poznań, ul. Polna 33

Zbigniew Słomko, Andrzej Stasiak, Krzysztof Drews

ZAKAŻENIA PERINATALNE. UDZIAŁ ZAKAŻEŃ W ETIOLOGII PORODU PRZEDWCZESNEGO

Instytut Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej w Poznaniu
Dyrektor: Z. Słomko

Dokonano oceny udziału zakażeń w przedwczesnym zakończeniu ciąży. Przedstawiono, współcześnie uznawane za najbardziej prawdopodobne, mechanizmy wyzwalania przedwczesnej czynności skurczowej macicy podczas zakażeń okoloporodowych.

Coraz częściej wyniki przeprowadzanych badań sugerują, że zakażenia odgrywają kluczową rolę w patogenezie porodu przedwczesnego. Istnieją trzy grupy dowodów potwierdzających rolę zakażenia jako czynnika sprawczego porodu przedwczesnego:

1. wprowadzenie bakterii lub produktów ich metabolizmu do organizmu zwierząt doświadczalnych powoduje wystąpienie poronienia lub porodu;
2. zakażenia układowe u ciężarnych kobiet, tj. odmiedniczkowe zapalenie nerek, zapalenie płuc, malaria i dur plamisty pozostają w związku przyczynowym z wystąpieniem czynności porodowej;
3. miejscowe zakażenie wewnątrzmaciczne jest również powiązane z wystąpieniem porodu przedwczesnego.

Badania na zwierzętach dostarczają nowych danych do interpretacji złożonych zjawisk kliniki zakażeń okoloporodowych. Już w 1943 r. Zahl i Bjerknes wykazali, że wstrzyknięcie endotoksyn bakterii z rodzaju *Shigella* i *Salmonella* do organizmu ciężarnych myszy i królików powoduje u nich poronienie. W późniejszych badaniach Takeda i Tsuchiya potwierdzili to spostrzeżenie podając endotoksynę pałeczki okrężnicy ciężarnym myszom i królikom. Następnie wielu innych badaczy przeprowadziło podobne doświadczenia na różnych gatunkach zwierząt, uzyskując te same efekty. Ponadto immunizacja zwierząt przeciwciałami skierowanymi przeciwko podawanym endotoksynom osłabia efekt działania biologicznego tych drugich.

Wydaje się, że czynnikami pośredniczącymi (mediatorami) w indukowanym endotoksynami procesie prowadzącym do poronienia są prostaglandyny. Potwierdzeniem tego jest wzrost stężenia prostaglandyny F (PGF) w surowicy, endometrium i moczu ciężarnych myszy w 16 dniu po podaniu 10 mikrogramów endotoksyny bakterii z rodzaju *Salmonella*. Podawanie indometacyny obniżyło odsetek występowania poronień indukowanych endotoksyną.

Przyjmuje się, że prostaglandyny produkowane przez tkanki wewnątrzmaciczne odgrywają zasadniczą rolę w stymulacji czynności skurczowej macicy. Następujące

obserwacje potwierdzają wpływ prostaglandyn na wystąpienie czynności porodowej. W okresie porodu stwierdza się wzrost stężenia PGE_2 i $\text{PGF}_{2\alpha}$ w płynie owodniowym oraz wzrost stężenia ich metabolitów w surowicy i moczu ciężarnej. Zaobserwowano, że podawanie leków tj. aspiryny i indometacyny – inhibitorów syntezy prostaglandyn, hamuje aktywność skurczową macicy i przedłuża czas trwania ciąży. Ponadto stwierdzono, że macica naczelnych jest wysoce wrażliwa na prostaglandyny egzogenne. W czasie porodu występuje duży wzrost syntezy prostaglandyn. Większość badań nie wykazuje wzrostu syntezy prostaglandyn przed wystąpieniem czynności porodowej, jakkolwiek Weitz i wsp. stwierdzili u kobiet z porodem przedwczesnym wyraźnie wyższe stężenia 13, 14-dihydro, 15-keto $\text{PGF}_{2\alpha}$ (PGFM) we krwi obwodowej w stosunku do stężenia PGFM u ciężarnych bez czynności porodowej. Stężenie PGFM we krwi obwodowej wzrasta również podczas porodu prawidłowego. Stężenie PGE_2 i PGF w płynie owodniowym wzrasta wraz z rozwieraniem się szyjki macicy. Zmianom tym towarzyszy również wzrost stężenia wolnego kwasu arachidonowego (prekursora prostaglandyn) w płynie owodniowym. Sugeruje to, że uwalnianie tego substratu spełnia zasadniczą rolę w ich syntezie.

Przed wystąpieniem aktywnej fazy porodu stężenie PGE_2 jest większe od stężenia PGF . Stosunek ten zmienia się w trakcie porodu, pomimo że stężenie PGE_2 również znacznie wzrasta. Wzrost stężenia PGE_2 i PGF w płynie owodniowym pozostaje w kontraście z mało znaczącym wzrostem stężenia 6-keto $\text{PGF}_{1\alpha}$, produktem hydrolyzy prostacykliny – PGI_2 . Sugeruje to możliwość hamującego wpływu PGI_2 na aktywność skurczową macicy u ludzi.

Większość badań, odnoszących się do porodu, koncentruje się na torze cyklo-oksigenazy w metabolizmie kwasu arachidonowego. Wydaje się jednak, że tor lipoksygenazy jest również istotny. Romero i wsp. wykazali wzrost stężenia kwasu 15-hydroksyeikozatetrainowego i leukotrienu B_4 (LTB_4) w płynie owodniowym ciężarnych w okresie porodu lub z infekcją wewnątrzowodniową. Wiadomo jest, że leukotrieny powodują wzrost aktywności skurczowej macicy u świnek morskich. Jednakże stwierdzono, że leukotrien C_4 LTC_4 nie wpływał (*in vitro*) na aktywność skurczową górnych segmentów macicy w terminie porodu.

Wykazano, że główną prostaglandyną produkowaną przez owodnię jest PGE_2 . Zaobserwowano wyraźny wzrost syntezy PGE_2 w hodowlach komórkowych biopłatów owodni, pobranych od kobiet po porodzie samoistnym w porównaniu z tymi, pobranymi po elektywnym cięciu cesarskim.

Doczesna syntetyzuje zarówno PGE_2 jak i PGF i zwiększa ich wydzielanie podczas wystąpienia czynności porodowej. Ponadto wykazuje aktywność dehydrogenazy 15 hydroksyprostaglandynowej, która katalizuje przemianę PGE_2 i PGF do mniej aktywnych metabolitów oraz aktywność 9-keto reduktazy katalizującej konwersję PGE_2 do $\text{PGF}_{2\alpha}$.

Pomiędzy owodnią a doczesną znajduje się kosmówka. Pomimo, że kosmówka wykazuje zdolność syntezy prostaglandyn, posiada również dużą aktywność dehydrogenazy 15-hydroksyprostaglandynowej (PGDH), w związku z czym głównym produktem syntezy komórek kosmówkowych i komórek migrujących obecnych w kosmówce jest PGFM (metabolit o niskiej aktywności prostaglandynowej).

Wydaje się, że podstawowym zjawiskiem w procesie prowadzącym do zapoczątkowania czynności porodowej u ludzi jest stymulacja syntezy PGE_2 przez owodnię.

PGE₂ musiałaby więc przechodzić do doczesnej, gdzie inicjowałaby dalszą syntezę prostaglandyny lub ulegała konwersji do PGF. Prostaglandyny pochodzące z owodni lub syntetyzowane *de novo* w doczesnej mogłyby wówczas stymulować aktywność skurczową myometrium. Ta sekwencja zdarzeń tłumaczy wzrost stężenia PGE₂ w płynie owodniowym podczas porodu jednakże nie bierze pod uwagę potencjalnych możliwości kosmówki w zakresie metabolizmu prostaglandyn. Nakla i wsp. opracowali model (*in vitro*), w celu zbadania transferu prostaglandyn przez błony płodowe. Zaobserwowali, że umiejscowienie radioaktywnej PGE₂ na powierzchni płodowej (owodniowej) błon płodowych prowadzi do jej transferu w stanie nienaruszonym na stronę matczyną (doczesną). W ten sposób PGE₂ syntetyzowana przez owodnię „uniką” zmetabolizowania przez kosmówkę i osiąga doczesną. PGF_{2α} syntetyzowana (*de novo*) w doczesnej lub będąca wynikiem działania 9-keto eredyktazy przechodzi z powrotem przez błony do płynu owodniowego. Model ten tłumaczy równoczesny wzrost stężenia PGE₂ i PGF_{2α} w płynie owodniowym mimo, że owodnia syntetyzuje głównie PGE₂. Ponadto, wydaje się możliwym, że kwas arachidonowy uwalniany w owodni jest prekursorem syntezy PGE₂ i PGF_{2α} w doczesnej, ponieważ może on również przechodzić przez błony płodowe.

Pierwszym etapem syntezy prostaglandyn jest uwolnienie kwasu arachidonowego z jego estrów w błonach fosfolipidowych owodni (głównie z fosfatydyletanolaminy i fosfatydyloinozytolu). Enzymem katalizującym uwalnianie arachidonianów z fosfatydyletanolaminy jest fosfolipaza A₂ a z fosfatydyloinozytolu fosfolipaza C. W efekcie ich działania powstają sole arachidonowe diacyloglicerolu. Działanie lipazy diacyloglicerolu i lipazy monoacyloglicerolu powoduje powstanie kwasu arachidonowego. We wczesnym okresie ciąży stwierdza się wyraźnie niższą procentową zawartość kwasu arachidonowego w fosfatydyletanolaminie i fosfatydyloinozytolu w porównaniu z okresem bezpośrednio poprzedzającym poród.

Wykazano, że specyficzna aktywność fosfolipazy A₂ w owodni (ale nie w kosmówce i doczesnej) wzrasta pomiędzy 13 a 17 tygodniem ciąży a terminem porodu (38–41 tyg. ciąży). W okresie porodu aktywność ta nie zmienia się. W podobny sposób wzrasta aktywność fosfolipazy C podczas ciąży. Jednakże nie zmienia się jej aktywność zarówno w tkance doczesnej jak i kosmówce i owodni. Obserwacja zwiększonej aktywności fosfolipaz w późniejszych okresach ciąży sugeruje, że tkanki syntetyzują zwiększone ilości prostaglandyn (na drodze odpowiedniej stymulacji lub poprzez eliminację endogennego inhibitora).

Wykazano, że dostępność wolnego wapnia jest najważniejszym czynnikiem wpływającym na wydzielanie prostaglandyn przez błony płodowe. Sugeruje się, że wapń aktywuje fosfolipazę A₂ i C oraz jest inhibitorem kinazy diacyloglicerolu, uniemożliwiając w ten sposób resyntezę fosfatydyloinozytolu. Rola wapnia w syntezie prostaglandyn może być zobrazowana na hodowli komórek migrujących. Usunięcie wapnia pozakomórkowego z podłoża inkubacyjnego hodowli komórkowej lub zablokowanie kanałów wapniowych komórek blokerami kanału wapniowego (verapamil) powoduje zahamowanie sekrecji PGE₂. Dodanie do płynu zewnątrzkomórkowego jonoforu wapnia wpływa na zwiększenie poziomu wapnia wewnątrzkomórkowego i powoduje dwu, trzykrotny wzrost sekrecji prostaglandyn przez komórki. Możliwe jest, że wapń wpływa na syntezę prostaglandyn za pośrednictwem wewnątrzkomórkowych białek wiążących wapń. Wiadomo jest, że stymulujący efekt jonów wapnia

na syntezę prostaglandyn przez owodnię i doczesną jest hamowany przez trifluoroperyazynę (TFP) – antagonistę kalmoduliny. Pewną aktywność kalmoduliny stwierdza się w cytozolu jak i w mikrosomach komórek owodni. Tkanki owodni zawierają beta receptory klasyfikowane jako należące do podtypu β_2 . *Divers* i wsp., wskazują na możliwość, że katecholaminy obecne w płynie owodniowym w rosnącym stężeniu podczas późnej ciąży z dojrzewaniem rdzeniowej części nadnerczy płodu, mogą stymulować adenocyklazę i wpływać poprzez te receptory na produkcję prostaglandyn. Do roli prostaglandyn i ich udziału w porodzie przedwczesnym powrócimy jeszcze w dalszej części artykułu.

Pomimo ciągłej poprawy opieki neonatalnej, duża liczba zgonów okołoporodowych płodów bez wad rozwojowych dotyczy wcześniaków. Przyczyny porodu przedwczesnego nie są jednakże w pełni poznane. Istnieją przesłanki, że zakażenie narządów płciowych ciężarnej a także subkliniczne zakażenie płynu owodniowego mogą powodować wystąpienie porodu przedwczesnego i być przyczyną wcześniactwa. Przesłanki te wynikają z następujących obserwacji: u kobiet z przedwczesną czynnością porodową częściej stwierdza się w płynie owodniowym obecność mikroorganizmów niż w kontrolowanej grupie kobiet, obserwuje się spadek liczby porodów przedwczesnych u ciężarnych z zakażeniami leczonymi antybiotykami, u kobiet po porodzie przedwczesnym stwierdza się również częste występowanie histologicznych wykładników zapalenia kosmówki i owodni. Większość badań skupia się na roli pojedynczego czynnika patogenego, nie rozpatrując współdziałania innych lub możliwości interakcji wielu czynników sprawczych porodu przedwczesnego. Zróżnicowanie demograficzne i różnice w wieku ciążowym w momencie pobierania materiału do badania bakteriologicznego mogą niezależnie od siebie wpływać na podawany odsetek występowania porodów przedwczesnych i rodzaj flory bakteryjnej występującej w narządach płciowych ciężarnej. Mechanizmy na drodze których zakażenie narządów płciowych ciężarnej mogłyby powodować wystąpienie porodu przedwczesnego nadal pozostają przedmiotem spekulacji. Prostaglandyny uważane są za główny czynnik hormonalny stymulujący czynność porodową. Bakterie syntetyzują fosfolipazę A_2 , enzym inicjujący syntezę prostaglandyn na drodze uwalniania kwasu arachidonowego (prekursora prostaglandyn) z komponentów fosfolipidowych błon płodowych i komórek doczesnej. Bakterie beztlenowe i *Gardnerella vaginalis* syntetyzują większe ilości fosfolipazy A_2 niż inne bakterie. Alternatywnie pewne mikroorganizmy mogą mieć bezpośredni wpływ destrukcyjny na kosmówkę i owodnię lub powodują wystąpienie odczynu zapalnego, który sam w sobie jest procesem powodującym syntezę prostaglandyn lub uszkodzenie błon płodowych.

Bobitt J.R. i wsp. wykazali, że u ciężarnych, których płyn owodniowy zawierał bakterie lub grzyby (*Candida albicans*) doszło do wystąpienia czynności porodowej i porodu we wczesnym wieku ciążowym w porównaniu z ciężarnymi z jałowym płynem owodniowym lub zawierającym mykoplazmy normalnie występujące w narządach płciowych kobiety. *Wahbek C.J.* i wsp. obserwowali kolonizację bakteryjną płynu owodniowego u 21–48% kobiet z przedwczesną czynnością porodową i zachowanymi błonami płodowymi. Wyżej wymienieni autorzy wykazali, że obecność *Mycoplasma hominis* i *Ureaplasma urealyticum* w płynie owodniowym ciężarnych nie powoduje znacznego skrócenia czasu trwania ciąży. Rola *M. hominis* w występowaniu klinicznego zakażenia wewnątrzowodniowego jest niejasna, ponieważ zwykle stwier-

dza się ten drobnoustrój w płynie owodniowym wspólnie z innymi, wirulentnymi bakteriami flory bakteryjnej pochwy. Istnieją również kontrowersyjne poglądy na temat wpływu *U.urealyticum* na wystąpienie porodu przedwczesnego. *Kundson* i wsp. wyizolowali *U.urealyticum* z płynu owodniowego 11% badanych ciężarnych z przedwczesną czynnością porodową i zachowanymi błonami płodowymi. Jednakże u kobiet tych poród wystąpił w tym samym okresie ciąży co u ciężarnych z jałowym płynem owodniowym. Pozostaje więc wątpliwym, czy obecność *U.urealyticum* w płynie owodniowym lub błonach płodowych jest przyczyną porodu przedwczesnego czy jest zjawiskiem wtórnym w stosunku do innych procesów (np.: pęknięcia błon płodowych) powodujących wystąpienie porodu przedwczesnego.

Możliwym jest, że zakażenie dolnych dróg rodnych u ciężarnych może prowadzić do subklinicznego zakażenia płynu owodniowego lub stymulować przedwczesną czynność porodową na drodze mechanizmów niewymagających inwazji bakteryjnej płynu owodniowego. W licznych badaniach wykazano wzrost odsetka porodów przedwczesnych przy współistniejącym zakażeniu dolnego odcinka dróg rodnych następującymi mikroorganizmami: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, paciorkowcami z grupy B i wirusem *herpes simplex*. Wykazano również wpływ *C. trachomatis* na zmniejszenie masy urodzeniowej płodów i przedwczesne pęknięcie błon płodowych a także wpływ *U.urealyticum* na występowanie niskiej masy urodzeniowej, zapalenia owodni i kosmówki, porodów martwych płodów oraz zgonów noworodków.

Według badań prowadzonych przez *Millera* i wsp. beztlenowce są często występującymi bakteriami w płynie owodniowym. Bakterie te również występują we florze bakteryjnej pochwy kobiet nie będących w ciąży w szczególności w stanach zapalnych pochwy. W badaniach z grupą kontrolną zaobserwowano wyraźnie większe ryzyko wystąpienia porodu przedwczesnego u ciężarnych z bakteryjnym zapaleniem pochwy. Stan ten stwierdzono również u wszystkich kobiet z przedwczesną czynnością porodową i dodatnim posiewem bakteryjnym płynu owodniowego. Sugeruje to, że zapalenie bakteryjne pochwy może predysponować do wystąpienia przedwczesnej czynności porodowej wtórnie w stosunku do subklinicznego zakażenia płynu owodniowego. *Bacteroides fragilis*, *Gardnerella vaginalis* i inne bakterie beztlenowe potrafią syntetyzować duże ilości fosfolipazy A_2 , która jak już wspomniano, poprzez uwalnianie kwasu arachidonowego z komponentów fosfolipidowych błon płodowych przyczynia się do wzrostu produkcji prostaglandyn odgrywających podstawową rolę w inicjacji czynności porodowej. U kobiet z zapaleniem bakteryjnym pochwy stwierdza się stukrotnie wyższą koncentrację bakterii beztlenowych niż u kobiet bez tego stanu chorobowego. W związku z powyższym wydaje się możliwe, że miejscowa synteza fosfolipazy A_2 przez *G. vaginalis* i bakterie beztlenowe w stanach zapalnych pochwy stymulują przedwczesną czynność porodową.

Subkliniczne zakażenie płynu owodniowego początkowo nie daje objawów klinicznych. Z tego powodu rozpoznanie opiera się na stwierdzeniu bakterii w pobranym płynie. Tradycyjne testy, obejmujące barwienie metodą Grama, pomiar ilości leukocytów i stężenia dehydrogenazy mleczanowej nie wykazują właściwej korelacji z zakażeniem płynu owodniowego po pęknięciu błon płodowych. Jednakże niektóre z nich są użyteczne w diagnostyce subklinicznego zakażenia wewnątrzowodniowego przy zachowanych błonach płodowych. Barwienie metodą Grama w przypadku zakażenia

wewnątrzrodniowego jest metodą specyficzną ale o małym stopniu czułości. Metoda złożona z jednoczesnym pomiarem leukocytów obojętnochłonnych lub gdy liczba leukocytów jest większa lub równa $100/\text{mm}^3$ jest czułym testem w zakażeniu owodniowym. Gazowo-płynna chromatografia płynu owodniowego polega na bezpośredniej ocenie kwasów organicznych – produktów metabolizmu bakteryjnego. Metoda chromatografii gazowo-płynnej jest w 100% czuła i w 93% specyficzna w diagnostyce subklinicznego zakażenia płynu owodniowego przy zachowanych błonach płodowych. W grupie kobiet, gdzie istnieje potrzeba diagnostyki płynu owodniowego należy wykonać trzy różne testy diagnostyczne w celu postawienia ostatecznego rozpoznania. Żaden z powyższych testów nie jest specyficzny dla mykoplazm. Metodę chromatografii gazowo-płynnej stosuje się również w diagnostyce skringowej bakteryjnego zapalenia pochwy (niektóre badania wykazały ścisłą korelację pomiędzy dodatnim wynikiem testu a zapaleniem bakteryjnym pochwy u nieciążarnych kobiet). Bakteryjne zapalenie pochwy jest częstym i zwykle asymptomatycznym stanem występującym w czasie ciąży (około 15%).

Było by wartościowym podjęcie szczegółowych badań nad wzajemną reakcją pomiędzy zapaleniem bakteryjnym pochwy (przy wcześniejszym ustaleniu precyzyjnych kryteriów rozpoznania) a przedwczesną czynnością porodową lub subklinicznym zakażeniem płynu owodniowego.

Układowe zakażenie ciężarnych z towarzyszącą gorączką tj. zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek, malaria, dur plamisty wykazują związek z wystąpieniem porodu przedwczesnego. Odsetek porodów przedwczesnych związanych z zapaleniem płuc u ciężarnych szacuje się na 15–48%. Zastosowanie leczenia antybiotykami powoduje wyraźne zmniejszenie śmiertelności ciężarnych, jednakże nie wpływa na występowanie porodów przedwczesnych. Dla kontrastu zapalenie odmiedniczkowe nerek wiązało się z występowaniem porodów przedwczesnych w erze przedantybiotykowej. Po wprowadzeniu antybiotykoterapii, odmiedniczkowe zapalenie nerek wiąże się z występowaniem zagrażającego porodu przedwczesnego a nie z porodem przedwczesnym. Podobnie dur plamisty przed wprowadzeniem antybiotyków do leczenia powodował ryzyko wystąpienia poronienia lub porodu przedwczesnego w 60–80% przypadków. Również zachorowanie na malarię wiązało się z wystąpieniem porodu przedwczesnego w 50% przypadków. Wprowadzenie chemioterapii wydaje się zapobiegać temu powikłaniu.

Podsumowując, powyższe przykłady potwierdzają teorię, że ciężkie zakażenia układowe mają wpływ na występowanie przedwczesnej czynności skurczowej macicy lub porodu przedwczesnego a zastosowanie antybiotyków może obniżyć liczbę porodów przedwczesnych w niektórych zachorowaniach (np. odmiedniczkowe zapalenie nerek, dur plamisty), a w innych nie (np.: zapalenie płuc). U ludzi nie przeprowadzono badań nad mechanizmami inicjującymi czynność porodową w przypadku współistnienia zakażenia układowego.

Jednakże, szerokie doświadczenia kliniczne wykazują związek pomiędzy występowaniem gorączki u ciężarnych a wzrostem aktywności skurczowej macicy. W okresie występowania dreszczy, wykazano dwu-trzy-krotny wzrost aktywności skurczowej macicy a następnie stopniowy spadek. Ponieważ dożylnie podawanie endotoksyny zwierzętom powoduje syntezę i uwalnianie cytokin, które stymulują produkcję prostaglandyn, sugeruje się, że pośredniczą one w procesach powodujących wzrost ak-

tywności skurczowej macicy w przypadku wystąpienia infekcji o przebiegu gorączkowym u ciężarnych.

Związek pomiędzy zakażeniem wewnątrzmacicznym a porodem przedwczesnym znajduje liczne dowody zarówno w obserwacjach klinicznych jak i w badaniach eksperymentalnych. Ze względu na lokalizację mikroorganizmów, zakażenia wewnątrzmaciczne można podzielić na dwie kategorie: zakażenia wewnątrzowodniowe i zakażenia zewnątrzowodniowe. Podstawą rozpoznania zakażenia wewnątrzmacicznego jest wykonanie posiewu mikrobiologicznego. Trudności w pozyskaniu materiału do hodowli z przestrzeni pozaowodniowej powodują, że badania tego typu zakażenia są trudne. Z tego powodu większość danych w piśmiennictwie odnosi się do zakażenia wewnątrzowodniowego.

W warunkach prawidłowych, jama owodni zwykle jest jałowa, dlatego wyizolowanie jakiegokolwiek mikroorganizmu z płynu owodniowego wskazuje na wystąpienie zakażenia. Brak klinicznych objawów i wykładników nie wyklucza istnienia zakażenia. Metody pozyskania płynu owodniowego do badań mikrobiologicznych są niebezpieczne. Wyróżnia się amniocentezę przezbrzuszną oraz przeszłykowe pobranie płynu owodniowego drogą punkcji igłowej lub przy użyciu cewnika wprowadzanego do jamy macicy. Istnieją jednak doniesienia o bezobjawowym osiedleniu się drobnoustrojów w płynie owodniowym, nawet w do 11% pobranych jałowo próbek u ciężarnych z zachowanymi błonami płodowymi. Przeszłykowe pobranie płynu owodniowego wiąże się z ryzykiem pęknięcia błon płodowych oraz zakażeniem florą bakteryjną pochwy. Wobec tego, analizując obecność zakażenia wewnątrzowodniowego w porodzie przedwczesnym będziemy się opierać tylko na wynikach badań płynu owodniowego uzyskanego drogą amniocentezy przezbrzuszej.

Termin „kliniczne zapalenie komórkoowodniowe” odnosi się do zespołu objawów związanych z zakażeniem jamy owodniowej.

Objawy obejmują: wystąpienie gorączki u ciężarnej, bolesność macicy, cuchnące upławy, tachykardię u płodu i leukocytozę u ciężarnej. Zespół ten występuje tylko u nielicznych kobiet ze stwierdzonym zakażeniem wewnątrzowodniowym. Ostatnie badania dowodzą, że tylko u 12,5% kobiet z porodem przedwczesnym i zachowanymi błonami płodowymi oraz stwierdzonym zakażeniem wewnątrzowodniowym wystąpiły kliniczne objawy zespołu.

Na występowanie i ciężkość objawów klinicznych prawdopodobnie mają wpływ czynniki matczyne jak i mikrobiologiczne (zakaźne). Czynniki mikrobiologiczne dotyczą rodzaju i wirulencji mikroorganizmów, ilości materiału zakaźnego oraz miejscowej i ogólnoustrojowej syntezy cytokin.

Progresja kolonizacji bakteryjnej płynu owodniowego prowadzącej do rzeczywistego zakażenia wewnątrzowodniowego zależy również od efektywności mechanizmów antybakteryjnych płynu owodniowego i jak już wspomniano od liczby i patogenności bakterii. Jednym z czynników przeciwbakteryjnych w płynie owodniowym jest (Zn) – polipeptydowy inhibitor bakteryjny. Nie jest on jednak prawidłowo rozwinięty do 30 tygodnia ciąży. Uważa się że właściwości bakteriostatyczne płynu owodniowego są zmienne i rozwijają się w pełni pod koniec ciąży. Z tego wynika, że we wczesnym okresie ciąży, szczególnie u nieprawidłowo odżywiających się kobiet istnieje duża podatność na zakażenia wewnątrzowodniowe, zwłaszcza w przypadku obecności w ustroju ciężarnej bakterii patogennych.

Z. Słomko, A. Stasiak, K. Drews

PERINATAL INFECTIONS.
INFECTION AS ETIOLOGICAL FACTOR OF PRETERM LABOR

SUMMARY

On the ground of contemporary medical literature and our own observations, we have tried to estimate the participation of microorganism infection in preterm labor. In this article, we present mechanism, currently recognized as the most probable, that are leading to preterm labor under condition of perinatal infections. One of them seems to be the production of enzymes by pathological strains. Those enzymes are considered to stimulate decidual and amniotic cells to arachidonic acid metabolism and prostaglandins synthesis.

Coexisted with chorionamnionitis the migration of leukocytes that are able to induce prostaglandins synthesis releasing interleukine, can also be an important factor of preterm labor.

Piśmiennictwo u Autora

Adres: Instytut Ginekologii i Położnictwa AM
60-535 Poznań, ul. Polna 33

Krzysztof Drews, Zbigniew Słomko, Grzegorz Bręborowicz

ZAKAŻENIA PERINATALNE.
MECHANIZMY ODPORNOŚCIOWE SKIEROWANE
PRZECIWKO DROBNOUSTROJOM PATOGENNYM
W OKRESIE OKOŁOPORODOWYM

Instytut Ginekologii i Położnictwa Akademii Medycznej w Poznaniu
Dyrektor: *Prof. dr hab. med. Z. Słomko*

W pracy omówiono mechanizm odpowiedzi na składowe układu odpornościowego (limfocyty typu B, wytwarzanie immunoglobulin oraz ich zadania, aktywacja limfocytów T, wytwarzanie limfokin, układ dopełniacza, skład komórek fagocytujących).

Przedstawiono też bardziej szczegółowo mechanizmy odpornościowe skierowane przeciwko drobnoustrojom patogennym w okresie neonatalnym (bakterie ropotwórcze, zakażenia wirusowe, zakażenia grzybicze). Celem artykułu jest przedstawienie mechanizmów układu immunologicznego w odniesieniu do płodu i noworodka – co stanowi o specyficie odpowiedzi niedojrzałego organizmu.

Zakażenia okołoporodowe stanowią nadal poważną przyczynę zachorowalności i umieralności płodów i noworodków zajmując drugie miejsce po niedotlenieniu. Niegdyś uważano, że płód w okresie ciąży chroniony jest wyłącznie przez tzw. „barierę łożyskową”, błony płodowe oraz przeciwciała pochodzące od matki. W ostatnich latach dokonał się duży postęp w dziedzinie poznania procesu dojrzewania immunologicznego płodu i noworodka.

Wiadomo, że niedojrzały organizm w tym okresie życia zdolny jest do uruchamiania w przypadku zakażenia, niektórych mechanizmów swoistej obrony humoralnej i komórkowej. Zrozumienie istoty zakażeń w życiu płodowym i w okresie okołoporodowym, a tym samym wdrożenie leczenia i pełnej aplikacji klinicznej związane jest ze znajomością kompetencji immunologicznej organizmu gospodarza w tym okresie życia. Zakażenie jest złożonym zjawiskiem biologicznym zależnym od charakteru drobnoustrojów i mechanizmów obronnych makroorganizmu. Poznanie uwarunkowanych genetycznie i nabytych zdolności ustroju do uruchomienia wczesnych i późnych odczynów immunologicznych w odpowiedzi na bodźce antygenowe ma znaczenie dla rozpoznania i zapobiegania zakażeniom.

ZAKAŻENIE WIRUSAMI

Odporność nieswoista

W zakażeniach HSV (*herpes simplex virus*) odpowiedź specyficzna dla antygenów limfocytów T i B wykrywana jest najwcześniej po pięciu dniach, ale najczęściej nie narasta do 14 dni od infekcji. Zanim rozwinię się odporność swoista organizm opiera się na reakcji nieswoistej, zapewnionej przez fagocyty, komórki NK (*Natural Killer*) i wytwarzaniu interferonu (7, 11).

Monocyty zdolne są do adsorpcji lub fagocytowania wirusów z przestrzeni pozakomórkowej. Dla wielu, lecz nie wszystkich wirusów, fagocyty zdolne są do wychwycenia ich z organizmu gospodarza. Uważa się, że specyficzne czynniki wirusa i czynniki komórki gospodarza są ważnymi determinantami dla wewnętrznej odporności makrofagów na zakażenie wirusem (2, 9).

Po aktywacji, makrofagi wykonują złożoną odpowiedź na zakażenie wirusem. Po pierwsze replikacja wirusa w innych niż fagocytujących komórkach podlega supresji. Po drugie zakażona wirusem komórka może ulec cytolizie, TNF (*tumor necrosis factor*) jest wyzwalany podczas tej reakcji fagocytów, a w końcowym etapie makrofag zakażony wirusem wydziela IFN (*interferon alfa*) (6). Wykazano związek pomiędzy aktywnością i obecnością makrofagów, a odpornością organizmu w stosunku do wirusów. Nasilenie infekcji wirusowej następuje po unieszkodliwieniu makrofagów (8, 12). Prowadzi to do gromadzenia wirusów (HSV) w obrębie wątroby. Stan ten zależy też od wrót infekcji. Wyeliminowanie makrofagów wzmacnia natężenie infekcji HSV, jeśli wirus wprowadzony jest do ustroju gospodarza przez jamę otrzewnej lub dożylnie, natomiast nie stwierdzono tego efektu po inokulacji wirusa w pochwie. Komórki NK (*Natural Killers*) są komórkami limfoidalnymi wywodzącymi się ze szpiku. Nie mają one zdolności ekspresji immunoglobulin ani cząsteczek TCR na swej powierzchni – nie są więc specyficznymi efektorami antygenów. Tak jak limfocyty T, komórki NK posiadają właściwości ekspresji receptora Fc dla IgG. Komórki te są zdolne do lizy komórek zakażonych różnymi typami wirusów (w tym wirusem HSV) (3, 8).

Przyпуска się, że komórki NK odgrywają znaczącą rolę w początkowej fazie zakażenia. Zakażenie komórki wirusem prowadzi też do wyzwolenia produkcji IFN (*interferon alfa*) przez fagocyty oraz IFN (*interferon beta*) przez komórki nabłonka i fibroblasty. Generalnie wirusy RNA silniej niż wirusy DNA indukują wytwarzanie interferonu (4, 8, 12).

Odporność swoista

Limfocyty są podstawowym elementem układu odpornościowego organizmu w zakażeniach wirusowych. Powodują one destrukcję zakażonych komórek oraz zapewniają „pomoc” dla limfocytów B w produkcji specyficznych przeciwciał (1, 8, 13). Limfocyty T uczestniczą też w cytolizie zakażonych komórek, regulują aktywność komórek NK, fagocytów oraz produkcję cytokin przez granulocyty. Rozpoznanie białka wirusa przez limfocyt T wymaga:

- 1) wewnątrzkomórkowej degradacji białka wirusa do fragmentów peptydowych;
- 2) wiązania tych peptydów przez NMC (główny kompleks zgodności tkankowej);

3) transportu kompleksu MHC-peptyd na powierzchnię komórki (2, 7). Obecność klasy I MHC na wszystkich komórkach, pozwala limfocytom T CD8 rozpoznać i poddać cytolizie zakażone wirusem komórki. Uważa się też, że wydzielanie limfokin przez limfocyty T Cd4 jest podstawową funkcją tych komórek w wytwarzaniu specyficznej odporności w przebiegu zakażeń wirusowych.

Wytwarzanie przeciwciał przez limfocyty B jest zależne od limfocytów T. W sytuacji, kiedy przeciwciało jest nabyte przez organizm w sposób bierny (np. w transporcie od matki do płodu), odporność humoralna pozostaje niezależna od komórkowej (3, 5). Przeciwciała mogą wchodzić w reakcję z białkami wirusów na powierzchni zakażonych komórek. Przeciwciała typu IgG i system alternatywnej drogi dopełniacza mogą powodować cytolizę ludzkich komórek zakażonych wirusem (np. wirusem HSV, grypy, świnki). W procesie eliminacji zakażonych komórek wydajny jest też system zależnej od przeciwciał cytotoksyczności komórkowej. W systemie tym najbardziej aktywnie uczestniczą komórki NK (6, 13).

ZAKAŻENIE WIRUSEM OPRYSZCZKI (HSV) W OKRESIE NEONATALNYM

Badania dotyczące zakażeń HSV u płodu i noworodka wykazały, że w niedojrzałych makrofagach łatwiej dochodzi do replikacji wirusa. Powoduje to rozprzestrzenianie się infekcji w obrębie wątroby i ośrodkowego układu nerwowego. Niedojrzałe makrofagi w okresie płodowym i neonatalnym mają skrajnie niski poziom ekspresji głównego kompleksu zgodności tkankowej MHC (*Major Histocompatibility Complex*) klasy II oraz ograniczoną zdolność prezentacji antygeny. Specyfiką układu immunologicznego płodu i noworodka jest osłabienie efektu cytotoksycznego komórek NK w stosunku do zakażonych HSV komórek. Ilość komórek NK u płodu i noworodka jest zbliżona do ilości stwierdzanych u osobników dojrzałych. Osłabienie efektu cytotoksyczności komórkowej w komórkach NK płodu i noworodka spowodowane jest defektem wytwarzania interferonu-. Wytwarzanie interferonu – przez granulocyty noworodka i osobnika dojrzałego w przebiegu zakażeń HSV jest zbliżone (10, 13).

Odporność swoista komórkowa w przebiegu zakażeń HSV u płodu i noworodka jest osłabiona, a odpowiedź immunologiczna jest opóźniona. Wiąże się to z ograniczoną zdolnością wytwarzania interferonu- i limfokin przez limfocyty T. Płód i noworodek wykazują względny niedobór limfocytów T „pamięci immunologicznej”. Niedobór cytokin powoduje osłabienie aktywacji makrofagów i monocytów oraz osłabienie efektu cytotoksycznego T. Osłabienie odpowiedzi immunologicznej u płodu i noworodka może prowadzić do ogólnoustrojowego rozprzestrzeniania się zakażeń wirusami grupy *herpes* w tym i HSV (4, 8, 12).

Znaczenie specyficznych przeciwciał przeciwko HCS, uzyskanych biernie od matki, w ograniczeniu zakażenia u płodu podlega dyskusji. Badania retrospektywne krwi pępowinowej wykazały korelację pomiędzy mianem przeciwciał neutralizujących uzyskanych drogą transportu łożyskowego do płodu, a osłabieniem zakażenia. Przy niskim poziomie przeciwciał we krwi pępowinowej w przebiegu infekcji HSV, noworodki często wykazywały ciężki przebieg zakażenia i efekt cytotoksyczny komórkowy

zależny od przeciwciał był osłabiony. Lepsze zrozumienie mechanizmów, w których przeciwciała mogą wpłynąć na przebieg zakażenia HSV, pozwoli na określenie roli biernie uzyskanych przeciwciał w postępowaniu klinicznym (10, 11).

W przebiegu zakażenia cytomegalovirusem (CMV), generacja głównego kompleksu zgodności tkankowej (MHC) i efekt cytotoksyczny limfocytów T, odgrywają u płodu i noworodka zasadniczą rolę w zwalczaniu infekcji. U dzieci z wrodzonymi zakażeniami CMV lub wrodzoną różyczką, rozwój odpowiedzi limfocytów T jest opóźniony bardziej niż w zakażeniach perinatalnych HSV. Spowodowane jest to prawdopodobnie faktem, że wirus różyczki i wirus cytomegalii może bezpośrednio zakazić limfocyt i monocyt. W zakażeniach enterowirusami brak przeciwciał neutralizujących u płodu i noworodka jest głównym czynnikiem usposabiającym do infekcji. U noworodków z rozwiniętym zakażeniem dochodzi do rozległego uszkodzenia tkanek, co świadczyć może o tym, że osłabienie efektu cytotoksycznego limfocytów T odgrywa rolę w osłabieniu odporności (2, 13).

ZAKAŻENIA ORGANIZMAMI NIEWIRUSOWYMI WENĄTRZKOMÓRKOWYMI

Poza wirusami, inne organizmy chorobotwórcze zdolne są do replikacji wewnątrz zakażonej komórki gospodarza. Pięć spośród nich odgrywa rolę w ciężkich zakażeniach płodu i noworodków: *Listeria monocytogenes*, *Salmonella*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma gondii* i *Chlamydia trachomatis*. W przeciwieństwie do bakterii ropotwórczych, gdzie fagocytoza wiąże się ze zniszczeniem i śmiercią komórki, dla organizmów wymienionych wyżej fagocytoza jest zjawiskiem stwarzającym komfortowe warunki bytowania wewnątrz komórki (7, 8). Każdy z wymienionych patogennych ustrojów, zakaża szybko makrofagi tkanki siateczkowo-śródbłonkowej. *Toxoplasma* i *chlamydia* zakażają też komórki, które normalnie nie posiadają zdolności fagocytarnych.

ZAKAŻENIA BAKTERIAMI ROPOTWÓRCZYMI

Escherichia coli i paciorkowce grupy B są najbardziej rozpowszechnionymi drobnoustrojami ropotwórczymi, które są przyczyną zakażeń noenatalnych. Aby doszło do zakażenia bakteriami tej grupy muszą one przekroczyć barierę skóry lub śluzówki. Mają one rozbudzoną zdolność przylegania do nabłonków. Inwazję ułatwia uszkodzenie skóry lub śluzówki noworodka. Przyleganie drobnoustroju może obniżyć specyficzne wydzielanie przeciwciał klasy IgA lub fibronektyna (2, 7).

W większości sytuacji paciorkowce giną po wchłonięciu do wnętrza fagocytów. Zachodzi tu uprzednio opisane zjawisko opsonizacji. Przeciwciała ani komplement nie mają zdolności niszczenia bakterii tej grupy bez udziału fagocytów. U osobników dorosłych natomiast wiele szczepów *E. coli* i innych gram-ujemnych bakterii może być niszczone przez przeciwciała i układ dopełniacza – bez udziału fagocytów.

Paciorkowce grupy B i *E. coli* posiadają specyficzne polisacharydy błonowe, które uniemożliwiają bezpośrednią aktywację alternatywnej drogi dopełniacza – co uniemożliwia opsonizację i tym samym fagocytozę i bakteriolizę (9, 12).

Ochrona organizmu przed takimi szczepami bakteryjnymi wymaga obecności specyficznych przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi O-polisacharydów osłonki bakteryjnej. Niestety przeciwciała powstające w odpowiedzi na antygen osłonki bakterii gram-ujemnych najczęściej należą do immunoglobulin klasy IgM i nie przechodzą przez łożysko. Stąd blisko w 80% zapalenie opon mózgowych u noworodków spowodowane jest szczepami bakteryjnymi zawierającymi tego typu polisacharydy w swej osłonce (5).

W oddziałach noworodków prowadzących intensywną terapię coraz częściej przyczyną zakażeń wewnątrzszpitalnych są gronkowce koagulazo-dodatnie lub ujemne. Wzrost tego typu zakażeń obserwuje się u chorych z cewnikami naczyniowymi, co wiąże się z nasileniem procesu adhezji drobnoustrojów do śródbłonek.

Śluzówki: Wzmoczona adhezja patogennych szczepów paciorkowców grupy B do śluzówek noworodka, szczególnie chorego noworodka, może ułatwiać kolonizację. Mechanizm odpowiedzialny za różnicę w zdolności przylegania bakterii do śluzówek noworodka i osobnika dorosłego nie jest wyjaśniony: przypuszcza się, że brak wydzielniczej IgA u noworodków może odgrywać pewną rolę. Immunoglobulina IgA wydzielnicza nieobecna jest w śluzówkach płodu i pojawia się pomiędzy pierwszym a drugim miesiącem życia. Wartości spotykane u osobników dorosłych stwierdza się w szóstym roku życia (1, 7).

Odpowiedź humoralna: Płód otrzymuje większość przeciwciał klasy IgG drogą transportu łożyskowego od matki. Przed 32 tygodniem ciąży, stężenie płodowej immunoglobuliny IgG jest mniejsze o 50% od wartości spotykanych w krążeniu matki; w terminie porodu często przekracza poziom matczynej IgG. Poziom specyficznych przeciwciał skierowanych przeciwko paciorkowcom B (typ III) u noworodka donoszonego jest nieco niższy niż w krążeniu matki. U noworodków urodzonych przed 34 tygodniem ciąży poziom ten jest znacznie niższy. Tak więc, noworodek urodzony przedwcześnie ma niższe poziomy przeciwciał tej klasy nawet jeśli surowica matki zawiera zabezpieczające ilości przeciwciał IgG (2, 3, 13). Zjawisko to stanowi o głównym czynniku ryzyka zakażenia paciorkowcem grupy B dla noworodka (7, 11).

Przeciwciała skierowane przeciw antygenom polisacharydowym *E. coli* należą głównie do izotypu IgM, dlatego też płód i noworodek nie posiada odporności w tych zakażeniach – mimo obecności specyficznych przeciwciał w surowicy matki. Istnieją też sprzeczne doniesienia, że noworodek posiada przeciwciała przeciwko niektórym szczepom *E. coli* w ilości zbliżonej do matki (9, 13).

W przypadku zakażenia większość noworodków nie wytwarza specyficznych przeciwciał; niektóre mogą syntetyzować przeciwciała klasy IgM lecz nigdy klasy IgG. Słaba odpowiedź immunologiczna w zakresie wytwarzania przeciwciał spowodowana jest małym stopniem różnicowania limfocytów B w kierunku plazmatycznej oraz osłabioną czynnością wzmocnienia produkcji przeciwciał przez limfocyty T. Ten rodzaj osłabienia odpowiedzi immunologicznej u płodu i noworodka powoduje, że u około 10% noworodków matek skolonizowanych paciorkowcem B typu III lub *E. coli* rozwija się zakażenie (2, 6, 11).

Jak wspomniano uprzednio głównym zadaniem przeciwciał jest wyzwolenie opsonizacji bakterii aby umożliwić zniszczenie ich przez komórki fagocytyczne (makrofagi, monocyty, granulocyty obojętnochłonne). Surowica płodu i noworodka

ma ograniczone zdolności opsonizacji i efektywność tego procesu w dużej mierze zależy od rodzaju szczepu bakteryjnego. Wydaje się też, że płód i noworodek wykazuje brak dojrzałości w uruchamianiu mechanizmu układu dopełniacza – co osłabia zdolność opsonizacji i tym samym fagocytozy (4, 8).

Odpowiedź komórkowa: Wykazano, że osłabienie czynności fagocytarnej u płodu i noworodka spowodowane jest mniejszym wytwarzaniem i nieodpowiednią dystrybucją fagocytów w miejscu zakażenia. Zjawisko to jest szczególnie widoczne u niedojrzałych noworodków, u których rozwija się zespół blon szklistych (makrofagi płuc). Tak więc płuca pozbawione są w tej sytuacji obronności fagocytarnej zarówno *in utero* jak i w chwili porodu – kiedy dochodzi najczęściej do ekspozycji na obecność paciorkowców B lub *E. coli* (2, 9).

Jednocześnie, odwrotnie niż ma to miejsce u osobników dojrzałych, płód i noworodek reagują na stres związany z zakażeniem – zmniejszenie ilości granulocytów (dotyczy to ogólnej liczby komórek oraz ilości stwierdzonej w miejscu zakażenia) (12).

Odmienne reakcje granulocytów płodowych wykazano też w warunkach *in vitro*: 1) osłabienie wiązania czynników chemotaktycznych, 2) osłabienie zdolności przylegania, 3) nieodwracalna agregacja komórek w odpowiedzi na czynnik chemotaktyczny, 4) osłabienie zdolności poruszania się kierunku bodźca chemotaktycznego. Stwierdzono też krótszy okres przeżycia granulocytów płodu i noworodka w tkankach. Ich zdolność fagocytarna jest też mniejsza niż osobników dojrzałych. Proces ten nasila się u noworodków chorych (5, 11).

Monocyty płodu i noworodka fagocytują i niszczą gronkowce, paciorkowce grupy B i *E. coli* równie aktywnie jak monocyty osobników dojrzałych. Wytwarzanie bakteriobójczych metabolitów tlenowych przez monocyty płodu, noworodka i osobnika dojrzałego zachodzi na podobnym poziomie. Należy przypuszczać, że makrofagi tkankowe płodu wykazują podobną aktywność jak komórki dojrzałe, jednak efekt końcowy ich działania może być słabszy, ze względu na odmienne warunki występujące w tkance płodowej i osobnika dojrzałego.

ZAKAŻENIA GRZYBICZE

Kolonizacja i powierzchowne zakażenie skóry lub śluzówek przy grzybicy, głównie rodzaju *Candida*, są powszechne. Do inwazji grzybów natomiast dochodzi stosunkowo rzadko. Sytuacja dotyczy najczęściej dzieci z niską masą urodzeniową w połączeniu z długim pobytem na oddziałach intensywnej opieki, podczas żywienia parenteralnego z długotrwałym kateteryzowaniem noworodka i stosowaniem antybiotyków o szerokim spectrum. Kandydoza noworodka występuje też rzadko jako następstwo zakażeń jaja płodowego spowodowanych grzybami. Szczególne ryzyko zakażenia powstaje u noworodków w przypadku podawania dożylnego emulsji lipidowych (4, 8).

Kolonizacja prawidłowej flory skóry i śluzówek oraz zachowanie ciągłości tych tkanek stanowi podstawę obrony przed zakażeniem grzybiczym. Dodatkowo odporność kontrolowana przez limfocyty T odgrywa ważną rolę w zakażeniach grzybami typu *Candida*. Mechanizmy obronne organizmu gospodarza są podobne jak w zaka-

zeniach bakteriami ropotwórczymi, jednak podkreśla się, że odporność typu komórkowego odgrywa tu mniejszą rolę. Wykazano też, że granulocyty i monocyty fagocytują i niszczą grzyby typu *Candida albicans* i proces ten przebiega optymalnie w obecności metabolitów tlenu oraz myeloperoksydazy. Fagocyty, przeciwciała i układ dopełniacza wykazują aktywność w obronie organizmu przed zakażeniami chorobotwórczymi szczepami *Candida* (12).

Opsonizacja może być kontrolowana przez alternatywną i klasyczną drogę aktywacji układu dopełniacza – w obecności odpowiednich przeciwciał (4).

Głównymi czynnikami osłabiającymi odporność płodu i noworodka przed zakażeniami grzybiczymi są: opóźnione i osłabione oddziaływanie fagocytów w miejscu zakażenia oraz mniejsze stężenie opsonin. Zdolność granulocytów płodu i noworodka do fagocytozy i niszczenia grzybów typu *Candida albicans* jest porównywalna do układu osobnika dojrzałego (6).

K. Drews, Z. Słomko, G. Bręborowicz

PERINATAL INFECTIONS. FETAL AND NEWBORN IMMUNOLOGY IN PERINATAL INFECTIONS

SUMMARY

Specificity of neonatal immunologic system we have discussed. Bacterial, viruses (especially HSV), fungal infections and immunologic answer in mentioned cases was presented in this article, on the ground of medical literature.

Immunoglobulins production, limfocyt T activation, production of limfokines, complement system and fagocytosis in infected fetus and newborn was discussed.

PIŚMIENNICTWO

1. *Bankhurst A.D* et al.: Studies of human cord blood and adult lymphocyte interactions with in vitro immunoglobulin production 1979, 64, 990. – 2. *Broughton R.A., Baker C.J.*: Role of adherence in the pathogenesis of neonatal group B streptococcal infection 1983, 39, 387. – 3. *Cresswell P.*: Antigen recognition by T lymphocytes. 1987, 8, 67. – 4. *Fleischer B.* et al.: Function of the Cd4 molecules on human cytotoxic T lymphocytes: Regulation of T cell triggering. 1986, 136, 1625. – 5. *Horowitz M.A.*: Phagocytosis of microorganisms. 1982, 4, 104. – 6. *Lopez S.* et al.: Defensin content of neonatal neutrophils (PMN). 1986, 20, 392A. – 7. *Mectal D.*: The granulocyte-macrophage colony-stimulating factors. 1985, 229, 16. – 8. *Oldstone A.B.A.* et al.: Virus-induced alterations in homeostasis Alterations in differentiated functions of infected cells in vivo. 1982, 218, 1125. – 9. *Roberts N.J.Jr.*: Temperature and host defense. 1979, 43, 241. – 10. *Stiehm E.R.* et al.: Infection complications of the primary immunodeficiencies. 1986, 40, 69. – 11. *Swain S.L.*: T cell subsets and the recognition of MHC class. 1983, 74, 129. – 12. *Whyte R.K.* et al.: Antenatal infecions with candida species. 1982, 57, 528. – 13. *Wilkinson R.C.*: Leukocyte locomotion and chemotaxis. Effects of bacteria and viruses. 1980, 2, 293.

Adres: Instytut Ginekologii i Położnictwa AM
60-535 Poznań, ul. Polna 33

KOMUNIKAT

Zarząd Główny Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej uprzejmie informuje, że XII Zjazd Towarzystwa odbędzie się w Warszawie w dniach od 21 do 23 września 1995 roku.

Część naukowa Zjazdu poświęcona będzie wybranym zagadnieniom z zakresu chemii klinicznej, hematologii i immunologii oraz problemom szkolenia i organizacji pracy.

Szczegółowe informacje dotyczące Zjazdu można uzyskać w Zarządzie Głównym PTDL, 02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a, tel/fax 23 59 82.

Komitet Organizacyjny Zjazdu

Zdzisław Dziubek

BORELIOZA Z LYME

Klinika Chorób Odzwierzęcych i Tropikalnych Akademii Medycznej w Warszawie
Kierownik prof. dr Z. Dziubek

Borelioza z Lyme (krętkowica kleszczowa, *Lyme disease*, *Lyme borreliosis*) nazwę swą wzięła od miasteczka Lyme w stanie Connecticut, stąd w literaturze obcej spotyka się najczęściej nazwę anglojęzyczną *Lyme disease*. Jest przewlekłą, wielonarządową, przenoszoną przez kleszcze chorobą o fazowym przebiegu wywołaną przez krętka *Borrelia burgdorferi* i gatunki pokrewne. Wyodrębniona została jako oddzielna jednostka chorobowa stosunkowo niedawno natomiast objawy kliniczne były opisywane jako samodzielne schorzenia na początku XX wieku. W roku 1902 *Herxheimer* i *Hartman* opisali zanikowe zmiany skóry kończyn dolnych jako *acrodermatitis chronica atrophicans*. W latach 20-tych *Afzelius* i *Lipschütz* opisywali zmianę skórą o typie rumienia, występującą po pokąsaniu przez kleszcze, nazwaną przez tych badaczy odpowiednio *erythema chronicum* i *erythema chronicum migrans* (5). W 1940 r. *Bannewarth* opisała zespół na który składają się bóle korzonkowe z następowym, przewlekłe przebiegającym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i porażeniami nerwów czaszkowych lub obwodowych (12, 17). W 1975 r. w Lyme wystąpiła lokalna epidemia zapaleń stawów u młodych osób. W wyniku dochodzeń epidemiologicznych w 1979 r. powiązano wystąpienie choroby z pokąsaniem przez kleszcze (5, 17). Wkrótce okazało się, że w przebiegu choroby występują zmiany wielonarządowe: rumienie skóry, objawy uszkodzenia układu nerwowego, narządu ruchu i serca. Zespół tych objawów w różnym stopniu wyrażonych połączono w jedną jednostkę dając jej nazwę *Lyme disease* (4, 5, 13). W 1982 r. *Burgdorfer* i wsp. wyizolowali i dokładnie opisali czynnik etiologiczny choroby *Borrelia burgdorferi* (13, 16).

Etiologia. *Borrelia burgdorferi*, bakteria z rodziny *Spirochetaceae*, rodzaju *Borrelia* jest krętkiem o długości 20–30 μm i szerokości 0,2–0,3 μm . Jest ruchoma, posiada na swym ciele 7–11 narządów lokomocyjnych, składa się z co najmniej 30 różnych białek i posiada od 4 do 9 fragmentów pozachromosomalnego plazmidowego DNA. Hodowla jest trudna, rośnie wolniej niż inne bakterie. Izolowano je z jelit kleszczy, zmian skórnych o typie *erythema chronicum migrans* oraz *acrodermatitis atrophicans*, z płynu mózgowo-rdzeniowego, płynu stawowego i krwi osób chorych na boreliozę. (4, 7, 11). Znaczne różnice w budowie DNA, a także we własnościach elektroforetycznych i antygenowych białek pomiędzy poszczególnymi szczepami bakterii sprawiły, że *Baranton* i wsp. ostatnio zaproponowali wyodrębnienie z gatunku *B. burgdorferi* trzech odmian genetycznych (3). Obecnie

rozdziela się 8 odmian uwarunkowanych geograficznie np. *B. japonicum* i prawdopodobnie o zróżnicowanych właściwościach inwazyjnych i patogennych. (1, 17). Nazwa *B. burgdorferi* to nazwa typu klasycznego.

Epidemiologia. Rezerwuarem zarazka są przede wszystkim gryzonie (myszy, wiewiórki, nornice ziemne). Pewną rolę odgrywa także zwierzyna płowa (sarny, jelenie, losie). Przenosicielem (wektorem) zakażenia na człowieka są kleszcze. Boreliozę spotykamy praktycznie we wszystkich rejonach półkuli północnej, opisywano także przypadki tej choroby w Australii. Występuje w ogniskach endemicznych – enzoootycznych oraz jako zakażenie sporadyczne. Najbardziej narażeni na zachorowanie są mieszkańcy rejonów endemicznych oraz pracownicy zawodowo narażeni na pokąsanie przez kleszcze (np. robotnicy leśni). Zapadalność na tę chorobę nie jest zależna od wieku ani płci. (12, 14, 16).

Obraz kliniczny choroby jest bardzo zróżnicowany i zależy od okresu choroby i zajęcia poszczególnych układów. Tradycyjnie dzieli się boreliozę na 3 okresy (13, 14, 16).

Okres I charakteryzuje się występowaniem zmian skórnych o typie *erythema chronicum migrans*. W miejscu ukąszenia przez zakażonego kleszcza po upływie kilku dni do kilku tygodni powstaje najpierw czerwona grudka lub plamka, która następnie rozszerza się w postaci pierścienia o nieregularnych kształtach z nacieczeniem skóry tej okolicy, nierzadko odczyn zapalny ustępuje w centrum zmiany, a nasila się na obwodzie. Rumień najczęściej jest niebolesny, wyraźnie nadmiernie ucieplony, skóra nad nim napięta. Występuje zwykle na kończynach górnych i dolnych, chociaż wystąpić może w każdej okolicy. Regionalne węzły chłonne często bywają powiększone, uogólniona limfadenopatia zdarza się rzadko. Ponadto nieraz zmianom skórnym towarzyszy gorączka lub stany podgorączkowe, osłabienie, objawy grypopodobne. Rzadko zamiast typowego rumienia wędrującego występują inne zmiany skórne np. rumienie liczne, rozsiane, zmiany podobne do róży, grudki liszajcowate. *Erythema chronicum migrans* nawet w przypadkach nie leczonych znika zazwyczaj w ciągu 3–4 tygodni, leczony po paru, kilku dniach pozostawiając jednak niekiedy przebarwienie lub odbarwienie skóry (5, 16).

Okres II choroby jest wynikiem rozsiewu zarazka drogą krwionośną. Dość często (20–30%) objawy tego okresu nie są poprzedzone objawami I okresu. Czasem objawy I i II okresu współlistnieją równocześnie. Obraz kliniczny choroby w tym stadium zależy od narządowej lokalizacji zmian. Powszechne są objawy ogólne takie jak osłabienie, męczliwość, wędrujące bóle kostno-stawowe i mięśniowe. Objawy te mają charakter napadowy, po upływie kilku godzin zwykle ustępują, jednakże powtarzają się dość często. Na skórze dają się zaobserwować wtórne zmiany obrączkowe – mniejsze z mniejszą komponentą zapalną, nieprzemieszczające się, nierzadko liczne. Zajęcie obwodowego układu nerwowego najczęściej przejawia się bólami korzeniowymi. Zwykle mają one charakter napadowy, często ustępują po leczeniu przeciwzapalnym, jednakże nawroty także są częste. Innym częstym objawem jest porażenie nerwu twarzowego jedno lub obustronne. Rzadziej przejawem uszkodzenia układu nerwowego są porażenia innych nerwów czaszkowych a nawet rozsiana polineuropatia. Do tych objawów dołączają się zwykle objawy oponowe. Niekiedy są one pierwszym sygnałem zajęcia układu nerwowego. W Europie często objawy uszkodzenia układu nerwowego tworzą zespół *Bannwarth'a*. Rzadziej

obserwuje się wczesne zapalenia mózgu. Objawy ze strony serca są znacznie rzadsze, dotyczą nie więcej niż 10% chorych. Przeważnie są to zaburzenia przewodnictwa wyrażające się blokiem przedsionkowym I, II lub III stopnia. Sporadycznie opisywano objawy zapalenia osierdzia lub mięśnia sercowego. Objawy te występują po kilku tygodniach od początku choroby i trwają krótko, zazwyczaj kilka dni do kilku tygodni. Stawowe objawy II okresu choroby rozpoczynają się nieco później (kilka tygodni do kilku miesięcy po początku choroby) i są to przede wszystkim zapalenia jednego lub kilku stawów. Najczęściej zajęte są duże stawy, zwłaszcza kolanowe. Zapalenie stawu trwa zazwyczaj kilka dni do kilku tygodni. Często zmiany zapalne pojawiają się kolejno lub równocześnie w kilku stawach, częste też są nawroty. (2, 5, 13, 14).

W III okresie choroby, który pojawia się u części chorych po kilku – kilkunastu miesiącach lub jeszcze później, wyżej opisane dolegliwości stawowe i neurologiczne przybierają charakter przewlekły. Spośród wielu późnych zespołów neurologicznych najlepiej znany jest postępujący *encephalomyelitis*. W zespole tym występują spastyczne paraparezy, zaburzenia ze strony zwieraczy, ataksja, niedowłady nn VII i VIII oraz zaburzenia poznawania łącznie z otępieniem. Opisano i inne objawy ze strony układu nerwowego np. ostre krwotoczne zapalenie mózgu z niewydolnością nerek, obustronne zapalenie nerwu wzrokowego z ogniskami demielinizacji w OUN. Podobne zmiany demielinizacyjne stwierdzono w przypadkach określonych klinicznie jako *meningoencephalomyelorradiculitis*. Obserwowano także zespół pozapiramidowy, zespoły zbliżone do SM, zaburzenia psychiczne i inne zespoły neurologiczne ze zmianami w badaniu MRI (7, 8, 16).

Zmiany w narządzie ruchu w III okresie choroby dotyczą najczęściej tylko jednego lub paru dużych stawów. W wielu przypadkach proces zapalny trwa kilka lat. Dochodzić może do uszkodzenia powierzchni stawowych z powstawaniem nadżerek i geod widocznych w badaniu rtg. Wiele danych wskazuje na tło immunologiczne zmian w narządzie ruchu (2).

Acrodermatitis chronica atrophicans jest zmianą typową dla późnego stadium boreliozy. Początkowo zmiana skórna rozpoczyna się podstępnie jako niebieskawo-czerwone przebarwienie z obrzękiem skóry. Faza może trwać wiele lat prowadząc stopniowo do zaniku skóry. *Acrodermatitis* występuje najczęściej w miejscu gdzie uprzednio był rumień wędrujący, ale zdarza się też u osób u których rumień nigdy nie występował. Często zmiany zanikowe skóry do złudzenia przypominają twardzinę ograniczoną (13, 16).

Dość licznie opisywano zmiany w narządzie wzroku w przebiegu późnej boreliozy. Oprócz wspomnianych wcześniej zapaleń nerwu wzrokowego obserwowano zapalenie rogówki, zapalenie tęczówki i naczyńiówki (5, 16).

Wiele zagadnień nie jest jeszcze rozwiązanych. Trwają obserwacje u ludzi i badania eksperymentalne na zwierzętach dotyczące zakażeń wrodzonych, dotychczasowe wyniki są często sprzeczne. Wydaje się, że w przypadkach przebytej a nie leczonej boreliozy może dochodzić do uszkodzeń płodu w późniejszej ciąży, podczas gdy zachorowanie na boreliozę z Lyme w czasie ciąży i podjęcie leczenia jest wyraźnie mniej groźne dla płodu (15).

Rozpoznanie opieramy na objawach klinicznych, wywiadzie epidemiologicznym i swoistych badaniach laboratoryjnych. Rutynowe badania krwi i moczu nie wykazują

charakterystycznych odchyień od normy. W postaciach z zajęciem układu nerwowego bardzo ważne jest badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, które we wczesnej fazie neuroboreliozy wykazuje podwyższoną do ok. 100 mm³ cytozę z przewagą limfocytów oraz podwyższoną ilość białka. W późnych postaciach neuroboreliozy charakterystyczny jest wzrost w płynie m.rdz. poziomu białka z podwyższeniem poziomu IgG (14, 16).

Swoiste metody diagnostyczne to:

1. *Izolacja i hodowla krętka.* Możliwości wyhodowania krętka są bardzo ograniczone. Niemniej jednak jest to badanie o 100% swoistości i dodatni wynik pozwala z całą pewnością potwierdzić boreliozę. Wynik ujemny jednak nie wyklucza choroby. Jak dotychczas udało się wyhodować krętka z bioptatu skóry w przypadkach *erythema chronicum migrans* i *acrodermatitis chronica atrophicans*, krwi, płynu mózgowo-rdzeniowego i płynu stawowego. (5, 14, 16).

2. *Badania serologiczne.* Wykrywanie swoistych przeciwciał przeciwko antygenom *B. burgdorferi* jest podstawową metodą w codziennej praktyce klinicznej. Przeciwciała w surowicy pojawiają się zwykle późno, po upływie 4–6 tygodni od zakażenia. Używane są testy oparte na zasadzie immunofluorescencji pośredniej, testy immunoenzymatyczne (ELISA) oraz metody oparte na analizie Western-blot. W miarę upływu czasu pojawiają się nowe rodzaje testów a szczególnie rośnie ilość zestawów firmowych. Upłynąć musi nieco czasu nim pozostaną te najlepsze. Większość komercyjnie dostępnych testów immunofluorescencji pośredniej jako antygeny używa całych komórek *B. burgdorferi*. Swoistość tych testów jest niezadowolająca a fałszywie dodatnie wyniki pojawiają się w przebiegu kiły, leptospiroz, kolagenoz, stwardnienia rozsianego. Większość testów wykrywa łącznie przeciwciała z klasy IgG i IgM, niektóre wykrywają oddzielnie IgM. Odczyny immunoenzymatyczne (ELISA) mają nieco większą czułość i swoistość ale większość ograniczeń opisanych powyżej odnosi się także do nich. Niektóre z nich wykrywają przeciwciała IgG lub IgM jedynie przeciwko wyizolowanym antygenom jak antygen rzęskowy (41kd) i polipeptyd 39 kd, które są najbardziej swoiste dla *B. burgdorferi*. Należy zdawać sobie sprawę z tego, iż fałszywie ujemne wyniki testów spowodowane mogą być zmiennością osobniczą odpowiedzi immunologicznej gospodarza, zmiennością antygenową krętków zwłaszcza z różnych rejonów świata. W przypadkach podejrzenia neuroboreliozy ważne jest równoczesne oznaczenie i porównanie poziomu przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy.

Analiza metodą Western-blot pozwala na wykrycie przeciwciał przeciwko konkretnym antygenom bakteryjnym ale jak dotąd nie ustalono, które z antygenów są najbardziej charakterystyczne. Najczęściej za swoiste uważa się przeciwciała przeciwko polipeptydom 92, 79, 60, 41, 39, 34 i 22 kd (5, 13, 14, 16).

3. *Wykrywanie antygenów krętka.* W przeciwieństwie do opisanych powyżej metod serologicznych testy te są niezależne od odpowiedzi immunologicznej gospodarza. Wyróżniamy dwie grupy tych testów. Pierwsza z nich opiera się na proliferacji uczulonych limfocytów T w obecności antygenów bakteryjnych. Druga metoda opiera się na wykrywaniu tych samych antygenów za pomocą przeciwciał monoklonalnych (4).

4. *Wykrywanie kwasów nukleinowych krętka.* Jest to obecnie chyba najbardziej czuła metoda potwierdzenia boreliozy. Opiera się na wykrywaniu fragmentów DNA

o charakterystycznej dla określonej bakterii sekwencji nukleotydów przy użyciu reakcji łańcuchowej polimerazy (*Polymerase Chain Reaction* – PCR). Bakteryjny DNA można wykryć w krwi, płynie mózgowo-rdzeniowym, płynie z przedniej komory oka, homogenatach bioptatów i w moczu. Mimo niewątpliwych zalet, metoda ta, jak się wydaje ze względu na bardzo dużą czułość, może niekiedy dawać wyniki fałszywie dodatnie (6, 16).

Pomimo dużej ilości testów w kierunku boreliozy ustalenie rozpoznania bywa niekiedy utrudnione co wyraża się w dużej liczbie nierozpoznawalnych przypadków i w kto wie czy nie większej ilości rozpoznań „na wprost” (13).

Leczenie. Ustalono, iż wystąpienie *erythema migrans chronicum* u osoby ukąszonej przez kleszcza, zawsze wymaga antybiotyków, niezależnie od wyniku testu serologicznego (10). Tradycyjny schemat leczenia obejmuje w okresie I podawanie amoksycyliny lub amoksycyliny z probenecidem w ilości 2,0 g i więcej na dobę w dawkach podzielonych. Alternatywą dla tego leczenia jest doksycyklina w dawce 2 razy 100 mg na dobę. Kuracja trwa 10 do 30 dni a długość trwania kuracji uzależniamy od efektów klinicznych, leku nie stosuje się u dzieci (13, 16). Ostatnie doniesienia wskazują na korzystny efekt azithromycyny, którą podajemy pierwszego dnia w dawce 500 mg i następne 4 dni w dawce 250 mg raz dziennie. Leczenie neurologicznych manifestacji boreliozy opiera się na dożylnym podawaniu ceftriaksonu w dawce 2 g na dobę w pojedynczej dawce przez 10–30 dni (5, 14, 16,). 16]. Można również podawać penicylinę G w kroplowych wlewkach dożylnych w ilości 20 000 000 j/dobę. Także borelioza z zajęciem serca wymaga leczenia dożylnego wg powyższego schematu oraz podawania sterydów. Jedynie w izolowanym porażeniu nerwu twarzowego oraz w bloku przedsionkowo-komorowym I stopnia możemy podać leczenie takie jak w pierwszym okresie. Zapalenie stawów leczymy doksycykliną 100 mg 2 razy dziennie przez 30 dni lub amoksycykliną z probenecidem 4 razy 500 mg przez 30 dni. W przypadku niepowodzenia leczenia doustnego stosujemy leczenie dożylnie w dawkach takich jak przy neuroborelioze przez 14 dni. W przypadkach *acrodermatitis atrophicans* postępujemy analogicznie jak w postaci stawowej. W 1993 r. w Atlantic City, na kolejnym Międzynarodowym Kongresie nt. Boreliozy z Lyme przedstawiono zdarzające się przypadki nieskuteczności lub niepełnej skuteczności przyjętego powszechnie schematu leczenia. Demonstrowane są przypadki, w których po prawidłowym leczeniu występowały nawroty choroby z zespołem objawów klinicznych i z izolacją krętków od chorego (7, 8, 9, 10).

Zapobieganie. Mimo prowadzonych przez wielu badaczy prac i mimo bardzo obiecujących wyników doświadczeń na modelach zwierzęcych jak dotąd, nie ma szczepionki przeciwko borelioze. Zapobieganie chorobie sprowadza się do unikania pokąsania przez kleszcze i zastosowania antybiotykoterapii w każdym przypadku wystąpienia typowego rumienia po pokąsaniu przez kleszcza. Dyskutowana szeroko jest celowość podawania profilaktycznie antybiotyków każdemu pokąsanemu przez kleszcza. (7, 8). Celowość takiego postępowania zależy od stopnia zagrożenia boreliozą na danym terenie. (9, 13).

PIŚMIENICTWO

1. *Asch R.S.*: J. Reumatol., 1994, 21, 3, 454. – 2. *Anthonissen F.M.* i wsp.: Research in Microbiol., 1994, 145, 4, 327. – 3. *Baranton G.* i wsp.: Int. J. Syst. Bacteriol., 1992, 42, 378. – 4. *Dorward D.W.* i wsp.: J. Clin. Microbiol., 1991, 11(kre)12, 2. – 5. *Dziubek Z.*: Klinika, 1993, 2, 11, 4. – 6. *Hummersberggen S.*: Scand. J. Inect. Dis., 1994, 26, 339. – 7. *Liegner K.B.*: N. Engl. J. Med., 1993, 328, 136. – 8. *Lienger K.B.*: N. Engl. J. Med., 1994, in press. – 9. *Magid D* i wsp.: N. Engl. J. Med., 1992, 327, 534. – 10. *Massarotti E.M.* i wsp. Am. J. Med., 1992, 92, 396.
11. *Schwartz I.* i wsp.: J. Clin. Microbiol., 1992, 30, 12, 3282. – 12. *Stanek B.* i wsp.: Ann. NY Acad. Sci., 1988, 539, 274. – 13. *Steer A.C.*: JAMA, 1993, 269, 14, 1812. – 14. *Steer A.C.*: w Harrison s Principles of Internal Medicine. International Edition, McGraw, Inc. USA, 1994, 745. – 15. *Strobino B.A.* i wsp.: Am. Obstet. Gynecol., 1993, 169, 2, 367. – 16. *Weber K., Burgdorfer W.*: Aspects of Lyme Borreliosis, Springer Verlag, 1993. – 17. VI Internayional Congress for Infectious Diseases, Praga, 1994, Abstracts 1337–1340.

Adres: Klinika Chorób Odzwierzęcych i Tropikalnych Akademii Medycznej
Warszawa, ul. Wolska 37

Jacek Juszczak

POSTĘPY BADAŃ NAD WIRUSOWYM ZAPALENIEM WĄTROBY

Klinika Chorób Zakaźnych Instytutu Mikrobiologii i Chorób Zakaźnych
Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Dyrektor Instytutu i Kierownik Kliniki: prof. dr hab. J. Juszczak

W pracy przedstawiono postępy badań nad wirusowymi zapaleniami wątroby typu A, B, C, D, E, uwzględniając podstawowe osiągnięcia (przede wszystkim w latach 90-tych) z zakresu wiedzy na temat struktury i własności tych wirusów, patogenezы, nowych metod diagnostycznych, zapobiegania i leczenia ww. zakażeń.

WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU A

Ostatnie lata przyniosły znaczny postęp w zakresie poznania biologii wirusa A (HAV) na poziomie molekularnym; poniżej zostaną przedstawione tylko niektóre z najważniejszych informacji na ten temat.

Klasyfikacja taksonomiczna

Grupa robocza zajmująca się taksonomią, zaproponowała, aby wirus A (HAV) został umieszczony w nowym rodzaju o nazwie *Hepatovirus* w rodzinie *Picornaviridae*. Różnice pomiędzy innymi wirusami *picorna* a *hepatovirusami* to hepatotropizm tych ostatnich, tendencja do przetrwałego zakażenia hodowlanych linii komórkowych, wyjątkowa oporność na kwasy i temperaturę, monotypowa budowa struktur antygenowych oraz unikalny wzorzec powstawania prekursora białka kapsydu (53). Do tej pory wyhodowane u człowieka HAV należą do czterech różnych genotypów: I, II, III i VII, co nie ma wpływu na biologiczne ich własności i przebieg kliniczny zakażenia (53).

Niektóre własności HAV

Zwrócono uwagę (52) na duże podobieństwa, poza istniejącymi, znacznymi różnicami, wirusów A i C zapalenia wątroby. Nie wdając się w szczegóły, przedstawione w piśmiennictwie specjalistycznym, najważniejsza różnica to zdolność HCV do wywoływania zakażeń przetrwałych, których to własności, nie ma HAV (54).

Genom HAV posiada (52) region nie podlegający translacji (5'NTR), za którym znajduje się długa ramka odczytu zorganizowana w sekwencje kodujące białko strukturalne i białka niestrukturalne (P1 i P2). Zidentyfikowano (52) zmiany typu mutacji w regionie 5'NTR, powodujące nasilenie replikacji HAV w niektórych typach komórek,

prawdopodobnie dzięki wchodzeniu w interakcje ze swoistymi białkami komórkowymi, z których dwa udało się wyisobnić. Mutacje, o których mowa są przejawem zmian adaptacyjnych HAV do wzrostu w określonych komórkach (23).

Szczepionka anty-HAV

Możliwość hodowli HAV na liniach komórkowych doprowadziła do opracowania we wczesnych latach 80-tych szczepionek anty-HAV, zawierających zabitego lub atenuowanego wirusa A. Badania kliniczne wykazały, że inaktywowana szczepionka anty-HAV jest dobrze tolerowana i immunogenna (4, 42). Na podstawie analizy wyników uzyskanych w 15 odrębnych studiach klinicznych (5) wykazano, że szczepionka o komercyjnej nazwie „Havrix” (SmithKline Beecham) podana wg schematu 0,1 i 6 miesięcy daje wskaźnik serokonwersji 95,7% po miesiącu od podania pierwszej dawki, 99,9% po II-iej dawce i 100% po dawce przypominającej. Okres uodpornienia rozciąga się na około 10 lat (87). Podobne wyniki uzyskano przy zastosowaniu inaktywowanej szczepionki anty-HAV o nazwie „Recombivax” (Merck Sharp & Dome).

Równoległe trwają prace nad szczepionką zawierającą atenuowanego HAV (50, 67).

Ostatnio przeprowadzono także badania nad możliwością zastosowania jednoczesnego szczepienia przeciwko HAV i HBV z bardzo zachęcającymi wynikami; metoda ta jest dobrze znoszona i bezpieczna, z serokonwersją do anty-HBs po 7 miesiącach u 100% osób i do anty-HAV w tym samym odstetku – po 6 miesiącach (29).

WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU B

Przedstawione zostaną następujące tematy: znaczenie mutantów wirusa B (HBV), leczenie zakażeń HBV, szczepionki anty-HBV.

Mutanty HBV

W rozpatrywaniu znaczenia mutantów należy odróżnić dwa aspekty (10): 1) występowanie wariantów genetycznych o niepotwierdzonym znaczeniu patogenetycznym; 2) mutanty o wyraźnym wpływie na przebieg zakażenia. W tej drugiej kategorii rozpoznano dwa rodzaje mutantów: wirusa pozbawionego własności wytwarzania białka HBeAg (tzw. mutant „pre-core” lub e-minus) i wirusa ze zmutowaną strukturą białka HBsAg.

Mutant „e-minus”. Mutant „e-minus” powstaje na skutek zastąpienia guanozyny adenozyną (UGG→UAG) w nukleotydzie 1896 (licząc od położenia EcoR1 w genomie wirusa), co powoduje powstanie kodonu zatrzymującego („stop-kodonu”). „Stop-kodon” uniemożliwia translację cząstki białka prekursorowego HBeAg, nie hamując powstawania HBcAg, niezbędnego w strukturze pełnego wirionu. (14, 15) Ten typ mutacji związany jest z przeszło 90% wszystkich przypadków zakażeń, w których nie ma sekrecji HBeAg, co dotyczy przede wszystkim krajów w Basenie Morza Śródziemnego, Azji i Afryki (15). Opisano także inne zmiany w innych kodonach.

HBV z zamianą typu UGG→UAG wykrywa się z dużą częstością w większości cięższych postaci zakażeń wirusem B, przebiegających ostro i nadostro oraz prze-

wlekle, posiadających wspólną cechę: antyHBe⁺ (18, 55, 62). Charakterystyka przypadków zakażonych mutantem „e-minus” jest następująca: a) brak HBeAg; b) HBV-DNA w surowicy; c) HBcAg w tkance wątrobowej. Chorzy zakażeni tym mutantem gorzej odpowiadają na leczenie interferonem (13 i inni).

Powstawanie mutantów „e-minus” może być jednym z etapów zakażenia HBV. Zakażenie „dzikim” HBV charakteryzuje się wytwarzaniem HBeAg, który ma własności wywoływania stanu tolerancji immunologicznej (10, 82). W badaniach przeprowadzonych na myszach wykazano, że stan ten można wywoływać poprzez nadmiar zarówno antygeny HBs, jak i antygenów rdzeniowych, a więc HBe i HBe (60). Swoista tolerancja limfocytów T na HBeAg/HBcAg może być spowodowana poprzez wywoływanie w grasicy funkcjonalnego upośledzenia komórek T o własnościach wspomagających, zależnych od HLA klasy II, uczulonych na ww. antygeny (60). Tłumaczy to wysokie odsetki przewlekłych zakażeń u noworodków, jak i utratę tolerancji u osób młodych, u których rozpoczyna się proces zaniku grasicy, a więc powstają warunki do zaprzestania oddziaływania wyżej opisanego mechanizmu. Stopień tolerancji na HBcAg/HBeAg jest w znacznej mierze zależny od osobniczych cech układu zgodności tkankowej, a więc od czynników genetycznych, kształtujących odpowiedź immunologiczną (60).

W historii zakażenia HBV występują dwie główne fazy: tolerancji immunologicznej i immunoeliminacji. Przejście z jednej fazy do drugiej może zakończyć się wyeliminowaniem HBV. Klinicznie jest to zjawisko charakteryzujące się obostreniem objawów. Nie są znane wszystkie mechanizmy (o jednym z nich wspomniano wyżej), które powodują opisywane tu przechodzenie jednej fazy w drugą. Może dojść do wbudowania prekursorowego białka HBe do zewnętrznej warstwy błony komórkowej hepatocyta, na skutek zaburzeń w procesie odłączania kilkunastoaminokwasowego fragmentu, co jest niezbędne do wytworzenia HBeAg (77). Jest to więc zaburzenie polegające na zmianie translokacji tego produktu (77). W ten sposób, HBeAg staje się potencjalnym celem przeciwwirusowej reakcji immunologicznej (74).

W referowanym ujęciu, HBeAg ma zarówno własności wywoływania tolerancji, jak i eliminacji immunologicznej. Ponieważ zmiana jego lokalizacji zaburza tę równowagę – dochodzi do nasilonych procesów eliminacji hepatocytów o takiej ekspresji obcego antygeny. W konsekwencji, wyeliminowaniu ulegają hepatocyty HBeAg⁺. Jeżeli dojdzie do powstania mutanta „e-minus”, który nie jest dostatecznie rozpoznawany, może to być czynnikiem selekcji ujemnej, faworyzującej mutantą „e-minus”. Powstają więc warunki do jego replikacji (14). Tak więc, mutant powstaje na skutek oddziaływania presji immunologicznej. Jeżeli w mieszanej populacji wirusów, mutant „e-minus” stanowi powyżej 20% wszystkich cząstek HBV, to jest to związane z przetrwałą replikacją i utrzymującym się zapaleniem wątroby, a także brakiem odpowiedzi na leczenie interferonem (12). U chorych z postępującą chorobą wątroby – powtarzające się, lecz nieskuteczne epizody nasilonej eliminacji immunologicznej – doprowadzają do postępującej selekcji mutantą unikającego odpowiedzi immunologicznej (12). W takich okresach rejestruje się wzrost wirerii przede wszystkim szczepu „dzikiego” i to zarówno u chorych HBeAg⁺, jak i anty-HBe⁺ (12). Zarówno to spostrzeżenie, jak i stwierdzenie, że wykrycie HBeAg w surowicy zależy od proporcji pomiędzy HBV „dzikim”, wytwarzającym ww. antygen, a HBV-mutantem „e-minus” (12) – tłumaczy zjawisko reaktywacji HBeAg u niektórych chorych, u których uprzednio stwierdzano serokonwersję w anty-HBe. Jest

to zjawisko znane każdemu klinicyście odpowiednio długo obserwującego chorych i wykonującego opisywane tu markery.

Stopień nasilenia zapalenia wątroby jest także zależny od zmian zachodzących w strukturze białka rozpoznawanego przez limfocyty T (zależne od HLA), które są uczulone na wspólne epitopy HBcAg i HBeAg. Wykazano (33), iż ciężkość procesu zapalnego ma związek ze zmianami w składzie aminokwasów w małym segmencie białka rdzenia (aa 84-101), co może być związane z bardziej intensywną odpowiedzią cytotoksyczną. Hipotetycznie zakłada się (10), że na przebieg zakażenia, a więc i zaawansowanie zmian zapalnych, ma wpływ także heterogenność fragmentów białka nukleokapsydu HBV.

Mutanty HBs związane ze szczepieniami anty-HBV. Mutanty związane ze szczepieniami anty-HBV opisano we Włoszech (19), Japonii (61) i w innych krajach azjatyckich (20). Dotyczyło to dzieci z dobrą odpowiedzią na szczepionkę, urodzonych z zakażonych matek: podano im także HBIG (anty-HBs). Pomimo szczepienia, część z tych dzieci miało przejściową antygenemię HBs lub dokonało serokonwersji do anty-HBc, pomimo obecności anty-HBs. Wykryto u nich mutację w 145 aminokwasie struktury HBsAg: glicyna została podstawiona przez argininę, chociaż u matek występowała w tej pozycji glicyna. Inne opisane mutanty miały asparaginę w poz. 126 lub alaninę w poz. 144 (20). U szczepionych dzieci gambijskich ponad 10% dokonało serokonwersji w anty-HBc, co dowodzi zakażenia (86). Do tej pory nie dokonano badań tego zjawiska na szerszą skalę. Być może zostaną wykryte różne mutanty w różnych obszarach świata. Nie można wykluczyć, iż konieczne będzie skonstruowanie nowego rodzaju szczepionki. Obecnie dostępne szczepionki rekombinowane nie zawierają pre-S1 lub pre-S2. Sekwencje tu umieszczone zawierają epitopy neutralizujące, charakteryzując się wysoką immunogennością. W badaniach u myszy wykazano (59) iż wywołują syntezę anty-HBs u nieodpowiadających na HBs. Nie ma jeszcze dowodów na to, że ten nowy rodzaj szczepionki będzie działał ochronnie na zakażenie omawianymi mutantami.

Leczenie zakażeń HBV

Interferon-alfa. Na temat leczenia interferonem opublikowano w ostatnich latach kilkaset prac. Najbardziej użyteczne w ocenie wyników są badania prowadzone w warunkach kontrolowanych (z użyciem placebo). W 10 takich opracowaniach (piśmiennictwo: patrz poz. 49) zastosowano od 2,5 Mu IFN 3x w tygodniu do 18 Mu codziennie, w czasie od 4 do 6 miesięcy. W grupie kontrolnej spontaniczną remisję stwierdzono średnio u 13% leczonych, a u leczonych IFN od 20% do 63% (serokonwersja w anty-HBe). Najlepsze wyniki osiągnięto przy dawkach od 3 do 5 MU. Trwała serokonwersja w anty-HBe dotyczyła 39% przypadków. Szczegółowe omówienie problemu znajduje się w innym artykule (49).

Inhibitory syntezy HBV-DNA. Prowadzone są intensywne badania nad zastosowaniem leków z grupy analogów nukleozydowych, hamujących syntezę nici DNA. Nie zawsze z powodzeniem. Preparat o nazwie Fialuridine został wycofany z badań klinicznych na skutek krańcowej toksyczności (5 chorych zmarło). W stadium początkowym, z dobrymi efektami w zakresie zaniku HBV-DNA, są badania nad skutecznością Lamuidiny – (7, 37, niepublikowane referaty: Biennal Scientific Meeting, IASL, Cancun, May 19–23 1994).

Szczepionki anti-HBV

W roku 1991 WHO opracowało program uniwersalnych szczepień anti-HBV, które mają objąć wszystkie noworodki; do tej pory – na różnych etapach zaawansowania – wdrożono go w przeszło 40 krajach (66). W celu uproszczenia procedury szczepień, w Tajlandii podjęto badania nad zastosowaniem kombinowanego, tetrawalentnego preparatu DTP-HB, zawierającego HBsAg, antytoksyny błoniczą i tężcową oraz szczepionkę przeciwko krztuścowi (65).

Konwencjonalne szczepionki anti-HBV mogą nie być skuteczne wobec trzech problemów: powstawania mutantów, opóźnionej odpowiedzi w serokonwersji do anti-HBs i braku odpowiedzi na szczepienia. Podjęto więc próby opracowania nowego rodzaju szczepionek rekombinowanych. Jedną z nich jest zawierająca białko pre-S2 (1); jej zastosowanie (dwie dawki) spowodowało pojawienie się anti-HBs, anti-preS2 lub obu tych przeciwciał, u 80% osób nie odpowiadających na konwencjonalną szczepionkę anti-HBV. Ze wstępnych danych wynika, że szczepionka ta jest *in vitro* skuteczna w neutralizacji mutantów zachodzących w kodonie 145 i 126 genu S. Podobne wyniki, u nie odpowiadających na szczepionkę konwencjonalną, uzyskano także z zastosowaniem rekombinowanej szczepionki zawierającej pre-S1 (43) oraz zarówno pre-S1, jak i pre-S2 (76).

Karcynogeneza

Problemy związane z karcynogenezą związaną z zakażeniem HBV i HCV nie zostaną tu omówione szczegółowo z braku miejsca. Potwierdzono związek pomiędzy zakażeniami HBV, HCV oraz HBV i HCV jednocześnie z występowaniem pierwotnego raka wątroby oraz bliżej poznano mechanizmy patogenetyczne związane z procesem karcynogenezy, przede wszystkim związane z mutacją w genie super-sorowym p53 (78).

WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU C

W związku ze sklonowaniem wirusa C w okresie obejmującym omawiane tu postępy badań nad wirusowym zapaleniem wątroby, ukazało się nie mniej niż 3500 doniesień, dotyczących tylko tej jednej przyczyny etiologicznej. Podsumowanie jest więc dość trudne i dlatego wyodrębnione zostaną jedynie najważniejsze informacje.

Taksonomia

Różne izolaty HCV wykazują znaczny polimorfizm genomu. Analiza filogenetyczna sekwencji nukleotydów z części genomu kodującego niestrukturalne białko NS5 upoważnia do wyodrębnienia sześciu głównych genotypów, a pięć dalszych oczekuje na ostateczną charakterystykę. HCV wykazuje największe podobieństwo właściwości do rodziny *Flaviviridae*; roboczo zaproponowano zaliczenie tego wirusa do odrębnego rodzaju *Hep-c-virus* (58).

Organizacja genomu

Genom HCV zawiera dodatkowo skróconą nić RNA z ok. 9500 nukleotydami (28). Duża ramka odczytu (ORF) koduje białko prekursorowe (poliproteinę), z którego, po zadziałaniu enzymów rozszczepiających, powstają mniejsze białka. Około 50% z 341 nukleotydów znajduje się w konserwatywnym fragmencie przy końcu 5' nici RNA; sekwencje tu występujące wykazują identyczność w przeszło 90%, niezależnie od tego, do jakiego genotypu należą izolaty (16, 45). Ta konserwatywna struktura genomu pełni podstawową rolę w zapoczątkowaniu translacji, a więc jest fundamentem cyklu życiowego wirusa (84), także w zakresie hamowania translacji (92). Rozszczepianie na mniejsze białka strukturalne rozpoczyna (od końca N poliproteiny) enzym komórkowy – peptydaza sygnałowa (44). W ten sposób wyodrębnione zostają dwa białka glikozylowane wchodzące w skład otoczki (E1 = gp33 i E2 = gp70) oraz rdzenia (20 kDa). Znaczna część pozostałej struktury poliproteiny stanowi tworzywo dla białek niestrukturalnych, zaangażowanych w replikację, translację i składanie potomnych cząstek wirusów. Do tej pory zidentyfikowano (41, 75) następujące białka niestrukturalne: NS2 (23 kDa; proteaza), NS3 (70 kDa; helikaza i proteaza), NS4a (10 kDa; ?), NS4b (27 kDa; ?), NS5a (56 kDa), NS5b (70 kDa); NS5 ma własność RNA-zależnej, polimerazy RNA.

Przetrawianie zakażenia HCV

Charakterystyczną cechą HCV jest zdolność do wywoływania zakażeń przewlekłych u większości zakażonych, co wykazano przy zastosowaniu polimerazowej reakcji łańcuchowej (3). HCV może przetrwać pomimo odpowiedzi humoralnej i komórkowej. Prawie wszyscy przewlekle zakażeni HCV mają wykrywalne anty-HCV przeciwko antygenom glikoprotein otoczkowych (26). Poza odpowiedzią humoralną – u zakażonych występuje szeroki zakres odpowiedzi komórkowej ze strony komórek T-CD4⁺, skierowanej przeciwko różnym białkom wirusa (11). Wyizolowano także z wątrob ludzi i szympanów, zakażonych HCV, cytotoksyczne limfocyty T-CD8⁺ rozpoznające różne epitopy białek HCV.

Przetrawianie wirusa jest możliwe na skutek zdolności HCV do zmienności struktur genomu pod wpływem presji immunologicznej: własność taką ma region zlokalizowany w końcu N, kodującym glikoproteinę E2, gdzie umiejscowione są epitopy indukujące wytwarzanie przeciwciał neutralizujących (85). HCV prawdopodobnie replikuje się w limfocytach obwodowych, a więc komórki te mogą być rezerwuarem zakażenia (93).

Postępy diagnostyki

Wprowadzono testy na anty-HCV 3 generacji. Testy-1 gen. zawierały 12% składu aminokwasów kodowanych przez genom wirusa, 2-gen. 26%, a 3-gen. 60% z liczbą epitopów od 15 do 20, wobec 5–10 w gen.-2 (47). Wzbogacenie testów przesiewowych polega przede wszystkim na dołączeniu do układu wykrywającego NS5. Opracowano także testy wykrywające anty-HCV klasy IgM. Konsekwentnie, wzbogaceniu uległy także testy uzupełniające, oparte na technice immuno-blotu.

Upowszechnia się metoda polimerazowej reakcji łańcuchowej z licznymi udoskonaleniami; jako primery stosuje się sekwencje nukleotydów z niekodującego regionu 5'NC. Wprowadzono także test bDNA (*quantitative branched DNA signal amplification assay*), umożliwiający ilościowe badanie kopii HCV-RNA (72) oraz systemy amplifikacji „Amplicolor” i „NASBA”. Szczegóły znajdzie Czytelnik w opracowaniach specjalistycznych.

Na poziomie eksperymentalnym jest możliwość wykrywania w tkance wątrobowej metodą fluorescencji bezpośredniej antygeny HCV (51).

Szczepionka anty-HCV

W komórkach HeLa, przy zastosowaniu jako wektora wirusa krowianki, dokonano ekspresji genów HCV, uzyskując rekombinanty E1 i E2; materiałem tym zaszczepiono szympanse, które w większości, po eksperymentalnym zakażeniu HCV, nie rozwinęły *hepatitis C*, wykazując wysokie miana anty-E1, E2 (27, 45). Badania są w toku.

Leczenie zakażeń HCV

Interferon-alfa (IFN). Po przeprowadzeniu wielu prób klinicznych, najczęściej stosowanym schematem w leczeniu przewlekłych zakażeń HCV jest podawanie 3MU IFN trzy razy w tygodniu przez 6 miesięcy, z tendencją do przedłużania leczenia nawet do roku (30, 83 i inni). Trwale wyniki uzyskuje się u 20% do 25% tak leczonych. Podjęto próby zastosowania IFN-alfa w ostrym *hepatitis C*. Przy użyciu różnych schematów terapeutycznych i wkraczaniu z IFN-alfa w różnych okresach choroby, u leczonych – odsetek przejścia w zakażenie przewlekłe był od dwukrotnie (81), poprzez trzykrotnie (2) do przeszło czterokrotnie (63, 64) mniejszy, aniżeli u nie leczonych. Interferon-alfa jest także skuteczny w leczeniu *glomerulonephritis membranacea* (48) i krieglobulinemii (32) w przebiegu zakażenia HCV.

Interferon-beta. Ten rodzaj IFN jest stosowany w Japonii. Optymalna dawka (dożylnie) wynosi 6 MU; najlepsze wyniki (65% kompletnej odpowiedzi) osiągnięto po 8-tygodniowym codziennym podawaniu IFN-beta (25). Wyniki (25, 46) zależne są od genotypu HCV (gorsze w zakażeniu typem II, lepsze – w III i IV) oraz od poziomu wirerii (im wyższy, tym gorsza odpowiedź).

Ribavirin. Zastosowanie tego analogu nukleotydowego nie powoduje trwałych zmian w poziomie HCV-RNA (69).

Kwas ursodezoksycholowy (UDCA). U leczonych wyłącznie UDCA nawroty zapalenia wystąpiły w 70% (88), a łącznie z IFN-alfa w 40% (6).

Azydotymidyna. W badaniach wstępnych stwierdzono (79) po dawce dziennej 500 mg, zmniejszenie aktywności AIAT i replikacji HCV.

WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU D

Klasyfikacja taksonomiczna

Po odkryciu wirusa delta (HDV) wstępnie zaliczono go do wiroidów, a więc grupy wirusów roślinnych. Bliższe poznanie cech wirusa doprowadziło do zmiany

poglądów i obecnie jest on zaliczany do rodziny tzw. satelitów, rodzaj *Deltavirus* (57). Satelity są to cząstki subwirusowe złożone z kwasu nukleinowego; ich replikacja jest zależna od koinfekcji komórki gospodarza przez wirusa pomocniczego. Posiadają sekwencje nukleotydów różniące się zarówno od sekwencji wirusa pomocniczego, jak i gospodarza. Natomiast wiroidy nie mają otoczki oraz regionów kodujących. Nie można wykluczyć, że istnieją inne wirusy, czekające na odkrywcę, o podobnych własnościach co HDV (39).

W procesie transkrypcji RNA-HDV dochodzi do powstania dwóch białek: małego (p24) i dużego (p27), które mają własności antygenowe właściwe HDV (38). Pierwsze z nich jest niezbędne do utrzymania wysokiego poziomu replikacji, a drugie działa hamująco na ten proces i jest niezbędne do składania pełnej cząstki. Równowaga pomiędzy tymi dwoma białkami ma kluczowe znaczenie; nagromadzenie w komórce pierwszego z nich jest prawdopodobnie związane z efektem cytopatycznym (21).

Wykazano różnice w patogenności HDV w zależności od regionu, w którym występuje to zakażenie (71). Porównanie sekwencji nukleotydów różnych izolatów HDV wskazuje na występowanie co najmniej trzech genotypów, przy czym najbardziej odmienny jest izolat wykryty w Peru, gdzie powoduje ciężkie przebiegi kliniczne (38). Genotyp ten wykazuje różnice wpływające na zaburzenie równowagi pomiędzy małymi i dużymi formami HDAg w obrębie zakażonego hepatocytu, co może wpływać na zwiększoną cytotoksyczność (22).

Szczepionka anty-HDV

W związku z tym, że na świecie jest około 300 milionów nosicieli HBV, a nadkażenie HDV może być dla nich bardzo groźne, rozpoczęto wstępne prace nad szczepionką anty-HDV (38).

WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU E

Klasyfikacja taksonomiczna

Podkreśla się (9, 58) trudności klasyfikacyjne wirusa E (HEV). Jednakże najwięcej argumentów przemawia za zaliczeniem HEV do rodziny *Calciviridae*, w obrębie której proponuje się utworzenie nowego rodzaju o roboczej nazwie *Hep-e-virus*. Cząstki wirusopodobne (VLPs: *virul-like particles*) związane z zakażeniem HEV mają wspólne własności fizykochemiczne i morfologiczne, niezależnie od regionu geograficznego, wieku chorych, ciężkości choroby lub fazy zakażenia. Znany jest tylko pojedynczy typ antygenowy (89).

Zakażenia u zwierząt

Na zakażenie HEV są wrażliwe dość liczne gatunki małp, w tym rezusy (9). Po zakażeniu rozwijają łagodne *hepatitis* bez nadostrego zapalenia wątroby. Dane epidemiologiczne przemawiają za możliwością istnienia rezerwuaru wirusa poza człowiekiem. Poparciem dla tej hipotezy jest przeniesienie zakażenia na świnię domową (8).

Diagnostyka serologiczna

Po wykryciu i scharakteryzowaniu wirusa HEV zastosowano techniki biologii molekularnej do wykrywania zakażenia tym wirusem. Polimerazowa reakcja łańcuchowa umożliwiła wykrycie w ostrej fazie choroby RNA wirusa, zarówno w stolcu (24, 70), jak i w surowicy (24, 73). Białka HEV, uzyskane na drodze rekombinacji genetycznych, znalazły zastosowanie w technice Western-blot (68), jak i ELISA (31, 40, 90). Ostatnio także stosuje się w tym celu peptydy syntetyczne (31). Opracowano także test ELISA oparty na antygenach rekombinowanych, umożliwiające wykrywanie anty-HEV klasy IgM i IgG (91). Na jego podstawie wykazano, iż w krajach rozwiniętych od 1% do 2% populacji uległo ekspozycji na zakażenie HEV, natomiast w krajach, w których zakażenie HEV jest zjawiskiem endemicznym, anty-HEV ma w surowicy od 7% do 17% mieszkańców (91). Częstość wykrywania anty-HEV wśród dawców krwi w Kalifornii wynosi 3,4%, w Holandii – 1,8%, w Turcji 5,5%, a w Niemczech 0% (91).

WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY TYPU nie-A, nie-B, nie-C,
a więc..?

W zależności od metod, jakimi dysponuje ośrodek hepatologiczny, odsetek przypadków spełniających kryteria wymienione w podtytule wynosi od kilkunastu do kilkudziesięciu. Na *International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease* w roku 1983 w Tokio przedstawiono (17, 34, 35, 36, 56, 80) bardzo szczegółowo omawiany tu problem, w konkluzji stwierdzając, że nie można wykluczyć istnienia hipotetycznego wirusa F, jednakże brak jest na to takich dowodów, jak przeniesienie zakażenia na modele doświadczalne lub uzyskanie odrębnego materiału genetycznego wirusa. Podstawą do analizy było wykluczenie znanych przyczyn etiologicznych *hepatitis* z zastosowaniem nie tylko metod serologicznych, lecz także negatywnych wyników polimerazowej reakcji łańcuchowej w kierunku znanych patogenów.

PIŚMIENNICTWO

1. Akahane Y.: *Viral Hepatitis and Liver Disease*, Red K. Nishioka i wsp.: Springer-Verlag, Tokyo, ect., 1994, str. 533. – 2. Alberti A., Chemello L., Belussi F. i wsp.: *Ibidem*, poz. nr 1, str. 604. – 3. Alter M.J., Margolis H.S., Krawczynski K. i wsp.: *New Engl. J. Med.*, 1992, 327, 1899. – 4. Andre F.E. i wsp.: *Prog. Med. Virol.*, 1990, 37, 72. – 5. Andre F.E.: *vaccine* 1992, 10 (Suppl. 1), 160. – 6. Angelico M., Gandin C., Goffredo F. i wsp.: *Hepatology* 1992, 16, 513. – 7. Ashman C., Larkin D., Cammack N. i wsp.: VI International Symposium on Viral Hepatitis, Madrid-February 3-5-1994, str. 116. – 8. Balayan M.S., Usmanov R.K., Zamayatina N.A. i wsp.: *J. Med. Virol.*, 1990, 32, 58. – 9. Balayan M.S.: *Ibidem*, poz. nr 1, str. 65. – 10. Bonino F., Brunetto M.R.: *Ibidem*, poz. nr 1 str. 256.-

11. Botarelli P., Brunetto M.R., Minutello M.A.: *Gastroenterology* 1993, 104, 580. – 12. Brunetto M.R., Capra G., Randone A. i wsp.: *Ibidem*, poz. nr 1, str. 261. – 13. Brunetto M.R., Oliveri F., Rocca G. i wsp.: *Hepatology*, 1989, 10, 198. – 14. Brunetto M.R., Stemler M., Bonino F. i wsp.:

J. Hepatol., 1990, 10, 258. – 15. *Brunetto M.R., Stemler M., Schodel F.* i wsp.: Ital. J. Gastroenterol., 1989, 21, 151. – 16. *Bukh J., Purcel R.H., Miller R.H.*: Proc. Natl. Acad. Sci USA 1992, 89, 4942. – 17. *Buti M., Jardi R., Rodriquez-Frias F.* i wsp.: Ibidem, poz. nr 1, str. 77. – 18. *Carman W.F., Jacyna M.R., Hadziyannis S.* i wsp.: Lancet, 1989, 588. – 19. *Carman W.F., Zanetti A.R., Karayiannis P.*: Lancet 1990, 336, 325. – 20. *Carman W.F.*: Ibidem, poz. nr 1, str. 243.

21. *Casey J.L., Bergmann K.F., Brown T.L., Gerin J.L.*: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992, 89, 7149. – 22. *Casey J.L., Brown T.L., Colan E.J.*: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1993, 90, 9016. – 23. *Chang K.H., Brown E.A., Lemon S.M.*: J. Virol., 1993, 67, 6716. – 24. *Chauhan A., Jamel S., Dilawari J.B.* i wsp.: Lancet 1993, 341, 149. – 25. *Chayama K., Tsubota A., Arase Y.* i wsp.: Ibidem, poz. nr 1, str. 617. – 26. *Chien D.Y., Choo Q.-L., Ralston R.* i wsp.: Lancet, 1993, 342, 933. – 27. *Choo Q.-L., Kuo G., Ralston R.*: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994 (cyt. wg poz. nr 45). – 28. *Kuo G., Choo Q.-L., Weiner A.J.* i wsp.: Science 1989, 244, 359. – 29. *Damme(van) P., Thoelen S., Cramm M.*: Ibidem, poz. nr 1, str. 514. – 30. *Davis G.S., Balart L.A., Schiff E.R.* i wsp.: N. Engl. J. Med., 1989, 321, 1501.

31. *Dawson G.J., Chau K.H., Cabal C.M.* i wsp.: J. Virol. Meth., 1992, 38, 175. – 32. *Durand J.M., Kaplanski G., Lefevre P.* i wsp.: J. Infect. Dis., 1992, 165, 778. – 33. *Ehata T., Omata M., Yokosuka O.* i wsp.: J. Clin. Invest., 1992, 89, 332. – 34. *Fagan E.A., Harrison T.J.*: Ibidem, poz. nr 1, str. 73. – 35. *Favorov M.O., Znoiko O.O., Yashina T.L.* i wsp.: Ibidem, poz. nr 1, str. 87. – 36. *Feinstone S.M., Miyamura T.*: Ibidem, poz. nr 1, str. 71. – 37. *Fried M.W., Di Bisceglie A.M., Straus S.E.* i wsp.: Hepatology 1992, 16, 127 A; – 38. *Gerin J.L., Casey J., Bergmann K.*: Ibidem, poz. nr 1, str. 38. – 39. *Gerin J.L.*: Ibidem, poz. nr 1, str. 63. – 40. *Goldsmith R., Yarbough P.O., Reyes G.R.* i wsp.: Lancet 1992, 339, 328.

41. *Grakoui A., Wychowski C., Lin C.* i wsp.: J. Virol. 1993, 67, 1385. – 42. *Gust I.D.*: Br. Med. Bull., 1990, 46, 319. – 43. *Hemmerling A.E., Muller R., Firusian N.* i wsp.: Ibidem, poz. nr 1, str. 540. – 44. *Hijkata M., Kato N., Ootsuyama Y.* i wsp.: Proc. Natl. Acad. Sci USA 1991, 88, 5547. – 45. *Houghton M., Choo Q.-L., Kuo G.* i wsp.: Ibidem, poz. nr 1, str. 33. – 46. *Iino S., Yasuda K., Sainokami S., Hino K.*: Ibidem poz. nr 1, str. 607. – 47. Issues in Hepatitis, Diagnostic Conference Bulletin: Fall 1993 (bez autorów). – 48. *Johnson R.J., Gretch D.R., Yamabe H.* i wsp.: N. Engl. J. Med. 1993, 18, 456. – 49. *Juszczyk J.*: Post. Nauk Med., 1994, 7, str. 57. – 50. *Karron R.A.* i wsp.: J. Infect. Dis., 1988, 157, 338.

51. *Krawczyński K.*: w, V International Sympos. Viral Hepat., Madrid, Jan. 30-Feb.1, 1992, Abstract 43. – 52. *Lemon S.H., Whetter L.E., Chang K.H., Brown E.A.*: Ibidem, poz. nr 1, str. 22. – 53. *Lemon S.M., Robertson B.H.*: Ibidem, poz. nr 1, str. 50. – 54. *Lemon S.M.*: Rev. Med. Virol., 1992, 2, 73. – 55. *Liang T.J., Hasegawa K., Rimon N.* i wsp.: N. Engl. J. Med., 1991, 324, 1705. – 56. *Marcellin P., Martinot-Peignoux M., Gabriel F.* i wsp.: Ibidem, poz. nr 1, str. 85. – 57. *Mayo M.M.*: w, Hepatitis delta virus: Molecular biology, persistence and clinical aspects. Red. *S.J. Hadziyannis* i wsp. Wiley-Liss, New York, 1993, str. 117. – 58. *Melnick J.L., Howard C.R.* i wsp.: Ibidem, poz. nr 1, str. 47. – 59. *Milich D.R., McLachlan A., Chisari F.V.*: J. Immunol., 1986, 137, 315. – 60. *Milich D.R.*: Semin. Liver Dis., 1991, 11, 93.

61. *Okamoto H., Yano K., Nozaki Y.*: Pediatric Res., 1992, 32, 264. – 62. *Omata M., Ehata T., Yokosuka O.*: N. Engl. J. Med., 1991, 324, 1699. – 63. *Omata M., Takano S.*: Ibidem, poz. nr 1, str. 601. – 64. *Omata M., Yokosuka O., Takano S.* i wsp.: Lancet, 1991, 338, 914. – 65. *Poovorawan Y., Theamboonles A., Sanpavat S.*: Ibidem, poz. nr 1, str. 526. – 66. *Prince A.M., Mahoney R., Maynard J.*: Ibidem, poz. nr 1, str. 517. – 67. *Provost P.J.*, i wsp.: J. Med. Virol., 1984, 20, 165. – 68. *Purdy M.A., McCaustland K.A., Krawczyński K.* i wsp.: Arch. Virol., 1992, 123, 335. – 69. *Rassam S., Dusheiko G.M.*: w, Biennale Scientific Meeting, IASL, 3-6 June 1992, Brighton, Abstr. – 70. *Reyes G.R., Pury M.A., Kim J.P.* i wsp.: Science 1990, 247, 1335.

71. *Rizzetto M., Ponetto A., Forzani I.*: w, Epidemiology of hepatitis delta virus. The hepatitis delta virus. Red. *J.L. Gerin* i wsp.: Wiley-Liss, New, York, 1991, str. 1. – 72. *Sanchez-Pescador R., Sheridan P.J., Detmer J.J.* i wsp.: Hepatology 1992, 16, 588, Abst. 199. – 73. *Schlauder G.C.*,

Dowson G.J., Mushahwar I.K. i wsp.: Lancet, 1993, 341, 378. – 74. Schlicht H.J., Schaller H.: J. Virol., 1989, 63 5399. – 75. Selby M.J., Choo Q.-L., Berger K.: J. Gen. Virol., 1993, 74, 1103. – 76. Shouval D., Ian Y., Hourvitz A.: Ibidem, poz. nr 1, str. 543. – 77. Shu-Qing Y., Walter M., Standing D.N.: J. Virol., 1992, 66, 37. – 78. Tabor E., Kobayashi K.: Ibidem, poz. nr 1, str. 669. – 79. Tokada A., Takase S., Sawada M., Tsusumi M.: Intern. Hepatol. Commun., 1993, 1, 209. – 80. Tassopoulos N.C., Hatzakis A., Kuhns M. i wsp.: Ibidem, poz. nr 1, str. 80.

81. Tassopoulos N.C., Koutelou M.G., Papatheodoridis G. i wsp.: Infection 1992, 20, 345. – 82. Thomas H.C., Carman W.F.: J. Hepatol., 1991, 13, (suppl. IV), str. 108. – 83. Tine F., Magrin S., Craxi A., Pagliaro L.: J. Hepatol., 1991, 13, 192. – 84. Tsukiyama-Kohara K., Iiuka N., Kohara M. i wsp.: J. Virol., 1992, 66, 1476. – 85. Weiner A.J., Geysen H.M., Christopherson C. i wsp.: Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1992, 89, 3468. – 86. Whittle H.C., Inskip H., Hall A.J. i wsp.: Lancet, 1991, 337, 747. – 87. Wiedermann G., Ambrosch F., Andre F.E., i wsp.: Vaccine 1992, 10(Suppl. 1) 129. – 88. Yamada H., Hashimoto N., Ikeda Y. i wsp.: Hepatology 1992, 16, 513. – 89. Yarbough P.O., Tam A.W., Fry K.E. i wsp.: J. Virol. 1991, 65, 5790. – 90. Yarbough P.O., Tam A.W., Fry K.E. i wsp.: J. Virol. 1991, 65, str. 5790.

91. Yarbough P.O., Tam A.W., Gabor K. i wsp.: Ibidem, poz. nr 1, str. 367. – 92. Yoo B.J., Spaete R.R., Geballe A.P. i wsp.: Virology, 1992, 191, 889. – 93. Zignego A.L., Macchia D., Monti M. i wsp.: J. Hepatol., 1992, 15, 382.

Adres: Klinika Chorób Zakaźnych w Poznaniu
61-003 Poznań, ul. Wincentego 1

SPRAWOZDANIE

z działalności Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa
Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych
za kadencję w latach 1991-1994

Prezydium Zarządu Głównego składało się z następujących osób: Przewodniczący: prof. dr hab. *Jacek Juszczyk*, Wiceprzewodniczący: prof. dr hab. *Jerzy Janeczko*, dr med. *Hubert Rokossowski*, Sekretarz: dr med. *Jacek Adamek*, Skarbnik: dr med. *Grażyna Baralkiewicz*. Siedzibą Towarzystwa był Poznań (rejestracja sądowa).

Do końca czerwca (na podstawie sprawozdań Oddziałów) liczba członków Towarzystwa wynosiła 956.

SPRAWY ORGANIZACYJNE

W związku z małą aktywnością powzięto uchwałę, poprzedzoną długotrwałą analizą sytuacji na tych obszarach działania Towarzystwa, o rozwiązaniu Oddziałów w Krośnie i w Olsztynie. Członkowie rozwiązanych oddziałów mieli swobodę wyboru przynależności do oddziałów sąsiednich. Liczba Oddziałów ostatecznie wynosiła 13.

Biorąc pod uwagę fakt nikłych korzyści z przynależności do Zrzeszenia Polskich Towarzystw Medycznych, co jest związane z wymogiem wnoszenia opłat w wysokości 3% dochodów Towarzystwa, podjęto uchwałę o wystąpieniu z tej organizacji, o czym powiadomiono pisemnie jej władze.

Zarząd zawiesił działalność Sekcji Chorób Dzieci, ze względu na trudności z powołaniem jej składu. Ponowne utworzenie ww. Sekcji zostało odłożone do następnej kadencji, o ile zajdzie taka potrzeba. Postanowiono także nie powoływać Sekcji Zakażeń Szpitalnych, wychodząc z założenia, że członkowie Zarządu Głównego są zaangażowani w pracach z tego zakresu w składzie Rady Sanitarно-Epidemiologicznej. Komisji Zakażeń Szpitalnych ww. Rady przewodniczy prof. dr hab. *Jacek Juszczyk*, a jako zapraszani goście uczestniczą prof. dr hab. *Andrzej Gładysz* i dr hab. *Krzysztof Simon*. Nawiązano kontakty i zapraszano na zebrania ZG prof. dr hab. *Piotra Heczkę*, zaangażowanego w tę problematykę. Uchwałą Zarządu Głównego postanowiono także nie powoływać Komisji Parazytologicznej; dyscyplina ta ma odrębne towarzystwo naukowe. W związku z utworzeniem Polskiego Towarzystwa Naukowego AIDS – powołanie sekcji HIV/AIDS uznano za zbędne. Grupa inicjatywna składała się w znacznej części z członków naszego Towarzystwa. Zjazd Założycielski odbył się w dniach 17–18 września 1993 r. w Bydgoszczy, zorganizowany pod przewodnictwem prof. dr hab. *Waldemara Haloty*, członka Zarządu Głównego PTE i LChZ. Przewodniczącym ww. Towarzystwa wybrano członka ZG, prof. dr hab. *Andrzej Gładysz*.

Sekcja Hepatologiczna (powołana w dniu 18 kwietnia 1986; Przewodniczący: prof. dr hab. *Jacek Juszczyk*) zorganizowała w okresie sprawozdawczym trzy Sympozja w Warszawie:

„Wellferon w leczeniu przewlekłych zapaleń wątroby typu B” (17 listopada 1991, wspólnie z firmą Wellcome), publikacja materiałów w „Zeszytach Hepatologicznych 5”

„Intron-A w leczeniu zakażeń wirusami B i C zapalenia wątroby (13 listopada 1992, wspólnie z firmą Schering-Plough); publikacja w „Zeszytach Hepatologicznych 6”

„Postępy badań nad wirusowym zapaleniem wątroby typu C” (24 lutego 1994 roku, wspólnie z firmą Organon-Teknika), materiały – „Zeszyty Hepatologiczne 7” – oddane do druku.

Sekcja Hepatologiczna liczyła na dzień 24 sierpnia 1994 r. 64 członków. Spis członków Sekcji i informację o jej działalności przesłano na ręce prof. dr *Petera Ferenciego* (*European Association for the Study of the Liver*).

Członkowie Zarządu Sekcji Hepatologicznej uczestniczyli w naradach ze Specjalistą Krajowym w zakresie chorób zakaźnych, prof. dr hab. *Zdzisławem Dziubkiem* w tym także w Ministerstwie Zdrowia i Opieki Społecznej, w sprawie zapobiegania i leczenia przewlekłych wirusowych zapaleń wątroby. Na Konferencji w Szczecinie w dniu 13 maja 1994 roku, w związku z przedstawieniem projektu powołania Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego, którego grupa inicjatywna nie uwzględniała istnienia Sekcji Hepatologicznej naszego Towarzystwa, przedstawiono historię Sekcji i jej osiągnięcia (oraz wkład wniesiony przez prof. dr hab. *Piotra Boronia* w okresie jej powstawania), wnioskując o ustosunkowanie się do istnienia Sekcji oraz określenia relacji pomiędzy nią a planowanym Towarzystwem. Konsekwencją działalności Sekcji Hepatologicznej i doświadczenia zdobytego podczas redagowania „Zeszytów Hepatologicznych” jest utworzenie z inicjatywy członków Sekcji Hepatologicznej kwartalnika „Hepatology Polska”, który nie jest organem naszego Towarzystwa.

Towarzystwo, zwłaszcza w zakresie przygotowywania nowych programów szkolenia podyplomowego, reprezentował w Naczelnej Izbie Lekarskiej prof. dr hab. *Zdzisław Dziubek*, wykazując na tym polu dużą aktywność i przekazując bieżące informacje Zarządowi Głównemu.

Prof. dr hab. *Jerzy Janeczko* opracował projekt nowego Statutu Towarzystwa, który został rozesłany do wszystkich Oddziałów. Zmian w Statucie może dokonać wyłącznie Walne Zebranie Członków, po spełnieniu określonych wymogów dotychczas obowiązującego Statutu.

Zarząd Główny, wypełniając uchwały ostatniego Zebrania w Serocku, ustalił tematykę XIII Zjazdu Naukowego (Poznań 23-24 września 1994) na „Współczesne problemy epidemiologii, kliniki i zapobiegania chorobom zakaźnym”. W obrębie tematu głównego znalazły się następujące działy: 1. Zakażenia wirusami hepatotropowymi; 2. Zakażenia wertykalne i perinatalne; 3. Zakażenia HIV i AIDS; 4. Środowiskowe uwarunkowania chorób zakaźnych ze szczególnym uwzględnieniem zakażeń szpitalnych. Na Przewodniczącego Komitetu Organizacyjnego powołano dr med. *Huberta Rokossowskiego*, a Komitetu Naukowego prof. dr hab. *Jacka Juszczyka*. Patronat nad Zjazdem objął Minister Zdrowia i Opieki Społecznej prof. dr hab. *Ryszard Jacek Żochowski*.

Na zamówienie-zlecenie Ministerstwa Zdrowia i Opieki Społecznej przygotowano dwa dokumenty: 1. Spis osobowy lekarzy zatrudnionych w pionie chorób zakaźnych; 2. Materiały z zakresu chorób zakaźnych dla potrzeb szkolenia lekarza rodzinnego.

Z ŻYCIA ODDZIAŁÓW

W okresie sprawozdawczym odbyło się we wszystkich Oddziałach 217 zebrań, na których ogłoszono 355 referatów naukowych. Najczęstsze tematy dotyczyły: wirusowych zapaleń wątroby, zakażeń HIV i AIDS, boreliozy z Lyme, błonicy, neuroinfekcji i zakażeń szpitalnych. Należy podkreślić poważny udział członków naszego Towarzystwa w przekazywaniu specjalistycznych informacji na temat boreliozy oraz zagrożenia błonicą w środowiskach lekarskich spoza kręgu specjalistów z zakresu chorób zakaźnych, jak również stałą obecność naszych Członków w zakresie szerzenia wiedzy o HIV/AIDS. Oddziały organizowały także sesje wyjazdowe, odbywające się poza ich siedzibami. Zebrania Oddziałów były także organizowane wspólnie z 22 innymi towarzystwami naukowymi. Oddziały były inicjatorami lub współorganizatorami konferencji naukowych:

„Konferencja Hepatologiczna nt. Interdyscyplinarne problemy przeszczepiania wątroby” – Oddział w Szczecinie.

„Aspekty etiopatogenetyczne oraz diagnostyka AIDS” – Oddział w Lublinie;

„Wścieklizna i szczepienia kwalifikacyjne przeciwko wścieklicznie” – Oddział w Lublinie;

„Aktualne problemy diagnostyki zakażeń wirusami hepatotropowymi” – Oddział w Lublinie;

„Włośień kręty i włośnica” – Oddział Wielkopolsko-Lubuski;

„Borelioza – choroba z Lyme” – Oddział Wielkopolsko-Lubuski;

„Borelioza z Lyme i inne choroby przenoszone przez kleszcze” – Oddział w Białymstoku.

„Nowoczesna diagnostyka chorób tarczycy” – Oddział w Kielcach.

„AIDS – problem zdrowotny i socjologiczny” – Oddział w Rzeszowie.

Oddział Wielkopolsko-Lubuski, począwszy od kadencji 1991-1994 wydaje własny Biuletyn Informacyjny.

KONTAKTY MIĘDZYNARODOWE

Miały one wielostronny charakter. W zjazdach międzynarodowych uczestniczyło czynnie, około 30 członków Towarzystwa (Były to m.in. kongresy, konferencja i sympozja: *International Society for Infectious Diseases*: Nairobi 1993, Wiedeń 1994; *International Association for the Study of the Liver*. Cancun 1994; *European Association for the Study of the Liver*. Majorka 1992, Paryż 1993, Ateny 1994; *International Conference on AIDS*: Amsterdam 1992, Berlin 1993, Jokohama 1994; *International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease (The 8th Triennial Congress)*, Tokio 1993; *International Symposium on Viral Hepatitis*: Madryd 1993 i 1994). Sprawozdania z imprez międzynarodowych członkowie Towarzystwa wygłaszali zarówno na zebraniach Oddziałów, jak i na konferencjach ogólnopolskich („Po Konferencji AIDS – Florencja'91”, Muszyna; „Po Konferencji AIDS Amsterdam '92”, Jachranka).

Oddział Szczeciński uczestniczył w zebraniu naukowym z ośrodkiem chorób zakaźnych w Malmo na temat „Sytuacja epidemiologiczna AIDS, wirusowych zapaleń

wątroby i chorób przenoszonych drogą płciową w rejonie Malmo i metody zwalczania tych chorób". Oddział Wielkopolsko-Lubuski zorganizował Konferencję Polsko-Litewską na temat boreliozy z Lyme. Oddział Wrocławski współorganizował w 1994 r. Konferencję Polsko-Czeską w Nysie nt.: „Wybrane zagadnienia z epidemiologii, kliniki i leczenia chorób zakaźnych”. Referaty na zebraniach naukowych Oddziałów wygłaszali naukowcy z zagranicy: francuscy i angielscy (Łódź), austriacy (Kraków), amerykańscy (Gdańsk), niemieccy (Wrocław), niemieccy i włoscy (Warszawa), litewscy (Poznań).

Członkowie Towarzystwa, w konsekwencji nawiązanych kontaktów poprzez swoje Oddziały, a także Uczelnie, odbywali kilkutygodniowe, kilkumiesięczne lub dłuższe (do 20 miesięcy) staże naukowe w USA, Panamie, Japonii, Niemczech, Francji, Grecji, Austrii i Szwecji (na podstawie danych przekazanych w sprawozdaniach z działalności Oddziałów).

Członkowie Towarzystwa byli także zapraszani do udziału w pracach *Viral Hepatitis Prevention Board*. Pracowali także i pracują jako eksperci Światowej Organizacji Zdrowia.

W związku z tym, iż członkostwo w *International Society for Infectious Diseases* może być tylko indywidualne, nasze Towarzystwo nie może być przyjęte do tej organizacji międzynarodowej jako towarzystwo narodowe. Członkiem ISID jest uczestnik kolejnego (do następnego) zjazdu, który opłacił wpisowe na tę imprezę.

SPECJALIZACJE, STOPNIE I TYTUŁY NAUKOWE

Członkowie Towarzystwa brali udział w egzaminach specjalizacyjnych jako członkowie Komisji na I i II stopień z zakresu chorób zakaźnych (niezależnie od udziału ich Koleżanek i Kolegów jako egzaminatorów) w charakterze przedstawicieli Towarzystwa; w niektórych miastach są także współegzaminatorami w Komisjach na I st. specjalizacji z zakresu chorób wewnętrznych.

Egzaminy specjalizacyjne złożyło: I st. z chorób zakaźnych – 37 osób, II st. z chorób zakaźnych – 13 osób, I st. z chorób wewnętrznych – 2 osoby, higieny i epidemiologii – 70 osób, epidemiologii II st. – 3 osoby, mikrobiologii klinicznej – 5 osób. Stopnie naukowe uzyskało: dr n. med. 4 osoby, dr hab. n. med. 2 osoby. Tytuł naukowy profesora medycyny otrzymała 1 osoba.

Przewodniczący
Prof. dr hab. Jacek Juszczyk

Sekretarz
Dr med. Jacek Adamek

KOMUNIKAT

o przyznaniu Nagród Naukowych
im. *Józefa Kostrzewskiego* i firmy Abbott

Komisja Nagród Naukowych w składzie:

Prof. dr hab. *Jacek Juszczyk* przewodniczący (Prezes Zarządu Głównego)

Prof. dr hab. *Danuta Naruszewicz-Lesiuk*

Prof. dr hab. *Wanda Kocięcka*

Prof. dr hab. *Andrzej Gładysz*

Prof. dr hab. *Zdzisław Dziubek*

z okazji XIII Zjazdu Naukowego Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych w Poznaniu przyznała:

– Nagrodę im. *Józefa Kostrzewskiego* *Pawłowi Międalskiemu* z Kliniki Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Poznaniu za pracę „Ewolucja kliniczna wczesnych okresów wirusowych zapaleń wątroby typu C”

– Nagrodę I stopnia firmy Abbott *Andrzejowi Piotrowi Dziamborowi* z I Katedry i Kliniki Chorób Zakaźnych w Bytomiu Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach za pracę „Krążące kompleksy immunologiczne w przebiegu wybranych postaci klinicznych zakażenia HBV”

– Nagrodę II stopnia firmy Abbott *Marcie Wawrzynowicz-Syczewskiej* z Kliniki Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Szczecinie za pracę „Analiza kliniczno-epidemiologiczna wirusowych zapaleń wątroby typu C na tle innych zakażeń Nie-A, Nie-B”

– Nagrodę III stopnia firmy Abbott *Jolancie Opoce-Kegler* z Kliniki Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Bydgoszczy za pracę „Hepatologiczna ocena narkomanów przyjmujących środki odurzające drogą dożylną”

PROTOKÓŁ Z WALNEGO ZEBRANIA SPRAWOZDAWCZO-WYBORCZEGO POLSKIEGO TOWARZYSTWA EPIDEMIOLOGÓW I LEKARZY CHORÓB ZAKAŻNYCH

Zebranie odbyło się w drugim terminie, w dniu 24 września 1994 roku w Poznaniu-Kiekrzu

Walne Zebranie otworzył Przewodniczący Zarządu Głównego Prof. dr hab. *Jacek Juszczyk*. Po przedstawieniu porządku obrad, prof. dr hab. *Waldemar Halota* zgłosił wniosek o przesunięcie wyboru Komisji Uchwał i Wniosków oraz Komisji Wyborczej z punktu 12 porządku obrad do punktu 5. W głosowaniu jawnym, przy jednym głosie wstrzymującym, na ogólną liczbę 139 obecnych, przyjęto następujący porządek obrad:

1. Odczytanie protokołu z posiedzenia Zarządu Głównego o nadaniu na wniosek Komisji Nagród Nagrody Naukowej im *Józefa Kostrzewskiego* oraz Nagród Naukowych Firmy Abbott
2. Wręczenie Nagród Naukowych.
3. Wybór Przewodniczącego Obrad, Sekretarzy, Komisji Wyborczej oraz Komisji Uchwał i Wniosków.
4. Sprawozdanie Zarządu Głównego za ubiegłą kadencję:
 - a) Przewodniczącego
 - b) Skarbnika
 - c) Komisji Rewizyjnej.
5. Dyskusja nad sprawozdaniami.
6. Rozpatrzenie udzielenia absolutorium ustępującemu Zarządowi Głównemu (na wniosek Głównej Komisji Rewizyjnej).
7. Dyskusja nad głównymi kierunkami działalności Towarzystwa na najbliższą kadencję oraz ewentualnymi zmianami w Statucie.
8. Przedstawienie kandydatur na członków honorowych Towarzystwa na wniosek Zarządu Głównego poprzedniej kadencji (§ 15 Statutu).
9. Głosowanie nad nadaniem godności członka honorowego Towarzystwa (tajne lub jawne w zależności od decyzji Walnego Zebrania).
10. Zgłaszanie kandydatur do Zarządu Głównego.
11. Wybory Zarządu Głównego (tajne lub jawne w zależności od decyzji Walnego Zebrania).
12. Wybory Głównej Komisji Rewizyjnej.
13. Wręczenie dyplomów członków honorowych.
14. Przedstawienie Prezydium wybranego Zarządu Głównego.
15. Zatwierdzenie miejsca i terminu następnego zwyczajnego Walnego Zebrania Członków, zjazdu naukowego oraz tematyki tego zjazdu.
16. Zamknięcie obrad.

Ad. 1. Prof. dr hab. *Jacek Juszczyk* odczytał protokół z posiedzenia Komisji Konkursowej Nagród:

- im. *Józefa Kostrzewskiego* za prace naukowe z zakresu epidemiologii, chorób zakaźnych i inwazyjnych;
- trzystopniowej nagrody ufundowanej przez firmę „Abbott” w zakresie badań nad zakażeniami przenoszonymi przez krew.

Nagrody przyznano:

- Nagrodę im. *Józefa Kostrzewskiego* - *Pawłowi Migdalskiemu*
- Nagrody firmy „Abbott”
 - I stopnia – *Andrzejowi Piotrowi Dziamborowi*
 - II stopnia – *Marcie Wawrzynowicz-Syczewskiej*
 - III stopnia – *Jolancie Opoce-Kegler*.

Ad. 2. Wręczenia nagród dokonali: prof. dr hab. *Jacek Juszczyk* i przedstawiciel naukowy firmy „Abbott”.

Ad. 3. Na wniosek Prof. dr hab. *Jacka Juszczyka* w głosowaniu jawnym, jednogłośnie Przewodniczącym Walnego Zebrania wybrano prof. dr *Waldemara Halotę*. Przewodniczący Walnego Zebrania prof. dr *Waldemar Halota* zgłosił następujących kandydatów do obu Komisji i Sekretariatu:

- Komisja Uchwał i Wniosków: prof. dr hab. *Andrzej Gladysz*, dr hab. *Krzysztof Simon*, dr *Małgorzata Zalewska*;
- Komisja Wyborcza: dr *Maria Frąckowiak*, dr *Jan Flieger*, dr *Benedykt Dancewicz*;
- Sekretariat Walnego Zebrania: dr *Ewa Topczewska-Staubach*, dr *Arkadiusz Kuźmiński*.

W wyniku głosowania jawnego, zaproponowane składy osobowe obu Komisji i Sekretariatu zostały przyjęte jednogłośnie.

Ad. 4. Sprawozdania w imieniu ustępującego Zarządu Głównego za ubiegłą kadencję przedstawili: – Przewodniczący prof. dr hab. *Jacek Juszczyk*

- Skarbnik dr med. *Grażyna Baralkiewicz*
- w imieniu Przewodniczącego Głównej Komisji Rewizyjnej dr med. *Ewa Duszczyk*.

Ad. 5. Z powodu ograniczeń czasowych, postulaty zawarte w przesłanych sprawozdaniach z Oddziałów, nie zostały poddane dyskusji. Zdecydowano, by następujące wnioski, przedstawiono nowo wybranemu Zarządowi Głównemu do rozpatrzenia.

- 1) Konieczne jest utrzymanie działalności naukowo-szkoleniowej na co najmniej dotychczasowym poziomie. Należy w tym celu dążyć do zaktywizowania środowisk pozaklinicznych, zwłaszcza środowisk epidemiologów.
- 2) Poszukiwania możliwości poprawy stanu finansowego poprzez organizowanie imprez naukowych sponsorowanych, dochodowych.
- 3) Wydaje się konieczne dalsze uaktualnianie listy członków Oddziału w drodze odnowienia deklaracji członkowskich, a nade wszystko poprawę metod egzekwowania obowiązku opłacania składek członkowskich.
- 4) Utworzenie Studiów doktoranckich z chorób zakaźnych i epidemiologii.

- 5) W celu lepszego przygotowania do zawodu powołać w szpitalach stanowisko lekarza dydaktyka, który by sprawował pieczę nad lekarzami odbywającymi jednoroczny staż podyplomowy.
- 6) Udzielanie bezzwrotnych pożyczek szkoleniowych przez Izby Lekarskie.
- 7) Nie wprowadzać odpłatności za kursy ogólnopolskie, bowiem liczba uczestników ulegnie ograniczeniu (nasza grupa profesjonalna jest wyjątkowo skąpo wynagradzana).

Ad. 6. Na wniosek Głównej Komisji Rewizyjnej przy 7 głosach wstrzymujących, udzielono absolutorium ustępującemu Zarządowi Głównemu.

Ad. 7. Przewodniczący Zebrania prof. dr hab. *Waldemar Halota* zgłosił wniosek o zaakceptowanie nakreślonych w sprawozdaniach głównych kierunków i dotychczasowych form działania PTE i LCHZ, który przyjęto jednogłośnie.

Ad. 8. Przewodniczący obrad prof. dr hab. *Waldemar Halota* na wniosek Zarządu Głównego poprzedniej kadencji, przedstawił listę kandydatów do tytułu członka honorowego Towarzystwa w osobach:
prof. dr hab. *Wiesława Magdzika*, prof. dr hab. *Jacka Juszczyka*, prof. dr hab. *Olgierda Granickiego* i prof. dr hab. *Stanisława Koby*.

Ad. 9. Prof. dr hab. *Jan Kuydowicz* zaproponował utajnienie głosowania nad nadaniem godności członka honorowego Towarzystwa. Wniosek przegłosowano: większością 134 głosów przeciw, wobec 3 za i 2 głosach wstrzymujących, utrzymano jawność głosowania.

W przeprowadzonym głosowaniu jawnym uzyskano następujące wyniki:

- prof. dr hab. *Wiesław Magdzik* – 138 głosów za, przeciw 0, wstrzymujących 1;
- prof. dr hab. *Jacek Juszczyk* – 137 głosów za, przeciw 1, wstrzymujących 1;
- prof. dr hab. *Stanisław Koba* – 131 głosów za, przeciw 0, wstrzymujących 8;
- prof. dr hab. *Olgierd Granicki* – 131 głosów za, przeciw 0, wstrzymujących 8.

Wszystkie proponowane kandydatury uzyskały aprobatę Walnego Zebrania większością głosów.

Ad. 10. Przewodniczący Walnego Zebrania prof. dr hab. *Waldemar Halota* przedstawił zebrany zgodny ze statutem podział miejsc w Zarządzie Głównym.

Prof. dr hab. *Danuta Narusiewicz-Lesiuk* zwróciła uwagę na brak, w składzie Zarządu Krajowego, Specjalisty do spraw Epidemiologii. W przeprowadzonym głosowaniu jawnym, jednogłośnie dokonano zmiany Statutu, przyznając jedno miejsce w Zarządzie Głównym dla Krajowego Specjalisty ds. Epidemiologii. Na pozostałe wolne 13 miejsc w Zarządzie zgłoszono z sali 14 kandydatów, przy czym lista została zamknięta na wniosek dr med. *Jana Suchowiaka*, przyjęty jednogłośnie w głosowaniu jawnym. Na liście kandydatów znalazły się następujące osoby: prof. dr hab. *Jacek Juszczyk*, dr med. *Grażyna Baralkiewicz* dr med. *Jacek Adamek*, prof. dr hab. *Danuta Prokopowicz*, dr. med. *Ewa Duszczyk*, dr med. *Janusz Stankiewicz*, prof. dr hab. *Daniela Dworniak*, dr med. *Hanna Trocha*, dr hab. *Andrzej Szkaradkiewicz*, dr med. *Marek Beniowski*, dr med. *Hubert Rokossowski*, prof. dr hab. *Jerzy Janeczko*, dr hab. *Wojciech Służewski*, dr *Małgorzata Czerniawska*.

Prof. dr hab. *Jan Kuydowicz* zaproponował, by zgłoszeni kandydaci dokonali krótkiej prezentacji swojego dotychczasowego dorobku naukowego, pełnionych dotychczas funkcji i osiągnięć w działalności PTE i LCHZ.

W głosowaniu jawnym wniosek został odrzucony większością 75 głosów przeciwnych, wobec 31 za i 18 wstrzymujących.

Ad. 11. Na wniosek Przewodniczącego Walnego Zebrania prof. dr hab. *Waldemara Haloty* odbyło się głosowanie jawne, w którym większością 123 głosów za, wobec 5 przeciwnych i 11 wstrzymujących przyjęto jawną formułę wyboru Zarządu Głównego. Następnie głos zabrał dr *Dzikowski*, który podzielił się z zebranymi swoimi wątpliwościami, dotyczącymi zawilości proceduralnych wyboru członków honorowych i Zarządu Głównego, a ich zgodnością ze Statutem Towarzystwa.

W odpowiedzi Przewodniczący Zebrania prof. dr hab. *Waldemar Halota* powołując się na Statut Towarzystwa §15, punkt 1 i 2, wyjaśnił, że wyżej wymienione przepisy nie precyzują jednoznacznie formy głosowania w wyborach Zarządu Głównego i członków honorowych Towarzystwa, decyzja zależy od woli członków Towarzystwa biorących udział w Walnym Zebraniu.

Prof. dr hab. *Zdzisław Dziubek* zgłosił wniosek o ponowne głosowanie nad formułą wyborów Zarządu Głównego. Za głosowaniem jawnym było 128 osób, przeciw 3 osoby i wstrzymało się od głosu 8 osób.

W przeprowadzonym głosowaniu jawnym zgłoszeni kandydaci otrzymali następującą liczbę głosów:

1. prof. dr hab. *Jacek Juszczyk* – 130 za, przeciw 0, wstrzymujących 3;
2. dr med. *Grażyna Baralkiewicz* – 134 za, przeciw 2, wstrzymujących 3;
3. dr med. *Jacek Adamek* – 135 za, przeciw 0, wstrzymujących 4;
4. prof. dr hab. *Danuta Prokopowicz* – 131 za, przeciw 2, wstrzymujących 6;
5. dr med. *Ewa Duszczyk* – 137 za, przeciw 0, wstrzymujących 2;
6. dr med. *Janusz Stankiewicz* – 108 za, przeciw 0, wstrzymujących 21;
7. prof. dr hab. *Daniela Dworniak* – 132 za, przeciw 0, wstrzymujących 7;
8. dr hab. *Andrzej Szkaradkiewicz* – 129 za, przeciw 1, wstrzymujących 9;
9. dr med. *Marek Beniowski* – 111 za, przeciw 3, wstrzymujących 25;
10. dr med. *Hubert Rokossowski* – 138 za, przeciw 0, wstrzymujących 1;
11. prof. dr hab. *Jerzy Janeczko* – 136 za, przeciw 0, wstrzymujących 3;
12. dr med. *Hanna Trocha* – 110 za, przeciw 3, wstrzymujących 26;
13. dr hab. *Wojciech Służewski* – 125 za, przeciw 0, wstrzymujących 14;
14. dr *Małgorzata Czerniawska* – 106 za, przeciw 0, wstrzymujących 23.

W skład Zarządu Głównego weszli: prof. dr hab. *Jacek Juszczyk*, dr med. *Jacek Adamek*, dr med. *Grażyna Baralkiewicz*, prof. dr hab. *Danuta Prokopowicz*, dr med. *Ewa Duszczyk*, dr med. *Janusz Stankiewicz*, prof. dr hab. *Daniela Dworniak*, dr med. *Hanna Trocha*, dr hab. *Andrzej Szkaradkiewicz*, dr med. *Marek Beniowski*, dr med. *Hubert Rokossowski*, prof. dr hab. *Jerzy Janeczko*, dr hab. *Wojciech Służewski*.

Ad. 12. Do Głównej Komisji Rewizyjnej zgłoszono z sali 4 kandydatów. Z powodu nieobecności i braku pisemnej zgody ze strony prof. dr hab. *Olgerda Granickiego*, jego kandydatura została odrzucona. Wobec zgodnej liczby miejsc w Komisji, z licz-

bą zgłoszonych kandydatów, przeprowadzono głosowanie jawne, w wyniku którego, jednogłośnie wybrano następujący skład Głównej Komisji Rewizyjnej: dr med. *Jan Suchowiak*, dr *Iwona Bereszyńska*, dr med. *Paweł Migdalski*.

Ad. 13. Dyplomy członków honorowych PTE i LCHZ wręczył wybranym osobom Przewodniczący Walnego Zebrania Prof. dr hab. *Waldemar Halota*.

Nieobecny prof. dr hab. *Olgierd Granicki* odbierze dyplom w innym terminie.

Ad. 14. W skład Prezydium Zarządu Głównego PTE i LCHZ weszły następujące osoby:

– Przewodniczący prof. dr hab. *Jacek Juszczyk*;

– Sekretarz dr med. *Jacek Adamek*;

– Skarbnik dr med. *Grażyna Baralkiewicz*.

Przewodniczącym Głównej Komisji Rewizyjnej wybrano dr med. *Jana Suchowiaka*.

Ad. 15. Następne zwyczajne Walne Zebranie członków PTE i LCHZ i zjazd naukowy odbędzie się w 1997 roku, w Gdańsku. Tematyka zostanie ustalona przez Zarząd Główny w późniejszym terminie.

Ad. 16. Przewodniczący Walnego Zebrania prof. dr hab. *Waldemar Halota* dokonał zamknięcia obrad.

Do protokołu załączono następujące dokumenty:

1. Protokół z posiedzenia Komisji Konkursowej Nagród.

2. Sprawozdanie z działalności Zarządu Głównego PTE i LCHZ za kadencję w latach: 1991–1994.

3. Protokół Komisji Skrutacyjnej z wyborów do Zarządu Głównego PTE i LCHZ.

4. Protokół Komisji Skrutacyjnej z wyboru Głównej Komisji Rewizyjnej Zarządu Głównego PTE i LCHZ.

5. Fragmenty sprawozdań Oddziałów zawierające postulaty i wnioski.

6. Listy członków, obecnych na Walnym Zebraniu PTE i LCHZ w dniu 1994.09.24.

Sekretarze

Przewodniczący

I ZJAZD NAUKOWY POLSKIEGO TOWARZYSTWA NAUKOWEGO AIDS

Komitet Organizacyjny I Zjazdu Naukowego PTN AIDS uprzejmie zawiadamia że, Zjazd odbędzie się w dniach 29–30 września 1995 r. we Wrocławiu. Temat przewodni: „AIDS i rodzina”. Poszczególne sesje dotyczyć będą: postępów wiedzy o AIDS, zakażeń HIV u dzieci i problemów prawnych z tym związanych, relacji pracownicy służby zdrowia a zakażenie HIV oraz problemów pielęgnacyjnych chorych z AIDS. Do udziału w zjeździe zapraszamy zainteresowanych przedstawicieli środowisk lekarskich, pielęgniarских i organizacji społecznych.

W zjeździe udział wezmą przedstawiciele Międzynarodowego Towarzystwa AIDS, a obradom towarzyszyć będą wystawy leków i sprzętu medycznego.

Szczegółowe informacje dotyczące regulaminu ogłaszania prac i organizacji zjazdu można uzyskać w:

Komitecie Organizacyjnym I Zjazdu Naukowego PTN AIDS
Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych AM we Wrocławiu
ul. Kamińskiego 73 a, Wrocław 51-124
tel: 25-52-42, 25-61-51 wew. 262, 265
fax: 25-52-42

dr hab. n. med. Krzysztof Simon
sekretarz Komitetu Organizacyjnego

prof. dr hab. Andrzej Gładysz
przewodniczący Komitetu Organizacyjnego

Jan K. Kostrzewski

75 LAT SŁUŻBY SANITARNO-EPIDEMIOLOGICZNEJ W POLSCE*

Początki organizacji służby sanitarno-epidemiologicznej
w Polsce (1918–1922)

Był rok 1918. Polska odzyskała niepodległość po długoletniej niewoli, ale żyła jeszcze wojną i jej konsekwencjami. Pierwsza wojna światowa dobiegła końca a kraj nasz stał w przededniu wojny polsko-bolszewickiej i znajdował się w niezmiernie trudnym położeniu. Duże obszary ziem polskich, głównie na wschodzie i na południu, zostały zniszczone w wyniku działań wojennych; miasta i wsie rozgrabione, rolnictwo w ruinie, wygłodniała ludność była nękana epidemiami duru wysypkowego, cholery, czerwonki, gruźlicy, grypy, nagminnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i wielu innych chorób zakaźnych.

Na polecenie rządu Rzeczypospolitej Polski prof. *Ludwik Serkowski* organizuje, w ramach Zakładu Mikrobiologii Lekarskiej Uniwersytetu Warszawskiego, Instytut Epidemiologiczny. W lipcu 1918 r. wraca do Warszawy, zwolniony z wojska (z korpusu generała *Dowbór-Muśnickiego*) młody lekarz *Feliks Przesmycki*. W listopadzie 1918 r. *Przesmycki* podejmuje pracę w Instytucie Epidemiologii w charakterze bakteriologa. W listopadzie 1918 r. przyjeżdża do Warszawy z Londynu lekarz, absolwent Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Jagiellońskiego, dr *Ludwik Rajchman*, któremu rząd RP Polski zleca zorganizowanie służby sanitarnej w Polsce.

W styczniu 1919 r. rząd polski zakupił niewykończone gmachy przy ul. Chocimskiej 24 w Warszawie, budowane pierwotnie dla potrzeb zakładu psychiatrycznego a ostatecznie przeznaczone na potrzeby nowoutworzonego Państwowego Centralnego Zakładu Epidemiologicznego (PCZE). W zakładzie tym rozpoczęto organizację diagnostyki bakteriologicznej służącej celom epidemiologicznym. W roku 1920 do gmachu PCZE przeniesiono produkcję surowic i szczepionek, która początkowo była pomieszczona przy ul. Śniadeckich w Warszawie.

Z początkiem 1920 r. przyjeżdża do Warszawy z Zurichu doc. *Ludwik Hirszfeld*, aby włączyć się do prac organizacyjnych Państwowego Centralnego Zakładu Epidemiologicznego.

Wobec szalejącej w kraju epidemii duru wysypkowego, rząd polski podejmuje w 1919 r. kampanię przeciwepidemiczną zalecając utworzenie przy Ministerstwie Zdrowia Publicznego w Warszawie Centralnego Komitetu do walki z durem wysypkowym (Cekadur). Na czele Komitetu stanął dr *Emil Godlewski* (junior), profesor biologii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Od stycznia do marca 1920 r. powołano

* Referat wygłoszony na uroczystościach w Tarnowie.

pięciu nadzwyczajnych komisarzy dla pięciu obszarów: Małopolski, ziem Litewsko-Białoruskich, ziem Wołynia, ziem Podola, województw b. Królestwa Kongresowego, a Naczelny Wódz powołał komisarza dla obszaru wojennego.

Dnia 14 lipca 1920 r. Sejm uchwalił ustawę o utworzeniu urzędu Naczelnego Nadzwyczajnego Komisarza do walki z epidemiami (NNK). Potrzeby Naczelnego Nadzwyczajnego Komisarzatu uznano – za równoważne z potrzebami armii w polu, a więc jako uprzywilejowane w stosunku do innych działów administracji. Odpowiedzialność za swoje poczynania ponosił NNK wobec Rady Ministrów. Pracę NNK podzielono na sześć wydziałów:

1. Wydział Ogólny
2. Wydział Dezynfekcji
3. Wydział Techniczny
4. Wydział Szpitalnictwa
5. Wydział Samochodowy
6. Wydział Administracyjno-Rachunkowy

Rząd polski oraz Sejm zrobił wszystko co w ich mocy żeby stawić czoło epidemiom. Z NNK współdziałały Ministerstwo Spraw Wojskowych, Ministerstwo Rolnictwa i Dóbr Państwowych, Ministerstwo Kolei, Ministerstwo Robót Publicznych i inne. W działalności NNK trzymano się zasad: a) szybkiej decyzji w akcji; b) utrzymania bezpośredniego kontaktu z terenem a w szczególności z ogniskami epidemii; c) wykorzystania istniejącego aparatu administracyjno-sanitarnego.

W pierwszym tomie „Przeglądu Epidemiologicznego” z 1922 r. znajduje się szczegółowy raport działalności NNK w roku 1920 i w pierwszej połowie 1921 r. Zawiera on ogólne uwagi o stanie epidemii w Polsce w latach wojny, informacje o genezie i ustroju Naczelnego Nadzwyczajnego Komisarzatu oraz wyniki jego działalności w początkowym okresie.

Pod sprawnym i pełnym inicjatywy kierownictwem dyrektora Państwowego Centralnego Zakładu Epidemiologicznego dr. *Ludwika Rajchmana* i przy współdziałaniu tego zakładu z Naczelnym Nadzwyczajnym Komisarzatem do walki z epidemiami, zaczęła się kształtować polska służba sanitarno-epidemiologiczna. W latach 1920–1923 szybko rozszerzył się zakres działalności przeciwepidemicznej i działalności naukowej P.C.Z.E. Obejmował on przede wszystkim: zwalczanie duru wysypkowego na terenie całego kraju; zwalczanie cholery w Strzałkowie, Tucholi, Wadowicach i w innych ogniskach, gdzie pojawiła się cholera wśród jeńców rosyjskich; zwalczanie duru brzuszego, czerwonki i innych chorób zakaźnych.

ROZWÓJ SŁUŻBY SANITARNO-EPIDEMIOLOGICZNEJ W LATACH 1923–1938

W październiku 1923 r., grupa młodych lekarzy wyjeżdża z Polski na roczne studia w dziedzinie zdrowia publicznego do Stanów Zjednoczonych A.P. Wśród wyjeżdżających byli między innymi *M. Kacprzak*, *J. Babecki*, *F. Przesmycki*, *L. Kowarski*. Po powrocie do kraju mieli oni objąć ważne stanowiska.

Rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 7.IX.1923 r. Państwowy Centralny Zakład Epidemiologiczny został przemianowany na Państwowy Zakład Higieny (PZH) a zakres

jego działalności został znacznie rozszerzony. Została utworzona Centrala PZH w Warszawie oraz filie w 6 województwach. Poza Państwowym Zakładem Higieny utworzono Zakład Badania Surowic i Szczepionek, który oprócz pracy naukowej prowadził kontrolę preparatów wytwarzanych u nas w kraju i sprowadzanych z zagranicy. Do PZH włączono: Oddział Bakteriologiczny prowadzony przez *St. Sierakowskiego*, Oddział Wyrobu Surowic i Szczepionek z fermą Służew, prowadzony przez *J. Celarka*, Oddział Wyrobu Krowianki Ospowej, prowadzony przez *St. Karłowskiego*.

Zadania Państwowego Centralnego Zakładu Epidemiologicznego a po przemianowaniu Państwowego Zakładu Higieny, określał statut. Należało do nich: „Rozpoznawanie chorób zakaźnych, badanie ich istoty, źródeł powstawania, sposobu szerzenia i sposobu zwalczania oraz badania doświadczalnych surowic, szczepionek i innych produktów bakteryjnych”. Zgodnie z wytycznymi Statutu, Centralny Zakład prowadził badanie materiału przesyłanego z terenu kraju, organizował ruchome pracownie diagnostyczne i wysyłał w teren ekipy pracowników współpracujące ściśle z Naczelnym Nadzwyczajnym Komisariatem do walki z epidemiami.

Dzięki staraniom *L. Rajchmana*, dyrektora Państwowego Zakładu Higieny, Państwowy Zakład Higieny otrzymał dotację z Fundacji *Rockefellera* w wysokości 212.500 dolarów amerykańskich przeznaczoną na budowę w Warszawie gmachu Szkoły Higieny, która została utworzona jako nowy dział PZH pod kierownictwem byłego Ministra Zdrowia dr. *Witolda Chodźki* i dr. *Marcina Kacprzaka*. Głównym zadaniem Szkoły Higieny było szkolenie personelu zdrowia publicznego.

W latach 1919–1931, w okresie bardzo dynamicznego rozwoju Centrali i filii PZH oraz służby sanitarno-epidemiologicznej na sile przybierała współpraca międzynarodowa pomiędzy Polską, krajami Europy i USA. W sierpniu 1919 r. *L. Rajchman* został wytypowany przez Ligę Towarzystw Czerwonego Krzyża do zbadania sytuacji epidemiologicznej w Polsce. Został on następnie mianowany członkiem Komisji Epidemiologicznej Ligi Narodów dla przeciwdziałania rozszerzaniu się epidemii duru wysypkowego w Polsce i w Rosji Sowieckiej. W dniu 1.XI.1921 r. powierzono dr. *L. Rajchmanowi* stanowisko dyrektora Sekcji Zdrowia w Sekretariacie Ligi Narodów. Od 1923 r. pełnił on funkcję Sekretarza Stałego Komitetu Zdrowia L.N. w Genewie, dzieląc swój czas pomiędzy obowiązki dyrektora PZH w Warszawie oraz obowiązki w Genewie, w Sekretariacie L.N. W 1930 r. dr *Rajchman* zrezygnował ostatecznie ze stanowiska dyrektora PZH ustępując miejsca doc. *Gustawowi Szulcowi*, który był higienistą w armii polskiej.

W latach 1924–1933 rozwija się w Polsce żywa działalność naukowa w dziedzinie zwalczania chorób zakaźnych. Oprócz wymienionych wyżej chorób – duru wysypkowego, cholery, duru brzuszego, czerwonki, nagminnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych – prowadzono badania biochemii antygenów, płonicy, błonicy i innych chorób. W zespołach badawczych kierowanych przez *L. Hirszfelda* uczestniczyli między innymi: *St. Adamowiczowa*, *L. Anigstein*, *H. Brokman*, *H. Hirszfeldowa*, *F. Przesmycki*, *H. Sparrow*, *W. Szenajch*.

W Dziale Medycyny Doświadczalnej i Bakteriologii kierowanym przez *L. Hirszfelda*, *F. Przesmycki* podejmuje organizację diagnostyki bakteriologicznej służącej potrzebom walki z chorobami zakaźnymi w całym kraju. W celu zapoznania się z organizacją diagnostyki bakteriologicznej w innych krajach, *F. Przesmycki* wyjeżdża do Kopenhagi, Pragi, Bukaresztu, Zagrzebia i Belgradu a po powrocie do kraju

dokonuje objazdu wszystkich filii PZH dla poznania organizacji sieci laboratoriów w Polsce. Najlepiej zorganizowana okazała się diagnostyka bakteriologiczna w filii we Lwowie kierowana przez doc. *Napoleona Gąsiorowskiego*.

Nowy etap rozwoju PZH stanowiło włączenie doń w 1927 r. Zakładu Badania Surowic i Szczepionek oraz Instytutu Farmaceutycznego a przede wszystkim otwarcie Państwowej Szkoły Higieny. Zakupiono kompleks budynków Amelin, gdzie pomieszczono szkoleniowy ośrodek zdrowia oraz bursę dla słuchaczy Szkoły Higieny.

Po opanowaniu w Polsce epidemii duru wysypkowego na pierwszy plan w programie walki z chorobami zakaźnymi wysunął się dur brzuszny oraz różne salmonellozy, czerwonka bakteryjna i błonica. Podjęto badania skuteczności szczepień przeciw durowi brzuszному, czerwonce, błonicy i plonicy.

W problematyce zdrowia publicznego zaczęły jednak wysuwać się również inne ważne zagadnienia, którym powinna sprostać służba sanitarna. Wymagało to rozbudowy PZH oraz przygotowania odpowiednio wyszkolonych kadr. Z pomocą przyszło wojsko. Szef służby sanitarnej Wojska Polskiego, generał *Rupert*, skierował z rezerwy podchorążówki sanitarnej, absolwentów na kursy prowadzone w PZH.

Opracowano plan powiązania Centrali z działalnością filii PZH i przystąpiono do rozbudowy filii: w 1934 r. *J. Morzycki* organizuje filię PZH w Poznaniu; *M. Wawrzyńska* rozbudowuje filię w Toruniu; *A. Cwiakala* organizuje filię PZH w Kielcach a *K. Lachowicz* w Stanisławowie; *H. Walecki* tworzy filię w Łucku a *W. Prażmowski* w Wilnie; dr *J. Jakubkiewicz* przystąpił do organizacji filii dla wybrzeża morskiego w Gdyni a doc. *J. Adamski* rozpoczął organizowanie filii dla województwa śląskiego, w Katowicach; dr *J. Heller* wraz z dr. *M. Bilekiem* rozbudowali filię w Krakowie. W wyniku tej działalności liczba wojewódzkich filii PZH, których w 1933 r. było 6 wzrosła do dwunastu w 1938 r. a wraz z filią na wybrzeżu do 13. Tylko trzy województwa nie posiadały swojej filii i były obsługiwane przez sąsiednie województwa. W 1936 r. Ministerstwo zaczęło przydzielać do PZH etaty dla lekarzy epidemicznych. Powstała w ten sposób sieć zakładów powiązanych w swej działalności merytorycznej z władzami lokalnymi służby zdrowia i administracji państwowej w powiatach i województwach.

Wraz ze wzrostem potrzeb ochrony zdrowia zmianie uległa struktura służby sanitarno-epidemiologicznej. W 1935 r. do Państwowego Zakładu Higieny włączono Państwowy Zakład Badania Żywności i Przedmiotów Użytku pod kierownictwem doc. *St. Krauzego*, którego w latach sześćdziesiątych zastąpił prof. *M. Nikonorow*, wieloletni Komendant Wojskowego Instytutu Higieny i Epidemiologii. Z inicjatywy dr. *A. Szniolisa* z Oddziału Hydrologicznego PZH oraz z Oddziału Inżynierii Sanitarnej Państwowej Szkoły Higieny w 1936 r. powstał Dział Wodny przekształcony po wojnie w Zakład Higieny Komunalnej, którego organizatorem i długoletnim kierownikiem był prof. *Jan Just*. W filiach PZH rozpoczęto organizację oddziałów badania żywności oraz oddziałów badania wody.

W Centrali PZH utworzono stanowisko Inspektora Państwowego Zakładu Higieny, którego zadaniem było koordynowanie prac filii PZH oraz wiązanie działalności filii z organami terenowymi służby zdrowia. Na stanowisko Inspektora PZH został powołany *F. Przesmycki*.

Wybuch drugiej wojny światowej we wrześniu 1939 r. zastał polską służbę sanitarno-epidemiologiczną dobrze rozwiniętą. Oceniając działalność Państwowego Zakładu

Higieny i jego filii w okresie międzywojennym należy zwrócić uwagę na ich pracę na potrzeby terenu, zaopatrzenie terenu w surowice, szczepionki i inne produkty biologiczne, na szkolenie kadr oraz na działalność naukową. Badania laboratoryjne pobranych próbek wzrastały z roku na rok (z ok. 40 000 w 1925 r. do ok. 520 000 w 1938 r.). Stworzono jednolity system kontroli żywności i przedmiotów użytku a Dział Wodny wprowadził ujednolicone metody badań w filiach PZH i w pracowniach innych resortów. W 1938 r. woda była badana systematycznie w 55% wodociągów miejskich, doraźnie w 34% a tylko 11% wodociągów nie było zbadanych.

Wyroby Działu Surowic i Szczepionek były dostarczane w dostatecznej ilości na zamówienie władz państwowych i wojskowych. Były one rozprowadzane na terenie kraju przez hurtownie i apteki. Cała krajowa produkcja surowic i szczepionek przed wypuszczeniem na rynek była kontrolowana w Oddziale Kontroli Surowic i Szczepionek PZH. Również preparaty sprowadzane z zagranicy były poddawane obowiązkowo kontroli państwowej w PZH.

W Dziale Chemii prowadzono systematyczną kontrolę środków leczniczych produkowanych w kraju i sprowadzanych z zagranicy.

Z chwilą zakończenia wojny i odzyskania niepodległości brak było w Polsce wyszkolonej kadry pracowników administracji sanitarnej. Dlatego szkolenie kadr zaliczono do zadań priorytetowych. Szkolenie lekarzy i personelu pomocniczego prowadzono w kraju w Państwowej Szkole Higieny PZH na corocznie organizowanych kursach. Ponadto korzystając głównie ze stypendiów przyznawanych przez Fundację Rockefellera szkolono za granicą – przeważnie w USA – lekarzy, chemików, inżynierów i innych pracowników służby sanitarnej.

W państwowej Szkole Higieny, od początku jej utworzenia do 31 grudnia 1938 r. zorganizowano ogółem 161 kursów różnego rodzaju i różnej specjalności, w których wzięło udział 8614 osób, w tym 2455 lekarzy. Państwowa Szkoła Higieny PZH stała się głównym ośrodkiem szkolenia kadr sanitarnych w kraju.

Obok działalności laboratoryjnej, terenowej i dydaktycznej w dziedzinie zdrowia publicznego a zwłaszcza w dziedzinie zwalczania chorób zakaźnych w latach dwudziestych i trzydziestych rozwijała się działalność naukowa, której głównym ośrodkiem był Państwowy Zakład Higieny. Naukowym kierownikiem ośrodka był prof. *Ludwik Hirszfeld*, twórca szkoły badań w dziedzinie immunologii, badań grup krwi, badań jądów bakteryjnych oraz innych zjawisk odpornościowych. Prowadzono kompleksowe badania szczepień ochronnych przeciw płonicy, błonicy, durowi wysypkowemu. Prowadzono epidemiologiczne badania duru brzuszego, czerwonki, błonicy i płonicy. Zbierano i analizowano informacje o rozpowszechnieniu również innych chorób zakaźnych w Polsce i w tym celu wydawano „Kronikę Epidemiologiczną”, która do dziś jest głównym źródłem naszej wiedzy o występowaniu chorób zakaźnych w okresie między pierwszą a drugą wojną światową.

Badania podstawowe i stosowane prowadzono również w innych dziedzinach nauk reprezentowanych w PZH. Państwowy Zakład Higieny brał czynny udział w pracach nad podnoszeniem stanu zdrowia ludności Polski poprzez wpływ na poprawę warunków zdrowotnych środowiska, przez kontrolę produktów spożywczych i badanie składu żywności, przez stały nadzór nad zaopatrzeniem ludności w wodę do picia drogą terenowych badań zdrowotnych i drogą propagandy zdrowia. Przedmiotem szczególnej troski było zdrowie ludności wsi (*Marcin Kacprzak*).

Należy podkreślić również znaczenie badań witamin prowadzonych w PZH przez prof. *Kazimierza Funka*.

W 1922 r. zaczęto wydawać czasopismo naukowe PZH – „Przegląd Epidemiologiczny”, w którym ogłaszano prace wykonane w PZH oraz w innych zakładach naukowych w Polsce. Po dwóch latach przemianowano to czasopismo na „Medycynę Doświadczalną i Społeczną”, której część stanowiła „Kronika Epidemiologiczna”. Do tytułu czasopisma „Przegląd Epidemiologiczny” powrócono dopiero po drugiej wojnie światowej w 1945 r.

O poziomie prac naukowych oraz pracowników PZH świadczy fakt powołania po drugiej wojnie światowej 27 pracowników naukowych PZH na katedry higieny i mikrobiologii w akademiach medycznych, uniwersytetach i politechnikach. Jak podaje w swych wspomnieniach *F. Przesmycki* na katedry mikrobiologii powołano 12 osób, higieny 10 osób, badania żywności – 4 osoby, chorób zakaźnych – 1 osobę. Siedem osób zatrudniono w innych uczelniach.

Jak wynika z przedstawionego wyżej opisu z chwilą wybuchu drugiej wojny światowej, we wrześniu 1939 r. rozwój służby sanitarno-epidemiologicznej w Polsce był bardzo zaawansowany.

DZIAŁALNOŚĆ SŁUŻBY SANITARNO-EPIDEMIOLOGICZNEJ NA ZIEMIACH POLSKI W LATACH WOJNY 1939–1945

Podczas drugiej wojny światowej (1939–1945) pracownicy polskiej służby sanitarno-epidemiologicznej zapisali piękne karty historii Polski. Budynki Centrali PZH uszkodzone w toku działań wojennych w 1939 r. zostały szybko odbudowane. Filie PZH w Warszawie, Krakowie, Lublinie i w Kielcach podjęły walkę z epidemiami duru brzusznego i czerwonki. Wkrótce, w ślad za epidemiami tych chorób pojawiły się rozsiane ogniska epidemiczne duru wysypkowego i błonicy, które rozlały się w epidemię obejmującą cały kraj. Wzrastała również liczba zachorowań na gruźlicę. Działalność przeciwepidemiczna podjęta przez polskie władze sanitarne była jednak ograniczona do terenów tzw. Generalnej Gubernii. Niemcy dążyli do utrzymania pozafrontowych obszarów ziem polskich wolnych od epidemii chorób zakaźnych. W tym celu władze niemieckie utworzyły urząd pełnomocnika do walki z dudem wysypkowym (Sonderbeauftragte für Fleckfieber Bekämpfung). Urząd ten nadzorował działalność kolumn przeciwepidemicznych organizowanych i prowadzonych wyłącznie przez Polaków. Powstały kolumny wojewódzkie dla dystryktów warszawskiego, radomskiego, kieleckiego, krakowskiego i lubelskiego. W ramach kolumn wojewódzkich organizowano kolumny powiatowe. Szkoleniem pracowników kolumn – dezynfektorów, sanitariuszy i kierowników-kolumn zajmowała się Państwowa Szkoła Higieny w Warszawie. Pracownicy kolumn rekrutowali się głównie spośród studentów medycyny. Wielu z nich było uczestnikami walki podziemnej. Kryli się oni często pod fałszywymi nazwiskami korzystając z dokumentów wydawanych przez pełnomocnika do zwalczania duru wysypkowego. Dokumenty te ostemplowane niemiecką okrągłą pieczęcią z „gapą” (orłem niemieckim) były respektowane przez władze okupacyjne.

Wyposażenie kolumn było bardzo ubogie i prymitywne; drewniane komory dla suchej dezynsekcji odzieży; siarka spalana w uszczelnionych pomieszczeniach miesz-

kalnych; jako środki transportu rowery i motorowery dla poruszania się na terenie wsi objętych epidemią. Budowano również kąpieliska i organizowano improwizowane szpitale epidemiczne, głównie w budynkach szkolnych. Leków swoiście działających nie było a zapobieganie szerzeniu się epidemii było ograniczone do izolacji chorych i osób z najbliższego otoczenia oraz do ich kąpeli i dezynsekcji odzieży. Mimo ubóstwa środków przeciwepidemicznych działalność kolumn była skuteczna. W ciągu 4–6 tygodni likwidowano zazwyczaj ograniczone ogniska epidemiczne duru wysypkowego po wsiach. Głównymi organizatorami kolumn przeciwepidemicznych byli dr *J. Zański* i dr *J. Morzycki*.

Centrala PZH i jej filie działające na terenie Generalnej Gubernii pełniły rolę kwatery głównej walki z chorobami zakaźnymi a w ograniczonym zakresie czuwały one również nad kontrolą żywności. W Państwowym Zakładzie Higieny w Warszawie prowadzono także konspiracyjne szkolenie studentów Wydziału Lekarskiego pod pozorem kursów dla laborantów. W dziedzinie mikrobiologii przeszkolono na tych kursach 137 medyków.

W Warszawie, Krakowie i we Lwowie Niemcy prowadzili produkcję szczepionki przeciw durowi wysypkowemu metodą *Weigla*, z jelit zakażonych wszy. Szczepionka ta była głównie wykorzystywana dla potrzeb okupanta. Oprócz tej produkcji zespół pracowników Centrali PZH – dr *E. Wojciechowski*, *T. Przyborowski* oraz laborant *E. Mikolajczyk* prowadził potajemnie przed Niemcami produkcję tej szczepionki, wysokiej jakości, dla potrzeb polskich. Szczepionką tą uodparniano pracowników kolumn przeciwepidemicznych. Była ona również dostarczana potajemnie do więzień i obozów koncentracyjnych ratując niejedno życie.

Z polecenia okupanta prowadzono powszechne szczepienia ludności przeciw durowi brzuszemu.

Jak już wspomniano, wielu pracowników PZH i terenowej służby przeciwepidemicznej aktywnie uczestniczyło w podziemnym ruchu oporu. Między innymi dr *Marcin Kacprzak* był członkiem Delegatury Londyńskiego Rządu Polskiego na kraj i był desygnowany na ministra zdrowia; dr *Feliks Przesmycki* kierował tajnym nauczaniem mikrobiologii studentów medycyny; w przygotowaniu do powstania, na terenie PZH przy ul. Chocimskiej 24, zorganizowany został punkt opatrunkowy pod kierownictwem dr *T. Sporzyńskiego*.

Działalność służby sanitarnej w okresie Powstania Warszawskiego stanowi oddzielny rozdział, który nie został jeszcze napisany. W drugiej połowie sierpnia i w wrześniu dały znać o sobie epidemie czerwonki, błonicy i płonicy. Przy ul. Hożej 13 zorganizowano szpital dla zakaźnie chorych. W miarę posiadanych zapasów szczepionek prowadzono w ograniczonym zakresie szczepienia przeciw durowi brzuszemu i durowi wysypkowemu. Były to niestety działania paliatywne wobec braku leków i środków zapobiegawczych oraz wobec trudności zaopatrzenia ludności w wodę. Nie mogły one mieć wpływu na wstrzymanie epidemii.

Po upadku Powstania Warszawskiego cała aparatura Centrali PZH została wywieziona przez Niemców. Pracownicy Centrali zostali rozproszeni na terenie Generalnej Gubernii a częściowo zostali wywiezieni do obozów. Gmachy Zakładu Higieny zostały poważnie uszkodzone. Centrala PZH przestała istnieć jako jednostka organizacyjna. Działały jednak nadal trzy filie PZH – w Kielcach, w Krakowie i w Lublinie.

Po wyzwoleniu Warszawy szybko odbudowano gmach PZH, w którym tymczasowe pomieszczenie uzyskało Ministerstwo Zdrowia. W dniu 27 maja 1945 r. w Centrali PZH, która znalazła tymczasową siedzibę w Łodzi, odbył się uroczysty zjazd kierowników filii. W ślad za odbudową Centrali ochotnicze ekipy pracowników PZH postępowały za walczącą armią zabezpieczając na odzyskanych terenach gmachy z pomieszczeniami laboratoryjnymi oraz aparaturę.

ROZWÓJ I PRZEKSZTAŁCENIA SŁUŻBY SABITARNO-EPIDEMIOLOGICZNEJ W POLSCE W LATACH 1945–1993

Po wyzwoleniu ziem polskich spod okupacji niemieckiej, kraj nasz, podobnie jak po pierwszej wojnie światowej, znalazł się w bardzo trudnym położeniu. Trudną sytuację zdrowotną i ekonomiczną ludności pogłębił fakt ograniczonej swobody działania powodowany okupacją Polski przez wojska radzieckie oraz przemieszczaniem się milionowych mas ludności związanym ze zmianą granic Polski. Wybuchły wielkie epidemie duru brzuszego, durów rzekomych, czerwonki, błonicy, kiły, gruźlicy i innych chorób. Powołany został ponownie urząd Naczelnego Nadzwyczajnego Komisarjatu do Walki z Epidemiami, na którego czele stanął Wiceminister Zdrowia, dr *Jerzy Morzycki*. Państwowy Zakład Higieny, po raz drugi w swojej historii wziął czynny udział w zwalczaniu epidemii na terenie całego kraju, podjął produkcję surowic i szczepionek a równocześnie rozszerzał zakres swojej działalności podejmując kontrolę żywności i zbiorników wodnych.

W latach 1946–1950 organizacja walki z epidemiami była oparta na współpracy oddziałów terenowych wojewódzkich wydziałów zdrowia z filiami PZH, które służyły zapleczem laboratoryjnym całemu krajowi.

W związku z wylaniającymi się nowymi potrzebami służby sanitarnej utworzono w PZH nowe działy: epidemiologii, higieny żywienia, higieny pracy. Rozpoczęto organizację nowych filii PZH zwłaszcza na terenie ziem odzyskanych. Obok już istniejących lub odbudowanych, zorganizowano 6 nowych filii: w Szczecinie, Wrocławiu, Gdańsku, Białymstoku, Rzeszowie. Prawie wszystkie województwa (z wyjątkiem trzech) posiadały swoje placówki terenowe, rozbudowane i przygotowane do wykonania zleconych im zadań. Wymagało to ogromnej pracy szkoleniowej i organizacyjnej.

Liczba pracowników zatrudnionych w Centrali PZH wzrosła od 1938 r. do 1951 r. ze 102 (w tym 57 z wyższym wykształceniem) do 611 (w tym 196 z wyższym wykształceniem). Odpowiednio w filiach PZH liczba pracowników wzrosła ze 142 w 1938 r. (w tym 94 z wyższym wykształceniem) do 1142 (w tym 278 z wyższym wykształceniem) w 1951 r.

W miarę odbudowy kraju, budowy przemysłu i rozwoju gospodarczego zmieniały się i wzrastały zadania stawiane służbie sanitarnej. Wypełnienie nowych zadań wymagało dalszej rozbudowy służby sanitarnej, a to z kolei pociągało za sobą potrzebę zorganizowania nowych instytutów i nowych instytucji.

W styczniu 1951 r. wytwórnie surowic i szczepionek w Warszawie, Krakowie i Lublinie wydzielono z Państwowego Zakładu Higieny i utworzono Zjednoczenie Wytwórni Surowic i Szczepionek „Biomed”, jako samodzielną instytucję. Dział Che-

mii z Oddziałem w Łodzi stał się podstawą dla zorganizowania Instytutu Leków. Dział Higieny pracy PZH stanowił podstawę dla stworzenia Instytutu Higieny Pracy w Łodzi. Dużą w tym zasługą dr *Jerzego Nofera*.

Od stycznia 1952 r. filie PZH zostały wydzielone z macierzystej organizacji i zostały przemianowane na stacje sanitarno-epidemiologiczne służąc jako aparat działania Państwowej Inspekcji Sanitarnej. Głównym organizatorem i pierwszym Głównym Państwowym Inspektorem Sanitarnym był wiceminister zdrowia dr *Bogusław Kozusznik*. Fachowe kadry Stacji sanitarno-epidemiologicznych, zwłaszcza kierownicze, rekrutowały się głównie z Państwowego Zakładu Higieny – Centrali i filii. Będąc podporządkowane Ministerstwu Zdrowia pod względem merytorycznym i władzom lokalnym pod względem organizacyjnym i finansowym Stacje san.-epid. były powiązane z władzami lokalnymi. Dyrektorzy Stacji wojewódzkich byli zastępcami kierowników wojewódzkich wydziałów zdrowia.

Do nowoutworzonych Instytutów – Leków oraz Higieny Pracy – przeszło z PZH 95 pracowników, w tym 75 z wyższym wykształceniem a odłączenie filii PZH i przekształcenie ich w stacje sanitarno-epidemiologiczne spowodowało odejście z PZH 1142 pracowników, w tym 278 z wyższym wykształceniem.

Przekształcenie filii PZH w stacje sanitarno-epidemiologiczne i oddzielenie ich od macierzystej organizacji pociągnęło za sobą zmianę roli i charakteru Centrali PZH. Państwowy Zakład Higieny stał się instytutem naukowym o charakterze specjalisty i konsultanta krajowego powołanego do prowadzenia badań naukowych w dziedzinie mikrobiologii, epidemiologii i higieny, szkolenia kadr w tych dziedzinach, sprawowania nadzoru nad fachową działalnością stacji sanitarno-epidemiologicznych.

Do Obowiązków PZH należało:

1. Organizowanie kursów, konferencji i wizytacji stacji;
2. Opracowywanie metodyki badań laboratoryjnych;
3. Opracowywanie i opiniowanie norm;
4. Szkolenie pracowników służby sanitarno-epidemiologicznej;
5. Opracowywanie tematyki, metod i form prowadzenia oświaty zdrowotnej w kraju;
6. Wdrażanie stacji sanitarno-epidemiologicznych do pracy naukowej w dziedzinie zdrowia publicznego.

W związku ze zmianą charakteru i zadań Państwowego Zakładu Higieny zmianie uległa organizacja i struktura PZH i innych instytutów. Powstały nowe zakłady i działy PZH: antybiotyków, który z biegiem lat – dzięki energii organizatora i wieloletniego kierownika prof. *W. Kuryłowicza* – dał początek Instytutowi Antybiotyków; Zakład Dezynfekcji, Dezynsekcji i Deratyzacji kierowany przez dr *Bojanowską*; Zakład Biochemii, Ośrodek Kliniczny kierowany przez prof. *B. Kassura*; Zakład Wirusologii, który zainicjował organizację sieci pracowni wirusologicznych w wojewódzkich stacjach sanitarno-epidemiologicznych. W organizacji nowych struktur stacji sanitarno-epidemiologicznych duże zasługi położyli dr *J. Rychard*, dr *H. Wiórowa* i *H. Załęska*.

W latach pięćdziesiątych i sześćdziesiątych rozbudowie uległa sieć powiatowych stacji san.-epid. Powstało ponad 300 powiatowych i miejskich stacji, które po zmianie struktury administracyjnej kraju w połowie lat siedemdziesiątych i po zlikwidowaniu powiatów, zostały przemianowane na terenowe stacje san.-epid.

Powstawały również nowe instytuty naukowe: Instytut Medycyny Pracy w Przemśle Górniczym i Hutniczym, w Sosnowcu; Instytut Medycyny Pracy i Higieny Wsi w Lublinie; Instytut Żywności i Żywienia zorganizowany w Warszawie przez prof. A. Szczyglę.

W ramach działalności naukowej powstały liczne krajowe ośrodki referencyjne, między innymi ośrodek pałeczek *Salmonella* w Gdańsku kierowany przez prof. Z. Buczowskiego.

W miarę rozbudowy służby san.-epid. i jej fachowego przygotowania oraz dzięki współdziałaniu instytutów z siecią stacji san.-epid. dojrzewał i zmieniał się program walki z chorobami zakaźnymi i zmianie ulegała strategia walki o zdrowie ludności. Główny nacisk położono na poprawę środowiskowych warunków życia i pracy ludności. Defensywne metody zwalczania chorób zakaźnych zastępowano metodami ofensywnymi polegającymi głównie na aktywnym nadzorze epidemiologicznym, na szczepieniach ochronnych i stosowaniu innych środków zapobiegawczych. Dzięki tym poczynaniom w latach sześćdziesiątych, zlikwidowano w Polsce epidemiczny dur wysypkowy; w latach osiemdziesiątych wyeliminowano w Polsce zachorowania na błonicę i endemiczne zachorowania na *poliomyelitis* spowodowane dzikim wirusem, zredukowano zapadalność na dur brzuszny do pojedynczych wypadków.

Problem zwalczania chorób zakaźnych w Polsce jest jednak ciągle daleki od rozwiązania. Jako przykład można przytoczyć gruźlicę. Po wieloletnim okresie poprawy sytuacji epidemiologicznej, którą zawdzięczaliśmy głównie szczepieniom BCG oraz aktywnemu wykrywaniu chorych i ich leczeniu, w ostatnich latach nastąpił wzrost zapadalności. Poważny problem stanowi w Polsce wirusowe zapalenie wątroby i inne choroby przenoszone przez zakażenie krwi i w wyniku naruszenia tkanek. Nowym niepokojącym zjawiskiem jest zakażenie ludzkim wirusem nabytego zespołu upośledzenia odporności (HIV). Liczba zakażonych wirusem HIV i liczba chorych na AIDS powiększa się z roku na rok.

Pojawienie się nowych chorób zakaźnych oraz wznowy epidemii chorób, które zdawały się być opanowane obserwuje się w różnych krajach, również w Europie Środkowej i Wschodniej. Odbija się to na sytuacji epidemiologicznej Polski. Epidemie błonicy pojawiły się w Rosji, na Ukrainie, Białorusi oraz w innych krajach. Nowa sytuacja wymaga od Polskiej służby san.-epid. zastosowania skutecznych środków zapobiegawczych i podjęcia energicznych działań w kraju i w całym regionie europejskim. Wymaga to współpracy z naszymi sąsiadami i ze Światową Organizacją Zdrowia.

W latach 1955–1985 polska służba san.-epid. rozwijała się i krzepła. Polscy specjaliści byli poszukiwani i zatrudniani w różnych regionach ŚOZ, w Sekretariacie ŚOZ w Genewie, w biurach regionalnych, w komitetach ekspertów, w komitetach naukowo-technicznych światowych programów. Zyskiwali oni wysokie oceny. Jako przykład można przytoczyć szesnastu specjalistów z Polski uczestniczących w programie zwalczania ospy, który doprowadził do wykorzenia ospy w całym świecie w 1979 r. Wielu polskich specjalistów współdziałało w organizacji światowego programu szczepień dzieci przeciw gruźlicy, tężcowi noworodków, błonicy, krztuścowi, odrze i *poliomyelitis*. Biorą oni czynny udział w realizacji tego programu dążąc do ograniczenia, wyeliminowania a w końcu wykorzenia wybranych chorób. Do roku 2000 postanowiono wykorzeńić *poliomyelitis* w całym świecie. Kraje Północnej,

Południowej i Środkowej Ameryki już teraz dają dowody, że cel ten jest osiągalny. Polscy specjaliści biorą udział w zwalczaniu biegunek i innych chorób.

Niestety w ostatnich latach widoczne jest zahamowanie rozwoju służby san.-epid. Przyczyną tego są przede wszystkim niekorzystne zmiany polityki kadrowej. Wielu doświadczonych pracowników od lat zatrudnionych na kierowniczych stanowiskach zostało zwolnionych lub odeszło na własną prośbę. Przyjęci do pracy na ich miejsce nowi pracownicy często nie są odpowiednio przygotowani do objęcia stanowisk wymagających dużej wiedzy fachowej i doświadczenia praktycznego. Sprawa właściwej polityki kadrowej w służbie sanitarno-epidemiologicznej i szkolenie kadr staje się ponownie zagadnieniem numer jeden. Na rozwój służby san.-epid. niekorzystny wpływ ma również zcentralizowanie i niedostateczne powiązanie z władzami terenowymi.

Zmienia się oblicze Polski, Europy i świata. Niekontrolowana ingerencja człowieka w środowisko przyrodnicze prowadzi do nieodwracalnych szkód. Żyjące obecnie i przyszłe pokolenia stoją wobec znanych nam i nowych wyzwań, którym coraz trudniej sprostać. Zanieczyszczenia powietrza, wód i gleby, niszczenie lasów i erozja gleby oraz stepowanie dużych obszarów wywierają szkodliwy wpływ na zdrowotne warunki środowiska i na zdrowie ludności. Służba sanitarno-epidemiologiczna musi włączyć się do światowego programu działań, które położą tamę niekorzystnym tendencjom. Społeczeństwo musi być wychowywane od dziecka i od podstaw w duchu zrozumienia zachodzących w świecie zmian i zrozumienia roli jaką powinien odgrywać człowiek w światowym programie zachowania życia na naszym globie. Dotychczasowe wyniki i sukcesy ochrony zdrowia człowieka i zbiorowisk ludzkich, których przykładem jest opanowanie i wykorzenie niektórych chorób, są tylko niewielkim osiągnięciem w stosunku do zadań jakie stają przed nami w przyszłości.

Adres: Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny

00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24

Wiesław Jaszczyński

SŁUŻBA SANITARNO-EPIDEMIOLOGICZNA WCZORAJ, DZIŚ I W PRZYSZŁOŚCI*

Motto: Kto nie szanuje przeszłości nie będzie miał przyszłości.

Obchodzimy dzisiaj 75-tą rocznicę naszej służby sanitarno-epidemiologicznej. Po odzyskaniu przez Polskę niepodległości po Pierwszej Wojnie Światowej 11 listopada 1918 r. już po 9 miesiącach bo w dniu 19 lipca 1919 r. Sejm uchwalił ustawę o kapitalnym znaczeniu, będącą podwaliną całej organizacji służby zdrowia w ówczesnej Polsce, zarówno profilaktycznej jak i naprawczej.

Była to ustawa pod nazwą **Zasadnicza Ustawa Sanitarna** nakreślająca ramy organizacyjne oraz cele i zadania służby zdrowia. Jak mądre i dalekowzroczne były sformułowania w tej ustawie, niech świadczy choćby fakt, że urzędowi sprawującemu pieczę nad zdrowiem obywateli nadano nazwę Ministerstwo Zdrowia Publicznego! Określenie *zdrowie publiczne* robi przecież u nas karierę dopiero obecnie!

Sledząc następnie wydawane w pierwszym dziesięcioleciu rozporządzenia i zarządzenia można się naprawdę zdumiewać mądrością i dalekowzrocznością ówczesnych prawodawców w służbie zdrowia. Na przykład w 1922 r. ukazało się **Rozporządzenie Naczelnego Nadzwyczajnego Komisarza do walki z epidemiami o postępowaniu w razie zachorowania na cholere azjatycką podróżujących kolejami**. Znano już wtedy zarazek cholery i biorąc pod uwagę otwarty rodzaj ustępów w wagonach kolejowych wprowadzono właśnie taki specjalny przepis.

Byliśmy w czołówce światowej dostrzegając znaczenie i perspektywę rozwoju lotnictwa komunikacyjnego. Świadczyć o tym może **Rozporządzenie Ministra Spraw Wewnętrznych w porozumieniu z Ministrem Komunikacji z dnia 30 października 1928 r. w sprawie przepisów sanitarnych, higienicznych i ratowniczych dotyczących żeglugi powietrznej**. Mogą nas obecnie śmieszyć niektóre punkty tych przepisów jak np. w par. 1 – *Pasażerom nie wolno zaśmiecać samolotów i płuć na podłogę lub przez okno*. –, ale jednocześnie może smucić fakt, że rozporządzenie to nigdy potem nie zostało znowelizowane ani nie doczekało się odpowiedniego następstwa. Z tego właśnie powodu w ostatnio przeorganizowanej Radzie Sanitarно-Epidemiologicznej powołano Komisję Higieny Transportu w skład której weszli dyrektorzy: Instytutu Medycyny Morskiej i Tropikalnej, Wojskowego Instytutu Medycyny Lotniczej i Centrum Naukowego Medycyny Kolejowej.

Najciekawszym chyba jednak jest **Rozporządzenie Prezydenta Rzeczypospolitej z dnia 22 marca 1928 r. o dozorze nad artykułami żywności i przedmiotami użytku**,

* Referat wygłoszony na uroczystościach w Tarnowie.

które służy nam do dzisiaj! Jest to rozporządzenie tak znakomicie sformułowane, że można je było z powodzeniem stosować przez wiele dziesięcioleci mimo gwałtownego postępu w wielu dziedzinach naszego życia. Przepisy te mogą być dla nas obecnie wzorem pisania aktów prawnych. Dopiero obecnie przygotowuje się odpowiednie przepisy, które zgodne będą z normami Unii Europejskiej.

Problemami sanitarnymi oraz higieny w społeczeństwie interesowały się w owym czasie najwyższe władze państwowe. Dowodem niech będzie fakt, że na 25-lecie Warszawskiego Towarzystwa Higienicznego w jego siedzibie przy ul. Karowej zjawili się Prezydent Rzeczypospolitej Polskiej Stanisław Woyciechowski, marszałek Sejmu Maciej Rataj, premier Władysław Grabski, prezes Rady Miejskiej m. Warszawy Ignacy Baliński, a przemówienie wygłosił Minister Spraw Wojskowych gen. Władysław Sikorski.

Okres następnego dziesięciolecia lat trzydziestych można określić jako pewien regres. Zlikwidowano Ministerstwo Zdrowia Publicznego a sprawy przejął jedynie Departament Służby Zdrowia w Ministerstwie Spraw Wewnętrznych. Wynikało to może z faktu, że Ministrem Spraw Wewnętrznych był lekarz sanitarny generał Felicjan Sławoj-Składkowski. Zapowiedział wówczas: – *usprawnienie służby zdrowia i sanitarne podniesienie kraju, metodą surowego nadzoru administracji państwowej nad samorządem terytorialnym.*

W okresie powojennym, ze względu na zniszczoną infrastrukturę kraju i bardzo niski stan sanitarny oraz szerzenie się wielu niebezpiecznych chorób zakaźnych zwrócono znowu szczególną uwagę na służby san-epid. Na akademiach medycznych powstały nawet specjalne wydziały kształcące lekarzy sanitarnych. Niezbędne okazało się wprowadzenie specjalnej służby państwowej dla opanowania epidemii duru plamistego i duru brzuszego, błonicy, *poliomyelitis* i innych chorób zakaźnych oraz wszystkich innych negatywnych zjawisk związanych ze złym poziomem higieny ogólnej.

Konieczność jak najszybszego opanowania sytuacji i dominujący wówczas sposób postępowania spowodowały postawienie raczej na przymus administracyjny niż na oświatę zdrowotną, która daje wprawdzie efekty skuteczniejsze i trwalsze, jest jednak drogą znacznie żmudniejszą i zabierającą więcej czasu. W tych właśnie warunkach powstała Państwowa Inspekcja Sanitarna. Okres stosowania głównie postępowania administracyjno-represyjnego trwał jednak zbyt długo i stał się w końcu mało skuteczny. Znacznie przecież efektywniejsze jest działanie przez oświatę i podnoszenie wiedzy w społeczeństwie.

Działanie w dziedzinie zwalczania chorób zakaźnych, zastosowanie środków dezynfekcyjnych i dezynsekcyjnych, szczepień, antybiotyków i profilaktyki zapobiegawczej spowodowało znaczną poprawę sytuacji epidemiologicznej niektórych chorób. Prawdopodobnie to było przyczyną, że od pierwszej połowy lat sześćdziesiątych zaczął się regres naszych służb. Wydawały się one coraz mniej potrzebne. Zlikwidowano specjalne wydziały kształcące lekarzy sanitarnych a w miarę upływu czasu każdy lekarz, bez względu na specjalizację, chirurg, ortopeda czy okulista mogli bez przygotowania otrzymać stanowisko państwowego inspektora sanitarnego. Następnie akceptowano na tych stanowiskach ludzi innych zawodów: farmaceutów, chemików, biologów, pedagogów nie zawsze odpowiednio przygotowanych w ramach szkolenia podyplomowego i doświadczenia zawodowego. Szczytowym osiągnięciem tego długiego trzydziestoletniego okresu działania w tym kierunku było w ubiegłym roku

całkowite wykreślenie z proponowanej wówczas listy specjalizacji lekarskich higieny i epidemiologii.

W sumie jednak wyniki pracy służby sanitarno-epidemiologicznej w Polsce w okresie minionych 75 lat, wypadają niewątpliwie pozytywnie. Dzięki jej działalności, mimo wojny i zniszczeń infrastruktury sanitarnej, niezwykle trudnej pracy w czasie masowych przemieszczeń dużych grup ludności i występowaniu wielu chorób zakaźnych osiągnięto wyniki pozytywne na miarę naszych warunków. Mimo, że odbiegamy od sytuacji zdrowotnej krajów legitymujących się lepszymi warunkami i lepszymi zasobami, to naszych osiągnięć nie musimy się wstydzić. Niejednokrotnie specjaliści zachodni wizytujący stacje san.-epid., stwierdzali następnie, że zazdroszczą nam tej organizacji. Podkreślić również należy, że nie dopuszczono do stosowania w kraju żadnego preparatu nieodpowiedniej jakości, który byłby przyczyną zaburzeń zdrowia, co zdarzało się okresowo w różnych krajach. Wynika z tego, że służba atestacyjna działała i działa w sposób ostrożny lecz właściwy.

W okresie minionych 75 lat zasadnicze zagrożenia zdrowia i życia człowieka przesunęły się od chorób zakaźnych, to jest głównie gruźlicy, kily, duru wysypkowego, malarii, duru brzuszego, czerwonki, błonicy itp. w kierunku zagrożeń środowiskowych głównie chemicznych. Jednym z ważniejszych obecnie problemów jest stworzenie podstaw tzw. *bezpieczeństwa chemicznego*. Ogromne znaczenie mają również zagrożenia ze strony promieniowania mikrofalowego i jonizującego, których zastosowanie rozszerza się coraz bardziej. Wymaga to nowych rozwiązań organizacyjnych i badawczych oraz dodatkowego wyposażania w coraz kosztowniejszy i bardziej skomplikowany sprzęt.

Ale obecnie sytuacja w chorobach zakaźnych również zmienia się na niekorzyść. Oprócz nowej jakości jaką jest AIDS zwiększa się liczba przypadków gruźlicy, czujemy się zagrożeni błonicą, cholerą a nawet dżumą. Narasta problem chorób szerzących się drogą naruszenia ciągłości tkanek jak np. wirusowe zapalenia wątroby a także zakażeń szpitalnych. Choroby zakaźne, które przed wojną i w pierwszych latach powojennych stanowiły główną przyczynę zgonów są obecnie przyczyną mniej niż 1% zejść śmiertelnych. **Zdać sobie należy sprawę, że ewentualne zaniedbania w dziedzinie profilaktyki chorób zakaźnych, przerwanie działalności zapobiegawczej i przeciwepidemicznej może spowodować wzrost zagrożenia w postaci wystąpienia częstszych zachorowań sporadycznych, a następnie epidemii.** Sytuacja ta wymaga nieustannego odpowiedniego szkolenia naszej kadry adekwatnie do sytuacji i najnowszego stanu wiedzy oraz dobrze wyposażonych laboratoriów.

Brak dobrze wykształconych specjalistów w naszych dziedzinach ujawnia się szczególnie w trudnych sytuacjach jak np. pojawienie się na granicy państwa przypadków cholery. Niewłaściwe indywidualne załatwianie takich spraw prowadzi do perturbacji międzynarodowych i interwencji Światowej Organizacji Zdrowia. Nie stawia nas to w dobrej sytuacji międzynarodowej i opóźnia wejście do Europy, na którym powinno nam zależeć.

Ale spójrzmy w przyszłość. Świat coraz bardziej zaczyna doceniać medycynę zapobiegawczą, znaczenie oświaty zdrowotnej promującej zdrowe style życia i pokazującej jak unikać zachowań odbijających się negatywnie na zdrowiu. Pojawianie się w naszym życiu coraz większej ilości nowych związków chemicznych, rozwój przemysłu i gwałtowny rozwój wszelkiego rodzaju środków transportu i przemieszczanie się

ogromnej liczby turystów wprowadza nowe problemy, wymagające szczególnego rozeznania z higienicznego punktu widzenia. Dlatego nasza służba wymaga coraz lepiej przygotowanych specjalistów na odpowiednich stanowiskach ze wszystkich dziedzin: nie tylko lekarzy lecz także lekarzy weterynarii, chemików, fizyków, biologów, farmaceutów, pedagogów, psychologów i wielu innych specjalności. Wszyscy przygotowani do pracy w zagadnieniach zdrowia publicznego powinni działać wspólnie, bowiem tylko przy takim działaniu koszty w stosunku do uzyskanych efektów będą najkorzystniejsze.

Muszą oni być nie tylko bardzo starannie przygotowani do pełnienia swoich funkcji, ale przede wszystkim głęboko umotywowani do tej właśnie pracy. Ten drugi czynnik akcentuję specjalnie mocno, bowiem w tych trudnych, powojennych latach nie brano go w ogóle pod uwagę. Sprawy te podkreślam tak szczególnie, bo nie wyobrażam sobie udanej reformy bez dobrze przygotowanej, przekonanej i umotywowanej kadry.

W ostatnich latach szczególną uwagę skupiono na problemach zagrożeń zdrowotnych związanych z nieracjonalnym stylem życia: paleniem tytoniu, piciem alkoholu, nieprawidłowym odżywianiem, stosowaniem narkotyków, brakiem ruchu i ćwiczeń fizycznych itp. Choroby cywilizacyjne, z chorobą wieńcową na czele, jako wynik tych zagrożeń stały się również i naszym głównym problemem zdrowotnym. W tym miejscu należy podkreślić znakomitą rolę, jaką odegrały metody wypracowane w epidemiologii chorób zakaźnych. Metody te zastosowane do chorób niezakaźnych pozwoliły na jednoznaczne ustalenie ich przyczyn. Powstał nawet termin: *epidemiologia chorób niezakaźnych*. Szczególny sukces tych metod ujawnił się przy badaniu przyczyn chorób serca i chorób nowotworowych gdzie ponad wszelką wątpliwość ustalono związek niektórych z nich zwłaszcza z paleniem tytoniu.

O ile pacjentem lekarza leczącego jest pojedynczy człowiek o tyle naszym pacjentem, pacjentem san-epidu, jest całe społeczeństwo. Naszym więc zadaniem jest zachowanie go w możliwie najlepszym zdrowiu i w razie nagłej potrzeby musimy być przygotowani na leczenie. I ta nasza działalność w pełnym całokształcie mieści się pod pojęciem *zdrowie publiczne*.

Nowa sytuacja w jakiej się znaleźliśmy wymaga zupełnie nowego podejścia do rozwiązywania problemów. Wymaga modyfikacji organizacyjnej naszej służby. Celowo unikam wyświechtanego już słowa *reforma*. Działalność naszą musimy modyfikować i ulepszać i to możliwie najmniejszym kosztem, dostosowując ją do nowych, zaistniałych warunków w czasie codziennej pracy.

Punktem wyjścia do nowej organizacji Państwowej Służby Zdrowia Publicznego powinien być Narodowy Program Zdrowia opracowany zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia. Program ten musi zawierać **jednoznacznie sformułowaną część operacyjną**, realizowanie której powinno doprowadzić do określonych celów. Program WHO „*Zdrowie dla wszystkich 2000*” został poważnie rozszerzony na konferencji w Helsinkach w czerwcu br. Na konferencji tej przyjęto deklarację o działaniu na rzecz środowiska i zdrowia w Europie. Połączono w jeden ścisły związek **środowisko i zdrowie**, podkreślając szczególnie zależność zdrowia od stanu środowiska, i dlatego właśnie środowisko postawiono na pierwszym miejscu. Narodowe programy ochrony środowiska muszą być ściśle powiązane z narodowymi programami zdrowia i do roku 1997 powinny być opracowane przez administrację państwowe wspólne plany działania.

Na bazie tych dwóch dokumentów powinniśmy budować strukturę organizacyjną Państwowej Służby Zdrowia Publicznego, bowiem **nikt nie zwolni państwa od odpowiedzialności za zdrowie jego społeczeństwa**. Mamy właściwie znakomity punkt wyjścia. Nasze stacje san-epid. zajmują się bowiem wieloma zagadnieniami dotyczącymi środowiska człowieka jak higiena komunalna, higiena pracy czy sanitarny nadzór zapobiegawczy. Istniejącą organizację trzeba zmodyfikować i dostosować do obecnych wymagań. Szczególnej uwagi wymaga przede wszystkim przesunięcie akcentu z przymusu na działanie oświatowo-wychowawcze. Musimy znacznie wzmocnić i odpowiednio zorganizować działy oświaty zdrowotnej i promocji zdrowia. Na całym świecie zrozumiano wreszcie, że przyszłość zdrowia społeczeństwa leży w profilaktyce i działaniach zapobiegawczych, a przede wszystkim w oświacie. Ten kierunek jest nie tylko najskuteczniejszy, najtańszy, a przy AIDS jedyny, musi obejmować wszystkie zagrożenia. Dopiero tak zorganizowana i syntetycznie działająca służba będzie mogła podolać współczesnym wyzwaniom.

Służba nasza musi ściśle współpracować z Głównym Inspektorem Ochrony Środowiska i z resortowymi inspektorami sanitarnymi MON, MSW i PKP. Nie widzę potrzeby wchłaniania tych inspekcji w strukturę przyszłej planowanej naszej służby ze względu na dość odrębną specyfikę środowiska ich działalności ale konieczne jest dalsze wypracowywanie już rozpoczętej płaszczyzny prawidłowej współpracy. Nasza działalność musi się ściśle opierać o instytuty naukowe opracowujące poszczególne zagadnienia. Nasze instytuty resortowe to: Państwowy Zakład Higieny, Instytut Żywności i Żywności, Instytut Medycyny Pracy, Instytut Medycyny Wsi, Instytut Medycyny Pracy i Zdrowia Środowiskowego, Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej. Z prawdziwą przyjemnością mogę donieść, że zadeklarowały chęć bliskiej współpracy z nami trzy instytuty spoza naszego resortu tj. Centralny Instytut Ochrony Pracy, Wojskowy Instytut Medycyny Lotniczej i Instytut Chemii i Techniki Jądrowej.

Sprawami priorytetowymi do rozwiązania są przede wszystkim problemy kontroli granicznych żywności i przedmiotów użytku, opracowanie schematów działania w różnych sytuacjach epidemicznych w oparciu o normy europejskie, opracowanie nowoczesnych przepisów regulujących sprawy higieny transportu różnymi środkami lokomocji. Priorytety te będą różne w różnych województwach. Każde województwo ma inne warunki, środowisko i problemy i do tych czynników musi być odpowiednio przystosowana organizacja i zadania służby zdrowia publicznego. Inne zadania czekają nas w województwach nadmorskich a inne na Śląsku czy Mazurach. Te wszystkie elementy musimy uwzględnić w naszym planowaniu.

Chciałbym, żeby w opracowywaniu naszej nowej struktury organizacyjnej, zasad funkcjonowania i podstawowych aktów prawnych wzięli udział wszyscy fachowi pracownicy służby san-epid. i innych podobnych instytucji. Liczy się każdy głos. Chciałbym żeby nasz miesięczny biuletyn o pracach Departamentu Zdrowia Publicznego był forum dla wszystkich którzy będą chcieli wypowiadać się w tych sprawach.

Liczę, że Państwo wezmą czynny udział w organizowanych dyskusjach na ten temat, podkreślając specyfikę Waszego terenu. Tylko w ten sposób będziemy mogli wypracować organizację i dokumenty akceptowane przez Wszystkich i dające solidną podstawę do dalszego rozwoju naszej służby.

Na zakończenie chciałbym dodać jedno. Trzy lata temu usłyszałem wypowiedź wysokiego rangą urzędnika: – **Dotychczasowy system zapobiegania i zwalczania**

chorób był stworzony właściwie dla eksterminacji narodu –. Wypowiedź ta nie tylko przekreślała całkowicie cały nasz dorobek ale potraktowała obraźliwie wysiłki w likwidowaniu chorób zakaźnych przez ogromną rzeszę lekarzy i innych pracowników naszej służby. Przestrzegam zatem przed upolitycznianiem takich służb jak nasza. Stanowiska kierownicze muszą być obsadzone przez fachowców, profesjonalistów a nie wg klucza politycznego, bo to rzeczywiście może się źle skończyć dla zabezpieczenia sanitarnego naszego kraju. Problem przygotowania kadry występuje szczególnie wyraziście w takiej chwili jak obecnie przy zagrożeniu dżumą i cholera. Myślę jednak, że czasy powoli normalizują się, a dodać należy, że budowanie i organizowanie jest znacznie trudniejsze, wolniejsze, kosztowniejsze i wymagające rzeszy specjalistów niż niszczenie, które można przeprowadzić bez specjalistów szybko i prostymi środkami.

Adres: Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej
Warszawa, ul. Miodowa 15

Andrzej Wiczowski

WPLYW HIPERWOLEMII NA WYDZIELANIE
PRZEDSIONKOWEGO PEPTYDU NATRIURETYCZNEGO,
CZYNNOŚĆ UKŁADU RENINA-ANGIOTENSYNA-ALDOSTERON
ORAZ STĘŻENIE WAZOPRESYNY, PARATHORMONU
I KALCYTONINY U CHORYCH NA PRZEWLEKŁE CHOROBY WĄTROBY
WYWOŁANE WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B*

Katedra i I Klinika Chorób Zakaźnych Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach
Kierownik: Prof. dr hab. n. med. *T. Sawaryn*

Badano wpływ hiperwolemii na gospodarkę wodno-elektrolitową i hormonalną chorych na marskość w okresie wyrównania i chorych na przewlekłe aktywne i przetrwałe zapalenie wątroby. Wykazano istnienie zaburzeń zależnych od postaci choroby wątroby, najbardziej nasilonych u chorych na przewlekłe aktywne zapalenie wątroby.

Zaburzenia czynności układu wewnątrzwydzielniczego należą do ważnych objawów współuczestniczących w rozwoju dekompensacji w przebiegu niewyrównanej marskości wątroby (26, 28). Wynikają one z bezpośredniego lub pośredniego wpływu wątroby na czynność układu krążenia, ośrodkowego i wegetatywnego układu nerwowego, czynność nerek i przewodu pokarmowego (1, 27). Przejściowo takie zaburzenia obserwowane są w ostrych zapaleniach wątroby o ciężkim przebiegu (13, 16, 21). Istnieją doniesienia, że w stanach poprzedzających zaawansowaną niewydolność wątroby jaką jest marskość z wodobrzuszem, także dochodzi do zmian, które mogą stać się przyczyną zaburzenia równowagi pomiędzy systemami utrzymującymi napięcie naczyń i przeciwdziałającymi ucieczce sodu z wazodilatacyjnymi czynnikami natriuretycznymi reprezentowanymi przez przedSIONKOWY peptyd natriuretyczny (ANP) (26, 31, 32).

Obwodowa wazodilatacja towarzysząca przewlekłym i ostrym chorobom wątroby jest przyczyną hiperkinetycznego krążenia (3, 11, 12, 26). U chorych na marskość obserwuje się we wczesnych okresach choroby rozwój mechanizmów kompensacyjnych związanych z aktywacją układu współczulnego i zwiększoną sekrecją hormonów regulujących wolemie i gospodarkę wodno-mineralną organizmu (9, 17, 18, 22).

W świetle badań hemodynamicznych zmiany podobne do obserwowanych w marskości stwierdzano także i w innych postaciach przewlekłych chorób miększu wątroby, takich jak przewlekłe aktywne (CAH) i przewlekłe przetrwałe (CPH) zapalenie wątroby (14, 27, 30).

* Streszczenie rozprawy habilitacyjnej

Celem przedstawionej pracy było określenie czynności układu reninowo-angiotensynowo-aldosteronowego (RAA) oraz sekrecji wazopresyny (AVP), przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP), parathormonu (PTH) i kalcytoniny u chorych z różnymi postaciami przewlekłych chorób wątroby powstałych w następstwie zakażenia wirusem HB.

Metodą pozwalającą na wykrycie zmian w wolemii i gospodarce hormonalno-elektrolitowej organizmu jest wywołanie hiperwolemii drogą wlewu roztworu soli fizjologicznej (6, 7, 10). Takie postępowanie umożliwia dynamiczne śledzenie sekrecji hormonów uczestniczących w regulacji wolemii. Wlew soli wywołując wzrost objętości płynu w przestrzeni pozakomórkowej powoduje charakterystyczną odpowiedź w wydzielaniu hormonów regulujących wolemię i skład elektrolitowy płynów ustrojowych (3, 5, 6, 7, 10, 12, 23, 29, 31). W niniejszej pracy badanym osobom podawano 1000 ml soli fizjologicznej w ciągu 1 godziny. Pozwoliło to na ocenę sekrecji wymienionych hormonów w poszczególnych grupach chorych oraz na stwierdzenie zmian w gospodarce wodno-elektrolitowej zależnych od postaci przewlekłej choroby wątroby.

MATERIAŁ I METODYKA

Badanie objęło 50 chorych leczonych w I Klinice Chorób Zakaźnych w Bytomiu lub poradni przyklinicznej w 1993 r., z powodu przewlekłych chorób wątroby będących następstwem infekcji wirusem HB. W oparciu o klasyfikację morfologiczną na podstawie biopsji wątroby utworzono trzy grupy chorych:

- 20 chorych na CPH,
- 16 chorych na CAH,
- 14 chorych na marskość pozapalną w okresie wyrównania – CIR.

Wiek chorych mieścił się w przedziale między 18 a 60 rokiem życia. Z udziału w badaniu wykluczono osoby ze schorzeniami układu moczowego, nadciśnieniem tętniczym, pierwotnymi schorzeniami metabolicznymi, endokrynologicznymi i układowymi, chorobami krwi i osoby gorączkujące, a także zażywające sterydy kory nadnerczy, antybiotyki, leki beta adrenolityczne, alkalizujące treść żołądkową oraz niesterydowe leki przeciwzapalne.

Grupa kontrolna – K – obejmowała 15 osób zdrowych w podobnym przedziale wiekowym.

Na udział w eksperymencie badani wyrazili zgodę, uzyskano także zgodę Terenowej Komisji Etyki Badań Naukowych.

Badane grupy nie różniły się znamienne wartościami klirensu endogennej kreatyniny, który mieścił się w przedziale 80 – 113,1 ml/min.

W dniu poprzedzającym eksperyment badani otrzymywali dietę pełnosolną i dowolną ilość płynów. Badania przeprowadzono na czczo, po odpoczynku nocnym.

Badani pozostawali w pozycji leżącej od godz. 4⁰⁰ rano do 11⁰⁰, w tym czasie o godz. 6⁰⁰ i 8⁰⁰ dokonywano pomiarów tętna i ciśnienia oraz pobierano krew i mocz do badań. O godz. 8⁰⁰ wykonano wlew dożylny 1000 ml roztworu soli fizjologicznej z szybkością 16,7 ml/min. Po zakończeniu wlewu o godz. 9⁰⁰ i 11⁰⁰ dokonano ponownie pomiarów i pobrano krew i mocz do badań.

Metodami radioimmunologicznymi w próbkach krwi oznaczono aktywność reninową osocza (ARO), stężenie aldosteronu (ALD), wazopresyny (AVP), parathormonu (PTH) i kalcytoniny (CT). Typowymi metodami oznaczono stężenie w surowicy i zawartość w moczu kreatyniny, sodu, potasu, wapnia, fosforanów nieorganicznych i magnezu. W próbkach krwi oznaczono także stężenie hemoglobiny i wartość hematokrytu. Dla parametrów mierzonych we krwi i moczu obliczono wartości ich minutowego wydalania. Z wartości ciśnień obliczono średnie ciśnienie tętnicze a ze stężenia hemoglobiny i wartości hematokrytu procentową zmianę objętości osocza.

W opracowaniu wyników posłużono się testami parametrycznymi dla zmiennych połączonych i niepołączonych oraz testem nieparametrycznym *Mann-Whitneya*. Badania korelacyjne przeprowadzono metodą regresji liniowej i korelacji *Spaermanna* (3, 24).

WYNIKI

We wszystkich badanych grupach dwugodzinne przebywanie w pozycji leżącej nie wywołało zmian w stężeniach i aktywności mierzonych parametrów. W tym okresie chorzy nie różnili się od zdrowych częstością tętna, wartościami ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz średniego ciśnienia tętniczego krwi. Objętość minutowa moczu chorych na marskość i CPH była znamienne niższa w porównaniu z kontrolą, natomiast nie obserwowano różnic między grupami chorych.

Znamienne różnice stwierdzono w zakresie ARO, stężenia ALD, AVP i ANP między chorymi a grupą kontrolną. Nie obserwowano istotnych różnic w wartościach tych parametrów między grupami chorych. Stężenie PTH i CT u badanych chorych nie różniło się istotnie od wartości u zdrowych [tab. I].

Hiperwoleミア powoduje istotny spadek ARO i stężeń ALD i AVP, większy u chorych aniżeli u zdrowych. Stężenie ANP pod wpływem wlewu soli fizjologicznej wzrastało, dynamika zmian u zdrowych jest większa niż w grupach chorych. Stężenie PTH w badanych grupach ulegało obniżeniu a stężenie CT wzrastało pod wpływem hiperwolemii [tab. I].

Wlew soli fizjologicznej nie spowodował istotnych zmian tętna, ciśnienia skurczowego i rozkurczowego oraz średniego ciśnienia tętniczego u badanych chorych, podczas gdy w grupie kontrolnej obserwowano wzrost wartości tętna. Podaż 0,9% NaCl wywołała znamienne wzrost objętości osocza u chorych podobny do wartości w grupie kontrolnej. W badaniu 3, po 120 min od wlewu, obserwowano spadek objętości osocza.

Stężenie sodu w surowicach osób chorych i zdrowych nie ulegało zmianie pod wpływem infuzji soli, wzrastały natomiast wskaźniki wydalania sodu; w grupach chorych były one znacznie wyższe aniżeli u zdrowych [tab. II].

Wyjściowe stężenie potasu w grupach CAH i marskości było niższe niż u zdrowych, podaż soli fizjologicznej nie wpłynęła na zmianę stężeń potasu w surowicach zdrowych i chorych. Stwierdzono natomiast znaczny wzrost wydalania potasu, wyższy u chorych aniżeli u zdrowych [tab. II].

Stężenie wapnia zjonizowanego było prawidłowe u chorych w badaniu wyjściowym i nie ulegało zmianie pod wpływem hiperwolemii. Stężenie wapnia całkowitego w surowicy w grupach CPH i CAH ulegało obniżeniu w wyniku podaży soli fizjologicznej; wydalanie wapnia wzrastało u chorych w mniejszym stopniu aniżeli u zdrowych [tab. II].

Tabela II. Objętość minutowa moczu (U_v) oraz minutowe wydalanie sodu (U_{Na}), potasu (U_K), wapnia (U_{Ca}), magnezu (U_{Mg}) i fosforanów nieorganicznych (U_P) przed (0) i po (1) wywołaniu hipertowemii w badanych grupach.

(IS – istotność statystyczna różnic między badaniami 0 i 1; NS – brak istotności statystycznej; \bar{x} – średnia arytmetyczna, SEM – średni błąd średniej arytmetycznej)

Parametry Grupy		U_v ml/min		U_{Na} μ mol/min		U_K μ mol/min		U_{Ca} μ mol/min		U_{Mg} μ mol/min		U_P μ mol/min	
		\bar{x}	SEM	\bar{x}	SEM	\bar{x}	SEM	\bar{x}	SEM	\bar{x}	SEM	\bar{x}_k	SEM
K	0	1,13	0,05	107,7	5,11	30,5	2,35	2,7	0,2	2,2	0,2	8,1	0,7
	1	3,70	0,31	249,7	13,76	67,2	3,63	8,1	0,7	6,6	0,8	12,3	0,9
	IS	p < 0,05		p < 0,05		< 0,05		p < 0,05		p < 0,05		p < 0,05	
CPH	0	0,63	0,10	84,9	15,74	36,9	7,05	3,7	0,9	1,1	0,6	7,4	1,4
	1	2,21	0,33	328,5	54,58	137,3	18,07	5,7	0,8	2,5	0,3	19,3	3,8
	IS	p < 0,05		p < 0,05		p < 0,05		p < 0,05		p < 0,05		p < 0,05	
CAH	0	0,87	0,16	94,2	14,48	40,1	7,96	3,5	0,6	1,4	0,3	7,5	1,4
	1	2,64	0,48	303,5	41,06	103,5	11,37	5,2	0,6	3,2	0,6	20,0	3,5
	IS	p < 0,05		p < 0,05		p < 0,05		NS		p < 0,05		p < 0,05	
CIR	0	0,78	0,09	125,1	18,84	37,6	5,47	2,6	0,3	1,1	0,2	8,5	1,6
	1	3,35	0,41	526,2	64,91	123,4	20,12	6,9	0,8	4,6	0,8	31,4	5,1
	IS	p < 0,05		p < 0,05		p < 0,05		p < 0,05		p < 0,05		p < 0,05	

Stężenie magnezu w surowicach chorych nie zmieniało się pod wpływem podania 0,9% NaCl, z wyjątkiem chorych na CAH oraz grupy kontrolnej. Wydalanie magnezu ulegało znacznemu zwiększeniu w grupie kontrolnej, natomiast w grupach chorych wzrost wydalania magnezu jest znamienne niższy w porównaniu ze zdrowymi [tab. II].

Stężenie nieorganicznych fosforanów w surowicach badanych grup nie ulegało zmianie, natomiast wydalanie w następstwie wlewu soli fizjologicznej wzrastało w grupach chorych istotnie wyżej aniżeli u zdrowych [tab. II].

Wykazano istnienie wysoce znamiennych korelacji pomiędzy stężeniem ANP a wskaźnikami wydalania sodu, potasu, magnezu, wapnia i fosforanów oraz między aktywnością reninową osocza a wazopresyną.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Pierwotną przyczyną retencji sodu i pobudzenia układów zapobiegających spadkowi ciśnienia krwi jest nadciśnienie wrotne występujące w marskości (18). Indukuje ono bezpośrednią aktywację układu współczulnego, zwiększoną resorpcję sodu, rozwój krążenia obocznego oraz powstanie hiperkinetycznego krążenia (19). Uogólniona wazodilatacja i wzrost pojemności naczyniowej, obserwowany u tych chorych, wywołuje spadek efektywnej objętości krwi, pobudzenie receptorów objętościowych i ciśnieniowych oraz zmiany przepływu krwi w nerkach. Odpowiedzią na powyższe zmiany jest kompensacyjna stymulacja neurohormonalnego układu presorowego, której bezpośrednim wyrazem jest wzrost ARO oraz stężeń aldosteronu i AVP (12, 25, 26). Wywołana przez te hormony retencja sodu i wody prowadzi do zwiększonego obciążenia przedsionków serca i wzmoczonej sekrecji ANP (18) oraz, co wykazała Wong, i wsp. metodą radiografii radionuklidowej u chorych na marskość w okresie wyrównania, znacznego wzrostu objętości krwi (30).

Nadciśnienie wrotne jest stanem stwierdzanym nie tylko w marskości. W przewlekłych chorobach wątroby zlokalizowane jest przedzatkowo w przestrzeniach okołowrotnych gdzie gromadzą się komórki zapalne oraz zatkowo w następstwie zapalnego obrzęcia hepatocytów (14, 27). Upośledzając czynnościowy przepływ krwi przez wątrobę powoduje zmniejszenie klirensu hormonów i peptydów o aktywności naczynioruchowej (14). Subtelne zmiany hemodynamiczne wywołane zaburzeniem przepływu krwi przez wątrobę są wystarczające do inicjowania sygnałów pobudzających pozawątrobowe receptory objętościowe, które z kolei pobudzają aktywność mechanizmów wywołujących nerkową retencję sodu i przeciwdziałających wazodilatacji (2, 4, 8, 15, 20, 28). Wynikiem tej gry hormonalno-naczyniowej jest utrzymanie u badanych chorych stanu izotonii i izojonii płynów ustrojowych. U chorych na przewlekle aktywne i przetrwałe zapalenie wątroby stwierdzono podobne jak u chorych na marskość zmiany w badanych parametrach gospodarki wodno-elektrolitowej i hormonalnej.

Wlew soli fizjologicznej nie naruszył u badanych osób wytworzonej w przebiegu choroby równowagi między układem zatrzymującym sól i wodę oraz działającym wazokonstrykcyjnie a układem zapobiegającym nadmiernemu wzrostowi objętości krwi. Uwidocznił jedynie istnienie tendencji do retencji sodu w każdej z badanych grup chorych. Wytworzenie hiperwolemii spowodowało supresję ARO, wazopresyny i aldosteronu, największą u chorych na przewlekle aktywne zapalenie wątroby, na-

stępnie u chorych na marskość, co może sugerować u tych chorych większą aniżeli u chorych na CPH wyjściową objętość krwi. Dynamika zmian ANP potwierdza ten wniosek, wynika z niej, że chorzy na CAH wykazują większą stymulację do sekrecji ANP aniżeli chorzy na marskość i CPH. Sugeruje to również związek pomiędzy aktywnością procesu chorobowego, bardziej nasilonego u chorych na CAH, a pobudzeniem układu RAA i sekrecją ANP. Na podstawie uzyskanych wyników można sądzić, że chorzy na CPH, u których proces zapalny w wątrobie jest mniej nasilony, wykazują mniejszy stopień przewodnienia aniżeli pozostałe grupy chorych.

Wszystkie badane grupy chorych wykazują mniejsze aniżeli zdrowi wydalanie wapnia i magnezu w następstwie hiperwolemii. Sugeruje to istnienie utajonego niedoboru wapnia i magnezu u chorych na przewlekłe choroby wątroby.

Hiperwoleミア wywołuje spadek wydalania parathormonu i wzrost wydalania kalcytoniny. Statystycznie znamienne współczynniki korelacji pomiędzy ANP a wskaźnikami wydalania wapnia i fosforanów oraz brak takiej korelacji z parathormonem i kalcytoniną sugerują, że zmiany w stężeniu PTH i CT spowodowane hiperwolemią są wtórne do zmian w wydzielaniu wapnia i fosforanów wywołanych wydzielaniem ANP.

WNIOSKI

1. W badanych postaciach chorób wątroby obserwuje się znaczny wzrost aktywności reninowej osocza, stężenia ANP, wazopresyny i aldosteronu w porównaniu do grupy kontrolnej. Wzrost ten jest odzwierciedleniem aktywności procesu chorobowego w wątrobie.

2. Postać przewlekłej choroby wątroby wpływa na różnice pomiędzy grupami chorych w zakresie ARO, stężeń ALD, AVP i ANP, natomiast nie wpływa na stężenie PTH i kalcytoniny.

3. Wlew 1000 ml soli fizjologicznej obniża u badanych chorych sekrecję ALD, PTH i ARO oraz zwiększa wydzielanie ANP i kalcytoniny.

4. Wobec prawidłowych stężeń sodu w surowicy oraz fizjologicznej odpowiedzi nerek na hiperwolemię, wydzielnicza czynność nerek badanych chorych jest podobna do czynności nerek osób z grupy kontrolnej.

5. Prawidłowa wydzielnicza czynność nerek u badanych chorych wskazuje na chorobę wątroby jako pierwotną przyczynę zmian w gospodarce wodno-elektrolitowej.

A. Wiczkowski

THE INFLUENCE OF HYPERVOLEMIA ON THE SECRETION OF ATRIAL NATRIURETIC PEPTIDE, THE RENIN-ANGGIOTENSIN-ALDOSTERON SYSTEM'S ACTIVITY AND CONCENTRATION OF VASOPRESSIN, PARATHORMON AND CALCITONIN IN HEPATITIS B VIRUS INFECTED PATIENTS WITH CHRONIC LIVER DISEASES

SUMMARY

The influence of 1000 ml of 0,9% NaCl infusion induced hypervolemia on the water-electrolite and hormonal balance was investigated in HBV-infected patients with chronic persistent hepatitis, chronic active hepatitis and compensated cirrhosis. All examined patients showed higher concentra-

tions of vasopressin and atrial natriuretic peptide and the increased activity of RAA system before the trial. The induced hypervolemia caused the decrease of RAA system's activity and vasopressin concentration and increase of atrial natriuretic peptide's secretion, different in every group of patients. The latent deficiency of calcium and magnesium was found, too. The results showed that all determined patients had water-electrolyte and hormonal disorders, significantly increased in patients with chronic active hepatitis.

PIŚMIENNICTWO

1. *Arias J.M., Jakoby W.B., Popper H., Schachter D., Shafritz D.A.*: The Liver. Biology and Pathobiology. New York, Raven Press, 1988. – 2. *Ballermann B.J., Zeidel M.L.*: Atrial natriuretic hormone. In: *Seldin D.W., Giebisc G.*, eds. The Kidney. Physiology and Pathophysiology, 2nd ed., New York, Raven Press, 1992, 1843. – 3. *Bernardi M., Di Marco C., Trevisani F., De Collibus C., Fornale L., Baraldini M., Andreone P., Cursaro C., Zaca F., Ligabue A., Gasbarrini G.*: Hepatology, 1992, 16, 341. – 4. *Brunckhorst R., Brabant G.*: ANP and volume regulation in liver cirrhosis. In: *Kaufman W., Wambach G.*, eds. Endocrinology of the hearth. Berlin, Heidelberg, Springer Verlag, 1989, 108. – 5. *Caregaro L., Lauro S., Angeli P., Merkel C., Gatta A.*: Eur. J. Clin. Invest., 1985, 15(6), 360. – 6. *Castellano G., Solis Herruzo J.A., Morillas J.D., Larodera L., Coca C., Gonzalez-Gamarra A., Munoz-Yague T.*: Scand.J. Gastroenterol., 1991, 26, 49. – 7. *Christoph C., Held C., Scholze H.J.*: Gastroentero. J., 1990, 50, 183. – 8. *Colombato L.A., Albillos A., Groszmann R.*: hepatology, 1992, 15, 2, 323. – 9. *DiBona G.F.*: Miner. Electrolyte Metab., 1989, 15, 44. – 10. *Epstein M.*: Physiological Reviews, 1992, 72, 563.

11. *Fernandez-Seara J., Prieto J., Quiroga J., Zozaya J.M., Cobos M.A., Rodriguez-Eire J.L., Garcia-Plaza A., Leal J.*: Gastroenterology, 1989, 97, 1304. – 12. *Gelman S.*: Transplant.Proc., 1991, 23, 1899. – 13. *Gentile S., Angelico M., Chiappini M.G., Peruzzi G., Vulterini S.*: Dig.Dis.Sci., 1987, 32, 569. – 14. *Hartleb M.*: Pol.Tyg.Lek., 1993, 48, 11-13, 293. – 15. *Henriksen J.H., Schuttén H.J., Bendtsen F., Warberg J.*: Liver, 1986, 6, 361. – 16. *Jenkins P.J., Williams R.*: Clin. Gastroenterol., 1980, 9, 1, 171. – 17. *Koepke J.P., Jones S., DiBona G.F.*: AM.J.Physiol., 1987, 252, R1019. – 18. *Kokot F.*: Gospodarka wodno-elektrolitowa i kwasowo-zasadowa w stanach fizjologii i patologii. Warszawa, PZWL, 1993. – 19. *Moe G.W., Legault L., Skorecki K.*: Control of extracellular fluid volume and pathophysiology of edema formation. In: *Brenner B.M., Rector F.C.*, eds. The Kidney. 4th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, W.B. Saunders Company, 1993, 623. – 20. *Morgan T.R., Morgan K., Jonas G.M., Thillainadarajah I.*: Gastroenterology, 1992, 102, 1356.

21. *Mossor K., Wiczkowski A., Sawaryn T.*: Pol.Tyg.Lek., 1987, 42, 18, 544. – 22. *Mulrow P.J.*: Current Opinion in Nephrology and Hypertension, 1993, 2, 41. – 23. *Safirstein R., Levitt M.F.*: Hepatology, 1991, 14, 734. – 24. *Sek S.*: Zastosowanie metod statystycznych w badaniach klinicznych i eksperymentalnych. Warszawa, CMKP, 1978. – 25. *Sherlock S.*: Gut, 1990, 31, 365. – 26. *Sherlock S.*: Gastroenterology, 1993, 104, 3, 931. – 27. *Sherlock S., Dooley J.*: Diseases of the liver and biliary system. London, Edinburgh, Boston, Melbourne, Paris, Berlin, Vienna, Blackwell Scientific Publications, 1993. – 28. *Warner L., Skorecki K., Blendis L.M., Epstein M.*: Hepatology, 1993, 17, 500. – 29. *Wilkinson S.P., Moore K.P., Arroyo V.*: Gut, 1991, Suppl. s. 12. – 30. *Wong F., Liu P., Tobe S., Morali G., Blendis L.*: Hepatology, 1994, 19, 2, 312.

31. *Wong F., Massie D., Hsu P., Dudley F.*: Hepatology, 1992, 16, 2, 84A (abstract.). – 32. *Wong F., Tobe S., Legault L., Logan A.G., Skorecki K., Blendis L.M.*: Hepatology, 1993, 18, 519.

Marek Karwacki², Maria Ochocka¹, Włodzimierz Kubiak

NIEDOKRWISTOŚĆ W AIDS – PROBLEM KTÓREGO MOŻNA UNIKNAĆ. LUDZKA REKOMBINOWANA ERYTROPOETYNA W LECZENIU CHORYCH HIV-DODATNICH

¹ Klinika Hematologii i Chorób Rozrostowych Dzieci AM w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. *M. Ochocka*

² Zakład Genetyki Instytutu Matki i Dziecka w Warszawie
Kierownik: doc. dr hab. *T. Mazurczak*

W pracy omówiono przyczyny występowania niedokrwistości u chorych HIV-dodatnich oraz możliwości jej leczenia przy użyciu ludzkiej rekombinowanej erytropoetyny.

NIEDOKRWISTOŚĆ W AIDS – JEJ PRZYCZYNY

Zakażenie HIV (Human Immunodeficiency Virus) jest przewlekłym procesem, który po wielu latach od momentu zakażenia prowadzi do wystąpienia pełnoobjawowego zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS). Rozwijające się zakażenie powiklane jest narastającą pancytopenią, będącą wyrazem niewydolności szpiku. Prawie od samego początku procesowi temu towarzyszy – niewielkiego stopnia, później jednak stale postępująca – niedokrwistość. W momencie przejścia choroby w okres pełnoobjawowego AIDS, niedokrwistość stwarza konieczność coraz częstszych przetoczeń krwi, bez których chorzy nie mogą żyć, ani się bronić przed dołączającymi się zakażeniami drobnoustrojami oportunistycznymi. W 1988 r. *Zon i Groopman* (14) przedstawili wyniki pracy, w której ocenili częstość występowania niedokrwistości, leukopenii (głównie granulocytopenii) oraz małopłytkowości u chorych w różnych stadiach choroby (tab. I).

Tabela I. Objawy hematologiczne towarzyszące różnym stadiom zakażenia HIV.

Stadium choroby	Zmiany hematologiczne obserwowane w różnych fazach zakażenia HIV (% chorych)		
	Hgb (<14 g/dl)	Leukocyty (<4'000 /mm ³)	Płytki (< 150'000/mm ³)
Przeciwciała przeciw HIV	8%	8%	13%
ARC*	20%	20%	11%
AIDS/Kaposi sarcoma	63%	40%	25%
AIDS/zakażenia oportunistyczne	71%	65%	43%

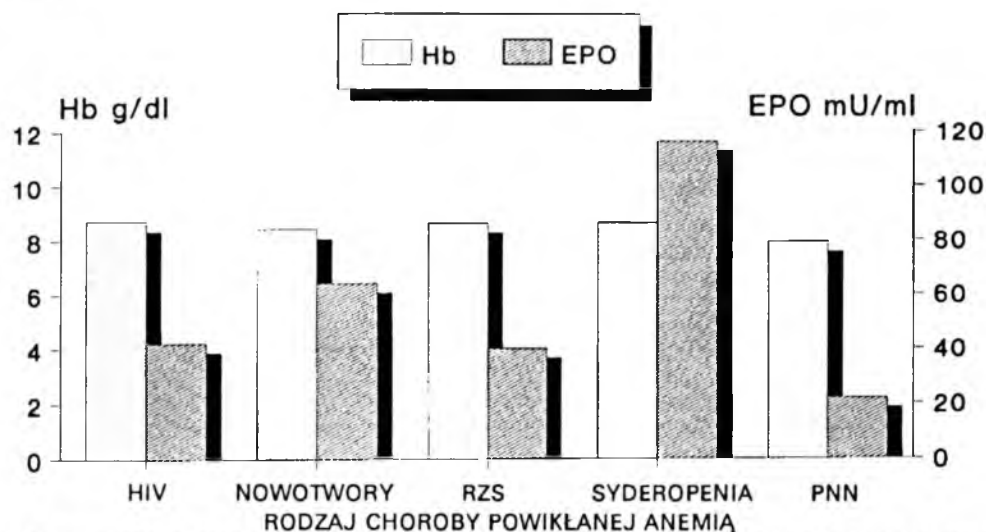
* ARC – AIDS related complex – zespół związany z AIDS (grupa IV/A wg CDC)

Powszechnie wiadomo, że docelowymi dla wirusa, są komórki, w błonie których występuje antygen CD 4 (pomocnicze limfocyty T). Coraz częściej jednak podnosi się możliwość bezpośredniego lub pośredniego działania wirusa na wielopotencjalną komórkę macierzystą szpiku (CD 34(+)). Wynikiem tego jest właśnie obserwowana niewydolność szpiku oraz pancytopenia. Dowodem takiego działania wirusa może być np. praca *Donahue* (4), który wykazał, że surowica chorych z AIDS hamuje wzrost wczesnych, ukierunkowanych komórek macierzystych dla erytropoezy (BFU-E). Powodem obserwowanego zjawiska jest najprawdopodobniej występowanie na powierzchni tych komórek antygenów związanych z wirusem. Połączenie przeciwciał anti-HIV z tymi antygenami powodowało zahamowanie wzrostu kolonii erytroidalnych. Nie jest to jednak główny, ani jedyny mechanizm odpowiedzialnych za niedokrwistość wikłającą przebieg zakażenia HIV (4, 14).

Od dawna obserwowano, że niedokrwistość towarzyszy zarówno chorobom zapalnym (np. zapalne choroby jelit), schorzeniom o podłożu autogresywnym (np. reumatoidalne zapalenie stawów) oraz nowotworom, jak i przewlekającym się zakażeniom (7, 9). Ten rodzaj anemii określanej jest nazwą niedokrwistości towarzyszącej przewlekłym chorobom (Anemia of Chronic Disease – ACD) (1, 9). Cechują ją pewne wspólne cechy: względna syderopenia przy hiperferrytynemii, z przeladowaniem komórek układu siateczkowo-śródblonkowego żelazem (9). Zmniejszony osoczowy poziom żelaza jest w tych przypadkach wynikiem jego transferu do składów tkankowych. Wytwarzana w znacznych ilościach interleukina 1 (IL-1), będąca pierwszym koordynantem procesu odpornościowego, stymuluje między innymi granulocyty obojętnochłonne. Te, wraz z wieloma innymi substancjami, produkują zwiększone ilości laktoferrytyny, która wychwytyjąc żelazo z surowicy, nie oddaje go erytropoetycznym komórkom prekursorowym. Rolę granulocytów w usuwaniu z surowicy żelaza udowodniono już np. w ostrych infekcjach bakteryjnych. Coraz więcej wiadomo o roli różnych cytokin i mediatorów procesu zapalnego w hamowaniu mielo a zwłaszcza erytropoezy. Największe znaczenie przypisuje się obecnie takim czynnikom jak: TNF- α (Tumor Necrosis Factor), INF- γ (Interferon Gamma) oraz neopterynie – odpowiedzialnej za przekazywanie żelaza do magazynów tkankowych (9). U chorych z AIDS najsilniejszym inhibitorem erytropoezy jest INF- γ . W tego typu niedokrwistości obserwuje się względny niedobór (1, 12) endogennej erytropoetyny (ryc. 1).

Czynnościowy niedobór EPO (mniejsze stężenie niż to, jakiego należałoby się spodziewać w odniesieniu do chorych z syderopenią) prowadzi do niedostatecznej stymulacji erytropoezy. Zaburzenia te nie mają związku z funkcją narządów wytwarzających erytropoetynę – nerki i wątroby (1). Ze względu na pojawiające się ostatnio możliwości leczenia erytropoetyną, spostrzeżenie to ma istotne znaczenie.

Kolejnymi czynnikami hamującymi wytwarzanie krwinek czerwonych w szpiku są wikłające AIDS infekcje. Bezpośrednie, niszczące lub hamujące działanie na dojrzewanie erytroidalnych komórek prekursorowych wywierają wirusy cytomegalii (CMV) oraz parwowirus B₁₉. Nie bez znaczenia są także istniejące w jamie szpikowej infekcje spowodowane przez mykobakterie (prątki atypowe i gruźlica) oraz grzyby (*cryptococcus*, *histoplasmosis*, *coccidioidomycosis*). Nawracające zakażenia przewodu pokarmowego wywołują wtórny zespół złego wchłaniania (ZZW), a niedożywienie jakościowe i energetyczne prowadzi do anemii. Ponadto u większości chorych z AIDS



RZS – reumatoidalne zapalenie stawów HIV – nosiciele lub chorzy z AIDS PNN – przewlekła niewydolność nerek

Ryc. 1. Średnie stężenie endogennej erytropoetyny w zależności od stężenia hemoglobiny w surowicy różnych grup chorych

dochodzi do niedoboru wit. B₁₂, który można stwierdzić u wszystkich chorych z objawami ZZW i u ok. 10% pacjentów nie wykazujących tych objawów.

Komórki szpiku kostnego chorych zakażonych HIV wydają się być bardzo podatne na toksyczne działanie różnych leków. Chorzy na AIDS przyjmują ogromne ilości podawanych w dużych dawkach antybiotyków. Profilaktycznie i leczniczo stosowane preparaty trimetoprimu (ochrona przed *Pneumocystis carini*), wykazują działanie mielosupresyjne. Jednak najważniejszym, wydaje się zydowudyna (AZT) (2, 5, 11). Będąc analogiem tymidyny, hamuje odwrotną transtryptazę wirusa, uniemożliwiając jego replikację. Jednak działanie to, jakkolwiek specyficzne wobec enzymu wirusa, zaburza również syntezę DNA komórek człowieka. Jest to najlepiej widoczne w komórkach układu erytroblastycznego. W trakcie przyjmowania leku obserwowano megaloblastozę w szpiku oraz makrocytozę w krwi obwodowej. U części chorych przyjmujących AZT, obserwowano fenomen gwałtownego spadku Hb, któremu nie towarzyszy megaloblastoza, a krwinki są normocytarne. Spadek ten jest na tyle głęboki, że wymaga uzupełniających transfuzji. Patomechanizm tego zjawiska nie jest jasny. Rozważa się możliwość bezpośredniego niszczenia przez AZT erytrocytów lub gwałtownego zahamowania ich produkcji w szpiku. Przepowiadającymi objawami, wskazującymi na możliwość wystąpienia tego zjawiska są:

- niska liczba limfocytów CD 4(+) (< 100 kom/mm³),
- zaawansowana postać choroby,
- występowanie anemii przed wprowadzeniem AZT,
- stosowanie leków hamujących układ mikrosomalny wątroby (np. acetaminofen).

Spekulacyjną przyczyną nadmiernego rozpadu erytrocytów u chorych na AIDS mogą być także autoimmunologiczne zespoły hemolityczne. Rozchwianie regulacji, jakiej normalnie podlegać powinny limfocyty B i plazmocyty, wyrażające się

występującą na początku choroby hipergammaglobulinemią, powoduje zwiększenie częstości występowania dodatnich wyników bezpośredniego testu antyglobulinowego (Coombsa) u ok. 43–56% chorych (10). Jednak wydaje się, że mechanizm bezpośredniego niszczenia erytrocytów przez krążące w surowicy przeciwciała nie ma w AIDS istotnego klinicznie znaczenia.

U niewielkiego odsetka chorych, jednej z przyczyn anemii można doszukiwać się w utracie krwi (krwawienia incydentalne, pobrania krwi, krwawienie w przebiegu małopłytkowości). Najistotniejsze przyczyny wywołujące niedokrwistość u chorych z AIDS zebrano w tabeli II.

Tabela II. Przyczyny niedokrwistości u nosicieli HIV oraz w AIDS.

1. Zakażenie HIV
2. Niedokrwistość towarzysząca przewlekłym stanom zapalnym
3. Zaburzenia mikrośrodowiska szpiku kostnego, zaburzenia wydzielania cytokin oraz istnienie inhibitorów erythropoezy
4. Leki
4.1. zydowudyna (AZT)
4.2. antybiotyki
4.3. chemioterapeutyki
5. Zakażenia oportunistyczne
5.1. prątki atypowe i gruźlica
5.2. zakażenia grzybicze
5.3. cytomegalia, parwowirus B ₁₉
6. Niedobór witaminy B12?

NIEDOKRWISTOŚĆ W AIDS – JEJ LECZENIE

W początkowej fazie choroby, występująca w AIDS niedokrwistość ma charakter normocytowy i normochromiczny, a liczba retikulocytów jest niska. W bardziej zaawansowanych stadiach schorzenia dołączające się zakażenia oraz w szczególności leczenie AZT i chemioterapeutykami wydają się odgrywać rolę pierwszoplanową. W licznych pracach (2, 5, 11) wykazywano, że odsetek osób wymagających transfuzji wahał się od 31% do nawet 45%. Wyniki te jednoznacznie wskazują na leczenie AZT (wyniki istotne statystycznie w porównaniu z grupą kontrolą) jako przyczynę wywołującą, nawet głęboką niedokrwistość. Konieczne w pewnym momencie choroby (6, 13) transfuzje krwi nie są obojętne (tab. III) dla chorych z AIDS gdyż mogą prowadzić do:

- zaostrzenia choroby (np. immunosupresyjne działanie przetoczonyj krwi);
- nasilenia powikłań (skrobiawica, hemosyderoza);
- wtórnego zakażenia pacjenta (HBV, HCV, inne wirusy hepatotropowe, CMV i inne);
- dodatkowej immunizacji nasilającej chorobę podstawową.

Sama niedokrwistość może stanowić istotne zagrożenie życia dla chorych. Nic też dziwnego, iż możliwość eliminacji przetoczeń krwi oraz minimalizacji stopnia niedokrwistości, uzyskanych dzięki ludzkiej rekombinowanej erytropoetynie (rHuEPO), jest tak ważna dla chorych.

Tabela III. Immunosupresyjne oddziaływanie allogenicznych transfuzji krwi

1. Obniżenie stosunku CD4/CD8
2. Zwiększenie populacji CD8
3. Obniżenie reaktywności komórek NK
4. Zmniejszenie aktywności makrofagów i monocytów
5. Interferencja przeciwciał antyidiotypowych z rozpoznawaniem obcych antygenów
6. Obniżona aktywność komórek jednojądrzastych w MLC

Burzliwy, w ostatnich latach, rozwój inżynierii genetycznej doprowadził do coraz śmielszego stosowania uzyskanych poza ustrojem, naturalnych hormonów człowieka. Ludzka erytropoetyna jest pierwszym tak złożonym białkiem zastosowanym w terapii człowieka, a uzyskanym drogą rekombinacji genetycznej. Naturalne białko, składające się z 156 aminokwasów, musi ulec glikozylacji – w przeciwnym razie zostanie bardzo szybko rozłożone w wątrobie. Podobnie uzyskana w procesie rekombinacji ludzka erytropoetyna musi podlegać procesowi glikozylacji – zapewnia to jej trwałość oraz efekt działania właściwy naturalnemu hormonowi. Zależna między innymi od glikozylacji, III i IV rzędowa struktura białka zapewnia odpowiednią jego konfigurację przestrzenną i łączenie z receptorem. W przyrodzie, jedynie komórki ssaków mogą glikolizować białka. Dlatego rekombinowany hormon nie może być, tak jak np. insulina, wytwarzany przez bakterie czy grzyby. Komplikuje to produkcję, jednak daje pewność działania leku.

Ludzka rekombinowana erytropoetyna (rHuEPO) znalazła zastosowanie przede wszystkim w leczeniu niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej niewydolności nerek, i to zarówno w fazie schyłkowej, jak i tzw. przeddializacyjnej. Poza korekcją niedokrwistości oraz unikaniem transfuzji krwi i towarzyszących im powikłań, przywraca ona chorym zdolność do normalnego życia. Duża efektywność leku oraz bezpieczeństwo jego stosowania stały się podstawą dla dalszych badań oraz poszukiwania wskazań dla tego rekombinowanego hormonu.

rHuEPO a AIDS

U zdrowych ochotników poddanych krwiopustowi poziom EPO nie wykazywał specjalnych różnic w porównaniu z innymi zdrowymi osobami, aż do chwili kiedy Ht spadł do 35%. Poniżej tej wartości następuje gwałtowna reakcja aparatu przykłębkowego nerki i stężenie hormonu wzrasta. Podobnie dzieje się w przypadku osób zakażonych HIV, jednak poziomy EPO nie osiąga typowych dla ludzi zdrowych wartości (1, 12). U pacjentów leczonych AZT, w różnych fazach choroby wahają się one w bardzo szerokich granicach: od prawidłowych – do ok. 2–2,5 kU/ml (12). Wraz z zaawansowaniem choroby średnie stężenie EPO rośnie. Prowadzone badania wykazały, że populację nosicieli wirusa leczonych AZT możemy podzielić na dwie grupy: ludzi, u których poziom EPO jest niższy niż 500 mU/ml oraz takich, w surowicy których poziomy EPO przekracza tę wartość. W tej drugiej grupie nie obserwowano odpowiedzi na podawane, średnie dawki rHuEPO pomimo, że nadal utrzymywała się głęboka niedokrwistość.

Obserwacje te pochodzą z pionierskiej pracy *Fischla* (5), który wykazał, że w grupie nosicieli HIV przyjmujących AZT, erytropoetyna przynosi rzeczywistą poprawę tym, u których poziomy endogennego hormonu nie przekraczają wartości 500 mU/ml. W tej grupie wykazano istotny wzrost hematokrytu i hemoglobiny po leczeniu preparatem rHuEPO oraz uzyskano wyraźne zmniejszenie zapotrzebowania na transfuzje krwi (2, 8). Poprawiła się jakość życia chorych, tolerancja wysiłku oraz zmniejszyła się zapadalność na infekcje. Potwierdzone również później wyniki pracy *Frischa*, stały się przesłanką dla amerykańskiej instytucji kontrolnej FDA (*Food and Drug Administration*) do ustalenia wskazań do leczenia rHuEPO anemii występującej u nosicieli HIV leczonych AZT oraz chorych z AIDS. Leczenie jest bezpieczne. Jak wykazano w badaniach praktycznie u żadnego z chorych nie notowano działań ubocznych leku, a w szczególności nie stwierdzano nadciśnienia tętniczego oraz powikłań zakrzepowych. Te same obserwacje poczynili inni naukowcy (3, 5, 8). Wyniki tych prac nie odbiegają od pierworzoru. Ostatnio ukazują się doniesienia o bezpiecznym i skutecznym stosowaniu wysokich dawek rHuEPO u tych chorych, u których stwierdzono wyższe niż 500 mU/ml wyjściowe stężenia EPO. Np. *Dacosta* (3) również w takiej sytuacji uzyskał wyeliminowanie transfuzji krwi u chorych z AIDS.

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA LUDZKIEJ REKOMBINOWANEJ ERYTROPOETYNY

Z wielu przeprowadzonych badań kontrolowanych wynika, że rHuEPO jest niezwykle bezpiecznym lekiem. W badaniach na zwierzętach stosowano dawki do 20.000 IU/kg m.c. bez żadnych działań niepożądanych. Najwyższe dawki leku, jakie bezpiecznie stosowano u ludzi wynosiły aż do 3.000 IU/kg. Jedynym objawem jaki może wystąpić u tych ludzi, jest tzw. „flu-like syndrom” związany z przejściowym wyrzutem cytokin (rHuEPO jest przeciw białkiem regulacyjnym), charakteryzujący się wystąpieniem po pierwszej iniekcji leku uczucia rozbicia, lekkiego bólu głowy, bóli mięśni.

Obserwowane u chorych z ostrą niewydolnością nerek (PSNN) zwyczajki ciśnienia tętniczego krwi oraz zwiększona częstość zakrzepicy przetok nie jest związana bezpośrednio z lekiem (jak dowodzą tego badania oraz pośrednio obserwacje poczynione w innych niż PSNN jednostkach). Wynika ona z mechanizmów regulacyjnych i kompensacyjnych jakie towarzyszą PSNN oraz wiąże się ze zbyt szybkim wzrostem Ht. Spostrzeżenia te są coraz lepiej udokumentowane.

Wydawać by się mogło, że stosowanie leków typu rHuEPO będzie znacznie podrażało koszty leczenia. Jednak możliwa do uzyskania u chorych nawet całkowita korekcja niedokrwistości, poprzez poprawę dostępu tlenu do tkanek ustroju powoduje istotne podniesienie wydolności fizycznej pacjentów (3, 5, 8) oraz stwarza korzystniejsze warunki do życia i walki z zakażeniami oportunistycznymi. Wyeliminowanie transfuzji redukuje z kolei związane z nimi, bezpośrednie koszty uzyskania preparatów („służba krwi”) oraz wysokie koszty pośrednie związane z dodatkową immunizacją ustroju, dodatkowymi zakażeniami krwiopochodnymi, trudniejszą walką z infekcjami, itp.

Bezpieczeństwo stosowania rHuEPO wiąże się najprawdopodobniej z jej wysoce wybiórczą aktywnością wobec komórek prekursorowych układu erytropoetycznego.

Komercyjne przygotowanie leku w postaci rozpuszczonej, stabilizowanej (jak wszystkie, wyższego rzędu białka uzyskane drogą rekombinacji) albuminą, powoduje minimalizację strat substancji czynnej w trakcie jej przetaczania, znaczną stabilność preparatu (w przeciwieństwie do preparatów liofilizowanych) oraz uniknięcie błędów przygotowywania leku. Pozwala to także na przygotowanie różnych stężeń leku występujących komercyjnie (w 1 ml roztworu znajduje się 2, 5, lub 10 tys. IU). Ze względu na preferowaną drogę podania leku, jaką jest iniekcja podskórna, ma to ogromne znaczenie. Mała objętość wysoce skoncentrowanego preparatu pozwala na stosowanie nawet wysokich jednorazowych dawek leku.

M. Karwacki, M. Ochocka, W. Kubiak

PROBLEM SHOULD BE SOLVED: HUMAN RECOMBINANT ERYTHROPOIETIN IN THE TREATMENT OF HIV-POSITIVE PATIENTS

SUMMARY

The most common hematological abnormality associated with HIV infection is anaemia. The aetiology is multifactorial and may include the HIV virus itself; the anaemia of chronic diseases (ACD); infection with other viruses, mycobacteria and fungi; medications, especially zidovudin; and even B₁₂ deficiency. Erythropoietin insufficiency is present in all anaemic AIDS patients, probably as a result of the mechanism of ACD. The studies, performed in patients with PGL, ARC and AIDS stages of disease demonstrate that rHuEPO is safe, and in dose of 100-200 U/kg b.w. three times a week can alleviate the anemia in AIDS patients taking AZT whose baseline EPO levels are less than 500 mU/ml.

PIŚMIENNICTWO

1. *Boyd H.K.*: Eur. J. Haematol., 1991, 46, 198. – 2. *Creach-Kirk T.*: JAMA 1988, 260, 3009.
- 3. *Dacosta N.A.*: Am. J. Hematol., 1991, 36, 71. – 4. *Donahue R.E.*: Nature, 1987, 326, 200.
- 5. *Fischl M.*: NEJM, 1990, 322, 1488. – 6. *Frischer E.*: Hum. Immunol., 1980, 1, 7. – 7. *Hausen F.D.*: Eur. J. Haematol., 1991, 46, 65. – 8. *Henry D.H.*: Intern. Med. for Specialist 1989, 10, 10.
- 9. *Lee G.R.*: Semin. Haematol., 1983, 20, 61. – 10. *McGinniss M.H.*: Transfusion, 1986, 26, 406.
11. *Richmann D.D.*: NEJM, 1987, 317, 192. – 12. *Spivak J.L.*: JAMA 1989, 261, 21.
- 13. *Waymack J.P.*: Ann Surg., 1986, 204, 681. – 14. *Zon L.I.*: Sem. Hematol., 1984, 25, 208.

Adres: Zakład Genetyki, Instytut Matki i Dziecka
01-211 Warszawa, ul. Kasprzaka 17a

Dorota Rogowska-Szadkowska, Piotr Kramarz

MICROSPORIDIOSIS – NOWA CHOROBA PIERWOTNIAKOWA U OSÓB ZAKAŻONYCH LUDZKIM WIRUSEM UPOŚLEDZENIA ODPORNOŚCI (HIV)

Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. A. Borzuchowska

Podsumowano dostępne informacje o mało dotąd poznanej grupie systematycznej pierwotniaków – Microspora – oraz o gatunkach chorobotwórczych dla człowieka, a szczególnie dla osób zakażonych HIV.

Epidemia AIDS spowodowała – między innymi – poznanie drobnoustrojów uważanych dotąd za nieszkodliwe lub mało chorobotwórcze dla człowieka, jak *Pneumocystis carinii* czy *Cryptosporidium*. Lista czynników zagrażających pacjentom zakażonym HIV stale rośnie. W drugiej połowie lat 80-tych zaczęła budzić zainteresowanie grupa systematyczna pierwotniaków *Microspora*.

Microsporidia są małymi, bezwzględnie wewnątrzkomórkowymi pierwotniakami. Charakterystyczną ich cechą jest tworzenie zarodników (spor) z biegunowo umieszczonym włókiem, przez które zakaźna sporoplazma wstrzykiwana jest do zakażanej komórki (5, 7, 13, 21). Microsporidia nie mają mitochondriów, a ich rybosomy przypominają rybosomy bakterii (18). Canning i wsp. (18) sugerują, że *Microspora* bardzo wcześnie oddzieliły się od linii ewolucyjnej *Eucariota*. Ich nie do końca poznany cykl życiowy składa się z fazy proliferacyjnej (merogonia) i fazy produkcji zarodników (sporogonia) (5, 18). Grupa *Microspora* składa się z około 80 rodzajów i ponad 700 gatunków (11). Gatunki zarażające człowieka barwią się słabo (lub wcale) najczęściej stosowanymi barwnikami, a ich dojrzałe spory osiągają wielkość 0,5–2,0 × 1,0–0,4 um, co m.in. jest przyczyną przeoczenia ich obecności w rutynowych badaniach.

Microsporidia występują na całym świecie, zarażając wszystkie rodzaje zwierząt. Zarażenie człowieka następuje prawdopodobnie drogą pokarmową, poprzez połknięcie dojrzałych spor, które mogą przeżywać dni lub tygodnie w wydalinach zarażonych nimi zwierząt (21). Weber i wsp. (26) sugerują także prawdopodobieństwo drogi oddechowej – zarodniki *Encephalitozoon hellem* znaleziono także w płwocinie pacjenta.

Najwcześnieją poznany pierwotniakiem należącym do omawianego typu jest *Encephalitozoon cuniculi* (*E. cuniculi*), scharakteryzowany w r. 1923, zarażający wiele gatunków zwierząt, często obserwowany u zwierząt laboratoryjnych, u których powodować może zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym i w nerkach (3, 5, 7). Infekcja

u człowieka opisana została po raz pierwszy w r. 1959. *E. cuniculi* uznano za przyczynę zmian neurologicznych u 9-letniego chłopca. W latach następnych potwierdzono jego obecność u pacjentów z chorobami neurologicznymi (nie zakażonych HIV), (5). U pacjentów z AIDS *E. cuniculi* wykazano w przypadkach zapalenia otrzewnej, śmiertelnego zapalenia wątroby oraz przewlekłego zapalenia rogówki i spojówek z towarzyszącym przewlekłym zapaleniem zatok obocznych nosa (5, 11, 23).

Nowy gatunek wyizolowali w r. 1991 Didier i wsp. (7) od 3 pacjentów zakażonych HIV z *keratoconjunctivitis* i nadali mu nazwę *Encephalitozoon hellem*. Dwa lata później Weber i wsp. (29) opisali 2 przypadki rozsianej mikrosporidiozy u pacjentów z AIDS – *E. hellem* wykazano w komórkach nabłonka oskrzeli, dróg moczowych i rogówki tych pacjentów.

Inny rodzaj mikrosporidiów – *Pleistophora* - jest pasożytem owadów i ryb, w tym neonów, popularnych rybek akwariowych (6). U człowieka powoduje zapalenia mięśni – opisano przypadki *myositis* u pacjentów z upośledzeniem odporności, także u chorych na AIDS (6, 21).

Rodzaj *Nosema* zakaża owady, takie jak jedwabniki (*Nosema bombycis*) i pszczoły (*Nosema apis*), a także kleszcze (*Nosema algerae*), (6, 21). Śmiertelne, uogólnione zarażenie pierwotniakiem scharakteryzowanym jako *Nosema connori* opisano u 2 miesięcznej dziewczynki (5). *Nosema connori* obserwowano jako przyczynę zapaleń rogówki u pacjentów nie zakażonych HIV (5).

Infekcje spowodowane przedstawionymi dotąd gatunkami mikrosporidiów opisywane są raczej sporadycznie. Duże zainteresowanie badaczy w ostatnich latach budzą mikrosporidia zarażające przewód pokarmowy chorych na AIDS.

Enterocytozoon bieneusi (*E. bieneusi*) uważany jest przez większość badaczy za wiodącą przyczynę biegunek u pacjentów zakażonych HIV. Opisany w r. 1985 przez Modiglianigo i wsp., w następnym roku określony został jako nowy rodzaj i gatunek (5). Wydaje się być jedynym rodzajem mikrosporidiów zarażającym tylko człowieka (10, 22).

E. bieneusi zaraża enterocyty jelita cienkiego, preferując dystalny odcinek dwunastnicy i proksymalny jelita czczego. Znajdowany jest tylko w komórkach kosmków (a nie krypt), w obszarze między jądrem a rąbkiem szczoteczkowym (14, 16, 18, 27). Nie obserwowano infekcji przelyku, żołądka lub odbytnicy (14). Makroskopowo błona śluzowa jest na ogół prawidłowa, mikroskopowo widoczne jest zwyrodnienie, martwica i oddzielanie się zarażonych enterocytów (co wydaje się być następstwem intensywnego namnażania pierwotniaka) oraz częściowa atrofia kosmków i niewielka na ogół reakcja zapalna błony właściwej (16).

Zarażenie *E. bieneusi* powoduje różnie nasiloną wodnistą biegunkę, bez domieszek śluzu i krwi, chudnięcie, kurczowe bóle brzucha, wzdęcia, nudności, niekiedy tylko niewielką gorączkę (2, 16, 25). Przebieg choroby może być nawracający, z okresami zaostrzeń i remisji, lub ostry, powodujący konieczność uzupełnienia wodno-elektrolitowego (16, 25). Infekcja *E. bieneusi* rozpoznawana jest zwykle u pacjentów z głębokim deficytem immunologicznym (liczba limfocytów T CD4+ < 100/mm³), w związku z tym Eeftinck Schattenkerk i wsp. (9) postulowali włączenie mikrosporidiozy jelita cienkiego do listy chorób definiujących AIDS. Opisano także przypadki bezobjawowego nosicielstwa u zakażonych HIV (17). Jednakże większość pacjentów objętych tymi badaniami miało względnie wysoką liczbę limfocytów CD4,

nie można więc wykluczyć, że objawy spowodowane infekcją wystąpią, gdy obniży się liczba komórek CD4. *E. bienersi* znajdowano także w drogach żółciowych chorych na AIDS, co sugeruje związek ze stwierdzanym u tych pacjentów bezkamiczym zapaleniem pęcherzyka żółciowego (1, 4, 15, 25). Ból w prawym podżebrzu z poszerzeniem dróg żółciowych w badaniu ultrasonograficznym i podwyższeniem poziomu fosfatazy alkalicznej u pacjenta z AIDS i przewlekłą biegunką może być spowodowany *Microsporidium* (12). Weber i wsp. (25) stwierdzili obecność *E. bienersi* w makrofagach pęcherzyków płucnych chorego z AIDS i mikrosporidiozą jelitową.

Skuteczny sposób leczenia mikrosporidiozy spowodowanej *E. bienersi* nie jest dotąd znany. Opisywano pojedyncze przypadki poprawy po zastosowaniu metronidazolu, albendazolu czy paromomycyny, ale z reguły poprawa kliniczna nie łączyła się w tych przypadkach z eliminacją pasożyta z przewodu pokarmowego (1, 2, 24, 25). Leki zmniejszające perystaltykę jelit, jak opiaty lub loperamid, nie są zwykle skuteczne u pacjentów z maszyną biegunką. Pewne nadzieje wydaje się budzić stosowanie syntetycznego analogu somatostatyny (Octreotide), zmniejszającego nasilenie biegunki u wielu pacjentów z tą mikrosporidiozą (22).

W r. 1993 opisano kolejny gatunek mikrosporidiów, zarażający enterocyty jelita cienkiego u pacjenta z przewlekłą biegunką i AIDS, nazwany *Septata intestinalis* (19). Liczba opisanych przypadków przewlekłej biegunki u pacjentów z AIDS zarażonych tym pierwotniakiem rośnie (25). *S. intestinalis* może występować także w nabłonkach nerek, tak więc pomocne w diagnostyce tej mikrosporidiozy może być badanie osadu moczu – stwierdzenie obecności mikrosporidiów równocześnie w moczu i w kale pacjenta przemawia za infekcją *S. intestinalis* (27).

Interesujące jest, iż zakażenia mikrosporidiami niezwykle rzadko rozpoznawane są u dzieci, także zakażonych HIV. Do września 1993 roku opisano tylko 5 przypadków takich infekcji (28).

Diagnostyka inwazji *E. bienersi* opierała się początkowo na stwierdzeniu jego obecności w preparatach biopsyjnych z jelita cienkiego, oglądanych w mikroskopie elektronowym. Przy barwieniu preparatów biopsyjnych metodą Giemsy cytoplazma pierwotniaka oglądanego w mikroskopie świetlnym jest szklista, opalizująco niebieska, a jedno lub kilka jąder barwi się na czerwono (18). W ostatnich latach pojawiły się doniesienia przedstawiające metody wykrywania spor pierwotniaka w kale. Od roku 1992 ulega upowszechnieniu metoda opracowana przez Webera i wsp. (27), oparta na technice chromatopowej, pozwalająca na wykrywanie *E. bienersi* w kale i aspiratach z dwunastnicy, przy użyciu mikroskopu świetlnego.

Jedyny dostępny test serologiczny, wykrywający przeciwciała przeciwko *Encephalitozoon sp.*, stosowany dotąd w medycynie weterynaryjnej, jest mało przydatny w diagnostyce u ludzi ze względu na duży odsetek reakcji krzyżowych z innymi mikrosporidiami, a także częstość możliwego kontaktu z tymi pierwotniakami (7). Próby diagnostyki serologicznej u pacjentów z AIDS również nie okazały się użyteczne (9).

Polecana jest diagnostyka cytologiczna wymazów i zeszkrobów ze spojówki, błony śluzowej oka, płwociny, badanie osadu moczu, stolca i płynu pochodzącego z płukania dwunastnicy przy użyciu metody chromatopowej Webera (20, 27). Natomiast klasyfikacja gatunkowa mikrosporidiów opiera się w dalszym ciągu na badaniach w mikroskopie elektronowym (określenie wielkości formy proliferacyjnej i zarodnika,

sposobu podziału, budowy jądra i rodzaju związku form proliferujących pasożyta z komórką gospodarza (7, 8).

Jak już wspomniano, nie są znane skuteczne sposoby leczenia mikrosporidioz. Jedyne w przypadku infekcji *Septata intestinalis* pojawiły się doniesienia o szybkiej poprawie klinicznej i eliminacji pasożyta z przewodu pokarmowego po terapii albendazolem (25). Trwają poszukiwania leku działającego na różne gatunki mikrosporidiów.

Podsumowując należy stwierdzić, iż wiedza o nowych pasożytach zagrażających chorym z upośledzeniem układu immunologicznego, w tym zakażonych HIV, stale rośnie. Ważne jest jednak, by pamiętać, iż zwłaszcza u zakażonych HIV częste są mnogie inwazje pasożytnicze, z których wiele poddaje się leczeniu. Stąd stwierdzenie u badanego pacjenta obecności któregoś z gatunków z typu *Microsporidium* nie powinno zwalniać od poszukiwania ewentualnych innych czynników chorobotwórczych.

D. Rogowska-Szadkowska, P. Kramarz

MICROSPORIDIOSIS – A NEW PROTOZOAL DISEASE IN PERSONS INFECTED WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS (HIV)

SUMMARY

The list of infections, threatening patients with impaired immunological system, especially infected with HIV, prolongs systematically. Since early eighties many authors pay attention to little known type of protozoan: Microspora. More and more often new microsporidia species are described as a cause of disease, especially in patients with AIDS. We present review of literature data concerning species known up to now as pathogenic for man: *Encephalitozoon cuniculi*, *Encephalitozoon hellem*, *Nosema connori* and *Nosema corneum*, *Pleistophora* sp., as well as enteropathogenic for AIDS-patients – *Enterocytozoon bieneusi* and *Septata intestinalis*.

PIŚMIENNICTWO

1. Beaugerie L., Teilhac M.F., Deluol A.M., Fritsch J., Girard P.M., Rozenbaum W.: Ann Intern. Med., 1992, 117, 5, 401. – 2. Beauvais B., Sarfati C., Lariviere M., Derouin F.: Presse Med., 1994, 23, 7, 332. – 3. Bergquist N.R., Stinzing G., Shedman L., Waller T., Anderson T.: Br. Med. J., 1984, 288, 2, 902. – 4. Bryan R.T., Schwartz D.A., Rinland D., Gorelnik L., Johnson A., Lyone J.M. et al. for the Enteric Opportunistic Infections Working Group: IX International Conference on AIDS, Berlin, 1993, PO-BO-1445. – 5. Canning E.U., Hollister W.S.: Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyd., 1990, 84, 2, 181. – 6. Chupp G.L., Alroy J., Adelman L.S., Breen J.C., Skolnik P.R.: Clin. Infect. Dis., 1993, 16, 1, 15. – 7. Didier E.S., Didier P.J., Friedberg D.N., Stenson S.M., Orenstein J.M. i wsp.: J. Infect. Dis., 1991, 163, 3, 617. – 8. Didier E.S., Shaddock J.A., Didier P.J., Millichamp N., Vossbrinck C.R.: J. Protozool., 1991, 38, 6, 635. – 9. Eeftinck Schattenkerk J.F.W., van Gool T., van Kettel R.J., Bartelsman J.F.W., Kuiken C.L., Terpstra W.J., Reiss P.: Lancet, 1991, 337, 895. – 10. Glaser C.A., Angulo F.J., Rooney J.A.: Clin. Infect. Dis., 1994, 1, 18, 14.
11. Metcalfe T.W., Doran R.M.L., Rowlands P.L., Curry A., Lacey C.J.N.: Br. J. Ophthal. 1992, 76, 3, 177. – 12. Molina J.M., Sarfati C., Beauvais B., Lemann M., Lesourd A., Ferchal F. i wsp.: J. Infect. Dis., 1993, 167, 1, 217. – 13. Orenstein J.M., Zierdt W., Zierdt T., Kotler D.P.: Lancet, 1990, 336, 1127. – 14. Orenstein J.M., Tenner M., Kotler D.P.: AIDS, 1992, 6, 1, 195. – 15. Pol S.,

Romana C.A., Richard S., Amouyal P., Desportes-Livage I., Carnot F. i wsp.: *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 2, 95. – 16. *Quinn T.J.*: Protozoan infections, pp 66-68. W: *Schmit P.D.* moderator, *Ann. Intern. Med.*, 1992, 116, 2, 63. – 17. *Rabeneck L., Gyorkey F., Genta R.M., Gyorkey P., Foote L.W., Risser J.M.H.*: *Ann. Intern. Med.*, 1993, 119, 9, 895. – 18. *Rijpstra A.C., Canning E.U., van Kettel R.J., Eeftinck Schattenkerk J.K.M., Laarman J.J.*: *J. Infect. Dis.*, 1988, 157, 4, 827. – 19. *Rich J.D., Sax P.E., Joste N.E., Pieciak W.S. Jr., Maki R.G., Schwartz D.A.*: IX International Conference on AIDS, Berlin, 1993, PO-B10-1497. – 20. *Schwartz D., Cali A., Visvesvara G., Rosenberger D., Hewan-Lowe K., Bryan R.*: IX International Conference on AIDS, Berlin, 1993, PO-B10-1495.

21. *Shaddock J.A.*: *Rev. Infect. Dis.*, 1988, 11, 2, 203. – 22. *Simon D., Weiss L.M., Tanowitz H.B., Cali A., Jones J., Wittner M.*: *Gastroenterology*, 1992, 100, 1, 271. – 23. *Terrada S., Reddy K., Jeffers L., Cali A., Schiff E.R.*: *Ann. Intern. Med.*, 1987, 107, 1, 61. – 24. *Van Gool T., Snijders F., Reiss P., Eeftinck Schattenkerk J.K.M., van den Bergh Weerman M.A., Bartelsman J.F.W.M.* i wsp.: *J. Clin. Pathol.*, 1993, 46, 5, 694. – 25. *Wanke C.A.*: *AIDS Clin. Care*, 1994, 6, 6, 45. – 26. *Weber R., Kuster H., Keller R., Bachi T., Spycher M.A., Briner J.* i wsp.: *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1992, 146, 3, 1603. – 27. *Weber R., Bryan R.T., Owen R.L., Wilcox C.M., Gorelkin L., Visvesvara G.S.* and the Enteric Opportunistic Infections Working Group: *N. Engl. J. Med.*, 1992, 326, 3, 161. – 28. *Weber R., Sauer B., Luthy R., Nadal D.*: *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 17, 9, 480. – 29. *Weber R., Kuster H., Visvesvara G., Bryan R.T., Schwartz D.A., Luthy R.*: *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 17, 9, 415.

Adres: Zakład Medycyny Rodzinnej Akademii Medycznej w Białymstoku,
15-270 Białystok, ul. Waszyngtona 17

Robert Flisiak, Danuta Prokopowicz, Ewa Tynecka

MAKROSKOPOWE ZMIANY ENDOSKOPOWE GÓRNEGO ODCINKA PRZEWODU POKARMOWEGO I ZAKAŻENIA *HELICOBACTER PYLORI* U CHORYCH Z MARSKOŚCIĄ WĄTROBY

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Akademii Medycznej w Białymstoku

Kierownik: prof. zw. dr hab. *D. Prokopowicz*

*Celem pracy jest ocena występowania zmian w obrazie endoskopowym górnego odcinka przewodu pokarmowego oraz zakażeń *Helicobacter pylori* u chorych z marskością wątroby. Występowanie drożdżycy i żyłaków przelyku, polipów żołądka, zapalenia błony śluzowej dwunastnicy, nadżerek i owrzodzeń żołądka i dwunastnicy oraz zniekształceń opuszki dwunastnicy wykazano częściej niż w grupie kontrolnej. Zakażenia *Helicobacter pylori* stwierdzano dwukrotnie częściej u chorych z marskością wątroby aniżeli w grupie kontrolnej.*

Zaburzenia odporności tak komórkowej jak i humoralnej stwierdza się w przebiegu marskości wątroby o różnej etiologii (8). Jednoczesne nadciśnienie wrotne, powodujące pogorszenie warunków hemodynamicznych w obrębie górnego odcinka przewodu pokarmowego, jest przyczyną powstawania zmian określanych jako gastropatia zastoinowa (10). Zaburzenia immunologiczne, hemodynamiczne wraz z upośledzeniem cytoprotekcji (3) mogą sprzyjać powstawaniu zmian zapalnych (2, 6, 12), owrzodzeń (2, 16), nowotworów (7, 15), a także zakażeniom *Helicobacter pylori* (H.p.) (13). Celem prezentowanej pracy jest ocena występowania zmian w obrazie endoskopowym górnego odcinka przewodu pokarmowego u chorych z marskością wątroby w porównaniu z grupą kontrolną. Szczególną uwagę zwrócono na występowanie zakażenia *Helicobacter pylori* (H.p.) w tej grupie chorych.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 82 chorych z marskością wątroby (52 mężczyzn i 30 kobiet; w wieku od 23 do 77 lat; średnio 53 lata). Rozpoznanie marskości wątroby ustalono w oparciu o obraz kliniczny i badanie histopatologiczne wątroby, stosując biopsję ślepą lub celowaną w trakcie laparoskopii. Stopień wydolności wątroby (A, B, C) określono według klasyfikacji *Child-Pugh'a* (5). U 24 chorych z marskością wątroby (17 mężczyzn i 7 kobiet) przeprowadzono badanie występowania zakażenia H.p. W grupie tej badania endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego wykonywano jako rutynowe postępowanie po ustaleniu rozpoznania marskości wątroby.

Grupę kontrolną stanowiły 82 osoby (44 mężczyzn i 38 kobiet; w wieku od 20 do 75 lat; średnio 52 lata), bez klinicznych i biochemicznych (prawidłowe wartości aminotransferaz, bilirubiny, fosfatazy alkalicznej) objawów uszkodzenia wątroby, u których wykonywano badanie endoskopowe górnego odcinka przewodu pokarmowego ze wskazań nie obejmujących choroby wątroby. W grupie tej u 14 osób (8 mężczyzn i 6 kobiet) z makroskopowymi cechami zapalenia błony śluzowej żołądka, badano występowanie zakażenia H.p.

Badania endoskopowe były wykonywane za pomocą panendoskopu GIF-Q10, firmy Olympus (Japonia), przez jednego endoskopistę. Ocenę żylaków przełyku przeprowadzono w oparciu o klasyfikację czterostopniową według *Paquet'a* (11). Pojedynczy wycinek błony śluzowej żołądka z okolicy przedodźwiernikowej pobierano za pomocą wysterylizowanych (w aldehydzie glutarowym) szczypczyków biopsyjnych podczas rutynowej endoskopii. Otrzymany w ten sposób materiał biologiczny był wykorzystywany do diagnostyki zakażenia H.p. Ponadto w przypadku stwierdzenia w badaniu endoskopowym makroskopowych zmian odpowiadających drożdżycy przełyku, etiologię *Candida albicans* potwierdzono mykologicznie po pobraniu wymazu szczoteczkiowego.

Zakażenie H.p. rozpoznawano w oparciu o wynik badania metodą ureazową z wykorzystaniem testu Jatrox H.p., firmy Röhm Pharma GmbH (Niemcy). Wystąpienie reakcji barwnej w ciągu 30 minut uznawano za wynik dodatni.

Analizę statystyczną wyników przeprowadzono z wykorzystaniem testu χ^2 niezależności.

WYNIKI

Występowanie poszczególnych zmian makroskopowych w obrazie endoskopowym górnego odcinka przewodu pokarmowego, zestawiono w tabeli I. Wśród chorych z marskością wątroby, nie stwierdzenie odchyień od normy było znamienne rzadsze, aniżeli w grupie kontrolnej.

Występowanie zapalenia błony śluzowej dwunastnicy, nadżerek lub owrzodzeń żołądka i dwunastnicy, polipów żołądka oraz drożdżycy przełyku obserwowano częściej u chorych z marskością wątroby, aniżeli w grupie kontrolnej. Jednakże różnicę istotną statystycznie stwierdzono jedynie w odniesieniu do żylaków przełyku i zniekształcenia opuszki dwunastnicy.

Częstość występowania owrzodzeń żołądka i dwunastnicy narastała wraz z pogłębianiem się niewydolności wątroby, osiągając 14% u chorych zaliczonych do klasy C, nie wykazując jednak różnic istotnych statystycznie w stosunku do chorych zaliczonych do klasy A i B. Nadżerkowe zapalenie błony śluzowej i polipy w obrębie żołądka występowały znamienne częściej w grupie chorych z najbardziej zaawansowaną niewydolnością wątroby, gdzie wykazywano je u 24% pacjentów. Częstość występowania żylaków przełyku, których wielkość przekraczała I° narastała wraz ze stopniem niewydolności wątroby, osiągając blisko 50% u chorych zaliczonych do klasy C.

Zakażenie *Helicobacter pylori* było obserwowane u 83% badanych chorych z marskością wątroby (tab. II) i było znamienne częstsze aniżeli w grupie kontrolnej, gdzie zmiany te dotyczyły 43% badanych ($p < 0,01$; wartość $\chi^2 = 8,6$). U chorych

Tabela I. Ocena endoskopowa zmian górnego odcinka przewodu pokarmowego u chorych z marskością wątroby i w grupie kontrolnej. Przedstawiono występowanie tych zmian w zależności od stopnia wydolności wątroby A, B, C (klasyfikacja *Child-Pugh'a*)

Rozpoznanie		Grupa kontrolna N=82		Chorzy z marskością wątroby w zależności od stopnia wydolności wątroby					
				razem N=82		A i B N=61		C N=21	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Zapalenia błony śluzowej	przełyku	11	13	6	7,3	5	8,2	1	4,8
	żołądka	34	41	36	44	27	44	9	43
	dwunastnicy	7	8,5	12	15	9	15	3	14
Nadżerkowe zapalenie błony śluzowej	żołądka	5	6,1	9	11	4	6,6	5**	24
	dwunastnicy	2	2,4	7	8,5	5	8,2	2	9,5
Owrzodzenia	żołądka	4	4,9	10	12	7	11	3	14
	opuszki dwunastnicy	2	2,4	7	8,5	4	6,6	3	14
Polipy	przełyku	0	0	1	1,2	1	1,6	0	0
	żołądka	1	1,2	6	7,3	1	1,6	5**	24
Rak	przełyku	1	1,2	2	2,4	2	3,2	0	0
	żołądka	1	1,2	0	0	0	0	0	0
Drożdżycza przełyku (<i>Candida albicans</i>)		0	0	5	6,1	3	4,9	2	9,5
Żyłaki przełyku (powyżej 1°)		0	0	24*	29	14	23	10**	48
Zniekształcenie opuszki dwunastnicy		4	4,9	25*	30	18	30	7	33
Brak zmian		29	35	11*	13	10	16	1	4,8

* różnica istotna statystycznie względem grupy kontrolnej

** różnica istotna statystycznie względem chorych ze stopniem wydolności wątroby A i B

Tabela II. Występowanie zakażeń *Helicobacter pylori* w przebiegu marskości wątroby i w grupie kontrolnej (poszczególne liczby oznaczają liczbę chorych).

Charakterystyka badanych	<i>Helicobacter pylori</i> (wynik testu ureazowego)		Razem
	+	-	
Chorzy z marskością wątroby	20	4	24
Chorzy bez marskości wątroby	6	8	14
Razem	26	12	38

z marskością wątroby poniżej 50 roku życia odsetek ten był niższy (67%) od stwierdzonego u osób starszych (powyżej 61 lat – 90%). Tylko u jednego pacjenta z marskością wątroby i dodatnim wynikiem testu ureazowego nie obserwowano makroskopowych zmian zapalnych błony śluzowej żołądka i dwunastnicy. U jednego pac-

jenta zakażeniu H.p. towarzyszyła drożdżycza przelyku. Nie wykazano związku zakażeń H.p. z występowaniem owrzodzeń, nadżerek czy też stopniem wydolności wątroby lub zaawansowaniem nadciśnienia wrotnego.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Uzyskane wyniki badań wskazują na zwiększone ryzyko występowania owrzodzeń i nadżerkowego zapalenia błony śluzowej w obrębie żołądka i dwunastnicy u chorych z marskością wątroby. Jest to zgodne z piśmiennictwem, w którym podkreślano znaczenie zakażenia H.p. w powstawaniu zmian zapalnych (2, 12).

W ostatnich latach szczególną uwagę zwraca się na występowanie zmian określanych jako gastropatia zastoinowa (*congestive gastropathy*) będących konsekwencją nadciśnienia wrotnego. W badaniu endoskopowym zmiany te uwarunkowane poszerzeniem naczyń śluzówkowych i podśluzówkowych, dają obraz „mozaikowości”, a także wybroczyn, plam i nadżerek (1, 9, 14). Próba wytłumaczenia patogenezy powstawania tych zmian uwzględnia pogorszenie warunków miejscowej cytoprotekcji związane z obniżeniem miejscowej produkcji prostaglandyn (zwłaszcza z grupy E) i zależnych od tego lokalnych zaburzeń hemodynamicznych zwiększających ryzyko krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego (1, 3, 10).

W prezentowanej pracy nie stwierdzono nasilenia częstości występowania raka żołądka u badanych chorych z marskością wątroby. Jednak znamienne częściej (zwłaszcza przy nasilonej niewydolności wątroby) obserwowano polipy żołądka. Istnieją sugestie międzynarodowej grupy badawczej EUROGAST, że zmiana ich charakteru na złośliwy może zostać znacząco przyspieszona przez współistnienie zakażeń *Helicobacter pylori* (7).

W przedstawionej pracy wykazano częstsze, wynoszące 83% występowanie zakażeń *Helicobacter pylori* w grupie chorych z marskością wątroby. W badaniach innych autorów, prezentujących sprzeczne opinie na temat zwiększonego ryzyka zakażeniami H.p., u chorych z marskością wątroby odsetek ten wahał się od 50% do 70% (2, 4, 6, 12). Niezależnie od być może niedokładnego poznania tych zjawisk i ich wzajemnych powiązań patogenetycznych, w trudnej sytuacji zdrowotnej przewlekle chorych z marskością wątroby są to istotne motywy do wykorzystania w planowaniu ich leczenia.

WNIOSKI

1. Marskość wątroby sprzyja powstawaniu nadżerkowego zapalenia błony śluzowej żołądka i polipów żołądka, których częstość wzrasta wraz z pogarszaniem się stopnia wydolności wątroby. U tych chorych istnieje również zwiększone zagrożenie chorobą wrzodową, zwłaszcza dwunastnicy.

2. Zakażenia *Helicobacter pylori* występują częściej u chorych z marskością wątroby, mogąc inicjować powstawanie zmian zapalnych, nadżerkowych i owrzodzeń górnego odcinka przewodu pokarmowego, będących potencjalnymi źródłami krwawień z górnego odcinka przewodu pokarmowego.

R. Flisiak, D. Prokopowicz, E. Tynecka

MACROSCOPIC CHANGES IN ENDOSCOPY OF UPPER DIGESTIVE TRACT
AND *HELICOBACTER PYLORI* INFECTIONS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

SUMMARY

Endoscopic evaluation of upper gastrointestinal tract in 82 patients with liver cirrhosis, versus 82 controls was performed. In part of them presence of *Helicobacter pylori* infection was also analyzed. We found significantly higher prevalence of endoscopic changes in cirrhotic patients (87%). Diagnoses of oesophageal candidiasis and varices, gastritis, ventricular or duodenal erosions and ulcers, duodenal deformations were more frequent in this group of patients in comparison to group of non-cirrhotic patients. *Helicobacter pylori* infection was found in 83% of cirrhotic patients, that was significantly higher than in non-cirrhotic control group (43%).

PIŚMIENICTWO

1. Balazs M.: Zbl. Pathol., 1993, 139, 11. – 2. Balzano A. i wsp.: Ital. J. Gastroenterol., 1991, 23, 132. – 3. Beck P.L. i wsp.: Am. J. Physiol., 1993, 265, 453. – 4. Bierti L., Bolis E.G., Ronchi G.: J. Hepatol., 1990, 11, suppl. 2, 75. – 5. Bongiovanni G.L.: Kompendium gastroenterologii klinicznej, PZWL, Warszawa, 1988, 57. – 6. D'Amico G. i wsp.: Gastroenterology, 1990, 99, 1558. – 7. EUROGAST Study Group: Lancet, 1993, 341, 1359. – 8. Flisiak R., Boroń-Kaczmarek A., Boroń P.: Pol. Tyg. Lek., 1991, 46, 251. – 9. Lingenfelter T., Krige J.E.: J. Clin. Gastroenterol., 1993, 17, 92. – 10. Panes J. i wsp.: Hepatology, 1993, 17, 213.
11. Paquet K.J.: Endoscopy, 1982, 14, 4. – 12. Pateron D., Fabre M., Ink O.: Gastroenterol. Clin. Biol., 1990, 14, 555. – 13. Peterson W.L.: N. Engl. J. Med., 1991, 324, 1043. – 14. Siciliano M., Rossi L.: Minerva Med., 1993, 84, 403. – 15. Talley N.J. i wsp.: J. Natl. Cancer Inst., 1991, 83, 1734. – 16. Wagner S., Meran J.G., Manns M.: Wien. Med. Wochenschr., 1992, 142, 162.

Adres: Klinika Obserwacyjno-Zakaźna AM
15-540 Białystok, ul. Żurawia 14

Edward Siński¹, Grzegorz Karbowski¹, Krzysztof Siuda²,
Alicja Buczek², Frans Jongejan³

ZAKAŻENIE KLESZCZY *BORRELIA BURGENDORFERI* W WYBRANYCH REJONACH POLSKI*

¹ Zakład Parazytologii Instytutu Zoologii, Uniwersytet Warszawski
Kierownik: prof. dr hab. E. Siński

² Katedra i Zakład Biologii i Parazytologii Śląskiej AM, Katowice
Kierownik: prof. dr hab. A. Deryło

³ Tick Research Unit, Department of Parasitology and Tropical Veterinary Medicine,
Faculty of Veterinary Medicine, University of Utrecht
Kierownik: prof. dr Albert W.C.A. Cornelissen

Badane kleszcze, z wyjątkiem Argas reflexus i larw Ixodes ricinus, zbierano metodą flagowania z roślinności w różnych rejonach Polski, w maju 1994 roku. Ekstensywność zakażenia badano u 191 osobników I. ricinus, 24 A. reflexus i 48 Dermacentor reticulatus. Każdego osobnika badano oddzielnie na obecność krętków, przy użyciu testu pośredniej immunofluorescencji (IFA). Ogółem stwierdzono 15,1% I. ricinus zakażonych B. burgdorferi. Nie stwierdzono natomiast zakażenia u osobników D. reticulatus i A. reflexus. Prezentowane wyniki wskazują na istotną rolę I. ricinus w ekologii B. burgdorferi w Polsce.

Kleszcze z rodzaju *Ixodes* są przenosicielami *Borrelia burgdorferi*, krętka z grupy *Spirochetæ*, który jest etiologicznym czynnikiem boreliozy (choroby z Lyme) u ludzi. W Europie głównym wektorem dla *B. burgdorferi* jest *Ixodes ricinus* (1, 3, 5, 8, 9, 13). W transmisji *Borrelia* biorą udział również inne gatunki z rodziny *Ixodes* m.in. *I. persulcatus* i *I. hexagonus* (2, 3, 4). Stanek i Simeoni w 1989 roku donoszą o zakażeniu *Argas reflexus* przez *B. burgdorferi*. Nieznane są w Europie przypadki transmisji *B. burgdorferi* przez kleszcze *Dermacentor reticulatus*.

W Polsce, mimo ciągłego wzrostu zachorowań ludzi na boreliozę, nie dokonano jeszcze dostatecznej oceny rezerwuaru oraz nieznanym jest stopień zakażenia kleszczy i ich udziału w transmisji tego patogenu w środowisku zoonotycznym. Celem prezentowanej pracy było zbadanie ekstensywności zakażenia *B. burgdorferi* w wybranych populacjach kleszczy.

* Praca była częściowo finansowana przez Grant BW-1203/30.

Mgr. Grzegorz Karbowski był stypendystą programu Tempus JEP No 1950 w Uniwersytecie w Utrechcie, Holandia.

MATERIAŁ I METODY

Kleszcze trzech gatunków: *I. ricinus* (Linnaeus, 1758), *D. reticulatus* (Fabricius, 1794) i *A. reflexus* (Fabricius, 1794) zbierano w pierwszej połowie maja 1994 r. Dorosłe *I. ricinus* oraz *D. reticulatus* zbierane były z roślin metodą flagowania, natomiast larwy *I. ricinus* zbierano z *Apodemus flavicollis* i *Clethrionomys glareolus*. *A. reflexus* zbierano na strychu starego budynku. Do czasu badań kleszcze przetrzymywano w stanie żywym w wilgotnych komorach. Badane kleszcze pochodziły ze znanych stanowisk w miejscowościach Kornie i Zwierzyniec-Rudki (woj. zamojskie), Szczyglice – Skala Kmity (woj. krakowskie), Urwitół (woj. suwalskie) oraz z Katowic i okolic. Szczegółowy wykaz użytych do badań kleszczy przedstawia tabela I.

Tabela I. Wykaz gatunków badanych kleszczy z uwzględnieniem rejonu zbioru.

	<i>I. ricinus</i>				<i>D. reticulatus</i>	<i>A. reflexus</i>
	larwy	nimfy	samice	samce		
Katowice			3			24
Kornie			6	6	36	
Szczyglice			36	21		
Urwitół	72	8	3		12	
Zwierzyniec			24	12		

W celu wykrycia *B. burgdorferi* posłużono się testem immunofluorescencji pośredniej (IFA) analogicznie do metody opisanej dla *Cowdria ruminantium* (21). Test IFA wykonywano na próbach ze wszystkich żywych okazów. Antygen stanowiły kleszcze rozgniecione na szkiełku podstawowym. Po wysuszeniu preparaty utrwalano w acetonie. U *A. reflexus* badano treść jelita. Utrwalony roznaz inkubowano 30' z wzorcową, dodatnią, ludzką surowicą o znanym mianie przeciwciał anti-*Borrelia*, którą rozcieńczono w PBS 1:80. Po 3-krotnym oplukaniu w PBS inkubowano 30' z surowicą króliczą antyludzką (RaHu) znakowaną FITC w rozcieńczeniu 1:150. Jako kontroli dodatniej użyto rozmazów z hodowli *B. burgdorferi in vitro* (hodowla prowadzona przez dr *Jongejana* w Uniwersytecie w Utrechcie). Wybarwiony materiał badano w mikroskopie fluorescencyjnym przy powiększeniu obiektywu 40x, przy długości fali 460 nm.

WYNIKI

Badane kleszcze pochodziły z różnych rejonów Polski (tab. I). Wyraźne różnice w liczbie badanych kleszczy w poszczególnych rejonach wynikają z faktu, że nie wszystkie zebrane kleszcze przeżyły *in vitro* do czasu badania, natomiast test IFA można było wykonywać tylko na okazach żywych. Ogółem zbadano 191 okazów *I. ricinus*, w tym 72 samice, 39 samców, 8 nimf i 72 larwy.

Larwy częściowo napite były zebrane z dwóch gatunków gryzoni: *C. glareolus* i *A. flavicollis*. Ekstensywność zakażenia *B. burgdorferi* badanych kleszczy z uwzględ-

Tabela II. Ekstensywność (%) zarażenia *I. ricinus* przez *B. burgdorferi* w różnych rejonach Polski.

	larwy		nimfy		samice		samce		razem		%
	ogółem	+	ogółem	+	ogółem	+	ogółem	+	ogółem	+	
Katowice					3	1			3	1	33.3
Kornie					6	3	6	4	12	7	58.3
Szczyglice					36	8*	21	3	57	11	19.2
Urwitałt	72	2**	8	0	3	1*			83	3	3.5
Zwierzyniec					24	3*	12	2	36	5	13.8
Razem	72	2	8	0	72	16	39	9	191	27	15.1

* - Średnia intensywność powyżej 50 krętków na rozmazie

** - Średnia intensywność poniżej 5 krętków na rozmazie

nieniem stadium rozwojowego i płci przedstawia tabela II. W badaniach IFA stwierdzono 15,1% *I. ricinus* zakażonych *B. burgdorferi*. Ekstensywność zakażenia poszczególnych populacji była różna i wahała się od 3,5% (larwy z okolic Urwitałtu) do 58,3% (samice z okolic Kornie). Również intensywność zakażenia poszczególnych kleszczy była zróżnicowana. Bardzo intensywne zakażenia, średnio powyżej 50 krętków na rozmaz, wykazano u samic zebranych w okolicach Kornie. Nie stwierdzono natomiast zakażenia *B. burgdorferi* u 36 badanych kleszczy *D. reticulatus* i 24 *A. reflexus*.

DYSKUSJA

Rozprzestrzenianie się oraz ekologia badanych przez nas trzech gatunków kleszczy jest w Polsce dobrze znana od szeregu lat (17, 18, 20). W związku z narastającym problemem zakażeń u ludzi krętkami *B. burgdorferi* przy współpracy z Katedrą i Zakładem Biologii i Parazytologii Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach, podjęto próbę wstępnej oceny zakażenia *B. burgdorferi* wybranych populacji kleszczy; *I. ricinus*, *D. reticulatus* i *A. reflexus*. Z uwagi na różną liczebność badanych kleszczy z poszczególnych rejonów Polski trudno jest wyciągnąć definitywne wnioski dotyczące ekstensywności zakażenia tych kleszczy przez krętki *Borrelia*. Niemniej jednak, wykazano dość zasadnie, że ogółem 15,1% badanych *I. ricinus* było zakażonych *B. burgdorferi*. Badanie stosunkowo licznych prób form dorosłych *I. ricinus* zebranych z okolic Szczyglic i Zwierzynca wykazało, że kolejno 19,2% i 13,8% kleszczy było zakażonych *B. burgdorferi*. Podobnie Wegner i wsp. prowadząc badania na terenie woj. olsztyńskiego donoszą o zakażeniu krętkami *Borrelia* 11,5% kleszczy *I. ricinus* zebranych z roślinności i ze zwierzyny płowej. Zestawiając te wyniki z innymi badaniami prowadzonymi w Europie (6, 7, 8, 10, 14, 15) odnotować można porównywalne wartości ekstensywności zakażenia *I. ricinus* przez *B. burgdorferi* w Polsce. Dla przykładu, w Południowych Czechach (Morawy) Hubalek i wsp. 1994 stwierdzali, w zależności od lokalizacji, zakażenie form dorosłych *I. ricinus* wahające się od 9% do 50%. Warto zwrócić również uwagę na znacznie częstsze zakażenia postaci dorosłych niż nimf i larw, co wskazywano m.in. na materiale z Urwitałtu. Jest

to także zgodne z doniesieniami innych autorów (6, 9, 16). Dla przykładu, średnia ekstensywności zakażenia *I. ricinus* w Słowenii wynosi: dla form dorosłych 23,5%, dla nimf 4,4% (16).

Testem IFA nie wykazano w naszych badaniach zakażenia *B. burgdorferi* u *A. reflexus*. Wyniki te są więc zgodne z obserwacjami *Dautela*, *Kohla* i *Knulle* z Berlina i Lipska (informacja ustna). Niemniej jednak, jak to wykazały badania *Stanka* i *Simeoni* w 1989 r. w Południowym Tyrolu, ten gatunek kleszcza może być wliczony do listy wektorów *B. burgdorferi*. Autorzy ci na 25 badanych kleszczy tego gatunku odnotowali dwie nimfy i jednego osobnika dorosłego zakażonych tymi krętkami. Podobnie w naszych badaniach nie stwierdzono zakażenia *B. burgdorferi* u gatunku *D. reticulatus*, co byłoby zgodne z wcześniejszymi doniesieniami (12, 13).

Na podstawie prezentowanych wyników i innych danych z literatury należałoby wnioskować, że *I. ricinus*, najczęściej występujący gatunek kleszczy z rodzaju *Ixodes*, jest rozpoznany w Polsce jako istotny wektor dla *B. burgdorferi*. W najbliższej przyszłości, wyniki tych badań zostaną uzupełnione o dodatkowy materiał uzyskany z analizy pozostałych kleszczy metodą PCR (reakcja łańcuchowa polimerazy), którą zamierzamy przeprowadzić przy współpracy z dr *Jongejanem* z Uniwersytetu w Utrechcie. Jednakże w celu właściwej oceny epidemiologii boreliozy w Polsce należy prowadzić dalsze badania, uwzględniając medyczny, weterynaryjny i zoonotyczny aspekt tej choroby, która coraz częściej dotyka ludzi.

E. Siński, G. Karbowskiak, K. Siuda, A. Buczek, F. Jongejan

BORRELIA BURGDORFERI INFECTION OF TICKS IN SOME REGIONS OF POLAND

SUMMARY

Ixodes ricinus and *Dermacentor reticulatus* ticks were collected by flagging from the vegetation at five different locations in Poland in May 1994. *I. ricinus* (\bar{n} 191) and *D. reticulatus* (\bar{n} 48), as well as 24 *Argas reflexus* collected from Katowice, Kornie, Szczyglice, Urwitał and Zwierzyniec, were examined for the presence of *Borrelia* spirochetes by the indirect immunofluorescent antibody test (IFA).

Borrelia were found in adult *I. ricinus* ticks at all 5 collection sites. Nine out of 39 *I. ricinus* males (23%) and 16 out of 72 *I. ricinus* females (22,2%) were infected. In addition, 2 out of 72 *I. ricinus* larvae (2,7%) were heavily infected, whereas none of the *D. reticulatus* and *A. reflexus* contained *Borrelia*.

These results show that *I. ricinus* is also in Poland the main vector of Lyme disease-causing spirochetes. The finding that some larvae are also infected merits further investigations into the relative role of transovarial transmission of *Borrelia* in field populations of *I. ricinus* ticks.

PIŚMIENNICTWO

1. *Aeschlimann A., Chamote E., Gigon F., Jeanneret J.P., Kessler D., Waither C.*: Zbl. Bakt. Hyg., 1988, A263, 450. –2. *Anderson J.F.*: Rev. Infect. Dis., 1989, 6, 1451. –3. *Filippowa N.A.*: Parazitologiya, 1990, 24, 257. –4. *Gern L., Toutoungi L.N., Chang Min Hu, Aeschlimann A.*: Med. Vet. Entomol., 1991, 5, 431. –5. *Gray J.S.*: Rev. Med. Vet. Entomol., 1991, 79, 323. –6. *Hubalek Z.,*

Halouzka J., Juricova Z.: Zbl. Bakt., 1991, 275, 133. –7. Hubalek Z., Halouzka J., Juricova Z.: Folia Parasitol., 1993, 40, 236. –8. Hubalek Z., Halouzka J., Juricova Z., Svobodova S.: Zbl. Bakt., 1994, 280, 423. –9. Jongejan F., Rijpkema S.: Tijdschr. Diergeneesk., 1989, 114, 1195. –10. Kahl O., Schmidt K., Schonberg A., Laukammjosten U., Knülle W., Bienzle U.: Zbl. Bakt., 1989, A270, 434.

11. Krampitz H.E., Bark S.: Bakteriolog. Med. Microbiol. Hyg., 1989, Suppl. 18, 21. –12. Lindsay L.R., Barker I.K., Surgeoner C.A., McEwen A., Elliott L.A., Kolar J.: Entomol. Soc. Am., 1991, 28, 750. –13. Mukolwe S.W., Kocan A.A., Barker R.W., Kocan K.M., Murphy G.L.: J. Med. Entomol., 1992, 29, 673. –14. Pokorný P.: Cs. Epidem., 1990, 39, 32. –15. Pokorný P., Zahradkova S.: Cs. Epidem., 1990, 39, 166. –16. Ruzic-Sabljic E., Strle F., Cimperman J.: Eur. J. Epidemiol., 1993, 9, 369. –17. Siuda K.: Kleszcze (Acari: Ixodida) Polski. PWN, 1991, Warszawa–Wrocław. –18. Siuda K.: Kleszcze Polski (Acari: Ixodida). PTP, 1993, Warszawa. –19. Stanek G., Simeoni J.: Zbl. Bakt. Suppl., 1989, 18, 42. –20. Szymański S.: Acta Parasitol. Pol., 31, 143.

21. de Vries N., Mahan S.M., Ushwokuze-Obatolu U., Narval R.A.I., Jongejan F.: Exp. Appl. Acarol., 1993, 17, 799. –22. Wegner Z., Stańczak J., Racewicz M., Kruminis-Łozowska W., Kubica-Biernat B. 1994. Biuletyn Instytutu Medycyny Morskiej i Tropikalnej, (Streszczenia Materiałów Zjazdowych 17 Zjazdu PTP), Gdynia, 1994, 27, 68.

Adres: Zakład Parazytologii Instytutu Zoologii, Uniwersytet Warszawski,
00-927 Warszawa, ul. Krakowskie Przedmieście 26/28,

Sławomir A. Pancewicz, Teresa Hermanowska-Szpakowicz, Teresa Biedzińska

ANALIZA EPIDEMIOLOGICZNA KLESZCZOWEGO ZAPALENIA OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH I MÓZGU (KZM) W 1993 ROKU NA TERENIE WOJEWÓDZTWA BIAŁOSTOCKIEGO

Klinika Chorób Pasożytniczych i Neuroinfekcji AM w Białymstoku
Kierownik: prof. dr hab. *T. Hermanowska-Szpakowicz*
Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Białymstoku
Dyrektor: dr *Z. Bujnowski*

W pracy przedstawiono analizę epidemiologiczną KZM na terenie województwa białostockiego w 1993 roku. Stwierdzono 111 przypadków KZM, co było ponad 20-krotnym wzrostem zachorowań w porównaniu do 1992 r. Wiek chorych wahał się od 6 do 78 lat, 63% stanowili chorzy w grupie wieku od 31 do 59 lat. Pierwsze zachorowania wystąpiły w maju a ostatnie w listopadzie, ze szczytem zachorowań w lipcu. Stwierdzono, iż 78,9% chorych stanowili mieszkańcy Białegostoku wyjeżdżający do lasu w celach rekreacyjnych.

Kleszczowe zapalenie mózgu (KZM) wywoływane jest przez należący do rodziny *Toga* wirus *Flavi*.

Rezerwuarem wirusa są zwierzęta, przeważnie drobne gryzonie żyjące w lasach i na polach, a wektorem kleszcze z gatunku *Ixodes* i *Dermacentor* oraz komary z gatunku *Culex*.

W Polsce główne ogniska endemiczne związane są z obszarami leśnymi na terenie województw północno-wschodnich: białostockiego, suwalskiego, olsztyńskiego. Do zakażenia najczęściej dochodzi w wyniku ukłucia przez zakażonego kleszcza lub na drodze pokarmowej poprzez picie surowego mleka od zakażonych zwierząt (krów, kóz) (2, 8, 10, 11, 13, 14).

Wrażliwość na zakażenie jest powszechna. Choroba nie przenosi się z człowieka na człowieka. Badania wykazały, że większość ludzi przechodzi zakażenie bezobjawowe lub poronne, po którym wytwarzają się swoiste przeciwciała. Najbardziej narażone na zakażenie są osoby seronegatywne pojawiające się po raz pierwszy na terenach endemicznych, a więc zbieracze runa leśnego, myśliwi itp. (3, 8, 10, 13).

Choroba cechuje się występowaniem sezonowym, od kwietnia do października, ze szczytem zachorowań w lipcu i wrześniu, co jest związane z cyklem biologicznym kleszczy (1, 9, 10, 13, 14).

MATERIAŁ I METODY

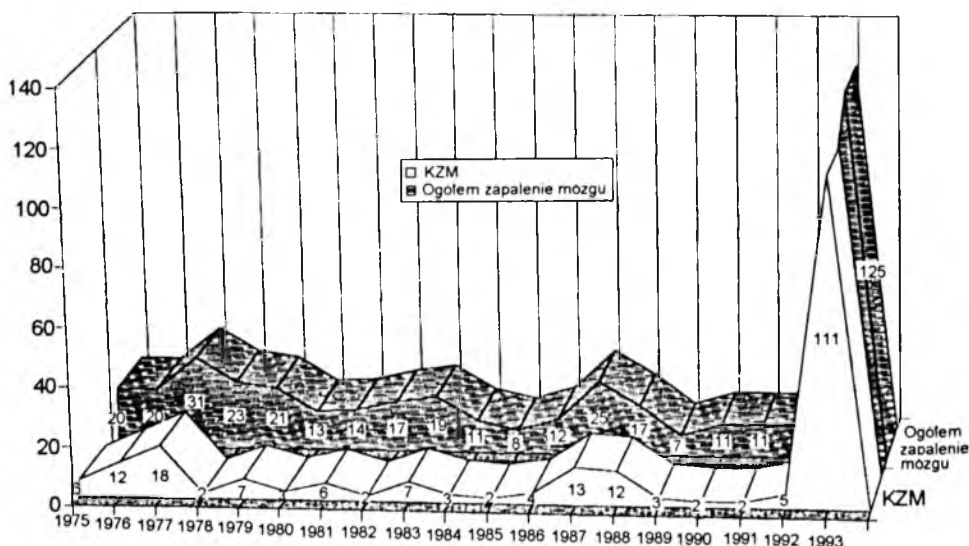
Badaniami objęto 111 chorych, w tym 57 (52,4%) mężczyzn i 54 kobiety (48,6%), leczonych w oddziałach obserwacyjno-zakaźnych województwa białostockiego, od maja do listopada 1993 roku, z rozpoznaniem kleszczowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (KZM). W analizie uwzględniono: czas kalendarzowy zachorowania, wiek, płeć, zawód, miejsce zamieszkania.

Rozpoznanie KZM ustalono na podstawie wywiadu epidemiologicznego, obrazu klinicznego i wyników badań laboratoryjnych, zwłaszcza płynu mózgowo-rdzeniowego oraz wyników badań serologicznych: stwierdzenia obecności przeciwciał przeciw wirusowi KZM w klasie IgM i ilościowej analizie przeciwciał IgG testem immunoenzymatycznym ELISA przy użyciu zestawu Immunoenzym FSME IgM i IgG firmy Immuno (Austria). Badania wykonywano przed i po zakończeniu leczenia (7).

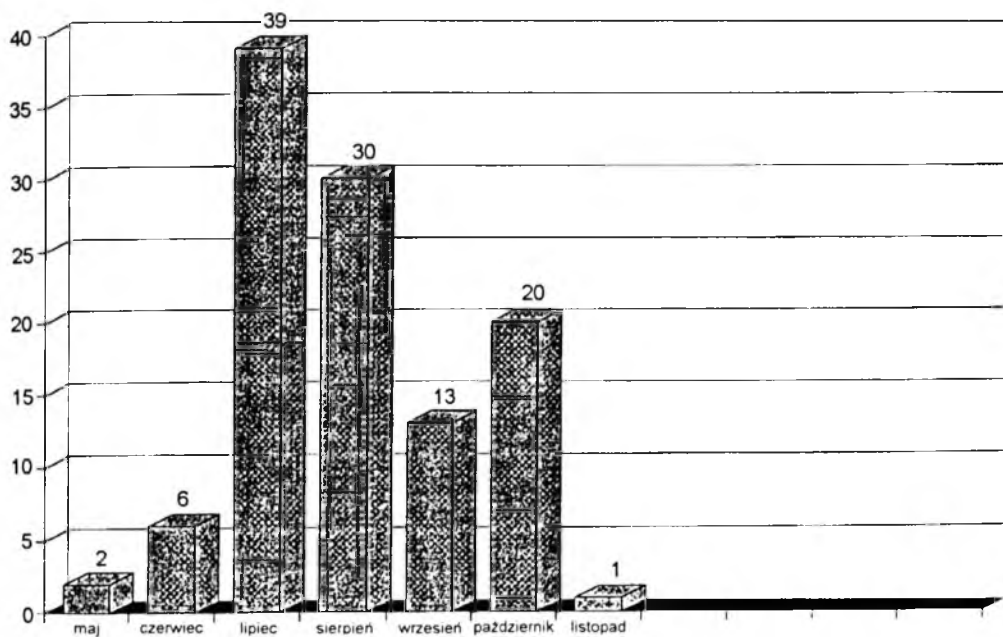
WYNIKI

Jak wynika z ryc. 1. w 1993 r. w województwie białostockim zarejestrowano 125 przypadków zapaleń mózgu, w tym 111 (88,8%) KZM. W porównaniu z 1992 r. był to ponad 20-krotny wzrost zachorowań na KZM na tym obszarze.

Pierwsze zachorowania wystąpiły w maju, a ostatnie w listopadzie. Największą liczbę zachorowań tj. 69 chorych (62,2%) zarejestrowano w miesiącach letnich: w lipcu 39 chorych (35,1%) i w sierpniu 30 chorych (27%). W okresie wiosennym (maj i czerwiec) hospitalizowano 8 chorych (7,3%), a w jesiennym 34 chorych (30,6%) tj. we wrześniu 13 chorych (11,7%), październiku 20 chorych (18%) i listopadzie 1 chorego (0,9%) (ryc. 2).



Ryc. 1. Zachorowania na KZM w woj. białostockim w latach 1975-1993



Ryc. 2. Sezonowość zachorowań na KZM w woj. białostockim w 1993 r.

Wiek chorych wahał się od 6 do 78 lat. W wieku od 10 do 19 lat hospitalizowano 15 chorych (14,5%); 1 chory był w wieku 6 lat. Największą liczbę chorych – 70 osób (63,1%) stanowili pacjenci w wieku od 31 do 60 lat. W grupie tej przeważali chorzy w wieku od 31 do 40 lat stanowiący 26,1% i w grupie 51–60 lat 19,8% ogółu hospitalizowanych (tab. I).

Jak przedstawiono w tabeli I największą grupę hospitalizowanych stanowili chorzy niepracujący zawodowo (58 chorych – 52,3%), w tym uczniowie – 16 chorych (14,4%), emeryci i gospodynie domowe – 42 chorych (37,8%). Pacjenci czynni zawodowo to przede wszystkim rolnicy, pracownicy fizyczni, nauczyciele i sprzedawcy. Tylko 9 chorych (8,1%) było zawodowo związanych z lasem; byli to drwale i inni pracownicy leśni (tab. I).

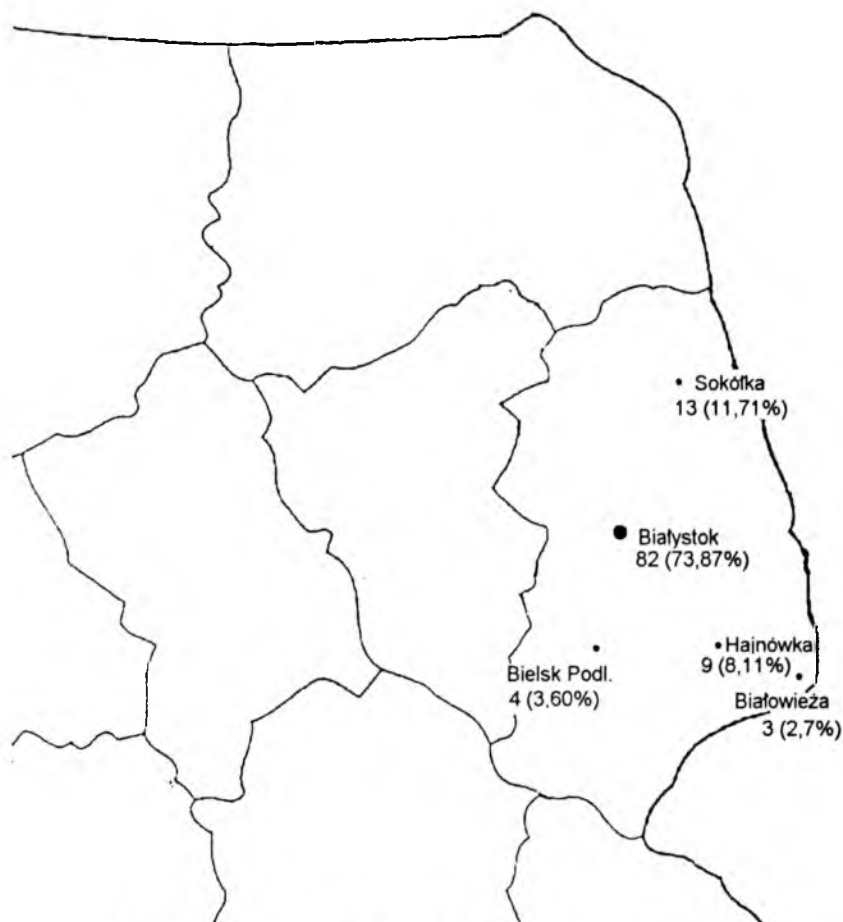
Analizując miejsce zamieszkania leczonych stwierdzono, iż największą grupę stanowili mieszkańcy Białegostoku – 82 chorych (73,9%), wyjeżdżający okresowo do lasu na sobotnio-niedzielny wypoczynek, zbieracze jagód i grzybów. Z Bielska Podlaskiego pochodziło 4 chorych (3,6%), z Hajnówki 9 chorych (8,1%) i z Sokółki 13 chorych (11,7%). Mieszkańcy innych rejonów, w tym i z Białowieży stanowili 2,7% tj. 3 chorych (ryc. 3).

U 106 chorych (95,5%) metodą ELISA wykryto w surowicy obecność przeciwciał przeciw KZM w klasie IgM. U 5 (4,5%) chorych rozpoznanie ustalono w oparciu o dane epidemiologiczne i kliniczne.

Analizując zachowanie się miana przeciwciał przeciw wirusowi KZM w klasie IgG w badaniu wstępnym wykazano, iż u 83 (78,3%) chorych wynosiło ono powyżej

Tabela I. Wiek i zawód chorych z KZM w woj. białostockim w 1993 r.

Częstość zachorowań w poszczególnych przedziałach wieku							Zawód chorych						
<10	10-19	20-30	31-40	41-50	51-60	> 60	rolnicy	nauczyciele	sprzedawcy	pracown. fizyczni	pracown. leśni	uczniowie	emeryci i gosp. dom.
1	15	12	29	19	22	13	14	12	2	16	9	16	42
0,9%	13,51%	10,81%	26,13%	17,12%	19,82%	11,71%	12,61%	10,81%	1,80%	14,41%	8,11%	14,41%	37,84%



Ryc. 3. Zachorowania na KZM w woj białostockim w 1993 r.

200 VIEU/ml, u 20 (18,9%) od 100 do 200 VIEU/ml. Miana poniżej 100 VIEU/ml stwierdzono jedynie u 3 (2,8%) pacjentów. Zgodnie z wytycznymi producenta zestawów diagnostycznych za miano ujemne przyjęto wartości poniżej 70 VIEU/ml (7).

OMÓWIENIE

W Polsce pierwszy przypadek KZM opisał w 1952 roku *Demiaszkiewicz* (6). Prowadzone w latach 1954–1974 badania epidemiologiczne pozwoliły na określenie terenów endemicznego występowania tej choroby na terenie Polski.

Żabicka podaje, iż w latach 1970–1993 zarejestrowano w kraju 816 przypadków zachorowań na KZM. W poszczególnych latach liczba zachorowań wynosiła od 4 do 240, a zapadalność od 0,01 do 0,6/100 000. Natomiast rok 1993 charakteryzował się

30-krotnie wyższą liczbą zachorowań w kraju w porównaniu do 1992 r. Ogółem w Polsce w 1993 r. zarejestrowano 240 przypadków KZM, przy czym 83% zachorowań pochodziło z 4 województw o najwyższej zapadalności (od 2,7 do 15,9/100 000) tj.: białostockiego – 111, suwalskiego – 49, olsztyńskiego 21 i ostrołęckiego – 18 (14).

Jeżyna i wsp. analizując sezonowość KZM na podstawie 215 przypadków stwierdzili największą liczbę zachorowań w sierpniu. Pierwsze zachorowania autorzy rejestrowali już w kwietniu (8). Z naszych obserwacji wynika, że pierwsze zachorowania na KZM w 1993 r. zarejestrowano w maju (2 chorych). Szczyt zachorowań przypadł na lipiec, a drugi szczyt zachorowań miał miejsce w październiku. Taką sezonowość KZM na terenie całego kraju opisała *Żabicka*, która w 1993 r. wykazała dwa szczyty zachorowań w miesiącach: lipcu i październiku (14).

Z naszych obserwacji wynika, iż nieco częściej na KZM w 1993 r. chorowali mężczyźni. W obserwacjach *Kunza*, *Collarda* i wsp. mężczyźni z racji większego narażenia związanego z pracą zawodową stanowili liczniejszą grupę (5, 10). Podobne dane podają inni autorzy, między innymi *Jeżyna*, *Migdalska-Kassurowa*, *Żabicka* (8, 11, 13, 14).

We własnym materiale zaledwie 8,1% chorych było zawodowo związanych z pracą w lesie (drwale, pracownicy leśni). Rolnicy stanowili 12,6% hospitalizowanych. Ten niski odsetek zachorowań wśród pracowników leśnych należałoby prawdopodobnie wiązać z nabytą odpornością na zakażenie wirusem KZM w wyniku czynnego uodpornienia pod wpływem licznych wcześniejszych kontaktów z zakażonym kleszczem, bądź też wcześniejszym przebyciem KZM w formie zlagodzonej.

Zdecydowaną większość chorych stanowili pacjenci wyjeżdżający do lasu w celach rekreacyjnych na urlopy, zbieracze jagód i grzybów, co znajduje swoje potwierdzenie w terytorialnym rozmieszczeniu zachorowań. Największą bowiem liczbę chorych (78,9%) stanowili mieszkańcy Białegostoku.

Najwyższy odsetek z ogółu chorych dotyczył osób w wieku od 31 do 59 lat. Podobnie *Radda* i *Kunz* najwyższy odsetek chorych obserwowali w grupie wieku od 15 do 50 lat (10, 12). Również *Żabicka* podaje, iż w 1993 r. w całym kraju dominowały zachorowania w grupie od 20 do 59 lat (14).

Przedstawiona przez nas analiza świadczy o występowaniu na terenie województwa białostockiego czynnych ognisk endemicznych KZM, a znaczny wzrost zachorowań w 1993 r. wskazuje na konieczność indywidualnej profilaktyki w formie szczepień oraz skutecznej akcji profilaktycznej zwalczania kleszczy.

WNIOSKI

1. Województwo białostockie jest ogniskiem endemicznym KZM, w którym zachorowania występują od maja do listopada ze szczególnym nasileniem w miesiącach: lipiec i sierpień.

2. Choroba dotyczy głównie osób w wieku od 30 do 60 lat przypadkowo przebywających w lasach, gdzie doszło do pogryzienia przez kleszcze.

3. Z uwagi na dużą liczbę zachorowań w 1993 roku konieczne jest przeprowadzenie uodpornienia czynnego osób udających się na tereny endemiczne.

S.A. Pancewicz., T. Hermanowska-Szpakowicz., T. Biedzińska

EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS CASES OF TBE IN 1993 IN BIALYSTOK DISTRICT

SUMMARY

111 cases of TBE was 20 times increased morbidity in comparison to 1992 in Białystok district in 1993. Among hospitalised dominated male patients (52,35%). First cases was reported in may and last in november with a peak in july. The age of patients was from 6 to 78 years old, 63,06%, in age group from 31 to 59 years old. We established that 78,87% patients were citisens of Białystok, spending there recreation time in forest. Despit occurence increased cases of TBE in 1993 we conclude that among people from risk group vaccination is indicated.

PIŚMIENNICTWO

1. *Accermann R., Kruger K., Roggendorf H., Rehse-Kupper B., Mortler M., Schneider M., Vacadinovici I.*: Dtsch. Med. Wschr., 1986, 111, 927. – 2. *Bednarz K., Nawrocka E., Sadowski W., Żukowski K.*: Przeg. Epid., 1984, 38, 3. – 3. *Bobrowska E., Prokopowicz D., Pytel B.*: Przeg. Epid., 1993, 46, 1, 11. – 4. *Botiakow W.I., Samojłowa T.I., Protas I.I.*: Przeg. Epid., 1986, 40, 2, 188. – 5. *Collard M., Gut J.P., Christmann D., Hisch E., Nastrog G., Sallar F., Haller X.*: Rev. Neurol. (Paris) 1993, 149, 3, 198. – 6. *Demiaszkiewicz W.*: Pol. Tyg. Lek., 1952, 24, 79. – 7. *Hofmann H. et. al.*: J. Gen. Virol., 1979, 42, 505. – 8. *Jeżyna Cz., Zajac W., Cisielski T., Pancewicz S.*: Zbl. Bakt. Hyg. I. Abt. Orig. B., 1984, 178, 520. – 9. *Kańtoch M., Blaskovic D.*: Wirusologia Lekarska. PZWL Warszawa 1991. – 10. *Kunz C.*: Acta Leidensia 1992, 60, 2, 1.
11. *Migdalska-Kassurowa B.*: Przeg. Epid., 1973, 27, 1, 77. – 12. *Radda A.C., Kunz C.*: Przeg. Epid., 1991, 45, 3, 141. – 13. *Żabicka J.*: Przeg. Epid., 1993, 47, 1-2, 85. – 14. *Żabicka J.*: Neuroinfekcje. Konferencja Naukowa 17.06.1994. Streszczenia. Klinika Chorób Pasożytniczych i Neuroinfekcji Akademii Medycznej w Białymstoku 1994.10.

Adres: Klinika Chorób Pasożytniczych i Neuroinfekcji
15-540 Białystok, ul. Żurawia 14

Jolanta Kopeć, Izabella Zgórniak-Nowosielska

OCENA CZĘSTOŚCI WYSTĘPOWANIA
PRZECIWCIAŁ PRZECIWRÓZYCZKOWYCH
I SEROKONWERSJI POSZCZEPIENNEJ U MŁODYCH KOBIET

Zakład Wirusologii Instytutu Mikrobiologii Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie
Kierownik: prof. dr hab. med. *I. Zgórniak-Nowosielska*

Zbadano częstość występowania i miano przeciwciał dla wirusa różyczki w surowicach 936 dziewcząt z pięciu szkół medycznych.

Swoiste przeciwciała stwierdzono u 80,3% badanych, średnia geometryczna miana przeciwciał kształtowała się na poziomie 1 : 34,5.

Spośród 184 kobiet seronegatywnych, 95 zaszczepiono szczepionką Rudivax. Serokonwersja poszczepienna wystąpiła u 94 osób, średnia geometryczna miana przeciwciał po szczepieniu wynosiła 1 : 54,6.

WSTĘP

W czasie dwóch ostatnich epidemii różyczki, które wystąpiły w Polsce w latach 1985/86 i w 1992 r. (13, 14, 15) stwierdzono na podstawie badań własnych liczne przypadki zakażenia kobiet ciężarnych (16, 18, 19). Skłoniło nas to do przeprowadzenia badań w kierunku wrażliwości na zakażenie wirusem różyczki dziewcząt i młodych kobiet wchodzących w okres rozrodzony i nie objętych jeszcze programem szczepień profilaktycznych przeciwko różyczce.

W niniejszym doniesieniu oceniono częstość występowania przeciwciał przeciw-różyczkowych u młodych kobiet oraz zbadano korelację pomiędzy świadomością przebycia zakażenia w przeszłości a faktycznym stanem odporności na różyczkę potwierdzonym badaniem laboratoryjnym. U osób seronegatywnych, zaszczepionych przeciwko różyczce szczepionką Rudivax, dokonano oceny serokonwersji poszczepiennej i częstości występowania odczynów poszczepiennych.

MATERIAŁ I METODY

W okresie od I. 1990 do IX. 1994 r. przebadano w Zakładzie Wirusologii 936 młodych kobiet w kierunku obecności przeciwciał dla wirusa różyczki. Badaniami objęto:

- słuchaczki Medycznych Studiów Zawodowych w Krakowie
- uczennice Zespołu Szkół Medycznych w Tarnowie
- studentki Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

Ze wszystkimi badanymi osobami przeprowadzono wywiad dotyczący przebiecia różyczki w przeszłości.

Przeciwciała przeciwróżyczkowe oznaczano odczynem zahamowania hemaglutynacji na mikropłytkach przy użyciu testu Rubenosticon firmy Organon Technika (9, 12). Jako dodatnie przyjęto surowice, w których poziom przeciwciał wynosił co najmniej 1:16.

U osób seronegatywnych oraz u osób o niskim mianie przeciwciał przeciwróżyczkowych ($< 1:16$) przeprowadzono szczepienia ochronne na zasadzie szczepień dobrowolnych. Zastosowano szczepionkę Rudivax firmy Institut Merieux (Francja), zawierającą żywy, osłabiony wirus różyczki szczepu Wistar RA 27/3M hodowany na ludzkich komórkach diploidalnych. Pojedyncza dawka szczepionki zawierała co najmniej 1000 TCID₅₀ wirusa. Immunizację prowadzono zgodnie z zaleceniami producenta.

Skuteczność szczepienia oceniano w okresie od 2 do 13 miesięcy po szczepieniu – średnio po 3,5 miesiącach. Równocześnie przeprowadzono dodatkowo wywiad ze studentkami CM UJ dotyczący odczynów poszczepiennych.

Częstość występowania przeciwciał w poszczególnych grupach badanych kobiet porównywano przy zastosowaniu testu Chi², przyjmując poziom istotności $\alpha = 0.05$. Różnice między wartościami średnich geometrycznych mian przeciwciał badano stosując test t-Studenta, przy $\alpha = 0,05$.

WYNIKI

Poziom przeciwciał przeciwróżyczkowych oznaczono w surowicach 936 dziewcząt i młodych kobiet, uczennic pięciu szkół w wieku 17-32 lat (tylko 1 osoba była w wieku 14 lat i 1 osoba – 36 lat). Średni wiek badanych wynosił 20,7 lat. Dla przejrzystości prezentacji wyników poszczególne placówki oznaczono w następujący sposób:

- I – Medyczne Studium Zawodowe w Krakowie, Wydział Pielęgniarstwa
- II – Medyczne Studium Zawodowe w Krakowie, Wydział Położnych
- III – Medyczne Studium Zawodowe w Krakowie, Wydział Analityki Med.
- IV – Zespół Szkół Medycznych w Tarnowie
- V – Studentki Collegium Medicum UJ w Krakowie.

Spśród 936 badanych osób, 752 osoby (80,3%) posiadało przeciwciała dla wirusa różyczki na poziomie co najmniej 1:16; osoby seronegatywne i o niskim mianie przeciwciał stanowiły 19,6% ogółu badanych. Częstość występowania przeciwciał różyczkowych wśród uczennic poszczególnych szkół była bardzo zbliżona i wahała się od 76,9% do 82,8% (tab. I). Różnica ta jest statystycznie nieznamienna (test Chi²). Średnia geometryczna miana przeciwciał dla wirusa różyczki w badanych grupach wynosiła 1:34,5 i kształtowała się w zakresie 1:29,8 – 1:40,6 (tab I). Różnice te, oznaczone testem t-Studenta, były statystycznie znamienne.

We wszystkich badanych grupach najczęściej stwierdzano wysoki poziom przeciwciał różyczkowych. Miano $\geq 1:128$ występowało u ponad 40% ogółu badanych, natomiast najrzadziej stwierdzano niskie miano przeciwciał (miano 1:16 średnio u 5,3% badanych).

Tabela I. Częstość występowania przeciwciał dla wirusa różyczki u dziewcząt w średnim wieku 20, 7 lat.

Badana grupa	liczba badanych	I. sur. (+)	(%)	średnia geometryczna miana*
I	198	164	82.8	33.1
II	108	90	76.9	34.1
III	58	46	79.4	29.8
IV	174	142	81.6	32.4
V	398	310	77.9	40.6
Ogółem	936	752	80.3	34.5

I – Med. Studium Zaw., Wydz. Pielęgniarstwa

II – Med. Studium Zaw., Wydz. Położnych

III – Med. Studium Zaw., Wydz. Analityki Med.

IV – Zespół Szkół Med. w Tarnowie

V – Studentki Collegium Medicum UJ

* – odwrotność miana

Wśród wszystkich badanych kobiet przeprowadzono wywiad dotyczący przebiecia różyczki w przeszłości celem przesłedzenia zgodności wyniku badania serologicznego ze świadomością przebiecia zakażenia. We wszystkich grupach, z wyjątkiem grupy IV, która omówiona zostanie w dalszej kolejności, w przypadku wywiadu pozytywnego w sprawie przebiecia różyczki, stwierdzono znaczną zgodność ze stanem odporności na chorobę. Ponad 96% dziewcząt, które twierdziły, że przebyły chorobę, posiadało przeciwciała różyczkowe, tylko 3,6% osób nie posiadało swoistych przeciwciał. Odmiennie kształtowały się wyniki w przypadku wywiadu negatywnego odnośnie przebiecia różyczki; u 73% badanych wykazano obecność przeciwciał w mianie ochronnym, a tylko 27% osób okazało się być seronegatywne.

Podsumowując, spośród 543 osób, które udzieliły jednoznacznego wywiadu („tak” lub „nie”), 52% uzyskało wynik badania serologicznego potwierdzający wywiad.

W powyższej analizie pominięto grupę IV – uczennice szkół medycznych z Tarnowa, ponieważ z tej szkoły wyselekcjonowano 174 osoby, które twierdziły, że nie chorowały na różyczkę, natomiast wyniki badań u 82% osób wykazały obecność przeciwciał w ochronnym mianie. W tej grupie wystąpiła więc najwyższa niezgodność wywiadu ze stanem odporności na zakażenie wirusem różyczki.

Spośród 184 osób zakwalifikowanych do szczepienia (seronegatywnych oraz z niskim mianem przeciwciał różyczkowych <1:16), do immunizacji zgłosiło się 95, tj. 52% kobiet.

Do badania kontrolnego po szczepieniu przystąpiło 79 kobiet, co stanowi 83% osób zaszczepionych. Badania kontrolne przeprowadzono w okresie od 2 do 13 miesięcy po podaniu szczepionki (średni czas – 3,5 miesiąca). Ochronne miano przeciwciał ($\geq 1:16$ po szczepieniu uzyskało 78, tj. 98,7% osób. Tylko u jednej osoby stwierdzono bardzo niskie miano przeciwciał (1:8) kwalifikujące do ponownego szczepienia. Największa grupa (49% osób badanych) posiadała przeciwciała w mianie 1:64, a średnia geometryczna miana przeciwciał uzyskanych po szczepieniu wynosiła 1:54,6 (od 1:39,0 do 1:80,6), (tab. II).

Tabela II. Wyniki szczepienia przeciwko różyczce uzyskane w badanych grupach

Badana grupa	liczba bad.	l. sero (-)	l. szczep.	l. bad. po szczep.	l. osób sero (+)	konwersja poszczep. (%)	średnie miano p-ciał*
I	198	34	18	14	13	92.8	39.0
II	108	18	9	9	9	100.0	50.8
III	58	12	9	3	3	100.0	80.6
IV	174	32	22	22	22	100.0	77.3
V	398	88	37	31	31	100.0	48.9
Ogółem	936	184	95	79	78	98.7	54.6

I – Med. Studium Zaw., Wydz. Pielęgniarstwa

II – Med. Studium Zaw., Wydz. Położnych

III – Med. Studium Zaw., Wydz. Analityki Med.

IV – Zespół Szkół Med. w Tamowie

V – Studentki Collegium Medicum UJ

* – odwrotność miana

Wśród 31 studentek CM UJ (grupa V) badanych po szczepieniu przeprowadzono wywiad dotyczący reakcji poszczepiennych. W dwóch przypadkach (6% badanych) wystąpiły odczyny poszczepienne: u jednej osoby (l. 21) – stany podgorączkowe, złe samopoczucie i bolesność stawów dłoni; u drugiej (l. 23), zaszczepionej w szóstym tygodniu po porodzie – wysypka, gorączka i bóle stawów uogólnione, a ponadto objawy różyczki wystąpiły także u jej dziecka karmionego piersią.

DYSKUSJA

Odsetek osób seronegatywnych dla wirusa różyczki stwierdzony w naszych badaniach wynosił 20% i okazał się wyższy od wyników uzyskanych przez *Imbs* i wsp. (2, 4, 5) oraz *Karasia* i wsp. (8). W analogicznych badaniach u młodych kobiet stwierdzali oni 0–10% osób seronegatywnych. Średnie miano przeciwciał obliczone na podstawie badań własnych jest niższe od danych z polskiego piśmiennictwa (2, 4, 5).

Zwraca uwagę mała wartość wywiadu przeprowadzonego z osobami badanymi w celu ustalenia przebytego zakażenia a obecnością swoistych przeciwciał zarówno w badaniach własnych jak i innych autorów (4). Około 50% niezgodność wywiadu z wynikami badania laboratoryjnego spowodowana jest zarówno częstym bezobjawowym lub poronnym przebiegiem infekcji, jak również błędami w rozpoznaniu różyczki w przypadkach chorób wysypkowych. Sądzi się, że na 1 przypadek pełnoobjawowej różyczki przypada kilka przypadków poronnych i bezobjawowych (1).

Wysoka serokonwersja poszczepienna wynosząca 98,7% przy średnim mianie przeciwciał 1:54,6 oraz niewielki odsetek reakcji poszczepiennych (6%) potwierdziły spostrzeżenia innych autorów, że szczepionka *Rudivax* jest wysoce immunogenna i bezpieczna (3, 7, 11). Obserwowane objawy poszczepienne były łagodne i szybko przemijające w odróżnieniu od opisanych przez *Tingle'a* i wsp. (17), którzy podają długotrwałe utrzymywanie się objawów neurologicznych i reumatologicznych u kobiet szczepionych po porodzie.

W Stanach Zjednoczonych i krajach Europy Zachodniej wprowadzono już w końcu lat 60. immunoprofilaktykę różyczki i znacznie zmniejszyła się liczba przypadków różyczki wrodzonej. W Polsce natomiast sytuacja epidemiologiczna jest szczególnie zaniedbana. Szczepienia przeciwko różyczce prowadzone są w naszym kraju dopiero od 1988 r. u dziewcząt w 13 roku życia (6, 10), a więc kobiety w wieku prokreacyjnym jeszcze przez kilka do kilkunastu lat nie będą chronione przed ewentualnym zakażeniem w okresie ciąży. Wydaje się zatem konieczne prowadzenie kontroli stanu odporności na różyczkę u wszystkich kobiet wchodzących w okres rozrodczy, a szczególnie u tych, które są w wyższym stopniu narażone na zakażenie w związku z pracą zawodową.

J Kopeć, I. Zgórniak-Nowosielska

INCIDENCE OF RUBELLA ANTIBODIES AND THE RESULTS OF VACCINATION AGAINST RUBELLA IN YOUNG WOMEN

SUMMARY

The incidence and the titer of rubella virus antibodies in sera of 936 girls (average age 21 year) from 5 medical school were examined. The antibodies were determined in HI test (Rubenosticon, Organon Technika). Serum samples were collected in the period of I.1990-IX.1994, and the antibody titer $\geq 1:16$ was accepted as positive.

In 80,3 percent of the examined girls antibodies were found. The mean titer was 1:34,5.

Out of 184 seronegative girls, 95 were immunized with Rudivax vaccine. Seroconversion occurred in all, but one person, the mean titer of antibodies was 1:54,6.

In 2 vaccinated girls only mild side-effect after immunization occurred.

PIŚMIENNICTWO

1. Dudkiewicz D., Cekański A., Poręba R., Beldoch J.: Ginek. Pol., 1987, 58, 744. – 2. Imbs D., Jastrzębska M., Biedrzycka R., Prawecka M., Madaliński K., Michalowicz-Wojczyńska E., Czachorowska M., Szkudlarek D.: Przeg. Epid., 1980, 34, 2, 163. – 3. Imbs D., Kańtoch M., Rudnicka H., Niedźwiedzka-Adamaszek E., Pychyńska A., Zegadło W., Stempień R., Słowińska J., Kretkowska A.: Przeg. Epid., 1987, 41, 2, 141. – 4. Imbs D., Rudnicka H., Diuwe A.: Przeg. Epid., 1985, 39, 2, 194. – 5. Imbs D., Rudnicka H., Prus A.: Przeg. Epid., 1980, 34, 3, 241. – 6. Kajfasz P.: Terapia i leki, 1992, 20, 42, 9, 236. – 7. Kańtoch M., Rudnicka H., Imbs D.: Przeg. Epid., 1985, 39, 3-4, 301. – 8. Karaś Z., Blok R., Zabel J., Żaba C.: Przeg. Epid., 1992, 46, 4, 303. – 9. Katow S., Sugiura A., Janejai N.: Microbiol. Immunol., 1989, 33, 2, 141. – 10. Magdzik W.: Przeg. Epid., 1993, 47, 1-2, 47.
11. Polanowska I.: Praca magisterska, Kraków, 1991. – 12. Rubenosticon, Organon Technika, Holland. – 13. Rudnicka H.: Przeg. Epid., 1988, 42, 1, 31. – 14. Rudnicka H.: Przeg. Epid., 1993, 46, 1-2, 82. – 15. Rudnicka H.: Przeg. Epid., 1994, 48, 1-2, 76. – 16. Sławińska B.: Pielęg. i Położ., 1988, 3, 10. – 17. Tingle A.J., Chantler J.K., Pot K.H., Paty D.W., Ford D.K.: J. Infect. Dis., 1985, 152, 3, 606. – 18. Zawilińska B., Zgórniak-Nowosielska I.: Mat. naukowe XXI Zjazdu PTM, Olsztyn, 1987, 235. – 19. Zgórniak-Nowosielska I., Szostek S., Zawilińska B.: Eur. J. Epidemiol., praca w druku.

Hanna Krzywicka, Joanna Janowska, Barbara Tadeusiak

ZANIECZYSZCZENIE MIKROBIOLOGICZNE PŁYNÓW STOSOWANYCH W SZPITALACH DO DEZYNFEKЦИИ NARZĘDZI LEKARSKICH. CZĘŚĆ I

Zakład Zwalczania Skażeń Biologicznych Państwowego
Zakładu Higieny w Warszawie
Kierownik: dr *H. Krzywicka*

*Zbadano skuteczność płynów stosowanych do dezynfekcji narzędzi lekarskich
w 7 szpitalach.*

Od wielu lat spotyka się w piśmiennictwie doniesienia wskazujące na paradoksalną, wydawałoby się sytuację, a mianowicie na środki dezynfekcyjne jako czynnik odpowiedzialny za szerzenie się zakażeń szpitalnych [2, 4, 5, 6, 9, 11].

Przyczyny takiej, odwrotnej od zamierzonej, roli dezynfekcji mogą być następujące:

- stosowanie niewłaściwego środka dezynfekcyjnego
- nieprawidłowe przygotowanie lub użytkowanie płynu dezynfekcyjnego
- stosowanie roztworu środka dezynfekcyjnego o stężeniu niższym od działającego skutecznie na drobnoustroje zwalczane w danym środowisku

W wielu krajach wyspecjalizowane instytucje powołane są do opiniowania preparatów dezynfekcyjnych. Podstawę do wydania opinii dotyczącej zakresu działania i sposobu stosowania tych preparatów, stanowią wyniki badań mikrobiologicznych wykonanych wystandaryzowanymi, przyjętymi w danym kraju metodami. Użytkownicy preparatów dezynfekcyjnych dysponują obiektywną oceną skuteczności i mogą wybierać preparaty stosownie do potrzeb.

Zgodnie z opinią wielu autorów, nieprawidłowe przygotowanie i użytkowanie płynów może prowadzić nie tylko do braku skuteczności dezynfekcji lecz nawet do rozprzestrzeniania się drobnoustrojów opornych na działanie niektórych środków dezynfekcyjnych [2, 4, 8, 14].

Stężenia użytkowe roztworów dezynfekcyjnych wyznacza się w wystandaryzowanych warunkach w laboratorium [1, 3, 7, 15, 19]. Testowe szczepy drobnoustrojów stanowią jeden z elementów standaryzacji. Dobierane są na zasadzie wrażliwości na czynnik dezynfekujący (najmniej wrażliwe), reprezentatywności dla badanych środowisk (dezynfekcja w placówkach służby zdrowia, weterynarii, przemyśle spożywczym), deklarowanego zakresu działania (bakterie, grzyby, wirusy), budowy komórki (bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne).

Procedura wykonywania badań laboratoryjnych jest kilkuetapowa. Na ogół metodą zawieszinową wstępnie ocenia się wrażliwość drobnoustrojów na dany środek dezynfekcyjny oraz wpływ niektórych czynników na skuteczność jego działania (np. temperatura, obecność substancji organicznych). Następnie metodą nośnikową bada się skuteczność działania na zanieczyszczonych drobnoustrojami powierzchniach.

Dla sprawdzenia, czy roztwory w stężeniach użytkowych, wyznaczonych na podstawie badań laboratoryjnych, działają dezynfekująco na drobnoustroje występujące w warunkach praktycznych, wykonuje się badania zanieczyszczenia mikrobiologicznego dezynfekowanego środowiska. W przypadku płynów używanych do dezynfekcji narzędzi lekarskich, kontroluje się ich czystość mikrobiologiczną metodą bezpośredniego posiewu na podłoże, ewentualnie sączenia przez sączki membranowe [10, 15, 18].

Celem pracy było sprawdzenie:

- jakie środki stosowano w szpitalach do dezynfekcji narzędzi lekarskich
- czy roztwory środków dezynfekcyjnych przygotowano we właściwych stężeniach
- czy płyny stosowane do dezynfekcji narzędzi lekarskich działały skutecznie na bakterie występujące w warunkach użytkowania tych płynów w szpitalach.

Badano roztwory środków produkcji krajowej, reprezentatywnych dla podstawowych grup związków chemicznych, występujących w preparatach dezynfekcyjnych [13].

MATERIAŁY I METODY

Aparat do sączenia próżniowego firmy Sartorius SM 162 19, sączki membranowe firmy Sartorius SM 113 06–050, średnica porów 0,45 μm .

Podłoża: płynne – bulion zwykły; stałe – agar zwykły, agar zwykły z dodatkiem 0,3% Tweenu 80 i 0,07% lecytyny, agar do przechowywania szczepów [21].

Inaktywatory: bulionowy roztwór 1% Lubrolu W i 0,3% lecytyny, wodny roztwór 3,0% Tweenu 80 i 0,3% lecytyny, bulion zwykły.

Próby środków dezynfekcyjnych pobierano w 7 szpitalach z oddziałów dziecięcych, dermatologicznych i wenerologicznych, chirurgicznych, położniczo-ginekologicznych, laryngologicznych, intensywnej opieki medycznej, izb przyjęć i ambulatoriów.

Przy pobieraniu prób zwracano uwagę na zachowanie odpowiedniego okresu ekspozycji narzędzi w płynie dezynfekcyjnym (czas umieszczenia w płynie ostatniego przedmiotu).

Pobrano próby następujących preparatów:

- Abacil (5% glukonianu chloroheksydyny)
- Aldesan (2% aldehyd glutarowy)
- alkohol etylowy (70% v/v)
- alkohol etylowy (70% v/v skażony 0,2% glukonianem chloroheksydyny)
- chloramina T (25% chloru)
- *Chlorhexidinum gluconicum* (20% wodny roztwór glukonianu chloroheksydyny)
- Disteril (1,5% glukonianu chloroheksydyny, 15% bromku benzalkoniowego)
- Jodoseptan (1,9% jodu w kompleksie z niejonowym detergencem)

- Lizol (50% krezolu)
- Septyl (13,0% o-fenylofenolu, 1% p-tertamylofenolu)
- Sterinol (10% bromku benzalkoniowego)

Badanie mikrobiologiczne płynów (posiew) wykonywano w czasie nie przekraczającym trzech godzin od pobrania próby.

Liczbę drobnoustrojów w płynach określano przy zastosowaniu opracowanej uprzednio metody, w której wykorzystano technikę filtrów membranowych [15].

Próby płynów dezynfekcyjnych pobranych ze szpitala sączono po 10 cm³ przez sączek membranowy; sączek przemywano 10 cm³ inaktywatora, który pozostawiano na sączku 1 minutę; po przesączeniu sączek umieszczono na odpowiednim podłożu wzrostowym. Płytki z sączkami inkubowano w temperaturze 25°C i 37°C w czasie 48 godzin i 72 godzin.

Dla wszystkich płynów jako inaktywator zastosowano bulion, a jako podłoże wzrostowe agar zwykły.

Ponadto dla płynów wymagających zastosowania specyficznych inaktywatorów wykonano dodatkowe oznaczenia:

- dla Sterinolu: płukanie inaktywatorem zawierającym 3,0% Tweenu 80 i 0,3% lecytyny; podłoże wzrostowe – agar z dodatkiem 0,5% Tweenu 80 i 0,07% lecytyny
- dla płynów zawierających glukonian chloroheksydyny (Disteril, Abacil, *Chlorhexidinum gluconicum*, alkohol skażony glukonianem chloroheksydyny); płukanie inaktywatorem zawierającym 1,0% Lubrolu W i 0,3% lecytyny. Jako podłoże wzrostowe zastosowano agar zwykły.

Po okresie inkubacji liczono wyrosłe kolonie; pojedyncze kolonie posiewano do słupków agarowych (do dalszych badań) oraz na bulion zwykły, z którego wykonywano preparaty, barwione następnie metodą Grama.

Równoległe z badaniami mikrobiologicznymi wykonywano oznaczenia chemiczne dla sprawdzenia, czy rodzaj środka dezynfekcyjnego oraz stężenie odpowiadają deklarowanym przez użytkowników [19].

Przy omawianiu wyników brano pod uwagę największą liczbę kolonii, które wyrosły na jednym z równoległe posiewanych sączków.

WYNIKI BADAŃ

W tabeli I przedstawiono wyniki badania mikrobiologicznego płynów używanych do dezynfekcji narzędzi „brudnych”, które po zabiegu umieszczano w płynie.

W tabeli II przedstawiono analogiczne wyniki badania płynów używanych do dezynfekcji (ewentualnie do przechowywania) narzędzi „czystych” (cewniki, pęsety, termometry itp.) przygotowywanych do zabiegu.

W tabelach uwzględniono te środki dezynfekcyjne, których liczba pobranych prób nie była mniejsza niż 10, a rodzaj i stężenie środka w próbie odpowiadały deklarowanemu.

Zastosowano podział na cztery grupy: 0–1; 2–10; 11–100; > 100 jednostek tworzących kolonie (jtk) w 10 cm³ badanych płynów. Odsetek prób mieszczących się w poszczególnych grupach wskazywał na stopień zanieczyszczenia mikrobiologicznego badanych płynów.

Tabela I. Zanieczyszczenie mikrobiologiczne płynów używanych w szpitalach do dezynfekcji narzędzi po zabiegach.

Płyn dezynfekcyjny	Procent zakażonych płynów Liczba bakterii (jtk)* w 10 cm ³ płynu				Zanieczyszczenie
	0-1	2-10	11-100	> 100	
Aldesan	95	5	—	—	pałeczki Gram-dodatnie ziarniaki
Septyl 2%	83	14	3	—	pałeczki Gram-dodatnie ziarniaki
Alkohol etylowy 70% v/v	82	18	—	—	pałeczki Gram-dodatnie ziarniaki
Chloramina 2-3%	61	33	—	6	pałeczki Gram-dodatnie ziarniaki
Sterinol 1-10%	63	6	6	25	pałeczki Gram-ujemne, spordycznie pałeczki Gram-dodatnie
Preparaty zawierające glukonian chloroheksydyny	50	40	10	—	pałeczki Gram-dodatnie

* jednostki tworzące kolonie

Tabela II. Zanieczyszczenie mikrobiologiczne płynów używanych w szpitalach do dezynfekcji narzędzi przed zabiegami.

Płyn dezynfekcyjny	Procent zakażonych płynów Liczba bakterii (jtk)* w 10 cm ³ płynu				Zanieczyszczenie
	0-1	2-10	11-100	> 100	
Aldesan	100	—	—	—	pałeczki Gram-dodatnie
Alkohol etylowy 70% v/v	83	11	6	—	pałeczki Gram-dodatnie ziarniaki
Sterinol 1-10%	50	—	—	50	pałeczki gram-ujemne, spordycznie pałeczki Gram-dodatnie

* jednostki tworzące kolonie

Tabela III. Ocena chemiczna i mikrobiologiczna płynów dezynfekcyjnych używanych na terenie oddziałów 7 szpitali.

Oddziały	Środki dezynfekcyjne	Procent płynów	
		chemicznie pozytywnych	mikrobiologicznie czystych**
Izby przyjęć i ambulatoria	Aldesan Chloramina Sterinol alkohol etylowy	92	92

c.d. Tab. III

Oddziały	Środki dezynfekcyjne	Procent płynów	
		chemicznie pozytywnych	mikrobiologicznie czystych**
Chirurgiczne	Aldesan Abacil Septyl chloramina* alkohol etylowy Sterinol* Jodoseptan <i>Chlorhexidinum gluconicum</i>	75	83
Intensywnej Opieki Medycznej	Aldesan Sterinol*	100	67
Internistyczne	alkohol etylowy Septyl chloramina Sterinol*	100	67
Dermatologiczne i Wenerologiczne	Aldesan chloramina* alkohol etylowy Sterinol Lizol	89	86
Urologiczne	Septyl Abacil*	100	88
Laryngologiczne	alkohol etylowy chloramina* Sterinol*	88	25
Ginekologiczno-położnicze	Septyl Abacil* Disteryl	100	71
Dziecięce	Aldesan Septyl chloramina* alkohol etylowy	100	76

* najbardziej zanieczyszczone mikrobiologicznie płyny dezynfekcyjne (> jtk w 10 cm³)** płyny zawierające w 10 cm³ 0-1 jednostek tworzących kolonie

Tabela III zawiera informacje dotyczące środków dezynfekcyjnych używanych na terenie różnych oddziałów znajdujących się w siedmiu szpitalach, w których pobierano próby. Podano w niej rodzaje używanych środków, wyniki chemicznych oznaczeń, wskazujące na dokładność przygotowywania roztworów użytkowych oraz skuteczność bakteriobójczą płynów zawierających właściwe stężenia deklarowanych środków dezynfekcyjnych.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Pobrano ogółem 195 prób środków dezynfekcyjnych. Około 80% prób stanowiły środki stosowane do dezynfekcji narzędzi „brudnych” po zabiegach. Pozostałe próby pobrano z roztworów, które używane były do dezynfekcji (przechowywania) narzędzi „czystych” przed zabiegiem. Preparatami stosowanymi do dezynfekcji narzędzi były: chloramina (27% prób), Septyl (18%), alkohol etylowy (16%), Aldesan (16%), Sterinol (13%). Ponadto w niektórych szpitalach używane były: Abacil (2%), Disteryl (3%), Lizol (2%), *Chlorhexidinum gluconicum* (1%), Jodoseptan (1%).

W przypadku 13% prób rodzaj preparatu lub stężenie nie odpowiadało deklarowanemu przez użytkowników.

Zanieczyszczenie mikrobiologiczne płynów dezynfekcyjnych przedstawiają tabele I i II.

Aldesan był najbardziej skutecznym środkiem dezynfekcyjnym; największy odsetek badanych prób mieścił się w grupie 0–1 jtk.

Spośród pozostałych preparatów za skuteczny można uważać Septyl używany do dezynfekcji narzędzi „brudnych”. Natomiast 6% prób alkoholu stosowanego do dezynfekcji (przechowywania) „czystych” narzędzi, zakwalifikowano do grupy 11–100 jtk., co wskazuje, że istnieje zagrożenie pacjentów zakażeniem, szczególnie w przypadku kontaktu zanieczyszczonego płynu lub narzędzi z otwartą tkanką chorego.

Z założenia błędem było stosowanie alkoholu do dezynfekcji narzędzi „brudnych”.

Niepokojące wyniki uzyskano dla prób chloraminy stosowanej do dezynfekcji „brudnych” narzędzi (6% prób zawiera powyżej 100 jtk.).

Na szczególną uwagę zasługują wyniki zanieczyszczenia mikrobiologicznego roztworów użytkowych preparatu Sterinol. Zarówno liczba drobnoustrojów stanowiących zanieczyszczenie roztworów (> 100 jtk: tabela I – 25%, tabela II – 50%) jak i obecność pałeczek Gram-ujemnych (*Pseudomonas sp.*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas alcaligenes*), wskazuje na zagrożenie jakie wynikać może ze stosowania tego preparatu do dezynfekcji narzędzi lekarskich.

Preparaty zawierające glukonian chloroheksydyny stosowane były przeważnie do dezynfekcji narzędzi po zabiegach; 50% prób wykazywało znaczne zanieczyszczenie głównie pałeczkami Gram-dodatnimi. Natomiast w kilku przypadkach (mniej niż 10 prób) używano wodne roztwory *Chlorhexidinum gluconicum* do dezynfekcji i przechowywania rurek intubacyjnych oraz pęset. W posiewie dwu z wymienionych prób wystąpił na sączkach zlewny wzrost drobnoustrojów. Główne zanieczyszczenie stanowiły pałeczki Gram-dodatnie; stwierdzono jednak również obecność ziarniaków.

Sporadycznie do dezynfekcji narzędzi po zabiegach stosowane były Lizol i Jodoseptan. W przypadku obu środków zanieczyszczenie mieściło się w granicach 11–100 jtk.; występowały pałeczki Gram-dodatnie.

Główne zanieczyszczenie badanych płynów stanowiły pałeczki Gram-dodatnie, sporadycznie występowały ziarniaki, w przypadku Sterinolu podstawowe zanieczyszczenie stanowiły pałeczki Gram-ujemne.

Jeżeli przyjmie się, że wyizolowane pałeczki Gram-dodatnie były formami wegetatywnymi, które rozwinęły się w czasie hodowli ze spor znajdujących się pierwotnie w płynie, to zgodnie z definicją dezynfekcji, skuteczność roztworów tych preparatów (w których wystąpiły tylko pałeczki Gram-dodatnie) w przypadku odkażania narzędzi „brudnych”

nie powinna być kwestionowana. Natomiast niedopuszczalna jest obecność tych drobnoustrojów w płynach stosowanych do dezynfekcji narzędzi „czystych”, które mają być użyte w kontakcie z uszkodzonymi powłokami ciała i błonami śluzowymi.

Obecność ziarniaków w niektórych płynach dezynfekcyjnych nasuwać może przypuszczenie, że wyizolowane drobnoustroje były mniej wrażliwe na badane środki dezynfekcyjne od testowych szczepów laboratoryjnych.

Jak wynika z tabeli III Sterinol używany był na terenie większości oddziałów, z wyjątkiem urologicznych, dziecięcych i ginekologiczno-polożniczych. Powszechnie używanymi preparatami były chloramina, Aldesan i Septyl. Na oddziałach: urologicznych, ginekologiczno-polożniczych i chirurgicznych stosowane były preparaty zawierające jako substancję czynną glukonian chlorohexydyny. Na terenie pięciu oddziałów rodzaj preparatów i stężenie były zgodne z deklarowanymi.

Najmniejszy odsetek płynów mikrobiologicznie czystych stwierdzono na oddziałach laryngologicznych.

Przedstawione wyniki badań potwierdziły uprzednio poczynione obserwacje [17]. Wskazywałoby to na brak postępu w dziedzinie świadomego stosowania zabiegów dezynfekcyjnych.

PODSUMOWANIE

– Do dezynfekcji narzędzi lekarskich stosowano 10 środków dezynfekcyjnych, spośród których jedynie 4 zalecane były (w okresie, w którym przeprowadzono badania) do tego celu.

– W przypadku 13% prób rodzaj preparatu lub stężenie nie odpowiadało deklarowanemu przez użytkowników.

– Spośród badanych preparatów najmniejsze zanieczyszczenie mikrobiologiczne stwierdzono w próbach preparatu Aldesan.

– Roztwory preparatu Sterinol oraz preparatów zawierających glukonian chlorohexydyny wykazywały bardzo wysokie zanieczyszczenie bakteriami.

– Alkohol stosowany do dezynfekowania i przechowywania narzędzi lekarskich wykazywał znaczne zanieczyszczenie bakteriami.

– Obecność ziarniaków w niektórych płynach dezynfekcyjnych wskazuje na potrzebę porównania ich wrażliwości na środki dezynfekcyjne z wrażliwością szczepów testowych.

H. Krzywicka, J. Janowska, B. Tadeusiak

MICROBIOLOGICAL CONTAMINATION OF DISINFECTANTS USED IN THE HOSPITALS TO DISINFECTION OF MEDICAL INSTRUMENTS

SUMMARY

Among the 10 bactericidal agents which were used in the hospitals to disinfection of medical instruments, Aldesan was the preparation exerting the strongest bactericidal effect. The highest bacterial counts were observed in the used solutions of Sterinol and preparations containing chlorhexidinum gluconicum.

The bacterial contamination of ethyl alcohol 70% v/v shows that this solution should not be used to disinfection of „clean” medical instruments. The considerable proportion of samples contained Gram-positive cocci. It is reasonable, therefore, to compare the sensitivity of bacteria strains isolated from hospitals to disinfectants with that of the laboratory test strains.

PIŚMIENICTWO

1. AFNOR: Antiseptiques et desinfectants, Paris, 1989. – 2. Bassett D.: Proc. Roy. Soc. Med., 1971, 64, 980. – 3. Block S.: Disinfection, Sterilization, and Preservation, Philadelphia, London, 1991. – 4. Burdon D., Whitby J.: Brit. Med. J., 1967, 2, 153. – 5. Chiodo F., Falasca P., Finzi G.: J. Chemother., 1989, Apr., Suppl. 1, 25. – 6. D'errico M., Romano F., Grasso G., Angelillo I., Montanaro D.: Ann-Ig, 1989 May-Aug, 1 (3-4), 569. – 7. DGHM: Testing and evaluation of chemical disinfection procedures, 1991. – 8. Heinzel M.: In Industrial Biocides, Critical Reports on Applied Chemistry, 1988, 23, 52. – 9. Hoffman P., Cooke E., Larkin D., Southgate L.: BMJ, 1988, Jul 2, 297 (6640), 34. – 10. Kańtoch M. red.: Materiał do bakteriologicznych, parazytologicznych i wirusologicznych badań diagnostycznych, PZWL, Warszawa, 1987.

11. Krzywicka H., Piekacz K., Piotrowska E., Janowska J., Jaszczuk E., Tadeusiak B.: Przeg. Epid., 1979, 4, 33. – 12. Krzywicka H.: Roczn. PZH, 1980, tom 31 nr 5. – 13. Krzywicka H. i in.: Zastosowanie chemicznych środków dezynfekcyjnych w szpitalach, PZWL, Warszawa, 1986. – 14. Krzywicka H. red.: Dezynfekcja szpitalna – teoria i praktyka, PZWL, Warszawa, 1987. – 15. Krzywicka H. i in.: Metoda badania mikrobiologicznego zanieczyszczenia płynów dezynfekcyjnych, Wyd. Met. PZH, 1992. – 16. Krzywicka H. i in.: Metody określenia stężeń użytkowych preparatów dezynfekcyjnych – metoda nośnikowa, Wyd. Met. PZH, 1993. – 17. Krzywicka H. i in.: Przeżywalność bakterii w roztworach preparatów dezynfekcyjnych w warunkach imitujących praktyczne; praca złożona do druku, Roczn. PZH. – 18. Maurer I.: Hospital Hygiene, Edward Arnold, London, 1985. – 19. Palut D.: Metody badania środków dezynfekcyjnych, dezynsekcyjnych i deratyzacyjnych, Wyd. Met. PZH, 1985. – 20. Russell A., Hugo W., Ayliffe G.: Principles and practice of disinfection, preservation and sterilisation, Blackwell, London, 1982.

21. Załęska H., Janczura E.: Pożywki bakteriologiczne, Wyd. Met. PZH, 1973.

Adres: Zakład Zwalczania Skażeń Biologicznych, Państwowy Zakład Higieny
00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24

Lucjan Kępa, Wojciech Stolarz, Barbara Oczko-Grzesik

POURAZOWE ZAPALENIA OPON I MÓZGU OBSERWOWANIE
W I KLINICE CHORÓB ZAKAŹNYCH ŚLĄSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ
W BYTOMIU W LATACH 1986-1993

I Klinika Chorób Zakaźnych Śląskiej Akademii Medycznej w Bytomiu
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *T. Sawaryn*

Przedstawiono analizę kliniczno-epidemiologiczną 18 zachorowań na pourazowe, bakteryjne zapalenia opon i mózgu leczonych w I Klinice Chorób Zakaźnych w Bytomiu w latach 1986-1993. Zwrócono uwagę na ciężkość przebiegu klinicznego i następstwa pochorobowe związane szczególnie z nawrotowymi zakażeniami bakteryjnymi OUN.

Pomimo postępu nauk medycznych nadal istotnym problemem terapeutycznym pozostają ropne, bakteryjne zakażenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Wśród nich szczególnie miejsce zajmują pourazowe zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.

W pracy przedstawiono analizę kliniczno-epidemiologiczną przypadków pourazowych zapaleń opon i mózgu obserwowanych w I Klinice Chorób Zakaźnych Śląskiej Akademii Medycznej w Bytomiu.

MATERIAŁ WŁASNY

W okresie od 1986 do 1993 r. w Oddziale Neuroinfekcji I Kliniki Chorób Zakaźnych w Bytomiu leczono 157 chorych z ropnymi, bakteryjnymi zapaleniami opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Wśród nich wyodrębniono grupę pacjentów z pourazowymi zakażeniami OUN. Grupa ta liczyła 18 chorych (co stanowiło ok. 11,5% ogółu pacjentów z ropnymi neuroinfekcjami). W jednym przypadku stwierdzono nawrotowe zapalenie opon i mózgu, co było powodem dwukrotnej hospitalizacji w Klinice w odstępie dwóch lat – była to jedyna chora (dziecko *M. B.*) w omawianej grupie. Oprócz niej w skład grupy weszli wyłącznie mężczyźni i młodzież płci męskiej (16 osób – 88,9%). Średnia wieku pacjentów wynosiła około 34,4 lat, najmłodsza chora była w wieku 7, a najstarszy – 72 lata.

U wszystkich chorych w rozpoznaniu ropnego, bakteryjnego zapalenia opon i mózgu brano pod uwagę obraz kliniczny i wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego. W każdym przypadku stwierdzano w wywiadach pacjentów przebieg urazu głowy. Najczęściej uraz był wynikiem wypadku komunikacyjnego – 9 przypadków (52,8%), poza tym u 5 chorych (29,4%) stwierdzono w wywiadzie upadki z wysokości (związane

z pracą lub będące następstwem nieszczęśliwych wypadków), a w 3 przypadkach (17,6%) zachorowanie poprzedzone było pobiciem.

Na podstawie dostarczonej dokumentacji oraz wykonanych badań radiologicznych czaszki i badań tomografii komputerowej mózgu ustalono rodzaj urazu głowy. U 7 chorych (41,2%) stwierdzono złamanie kości czołowej, złamanie podstawy czaszki lub złamania w obrębie przedniego dołu czaszki. W 6 przypadkach (35,3%) miał miejsce inny, trudny do ustalenia rodzaj urazu twarzoczaszki, natomiast u 4 chorych (23,5%) nie udało się określić rodzaju urazu.

U 6 pacjentów (35,3%) w okresie bezpośrednio po urazie lub poprzedzającym zachorowanie wystąpił wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego z nosa.

Zakażenie OUN następowało w różnym czasie od urazu. U 7 chorych (41,2%) objawy zapalenia opon i mózgu wystąpiły przed upływem 3 tygodni, u 2 (11,8%) przed upływem roku, natomiast w 8 przypadkach (47,1%) między urazem a zakażeniem OUN upłynęło ponad 12 miesięcy (najczęściej kilka lat, a w jednym przypadku ok. 35 lat). W tabeli I przedstawiono rodzaje urazów i zależność czasową między urazem a zachorowaniem na zapalenie opon i mózgu wśród naszych chorych.

Tabela I. Chorzy z pourazowymi zapaleniami opon i mózgu leczeni w I Klinice Chorób Zakaźnych w Bytomiu.

Lp.	Chory	Wiek (lata)	Płeć	Rodzaj urazu	Czas między urazem a zachorowaniem
1.	J.K.	14	M	Wypadek komunikacyjny – uraz twarzoczaszki	5 lat
2.	J.P.	51	M	– „ –	5 lat
3.	F.C.	44	M	– „ –	7 dni
4.	M.R.	27	M	– „ –	1 rok
5.	H.O.	29	M	Wypadek komunikacyjny – złamanie w obrębie przedniego dołu czaszki	kilka dni
6.	S.P.	72	M	– „ –	4 lata
7.	J.K.	42	M	Wypadek komunikacyjny – złamanie podstawy czaszki *)	5 lat
8.	K.G.	52	M	– „ –	7 lat
9.	N.K.	16	M	Wypadek komunikacyjny – złamanie kości czołowej	1 miesiąc
10.	M.B.	7	K	Upadek z I piętra – złamanie kości czołowej i podst. czaszki	1 rok
11.	M.B.	9	K	j.w., nawrotowe zakażenie OUN	
12.	R.K.,	16	M	Upadek z I piętra – złamanie kości czołowej i podst. czaszki	3 miesiące
13.	N.G.	47	M	Upadek z wysokości – uraz twarzoczaszki	3 tygodnie
14.	K.J.	51	M	– „ –	7 dni
15.	K.F.	51	M	– „ – (uraz bliżej nie sprecyzowany)	35 lat
16.	B.S.	14	M	Pobicie	kilka dni
17.	M.N.	35	M	– „ –	kilka dni
18.	W.G.	43	M	– „ –	kilka dni

* – nawrotowe zakażenie OUN po upływie 7 lat od pierwszego epizodu zapalenia opon i mózgu.

U 14 chorych (77,8%) z płynu mózgowo-rdzeniowego wyizolowano paciorkowce zapalenia płuc (*Streptococcus pneumoniae*), u pozostałych czterech pacjentów (22,2%) nie wyizolowano bakterii.

Przebieg zapalenia opon i mózgu u 10 pacjentów (55,6%) był bardzo ciężki. Stwierdzono w tych przypadkach objawy posocznicy, zagrażającą lub występującą niewydolność oddechową, a u 3 chorych objawy wstrząsu septycznego. W pozostałych przypadkach (8 chorych – 44,4%) przebieg choroby był ciężki i średnio-ciężki.

W dwóch przypadkach (chora *M. B.* i chory *J. K.*) rozpoznano nawrotowe zapalenie opon i mózgu. U dziecka *M. B.* ponowne zakażenie OUN nastąpiło po dwóch latach od pierwszego, a u chorego *J. K.* – po 7 latach. Czas pobytu w szpitalu w przypadku zachorowania nawrotowego był dłuższy, a następstwa pochorobowe poważniejsze. U dziecka *M. B.* pierwszy epizod zapalenia opon i mózgu zakończył się wystąpieniem niedosłuchu, który po nawrocie choroby przeszedł w obustronną głuchotę. W przypadku pacjenta *J. K.* następstwem pochorobowym był obustronny niedosłuch, który wystąpił dopiero po powtórny zachorowaniu.

Średni czas hospitalizacji wyniósł około 37 dni; od 1 do 87 dni.

U wszystkich chorych stosowano w leczeniu antybiotykoterapię (częściowo celowaną) oraz środki objawowe. W przypadkach niewydolności oddechowej prowadzono oddech zastępczy i/lub wspomagany, a u pacjentów z objawami wstrząsu septycznego włączono do leczenia kortykosteroidy. W omawianej grupie zmarło 2 chorych (11,1%). U 16 pacjentów (88,9%) uzyskano ustąpienie ostrego procesu zapalnego opon i mózgu; zostali oni następnie skierowani do poradni lub oddziałów neurochirurgicznych i laryngologicznych celem dalszego leczenia. Około 60% tych osób zostało poddanych zabiegom operacyjnym, które w większości przypadków zakończyły się pełnym sukcesem. Wśród następstw pochorobowych stwierdzono niedosłuch (4 chorych – 22,2%), głuchotę (2 osoby – 11,1%) i padaczkę (1 pacjent – 5,6%).

OMÓWIENIE

Jednym z najistotniejszych czynników sprzyjających zakażeniom OUN są urazy głowy (twarzoczaszki). Powstanie połączeń między przestrzeniami oponowymi a środowiskiem zewnętrznym powoduje inwazję bakterii, co doprowadza do wystąpienia stanu zapalnego opon i mózgu. Dane statystyczne wskazują na rosnącą wypadkowość i urazowość wśród naszego społeczeństwa, szczególnie u mężczyzn. Duży odsetek urazów dotyczy głowy. Jednocześnie obserwuje się wzrost zachorowań na pourazowe zapalenie opon i mózgu, odsetek takich przypadków może sięgać nawet 25% ogółu bakteryjnych neuroinfekcji (1, 3, 5, 11, 15).

W naszym materiale klinicznym pourazowe zakażenia OUN stanowiły ok. 11,5% ogółu leczonych w tym czasie bakteryjnych zapaleń opon i mózgu. Stwierdziliśmy również dominację mężczyzn (88,9%), w większości młodych. Na uwagę zasługuje stosunkowo duża liczba dzieci wśród naszych chorych (czworo, w tym jedno hospitalizowane dwukrotnie z powodu nawrotu choroby).

Przebieg urazu głowy ustala się na podstawie wywiadu zebranego od chorego lub jego rodziny, dotyczącego nierzadko odległej przeszłości, nawet kilkunastu lat. Najczęściej do urazu dochodzi w następstwie wypadków komunikacyjnych lub wypadków

podczas pracy (zwykle upadków z wysokości). Znaczny odsetek urazów głowy dotyczy twarzoczaszki i okolicy czołowo-podstawnej, ze złamaniem ścian zatok przynosowych. Części kostne tej okolicy czaszki, zwłaszcza blaszka sitowa, są bardzo cienkie. Ściśle przylegająca do tych kości opona twarda ulega w czasie urazu przerwaniu przez odłamki kostne. Płyn mózgowo-rdzeniowy z przestrzeni podpajęczynówkowej przecieka do jamy nosowej przez zatoki czołowe, sitowe lub klinowe. Dochodzi do wycieku płynu z nosa, a rzadziej, w przypadku złamania kości skalistej – do wycieku z ucha. Płynotok stwarza ryzyko bakteryjnego zapalenia opon i mózgu. Rozpoczyna się ono zwykle w ciągu 48 godzin po urazie (płynotok wczesny lub ostry) lub pojawia się po upływie kilku tygodni do kilku miesięcy, a nawet kilkunastu lat od urazu (płynotok późny). Do zakażenia wewnątrzczaszkowego rzadko dochodzi w pierwszych dniach po urazie. W okresie wczesnym tworzące się obfite zrosty podpajęczynówki oraz obrzęk mózgu mogą uszczelniać miejsca patologicznej komunikacji między środowiskiem zewnętrznym a jamą czaszki. Łącznotkankowy proces wytwórczy powoduje zamknięcie większości uszkodzeń. Zawsze jednak pozostaje możliwość ponownego otwarcia tych patologicznych połączeń jamy czaszki ze środowiskiem zewnętrznym i wystąpienia zakażenia OUN. Poprzedzone to może być m.in. przypadkowymi mikrourazami, zmianami podatności mózgu zachodzącymi wraz z wiekiem, a u dzieci może się wiązać z procesem powiększania się mózgu i kości czaszki w przebiegu ich wzrostu i dojrzewania. Szczególnym problemem są tzw. pozornie zamknięte urazy głowy (brak widocznych uszkodzeń w powłokach zewnętrznych), które prowadzą także do komunikacji między przestrzenią podpajęczynówkową a przestrzeniami powietrznymi czaszki i możliwości zakażeń bakteryjnych OUN (1, 3, 5, 6, 8–10, 17, 18).

W naszym materiale urazy głowy najczęściej były wynikiem wypadków komunikacyjnych (ok. 50%) i upadków z wysokości (ok. 30%). Wśród urazów dominowały złamania kości czołowej i podstawy czaszki oraz złamania w obrębie przedniego dołu czaszki. U około 23% chorych nie udało się sprecyzować rodzaju urazu. W 6 przypadkach występował wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego z nosa bezpośrednio po urazie, a następnie w okresie poprzedzającym zachorowanie. Objawy zapalenia opon i mózgu pojawiły się w okresie wczesnym po urazie (do 3 tygodni) w ok. 41% przypadków, a u ok. 47% chorych po upływie roku.

Wśród czynników etiologicznych zapalenia OUN dominował paciorkowiec zapalenia płuc (ponad 75% przypadków). Przewagę tę potwierdzają również inni autorzy (1, 3, 15).

Większość pourazowych zapaleń opon i mózgu cechuje się przebiegiem ciężkim i bardzo ciężkim, często stanowiąc bezpośrednie zagrożenie życia chorego i są przyczyną trwałych neurologicznych następstw pochorobowych. Dotyczy to szczególnie przypadków nawrotowych zakażeń OUN (3, 4, 7, 11, 13, 15).

U obserwowanych przez nas pacjentów choroba przebiegała bardzo ciężko (z objawami posocznicy i cechami niewydolności wielonarządowej) u ponad połowy chorych. Znotowaliśmy 2 zgony, a u ok. 1/3 pacjentów wystąpiły następstwa pochorobowe w postaci głuchoty, niedosłuchu lub padaczki.

Leczenie pourazowych zapaleń opon i mózgu nie odbiega od typowych schematów terapeutycznych bakteryjnych zakażeń ośrodkowego układu nerwowego.

Autorzy zajmujący się problemem pourazowych zakażeń OUN zwracają uwagę na konieczność wnikliwej diagnostyki radiologicznej u chorych bezpośrednio po urazie. Ma to na celu wczesne wykrycie ewentualnych nieprawidłowych połączeń

między jamą czaszki a środowiskiem zewnętrznym. W części przypadków nie udaje się w tym okresie wykazać istnienia takich połączeń, co wskazuje na celowość powtórzenia badań radiologicznych po upływie kilku tygodni. Operacyjne zamknięcie stwierdzonych miejsc patologicznej komunikacji między czaszką a środowiskiem zewnętrznym może uchronić pacjenta przed zakażeniem OUN. W przypadku stwierdzenia ropnego, bakteryjnego zapalenia opon i mózgu, szczególnie o etiologii pneumokokowej, które można wiązać z przebytych w przeszłości urazem, należy bezwzględnie wykonać wszelkie dostępne badania mogące wykryć miejsce wniknięcia drobnoustroju do przestrzeni wewnątrzoponowych. Do badań tych zalicza się: zdjęcia radiologiczne czaszki, cysternografię połączoną z tomografią komputerową (CTC – Computed Tomography Cisternography) i tomografię komputerową mózgu. Po wyleczeniu farmakologicznym ostrego procesu zapalnego w obrębie OUN chory powinien być poddany zabiegowi operacyjnemu (neurochirurgicznemu lub laryngologicznemu), który przez zlikwidowanie miejsc nieprawidłowej komunikacji między jamą czaszki a środowiskiem zewnętrznym umożliwi wyleczenie chorego. Współczesne metody leczenia operacyjnego opierają się w większości przypadków na wykorzystaniu dostępu zewnątrzczaszkowego, który spowodował zwiększenie bezpieczeństwa zabiegu oraz poprawił wyniki takiego leczenia (1, 2, 3, 5, 14–16, 19).

Nasi chorzy po wyleczeniu farmakologicznym zostali skierowani do poradni lub oddziałów neurochirurgicznych lub laryngologicznych celem dalszego leczenia. Ustaliśmy, że ok. 60% pacjentów zostało następnie poddanych zabiegom operacyjnym, które w znacznej większości doprowadziły do całkowitego wyleczenia.

WNIOSKI

1. Pourazowe, bakteryjne zapalenia opon i mózgu charakteryzują się ciężkim przebiegiem, znacznym odsetkiem zgonów i trwałych następstwach pochorobowych.
2. Nowoczesna diagnostyka radiologiczna pozwala w większości przypadków na lokalizację patologicznych połączeń między jamą czaszki i środowiskiem zewnętrznym, będących wrotami zakażenia.
3. Przeprowadzone u pacjentów zabiegi operacyjne pozwalają na trwałe wyleczenie, zapobiegają nawrotom i poprawiają rokowanie w pourazowych zapaleniach opon i mózgu.

L. Kępa, W. Stolarz, B. Oczko-Grzesik

POSTTRAUMATIC MENINGOENCEPHALITIS IN THE MATERIAL
FROM THE I CLINIC OF INFECTIOUS DISEASES OF SILESIAN MEDICAL ACADEMY
IN BYTOM BETWEEN 1986 AND 1993

SUMMARY

Since 1986 to 1993 18 patients with bacterial, posttraumatic meningoencephalitis were hospitalized at the I Clinic of Infectious Diseases of Silesian Medical Academy in Bytom, and they made about 11,46% of the total purulent neuroinfections treated during that time. The group was com-

posed of 16 men and one, 7-year-old girl, who was hospitalized twice. The course of the disease was very serious in 55,56% of cases and serious in the rest of patients. Permanent consequences subsequent to the disease like deafness, partial deafness and epilepsy were observed in 6 cases. Two patients died. After recovery gained by pharmacotherapy every patient was diagnosed with X-rays in order to find the spot of pathological connection between the cranium cavity and exterior environment, what afforded possibilities for neurosurgical or laryngological repair operation. The aim of the treatment was elimination of imminent recurrent infections of central nervous system. Accurate X-ray diagnostics and co-operation with surgical specializations enable us to improve prognosis and definitively restore patients to health after posttraumatic meningoencephalitis.

PIŚMIENICTWO

1. Clark R. A., Hyslop N. E.: Posttraumatic Meningitis, w: *Infections of the Nervous System*, (red.: D. Schlossberg), Springer Verlag, New York 1990, 50. – 2. Colquhoun I. R.: *Clin. Radiol.*, 1993, 47, 6, 403. – 3. Gańczak M., Kościuczyk A.: *Mat. Nauk. XI Zjazdu P.T.E. i L.Ch.Z.*, Puławy 1988, 674. – 4. Garlicki A., Łysek A.: *Przeg. Epid.*, 1989, 43, 3, 307. – 5. Głowacki J., Haftek J.: *Urazy układu nerwowego. Pourazowe przetoki płynowe*, w: *Neurochirurgia*, (red.: J. Bidziński), PZWL, Warszawa 1981, 327. – 6. Harvey S. A., Millen S. J.: *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1990, 103, 5, 831. – 7. Jeżyna C.: *Wiad. Lek.*, 1986, 39, 10, 677. – 8. Kurnatowski P., Jagodziński Z.: *Wiad. Lek.*, 1983, 36, 16, 1363. – 9. Marchel A., Sadowski Z.: *Neur. Neurochir. Pol.*, 1987, 21, 2, 174. – 10. Okada J., Tsuda T., Takasugi S. i wsp.: *Surg. Neurol.*, 1991, 35, 213.

11. Olejnik Z., Strzelecki R., Janeczko J. i wsp.: *Przeg. Epid.*, 1987, 61, 2, 149. – 12. Olejnik Z., Janeczko J., Strzelecki R. i wsp.: *Mat. Nauk. XII Zjazdu P.T.E. i L.Ch.Z.*, Warszawa 1991, 155. – 13. Pappas D. G. Jr, Hammerschlag P. E., Hammerschlag M.: *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 17, 364. – 14. Ross I. B., Colohan A. R. T., Black M. J.: *Can. J. Neurol. Sci.*, 1990, 17, 320. – 15. Siwak E., Pancewicz S., Malyszko K. i wsp.: *Mat. Nauk. XII Zjazdu P.T.E. i L.Ch.Z.*, Warszawa 1991, 159. – 16. Thiebot J., Laissy J. P.: *Ann. Radiol.*, 1991, 34, 1-2, 56. – 17. Wiślawski J.: *Płynotok nosowy i uszny*, w: *Neurologia kliniczna*, (red.: I. Wald, A. Członkowska), PZWL, Warszawa 1987, 169. – 18. Wróbel-Wiśniewska G., Zawirski M.: *Neur. Neurochir. Pol.*, 1987, 21, 1, 78. – 19. Yessonow R.S., McCabe B. F.: *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1989, 101, 555.

Adres: I Klinika Chorób Zakaźnych
41-902 Bytom, Al. Legionów 49

Ewa Motta, Danuta Rościszewska, Zofia Piela

TRUDNOŚCI ROZPOZNAWCZE W PRZYPADKU ŚPIĄCZKOWEGO ZAPALENIA MÓZGU U 57-LETNIEJ KOBIETY

II Katedra i Klinika Neurologii Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrze
Kierownik: prof. dr hab. med. *D. Rościszewska*

Opisano przypadek śpiączkowego zapalenia mózgu u 57-letniej kobiety. Po 7 miesiącach od zachorowania stwierdzono nieduże objawy pozapiramidowe, a kolejne badanie po 15 miesiącach wykazało cechy zespołu parkinsonowskiego. Badanie wirusologiczne krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego wypadło ujemnie.

Śpiączkowe zapalenie mózgu (ś. z. m.) jest chorobą, której epidemie nawiedziły Europę w latach 1917–1927. Wywołana jest przez niewyzolowany dotąd wirus. Dziś spotyka się jedynie sporadyczne przypadki o różnym przebiegu [5]. Przedstawiamy przypadek 57-letniej kobiety, u której przebieg choroby pozwolił na rozpoznanie ś. z. m.

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka 57-letnia została przyjęta do Kliniki Neurologii w Zabrze 22.04.1992 r. W grudniu 1991 r. i lutym 1992 r. hospitalizowana była w oddziale neurologicznym z powodu nadmiernej senności, ogólnego osłabienia oraz zaburzeń ostrości wzroku z двоjeniem. Wykonane wtedy badania laboratoryjne krwi i moczu wypadły prawidłowo. CT głowy wykazała miernego stopnia zaniki korowo-podkorowe, a eeg – niewielkie cechy podrażnienia w okolicach skroniowych. Na punkcję łądźwiową chora dwukrotnie nie wyraziła zgody. Pacjentkę wypisano z rozpoznaniem narkolepsji.

Przy przyjęciu do Kliniki Neurologii chora podsyiała, ale można ją było wybudzić i nawiązać prosty kontakt. Cały czas obserwowano mioklonie powiek i prawej połowy twarzy, a okresowo napady przymusowego patrzenia. Stwierdzono ponadto niedużą obustronną ptozę, zez zbieżny lewego oka, bardzo słabą reakcję źrenic na światło, oczopląs poziomo-obrotowy, niewielki ośrodkowy niedowład lewego nerwu twarzewego oraz objawy piramidowe lewostronne. Dno oczu było prawidłowe. Temperatura ciała wahała się od 37°C do 38°C, aż do końca sierpnia 1992 r.

Kontrolna CT głowy wykazała niewielkie zaniki korowo-podkorowe, w NMR nie było innych odchyień. W wielokrotnych zapisach eeg rejestrowano uogólnioną wysokonapięciową czynność delta. W płynie mózgowo-rdzeniowym stwierdzono

nieznacznie podwyższony poziom białka (49 mg%) i cytozę 2/3 z pojedynczymi limfocytami i monocytami w rozmazie oraz podwyższony poziom immunoglobulin IgG i IgA. W surowicy występowało również podwyższenie poziomów IgG oraz IgM. Nie wykryto komórek LE, przeciwciał przeciwjądrowych i wirusa HIV.

Pełne badanie wirusologiczne krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego wypadło ujemnie. Test wodno-solny był prawidłowy.

Chora otrzymywała początkowo Mannitol, Isoprinosine, Viregyt i Nootropil oraz antybiotyki bez większej poprawy. Dopiero po włączeniu sterydów zaczęła mniej podsypanać, stała się bardziej ożywiona. W płynie mózgowo-rdzeniowym i w surowicy obniżyły się wyraźnie poziomy immunoglobulin. W eeg stwierdzono stopniową normalizację zapisu.

Pod koniec lipca 1992 r. pojawiło się niestale drobnofaliste drżenie spoczynkowe lewej dłoni. Chora nie podsypaniała, ale zdradzała objawy ogólnego spowolnienia. Po 7 miesięcznej hospitalizacji została wypisana. W badaniu kontrolnym w marcu 1993 r. stwierdzono spowolnienie, hypomimię, napięcie w kończynach górnych typu „koła zębatego” i nieduże drobnofaliste drżenie lewej dłoni. Zapis eeg był prawidłowy.

OMÓWIENIE

W przebiegu ś. z. m. poza okresem ostrym można wyróżnić okres przewlekły choroby, który może wystąpić bezpośrednio po okresie ostrym, lub kilka tygodni, miesięcy, a nawet lat później i cechuje się postępującym zespołem pozapiramidowym [5].

Howard i *Lees* [3] zaproponowali ostatnio kryteria rozpoznawcze ś. z. m., z których przynajmniej 3 muszą być obecne, aby rozpoznać tę chorobę. Kryteriami tymi są: 1) zajęcie jąder podstawy, 2) napady przymusowego patrzenia, 3) oftalmoplegia, 4) zaburzenia zachowania, 5) mutyzm akinetyczny, 6) zaburzenia oddechu, 7) senność lub inne zaburzenia snu.

W dostępnym piśmiennictwie znalazłyśmy opisy 7 przypadków ś. z. m. u młodych osób, 3 – u dzieci i jeden 63-letniej kobiety [1–4]. Wszystkie zachorowania miały przebiegi kilku lub kilkunastomiesięczne. Dwóch chorych wyzdrowiało całkowicie, u pięciu rozwinął się zespół parkinsonowski, u 3 zaburzenia zachowania, a w jednym przypadku wystąpił zgon. U wszystkich badanie wirusologiczne krwi i płynu mózgowo-rdzeniowego wypadło ujemnie. Obserwowany przez nas przypadek spełnia 4 kryteria *Howarda* i *Lees'a* [3], a także jest bardzo podobny w swoim przebiegu do przypadku 63-letniej kobiety opisanego przez w. wym. autorów [3], u której po okresie ogólnego złego samopoczucia, pojawiły się zaburzenia ostrości wzroku, dwojenie, zaburzenia ruchomości galek, opadnięcie powiek i oczopląs. Objawom tym towarzyszyła gorączka 37–39,5°C, zaburzenia oddechu, napady przymusowego patrzenia i mioklonie w obrębie twarzy. W kończynach górnych stwierdzało się napięcie typu „koła zębatego”. Płyn mózgowo-rdzeniowy wykazał nieznacznie podwyższony poziom białka i niedużą pleocytozę, a także digoklonalne IgG. Przypadek ten niestety skończył się niepomyślnie w 7 miesiącu choroby z powodu zapalenia płuc.

U naszej pacjentki obserwowaliśmy objawy pozapiramidowe już w pierwszych miesiącach choroby, a badanie kontrolne wykazało cechy zespołu parkinsonowskiego co mogłoby potwierdzać rozpoznanie ś. z. m.

E. Motta, D. Rościszewska, Z. Piela

DIAGNOSTIC DIFFICULTIES IN THE CASE OF 57 YEARS OLD WOMAN
SUFFERING FROM ENCEPHALITIS LETHARGICA

SUMMARY

The case of encephalitis lethargica in 57 years woman was described. The basal ganglia was already damaged after 7 months from illness onset, and control examination after 15 months showed Parkinsonian syndrome. Serological and CSF viral titres and cultures were negative.

PIŚMIENNICTWO

1. *Espir M. L. E., Spalding I. M. K.*: Brit. Med. J., 1956, 19, 1141. – 2. *Greenough A., Davis J. A.*: The Lancet 1983, April 23. – 3. *Howard R. S., Lees A. J.*: Brain 1987, 110, 19. – 4. *Kapadia F., Grant I. S.*: Intensive Care Med., 1990, 16, 338. – 5. *Wald J., Czlonkowska A. i wsp.*: Neurologia Kliniczna, PZWL, Warszawa 1987.

Adres: II Katedra i Klinika Neurologii
41-800 Zabrze, ul. 3 Maja 13/15

*Dorota Latarska, Maciej Jablkowski, Jan Kuydowicz, Jolanta Iwaszkiewicz**

DYNAMIKA ODPOWIEDZI HUMORALNEJ
U STUDENTÓW II ROKU STOMATOLOGII PO SZCZEPIENIU
PRZECIWKO WIRUSOWEMU ZAPALENIU WĄTROBY TYPU B

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Łodzi

Kierownik: prof. dr hab. med. *J. Kuydowicz*

*Zakład Immunologii Klinicznej Akademii Medycznej w Łodzi

Kierownik: prof. dr med. *M. Kowalski*

Omówiono szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B z uwzględnieniem dynamiki odpowiedzi humoralnej oraz tolerancji szczepionki w grupie studentów II roku Oddziału Stomatologii.

Odkrycie antygeny Australia, obecnie nazwanego antygenem powierzchniowym HBsAg oraz powiązanie jego występowania we krwi ludzkiej z wirusowym zapaleniem wątroby typu B otworzyło drogę do poszukiwań szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B) (2, 3). Pierwsze prace nad aktywnym uodpornianiem przeciwko wirusowi zapaleniu wątroby typu B (HBV) były prowadzone przez *Krugmana* i wsp. w latach 1970–75 (14–16). Natomiast pierwszą plazmatyczną szczepionkę opracowali *Hilleman* i wsp. z Merc Institute of Therapeutic Research (11), wykorzystując wysoce oczyszczone formaliną cząstki HBsAg pochodzące z osocza przewlekłych nosicieli HBV. Podobną szczepionkę otrzymali *Purcell* i *Gerin* (20).

W Polsce pierwszą plazmatyczną szczepionkę otrzymali i zastosowali na ochotnikach *Brzosko* i wsp. w 1981 roku (5). Szczepionka ta nie była jednak zarejestrowana i dopuszczona do powszechnego stosowania. Stosowanie szczepionek plazmatycznych obarczone jest hipotetycznym ryzykiem przeniesienia materiału genetycznego wirusa, alergizacją organizmu białkami ludzkimi lub wyzwoleniem reakcji autoimmunologicznych. W związku z tym wyprodukowanie w 1981 roku szczepionki tzw. drożdżowej metodą rekombinacji genetycznej stało się wielkim sukcesem w medycynie zapobiegawczej (6, 7).

CEL PRACY

Celem pracy była ocena dynamiki odpowiedzi humoralnej po szczepieniu przeciwko wzw B za pomocą szczepionki Energix-B w grupie studentów II roku Oddziału Stomatologii Akademii Medycznej w Łodzi. Oceniano także rodzaj i częstość objawów ubocznych występujących po kolejnych dawkach szczepionki.

MATERIAŁ I METODA

Grupę badaną stanowiło 115 studentów zakwalifikowanych do szczepień przeciwko wzv B na podstawie nieobecności HBsAg i anty HBs we krwi. Były to 83 kobiety (K) (śr. wieku $21,8 \pm 5,6$) oraz 32 mężczyzn (M) (śr. wieku $22,0 \pm 1,6$ roku). Poddani oni zostali trzykrotnemu szczepieniu (Engerix-B, $20\mu\text{g}$) wg schematu 0, 1, 6 miesięcy. Szczepienie wykonywała u wszystkich studentów ta sama pielęgniarka, zgodnie z zaleceniami producenta (domięśniowo, w m. naramienny). Przed każdą kolejną dawką szczepionki oznaczano w surowicy osób badanych obecność przeciwciał anty-HBs oraz zbierano wywiad co do działania ubocznego szczepionki. Ilościowe oznaczenie anty-HBs (AUSAB Quantitation Panel, ABBOTT) wykonano po 3 i 12 miesiącach od podania ostatniej dawki szczepionki. Do oceny zależności statystycznych użyto testu Chi^2 .

WYNIKI I OMÓWIENIE

Spośród 134 studentów II roku do dobrowolnych badań wstępnych przed szczepieniem zgłosiły się 124 osoby (92,5 %). Z zakwalifikowanych przez nas i zaszczepionych pierwszą dawką 115 studentów do następnych szczepień zgłosiły się kolejno 101 (88%) i 94 (82%) osoby. Zbadano poziom anty-HBs wykonany u 88 (94%) zaszczepionych po 3 miesiącach i u 67 (71%) po roku.

Tabela I. Serokonwersja w anty-HBs po kolejnych dawkach szczepionki

Dawka	Liczba badanych	Serokonwersja							
		n		kobiety			mężczyźni		
				N	n	%	N	n	%
I	101	37	36,6	74	29	39,1*	27	6	22,2*
II	94	90	95,7	69	66	95,6	25	24	96,0
III	88	88	100,0	67	67	100,0	21	21	100,0

* różnica istotna statystycznie przy $p < 0,05$

Tabela II. Odsetki osób z serokonwersją w anty-HBs i średnia geometryczna mian (GMT) anty-HBs w grupie badanej po 3 i 12 miesiącach od ostatniej dawki szczepionki

	po 3 miesiącach			po 12 miesiącach		
	cała grupa N=88	kobiety N=67	mężczyźni N=21	cała grupa N=67	kobiety N=46	mężczyźni N=21
% serokonwersji w anty-HBs	100	100	100	97,1	95,6	100
GMT (mIU/ml)	5124*	6312*	3477	2708*	2393*	3278
zakres stężeń anty-HBs (mIU/ml)	14–18000	14–18000	11–15000	0–16200	0–15000	10–16200

* zależność istotna statystycznie dla całej grupy i kobiet (przy $p < 0,05$)

Kierując się przyjętymi kryteriami zaszczepiono również studentów anty-HBc(+).

Tabela III. Serokonwersja w anti-HBs u kobiet i mężczyzn – ocena odsetka oraz średniej geometrycznej mian (GMT) 3 miesiące po szczepieniu

Zakres stężeń anti-HBs (mIU/ml)	0–10	11–100	101–1000	1001–5000	5001–10000	10001–15000	powyżej 15000
Kobiety %	–	2,9	11,9	28,4	18,1	14,9	23,8
GMT	–	12	637	2066	7075	12880	15200
Mężczyźni %	–	14,2	19,3	23,8	19,0	14,2	9,5
GMT	–	68	156	1610	6000	11066	15000
Cała grupa %	–	5,6	13,6	27,2	18,3	14,8	20,5
GMT	–	46	477	1970	6806	12461	15110

Tabela IV. Serokonwersja w anti-HBs u kobiet i mężczyzn – ocena odsetka i GMT 12 miesięcy po ostatnim szczepieniu

Zakres stężeń anti-HBs (mIU/ml)	0–10	11–100	101–1000	1001–5000	5001–10000	10001–15000	powyżej 15000
Kobiety %	4,3	13,3	24,4	40,2	17,8	–	–
GMT	0	68	260	2450	5940	–	–
Mężczyźni %	–	18,1	27,4	31,8	13,7	–	9,0
GMT	–	49	306	2528	6833	–	15600
Cała grupa %	3,0	14,9	25,4	37,4	16,4	–	2,95
GMT	0	60	294	2440	6225	–	15600

Po pełnym cyklu szczepienia przeciwko wzv B stwierdzono 100% serokonwersji w anty-HBs ocenianej w 3 miesiące po ostatniej dawce i 97,1 % ocenianej po roku. Odsetek serokonwersji po poszczególnych dawkach szczepionki przedstawia tabela I.

Tylko po pierwszej dawce różnica była statystycznie istotna ($p < 0,05$) w odpowiedzi humoralnej kobiet (K) i mężczyzn (M) /K 39,1%, M 22,2%/. Po dawce II i III odsetek serokonwersji w anty-HBs u obu płci był podobny (odpowiednio 95,6% i 100%). Oznaczane po 3 miesiącach stężenie przeciwciał anty-HBs u wszystkich badanych kształtowało się powyżej wartości uważanej za ochronną tzn. 10 mIU/ml. Wysokie stężenie anty-HBs (pow. 15000 mIU/ml) występowały częściej u kobiet (K 23,8%, M 9,5%), natomiast niskie (poniżej 100 mIU/ml) u mężczyzn (M 33,5%, K 14,8%). Nie stwierdzono jednak takiej zależności w badaniach wykonanych po roku od ostatniej dawki szczepionki (ryc. 1). Zarówno po 3 jak i po 12 m-cach średnia geometryczna mian (GMT) anty-HBs była wysoka (tabele II–IV). Zwraca uwagę fakt, iż w ostatnim badaniu obserwuje się gwałtowny spadek GMT u kobiet, wpływający na obniżenie wartości GMT w całej badanej grupie. Dwie osoby, u których nie stwierdzono obecności anty-HBs po roku od zakończenia szczepień to kobiety. Jedna w poprzednim badaniu odpowiedziała niskim mianem anty-HBs (14 mIU/ml), u drugiej stężenie anty-HBs wynosiło 1900 mIU/ml.

Tabela V przedstawia profile serologiczne i wartości stężeń anty-HBs po szczepieniu u tych sześciu osób. Rodzaj i częstość występowania odczynów poszczepiennych przedstawia tabela VI. Zwraca uwagę statystycznie znamienne ($p < 0,01$) różnica między występowaniem objawów ogólnych (senność, osłabienie, bóle kostno-stawowe) a częstością pojawiania się odczynu miejscowego (obrzęk, ból, zaczerwienienie).

Tabela V. Stężenie anty-HBs po szczepieniu osób anty-HBc(+)

L.p.	Osoba badana	Płeć	Stężenie anty-HBs (mIU/ml)	
			po 3 miesiącach	po 12 miesiącach
1.	W.M.	M	69	17
2.	K.M.	M	81	680
3.	D.L.	K	720	82
4.	K.J.	K	15000	3600
5.	K.Z.	K	15000	7400
6.	S.A.	K	15000	9000

Tabela VI. Częstość występowania odczynów poszczepiennych po kolejnych dawkach szczepionki

Dawka	N	Bez odczynu poszczepiennego		Odczyny poszczepienne				Razem			
		n	%	tylko miejscowe	tylko ogólne	miejscowe i ogólne					
I	101	87	86,1	1	0,9*	2	10,9*	2	1,9	14	13,7
II	94	84	89,3	2	2,1*	8	8,5*	–	–	10	10,6
III	88	82	93,1	1	1,1*	4	4,5*	1	1,1	6	6,7

* różnice statystycznie istotne ($p < 0,01$) między częstością objawów ogólnych a miejscowych po kolejnych dawkach szczepionki.

DYSKUSJA

Wyniki przedstawionych badań są zgodne z licznymi doniesieniami innych autorów zarówno w zakresie uzyskanego odsetka serokonwersji jak i wartości GMT przeciwciał anti-HBs po kolejnych dawkach oraz po całym cyklu szczepienia (1, 9, 12). Na bardzo dobrą odpowiedź (100% serokonwersji) wpływ mogły mieć w przypadku całej grupy przede wszystkim młody wiek studentów, a także brak chorób towarzyszących obniżających reaktywność (13, 22). Podobnie, uzyskano lepszą odpowiedź na szczepienie wśród kobiet – i to jak donoszą także inni autorzy widoczną przede wszystkim w wysokim GMT, a nie przy porównywaniu odsetka serokonwersji (10). Zaobserwowany spadek GMT w ciągu roku dotyczył głównie kobiet, co tłumaczyć można większą liczebnością tej grupy wśród osób poddanych szczepieniu, aczkolwiek wydaje się, że nie jest to jedyna przyczyna tego zjawiska. Tylko niewielu autorów podaje brak zależności odpowiedzi na szczepienie od płci badanych osób (8, 18). W badaniach *Grob* i wsp. (10) wykazano, że w 3 lata po pełnym cyklu szczepienia nie stwierdzano przeciwciał anti-HBs u 6% zaszczepionych pracowników służby zdrowia. W prezentowanym materiale już po roku 3% badanych nie posiadało anti-HBs, wymagając podania dawki przypominającej. Wyniki te świadczą o konieczności sprawdzania poziomu anti-HBs w grupach wysokiego ryzyka na zakażenie HBV.

Wśród szczepionych studentów było także 6 osób anti-HBc(+). Pozostaje kwestią kontrowersyjną, czy ta grupa powinna być poddawana szczepieniu przeciwko wzv B (4, 12). Mała liczebność grupy anti-HBc(+) nie pozwala na analizę statystyczną ich odpowiedzi na szczepienie, ale należy zwrócić uwagę, iż tylko u 3 osób stwierdzono bardzo wysokie stężenie anti-HBs (zarówno w ocenie po 3 i 12 miesiącach), natomiast odpowiedź pozostałych 3 była słabo wyrażona.

W obserwowanej przez nas grupie odczyny poszczepienne występowały rzadziej niż to wynika z obserwacji innych autorów (1, 9, 18), przy czym przeważały objawy ogólne. W piśmiennictwie przeważają opisy odczynów miejscowych (12, 21). Stwierdzone różnice okazały się istotne statystycznie (tab. VI). Nie zaobserwowano ciężkich objawów ubocznych szczepienia.

WNIOSKI

1. Dynamika odpowiedzi humoralnej po szczepieniu szczepionką Engerix-B u kobiet różniła się statystycznie znamienne od odpowiedzi humoralnej u mężczyzn.
2. Stężenie anti-HBs u badanych młodych kobiet osiągało wysokie wartości częściej niż u badanych młodych mężczyzn.
3. Po roku od zakończenia szczepień stężenie anti-HBs malało u kobiet wyraźniej niż u mężczyzn.
4. Engerix-B jest skuteczną szczepionką powodującą odporność przeciwko wzv B u 100% osób po 3 miesiącach od zakończenia szczepień.
5. Obserwowany spadek poziomu humoralnej odporności poszczepiennej nakazuje oznaczanie stężenia anti-HBs pod kątem widzenia ustalenia terminu szczepienia przypominającego.

6. W badanej grupie ogólne odczyny poszczepienne wystąpiły częściej niż miejscowe, ale w żadnym przypadku nie zmusiły do przerwania cyklu szczepień.

Podziękowania. Składamy podziękowania panu *A. Nowakowi* za bezinteresowne pobieranie krwi do badań.

D. Latarska, M. Jabłkowski, J. Kuydowicz, J. Iwaszkiewicz.

THE HUMORAL RESPONSE OBSERVED IN STUDENTS OF SECOND TERM OF DENTISTRY VACCINATED AGAINST HEPATITIS B

SUMMARY

The aim of the study was the follow-up of humoral response after vaccination against hepatitis B. 115 students of dentistry were vaccinated with Engerix-B vaccine. 100% of seroconversion to anti-HBs was observed 3 months after vaccination, and 97.1% 12 months post vaccination. The GMT of anti-HBs was higher in women than in men, but in 12 months observation the decrease of GMT was more rapid in female group. Any severe adverse reactions of vaccination were observed.

PIŚMIENICTWO

1. *Bergamini F.* i wsp.: Postgrad. Med. J., 1987, 63, 137. – 2. *Blumberg B. S.*: Bull. Acad. Med., 1964, 40, 377. – 3. *Blumberg B. S.* i wsp.: A "new" antigen in leukemia sera. 1965, 191, 541. – 4. *Blumberg B. S.*: Am. J. Med. 1989, 87 (suppl. 3 A), 25. – 5. *Brzosko W.* i wsp.: Tyg. Lek., 1986, XLI, 893. – 6. *Davidson M.* i wsp.: Lancet, 1985, 5, 108. – 7. *De Wilde* i wsp.: Develop. Biol. Stand., 1985, 59, 99. – 8. *Gładysz A.* i wsp.: Zeszyty Hepatologiczne 1, 1988, 32. – 9. *Goundea A.* i wsp.: Postgrad. Med. J., 1987, 63 (suppl.), 125. – 10. *Groh P.J.* i wsp.: Schweiz. Med. Wochensch., 1985, 115, 394.
11. *Hilleman M. R.* i wsp.: Am. J. Med. Scien., 1975, 270, 401. – 12. *Jilg M.* i wsp.: Infection, 1989, 17, 70. – 13. *Just M.* i wsp.: Postgrad. MED. j., 1987, 63 (suppl.2), 121. – 14. *Krugman S.* i wsp.: Infect. Dis. 1970, 122, 432. – 15. *Krugman S.* i wsp.: JAMA, 1971, 217, 41. – 16. *Krugman S.* i wsp.: N. Engl. J. Med., 1973, 288, 755. – 17. *Krugman S.* i wsp.: N. Engl. J. Med., 1979, 200, 101. – 18. *Lakomy A.* i wsp.: Zeszyty Hepatologiczne 4, 1991, 113. – 19. *Prince A.M.*: Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1968, 60, 814. – 20. *Purcell R. H.* i wsp.: Hepatitis B vaccines: a status report. In: *VYas G., Cohen S. N., Schmid R.* – Viral hepatitis pp 491-505, Philadelphia, Franklin Institute Press, 1978.
21. *Rokassowski H.* i wsp.: Zeszyty Hepatologiczne 1, 1988, 37. – 22. *Zalewska M.* i wsp.: Zeszyty Hepatologiczne 2, 1989, 30.

Adres: Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej
91-347 Łódź, ul. Kniaziewiczza 1/3

Franciszek Taraszkiewicz, Wiera Bogus-Parafieniuk, Elżbieta Oldak, Artur Sulik

NIEPOŻĄDANE ODCZYNY POSZCZEPIENNE U DZIECI W WIEKU OD 0 DO 2 LAT

Klinika Chorób Zakaźnych Dzieci Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik: Prof. dr hab. *F. Taraszkiewicz*
Oddział Dziecięcy Szpitala ZOZ w Sokółce
Ordynator: lek. *W. Bogus-Parafieniuk*

W pracy przedstawiono opis niepożądanych odczynów poszczepiennych i powikłań poszczepiennych zarejestrowanych na przestrzeni jednego roku u 17 (1,2%) dzieci w wieku od 0 do 2 lat spośród 1440 szczepionych BCG, Di-Te-Per, przeciw odrze i przeciw poliomyelitisi.

Niepożądane odczyny poszczepienne (Adverse Events Following Immunization – AEFI) są niekorzystnym, ubocznym skutkiem szczepień ochronnych, które dotychczas nazywano przejściowymi i powikłaniami poszczepiennymi (9). Odczyn poszczepienny stanowi przejściową, miejscową lub ogólną reakcję organizmu na podaną szczepionkę. Natomiast powikłanie jest reakcją nadmierną lub patologiczną o cechach choroby poszczepiennej, która w skrajnych przypadkach może prowadzić do trwałych uszkodzeń, zagrożeń życia lub nawet do śmierci (9).

Celem badań było ustalenie częstości występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych u dzieci po szczepieniach objętych kalendarzem szczepień.

MATERIAŁ I METODY

Badanie objęło dzieci w wieku od 0 do 2 lat zamieszkałe na terenie działalności Zespołu Opieki Zdrowotnej (ZOZ) Sokółka, szczepione BCG, Di-Te-Per, przeciw *polio* i przeciw odrze w okresie od 2 stycznia do 31 grudnia 1993 r.

Posługując się specjalnie przygotowaną „Kartą problemową dziecka z odczynami i powikłaniami poszczepiennymi” jako narzędziem badawczym rejestrowano występowanie niepożądanych odczynów poszczepiennych. Brano pod uwagę objawy ogólne: podwyższoną ciepłotę ciała w granicach 38,1–39°C i 39,1–40,4°C po 30 min., po 3, 6 i 24 godz. oraz trzeciego dnia po szczepieniu; wzmoczoną płacziwość, pobudliwość, ospałość (senność), obniżone napięcie mięśni; nudności, skargi na bóle brzucha, wystąpienie luźnych stolców z domieszką (lub bez) krwi do 72 godz. po szczepieniu, których to objawów nie było wcześniej oraz wystąpienie drgawek do i po

72 godz. po szczepieniu. Jako objawy miejscowe rejestrowano: zaczerwienienie, stwardnienie i obrzęk w miejscu podania szczepionki, tkliwość uciskową, wzrost ucieplenia do 72 godz. po szczepieniu. Jako najmniej nasilone objawy, które uznaliśmy za niepożądane odczyny poszczepienne, przyjęliśmy przynajmniej jeden z objawów ogólnych i jeden z miejscowych.

WYNIKI BADAŃ

Ocenie poddano wyniki obserwacji dzieci w wieku od 0 do 2 lat, które szczepiono BCG, Di-Te-Per, przeciw *polio* i przeciw odrze. Szczepienia prowadzono w 13 punktach zorganizowanych przy gminnych i wiejskich ośrodkach zdrowia, jednej przychodni rejonowej i jednym oddziale noworodkowym. Ogółem szczepiono i obserwowano 1440 dzieci. Zaszczepionych BCG było 690 noworodków i 550 dzieci w drugim roku życia, Di-Te-Per – 1440 dzieci, przeciw *poliomyelitis* 1440 i przeciw odrze 750 dzieci. Częstość występowania niepożądanych odczynów po szczepieniach przedstawiono w tabelach I i II. Niepożądane odczyny poszczepienne stwierdzono u 17 (1,2%) spośród 1440 szczepionych dzieci, w tym po Di-Te-Per u 12 (0,83%), po BCG u 2 (0,14%), po szczepieniach przeciw odrze u 2 (0,14%) i przeciw *poliomyelitis* u 1 (0,07%) dziecka. U 14 (0,9%) dzieci oceniono je jako odczyny i u 3 (0,2%) jako powikłania.

Odczyny ogólne po szczepieniu Di-Te-Per stwierdzono u 12 dzieci, w tym u jednego po 1, 2 i 3 szczepieniu, u 2 tylko po pierwszym, u 4 dzieci po 2 szczepieniu, u 3 po trzecim i u 1 po czwartym szczepieniu. Manifestowały się one wzrostem ciepłoty ciała do 40,4°C po 6 godz. od szczepienia, wzmożoną płacziwością i niepokojem utrzymującym się do 72 godz. po szczepieniu. Odczyny miejscowe występowały pod postacią zaczerwienienia, stwardnienia powyżej 20 mm, tkliwości uciskowej i wzrostem miejscowego ucieplenia w miejscu szczepienia utrzymującym się do 72 godz.

Po szczepieniu przeciw odrze stwierdzono odczyny u dwójga dzieci (w tym u jednego również z odczynem po Di-Te-Per) objawiające się wzrostem ciepłoty ciała do 39°C po trzech godz., wzmożoną płacziwością i pobudliwością do 72 godz. oraz zmianami nieżytowymi górnych dróg oddechowych po 6 dniach. Po szczepieniu przeciw *poliomyelitis* odczyny obserwowano u 1 dziecka pod postacią częstych luźnych stolców utrzymujących się do 5 dni.

Tabela 1. Częstość występowania niepożądanych odczynów i powikłań poszczepiennych (Adverse Events Following Immunisation – AEFI)

Rodzaj szczepionki	Liczba szczepionych	Odczyny		Powikłania		Ogółem	
		n	%	n	%	n	%
BCG	1240	–	–	2	0,1	2	0,1
Di-Te-Per	1440	11	0,7	1	0,07	12	0,8
p/ <i>polio</i>	1440	1	0,07	–	–	1	0,07
p/odrze	750	2	0,1	–	–	2	0,1
Razem	4870	14	0,9	3	0,2	17	1,2

Tabela II. Kolejność dawek szczepionki po których wystąpiły AEFI u dzieci

Rodzaj szczepionki	Kolejność dawek				Razem
	I	II	III	IV	
BCG	1	1	–	–	2
Di-Te-Per	4	3	3	1	11
p/polio	1	1	–	–	2
p/odrze	2	–	–	–	2
Razem	8	5	3	1	17

U 3 dzieci (0,2%) stwierdzono powikłanie, w tym: u 2 (0,14%) po szczepieniu BCG i u 1 (0,07%) po szczepieniu Di-Te-Per. Powikłania miejscowe po BCG wystąpiły po pierwszym szczepieniu pod postacią ropni głęboko umiejscowionych pod skórą w miejscu podania szczepionki, które utrzymywały się do 6 miesięcy z pozostawieniem ściągających blizn. W okresie utrzymywania się ropni stwierdzono również powiększone węzły chłonne pachowe, podżuchwowe i szyjne po stronie szczepienia.

Powikłanie po szczepieniu Di-Te-Per stwierdzono u 3 miesięcznego dziecka. Po pierwszym szczepieniu już po 6 godz. wystąpiła gorączka do 39°C, po 24 godz. wystąpił niepokój, uogólnione drgawki kloniczno-toniczne trudne do opanowania i zaburzenia kontaktu z otoczeniem. Dziecko leczono w szpitalu. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego nie wykazało składników patologicznych. Przeziębniaczkowe USG głowy wykazało stan po wylewie do komory bocznej prawej. Drgawki powtarzały się jeszcze w 5 dobie pobytu w szpitalu. Po 4 tygodniach leczenia dziecko wypisano do domu z cechami uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Dziecko pozostawało pod opieką poradni neurologicznej przez okres jednego roku. Stan jego stopniowo poprawiał się. Obecnie jego rozwój psychomotoryczny i fizyczny ocenia się jako prawidłowy.

OMÓWIENIE

Częstość występowania AEFI jest trudna do ustalenia. W latach 1989–1991 zgłoszono łącznie z terenu Polski tylko 23 wzmożone odczyny poszczepienne – co jest wielkością daleką od stanu faktycznego (9).

AEFI może być następstwem wielu czynników (9), które można ująć w 3 następujące grupy:

I. Działanie szczepionki (vaccine induced AEFI). Są to objawy i stany chorobowe będące wynikiem indywidualnej reakcji organizmu człowieka szczepionego na zastosowane szczepionki. Mogą one wystąpić jako reakcja anafilaktyczna – nadwrażliwość na składniki podłoża, np. białko jaja kurzego, gdy szczepionkę otrzymuje się z wirusów hodowanych na zarodkach kurzych (5, 8, 11). Mogą one być reakcją na zawarty w szczepionce mertiolat jako konserwant lub glin jako adsorbent dodawany do szczepionki. Odczyny te występują częściej u dzieci obarczonych atopią (5, 10). U jednego z obserwowanych u nas dzieci, u którego po każdym szczepieniu

Di-Te-Per stwierdzano odczyny, już od urodzenia występowały objawy *dermatitis allergica*. Do tej grupy odczynów, a nawet powikłań zalicza się te reakcje związane z podaniem szczepionki w zbyt dużym stężeniu (BCG), lub u dziecka z przejściowo obniżoną odpornością (1, 3, 4, 6, 7, 12). Dyskusyjną sprawą jest uszkadzające działanie szczepionki przeciwkrztuścowej na ośrodkowy układ nerwowy pod postacią encefalopatii (2).

II. Błędy szczepienia (programmatic error AEFI). Do tej grupy zalicza się błędy w dystrybucji i magazynowaniu szczepionki np. w zbyt niskich lub wysokich temperaturach, bez zabezpieczenia przed promieniowaniem słonecznym, wprowadzenie szczepionki zbyt głęboko (BCG) – podskórnie zamiast śródskórnie (3, 4). Powikłania po tej szczepionce wystąpiły u 2 niemowląt przez nas obserwowanych w następstwie zbyt głęboko podskórnie podanej szczepionki. Odczyny po Di-Te-Per, głównie miejscowe, występują po zbyt płytkim jej podaniu podskórnie. Analiza tych odczynów u 12 dzieci we własnej obserwacji pozwala na przyjęcie za przyczynę również tego patomechanizmu.

III. Współistnienie objawów lub chorób (coincidental AEFI), (9). Zaliczamy do tej grupy objawy i choroby przypadkowe lub częściowo związane ze szczepieniem – głównie ostre infekcje (9). W obserwacji własnej (nie publikowanej) tego typu przypadek stwierdzono u dziecka po podaniu szczepionki przeciw *polio* typu *Salka* w 1959 r. w końcowym okresie wylegania płonicy. Następnego dnia po szczepieniu u dziecka wystąpiła toksyczna postać płonicy o bardzo ciężkim przebiegu zakończonym zgonem dziecka.

Niepożądane odczyny poszczepienne, niezależnie od patogeny ich powstawania, nie mogą być przyczyną ustalania zbyt często zwolnień lub odroczeń szczepienia. Słusznym kierunkiem postępowania w tym zakresie jest doskonalenie produkcji, dystrybucji i przechowywania szczepionek oraz techniki szczepień. Żadna z metod zapobiegania i zwalczania chorób zakaźnych nie daje tak korzystnego efektu jak zapobiegawcze szczepienia ochronne.

WNIOSKI

1. Pomimo stosowania coraz bardziej bezpiecznych szczepionek, żadna ze znanych i stosowanych nie posiada cech szczepionki idealnej, tzn. takiej, po której nie występują odczyny lub powikłania poszczepienne.

2. Należy nadal doskonalić technikę szczepień ochronnych, dystrybucję oraz przechowywanie szczepionek, co może mieć korzystny wpływ na zmniejszenie niepożądanych odczynów poszczepiennych.

3. Systematyczne doszkalanie personelu prowadzącego szczepienia ochronne i fachowy nad nim nadzór są ważnym czynnikiem zmniejszającym ilość i jakość niepożądanych odczynów poszczepiennych.

F. Taraszewicz, W. Bogus-Parafieniuk, E. Oldak, A. Sulik

ADVERSE EVENTS FOLLOWING IMMUNIZATION – AEFI IN 17 CHILDREN BETWEEN 0 AND 2 YEARS OLD AGE

SUMMARY

Adverse Events Following Immunization (AEFI) are disadvantageous side effects of preventive vaccination.

In 1993 we found 17 cases of AEFI out of 1440 children between 0 and 2 years of age who had received BCG, diphtheria-tetanus-pertussis, measles or poliomyelitis vaccine. They were classified as reactions in 14 children (0,9%) or complications in 3 children (0,2%). Twelve adverse reactions followed DTP vaccination (0,8%), two followed BCG vaccination (0,14%), another two measles vaccination (0,14%) and one followed poliomyelitis vaccination (0,07%). Both generalized and local symptoms were present and they regressed with no further complications.

Two children who had received BCG were noted to have a deeply placed abscess at the injection site remaining scar as well as axillary, submandibular and cervical lymph nodes enlargement within 6 months. In a 3 months old child, after the first injection of DTP vaccine, convulsions and consciousness disorder occurred. Transfontanel ultrasonography revealed intraventricular haemorrhage. After one year of intensive neurological care child's health state was improved.

In spite of using still more and more safe vaccines none of them is the ideal one – the one with no adverse events following vaccination. Vaccination technics, distribution and storage of vaccines are to be improved which may result in decrease number of AEFI.

PIŚMIENICTWO

1. *Catanzaro A., Melish M. E., Minkoff D. J.*: J. Pediatr., 1981, 99, 268. – 2. *Camfield P.*: Amer. J. Dis. Child., 1992, 146, 327. – 3. *Ceglecka-Tomaszewska K., Świącicka W., Ryll B.*: Ped. Pol., 1993, 6, 41. – 4. *Dębiec B., Magdzik W.*: Szczepienia ochronne, W: Odczyny i powikłania poszczepienne, pod red. *M. Krotochwil-Skrzypkowej*, PZWL Warszawa, 1991. – 5. *Herman J., Radlin R., Schneiderman R.*: J. Pediatr., 1983, 102, 196. – 6. *Heyderman R. S., Morgan G., Levinsky R. J.* i wsp.: Eur. J. Pediatr., 1991, 150, 477. – 7. *Katzir Z., Okon E., Ludmirski A.* i wsp.: Eur. J. Pediatr., 1984, 141, 165. – 8. *Maciorkowska E., Jarocka-Cyrta E., Kaczmarowski M.*: Ped. Pol. 1993, 7, 75. – 9. *Magdzik W.*: Przeg. Epid., 1992, 46, 27. – 10. *Miller C.*: Lancet, 1983, 8343, 215.

11. *Muhlendahl K.*: Monatschr – Kinderheilkd, 1989, 137(8), 440. – 12. *Tardieu M., Truffot-Pernot C., Carriere J. P.* i wsp.: Lancet, 1988, 8583, 440.

Adres: Klinika Chorób Zakaźnych Dzieci

15-278 Białystok, ul. M. Skłodowskiej-Curie 26

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;
 - 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 (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 i w zasadzie nie powinno zawierać więcej, niż 20 wierszy maszynopisu. Streszczenia w języku angielskim należy dołączyć w 3 oddzielnych egzemplarzach, z podaniem imienia (pierwsza litera) i nazwiska oraz tytułu pracy.
 - PIŚMIENICTWO w zasadzie nie powinno zawierać więcej, niż kilkanaście pozycji ułożonych 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.
W wykazie piśmiennictwa winna być zachowana następująca kolejność: a) nazwisko autora, b) pierwsza litera imienia, c) tytuł czasopisma w uznanym skrócie, d) rok, tom, numer oraz pierwsza strona pracy. 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 podać: nazwisko autora, tytuł pracy, kolejny numer ryciny oraz oznaczyć jej dół i górę. Fotografie winny być ostre, wykonane na błyszczącym papierze, rysunki czarnym tuszem na kalce technicznej, w wymiarze przyszydej reprodukcji lub większe, opisy wykonane piśmem 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 oraz zaopatrzyć w tytuły (u góry). W odpowiednim miejscu tekstu należy podać w nawiasach kolejne numery ryciny lub tabeli np. (ryc. 1) lub (tab. I). Miejsca włączenia materiału ilustracyjnego powinny być zaznaczone ołówkiem na marginesie.
- Poszczególnych wyrazów lub zdań nie należy spajować (czcionki rozstrzelone). Wyrazy lub zdania, na które autor chce położyć nacisk, należy podkreślić ołówkiem, linią przerywaną.
- Oryginalna praca naukowa nie może przekraczać 10 stron maszynopisu włączając w to tabele, wykresy, piśmiennictwo i streszczenie w językach obcych (3 ryciny = 1 strona).
- Doniesienia tymczasowe i doniesienia kazuistyczne z zakresu chorób zakaźnych nie mogą przekraczać 3 stron maszynopisu wraz z piśmiennictwem i streszczeniami.
- Prace poglądowe nie mogą przekraczać 12 stron maszynopisu.
- Każdy maszynopis winien być zaopatrzony pełnym imieniem, nazwiskiem, tytułem naukowym i aktualnym adresem oraz podpisem autora.
- 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.
- Praca musi zawierać aprobatę kierownika zakładu czy kliniki potwierdzoną jego podpisem.
- Redakcja zastrzega sobie prawo poprawienia usterek stylistycznych i mianownictwa oraz dokonywania koniecznych skrótów, bez porozumienia z autorem.
- Redakcja nie ma obowiązku zwrotu nie przyjętych do druku prac lub artykułów.
- Autorzy prac oryginalnych i poglądowych otrzymują bezpłatnie 15 odbitek.
- Wydawca zastrzega sobie prawo przeznaczenia niektórych odbitek do handlu księgarskiego.

Wiesław Jędrychowski

ETANOL JAKO CZYNNIK RYZYKA W PATOGENEZIE STANÓW I ZMIAN PRZEDRAKOWYCH W BŁONIE ŚLIZOWEJ ŻOŁĄDKA

Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej Col. Med. UJ w Krakowie
Kierownik: Prof. dr hab. med. W. Jędrychowski

W pracy przedstawiono wyniki spostrzeżeń epidemiologicznych, klinicznych oraz doświadczeń na zwierzętach odnoszących się do znaczenia i roli etanolu w procesie powstania raka błony śluzowej żołądka. Rola prokarcynogenna etanolu w raku żołądka jest łatwiej widoczna, ponieważ śluzówka żołądka jest narażona na bezpośrednie oddziaływanie etanolu, występującego nieraz w wysokich stężeniach. W artykule zostały przedyskutowane możliwe mechanizmy leżące u podłoża efektu prokarcynogennego etanolu na różnych etapach procesu nowotworowego, od znaczenia etanolu jako rozpuszczalnika karcynogenów, obecności karcynogenów w napojach alkoholowych, niedoborów pokarmowych i zmniejszonej sprawności czynnościowej układu immunologicznego po rolę etanolu jako kokarcynogenu.

Napoje alkoholowe są spożywane powszechnie na całym świecie, szczególnie w krajach uprzemysłowionych, często w nadmiernych ilościach i zwykle przez długie okresy czasu. Jest już rzeczą pewną, że spożycie alkoholu jest związane przyczynowo z marskością wątroby, która obecnie jest piątą w kolejności przyczyną zgonu w statystykach zgonów na świecie. Hipoteza, że spożycie alkoholu może być też powiązane przyczynowo z powstawaniem chorób nowotworowych, szczególnie usytuowanych w przewodzie pokarmowym, została potwierdzona w wielu badaniach epidemiologicznych. Nie tylko rak przełyku, ale także rak żołądka, wątroby i prostaty występują częściej u osób spożywających etanol w nadmiarze (18, 20, 29,). Na przykład, alkohol spożywany w ilościach większych niż 80 g dziennie (ok. 1 butelki wina) zwiększa ryzyko raka przełyku 18-krotnie, podczas gdy palenie tytoniu 5-krotnie. Obydwa czynniki łącznie zwiększają ryzyko synergistycznie 44-krotnie (28).

Niedawno opublikowane wielośrodkowe badania epidemiologiczne w Polsce dowodzą, że zależność pomiędzy spożyciem alkoholu i występowaniem raka żołądka typu jelitowego, a więc środowiskowozależnego wzrasta wyraźnie z dawką alkoholu mierzoną częstością spożycia etanolu i jego ilością, nawet po uwzględnieniu różnych nawyków żywieniowych badanych osób. Ryzyko względne dla *ca. intestinalis* umiejscowionego w obwodowej części żołądka wśród osób, które piły regularnie wódkę co najmniej raz w tygodniu wynosiło 4,5 (95% PU 2,3–8,8), przy czym trend ryzyka był

istotnie zależny od ilości wypijanego alkoholu (8). Z obliczeń autorów wynika, że wyeliminowanie nadużywania wódki w Polsce obniżyłoby o 33 % występowanie raka żołądka w Polsce.

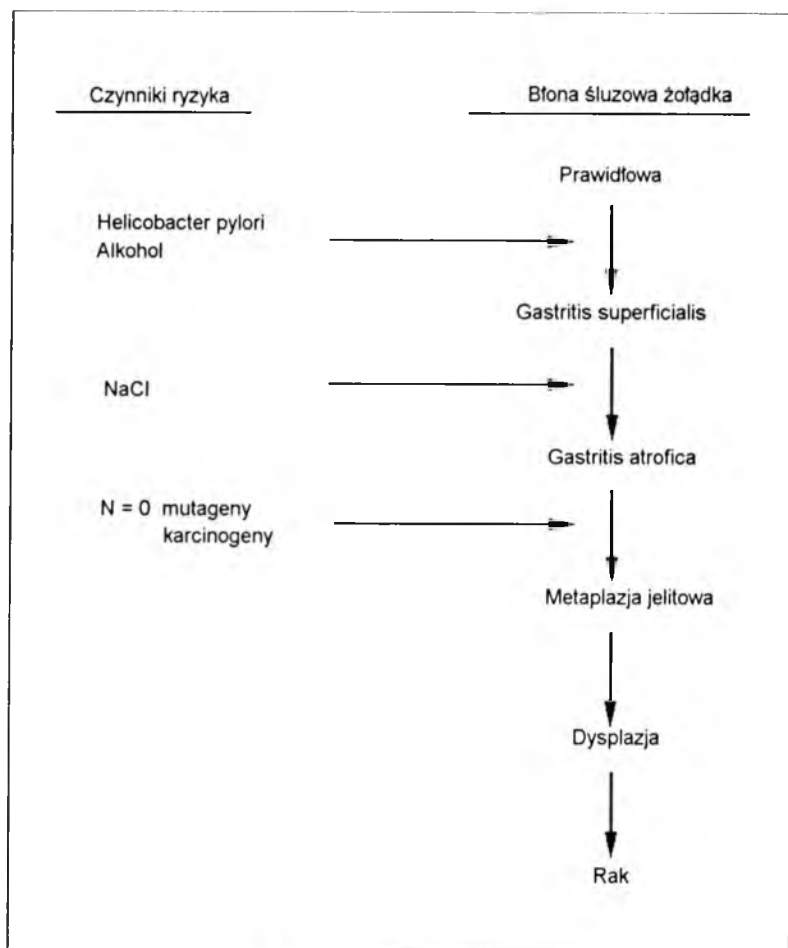
Ustalenie w badaniach epidemiologicznych zagrożeń zdrowotnych powiązanych przyczynowo z etanolem nie jest sprawą łatwą. Trudności dokładnej oceny rakotwórczego działania czystego etanolu wiążą się między innymi z tym, że jego nadużyciu towarzyszy z reguły intensywne palenie tytoniu, niedożywienie oraz to, że napoje alkoholowe bywają często skażone substancjami o działaniu rakotwórczym. Duże rozpowszechnienie spożycia alkoholu pod różną postacią oraz obecność znacznej ilości różnych substancji karcynogennych w napojach alkoholowych, stanowią o skali potencjalnego zagrożenia zdrowia ludności w Polsce, które jest rezultatem ich nadużywania.

Możliwe są w zasadzie następujące mechanizmy leżące u podłoża efektu prokarcynogenowego etanolu. Są nimi 1) etanol jako rozpuszczalnik karcynogenów, 2) obecność karcynogenów w napojach alkoholowych, 3) niedobory pokarmowe i zmniejszona sprawność czynnościowa układu immunologicznego, 4) etanol jako ko-karcynogen na różnych etapach procesu nowotworowego.

Nim zostaną szczegółowo rozważone potencjalne możliwości oddziaływania alkoholu na proces karcynogenezy w błonie śluzowej żołądka, należałoby rozpatrzyć wcześniej bardzo złożony hipotetyczny model karcynogenezy raka żołądka wykazujący bardzo długi okres utajenia, sięgający nawet kilkudziesięciu lat. Badania wielodyscyplinarne o orientacji epidemiologicznej dowodzą, że morfologiczne stany i zmiany przedrakowe mogą być powiązane przyczynowo z etanolem na różnych poziomach tego długiego łańcucha przyczynowo-skutkowego. Uprzednio, stany jak i zmiany przedrakowe uważano za pojęcia zamienne. Zgodnie jednak z ustaleniami WHO w roku 1972, przez stany przedrakowe rozumie się stany ogólne lub miejscowe ustroju obciążające wysokim zagrożeniem wystąpienia raka. Natomiast zmiany przedrakowe to zmiany morfologiczne, w obrębie których prawdopodobieństwo morfogenezy raka jest wyższe niż w zmienionej tkance. Do stanów przedrakowych żołądka zalicza się np. przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka, metaplastyzę jelitową (typ III), wrzód żołądka, kikut porosekcyjny i być może chorobę Menetriera. Do zmian przedrakowych zalicza się natomiast dysplazję błony śluzowej żołądka (27).

Stany i zmiany przedrakowe błony śluzowej żołądka

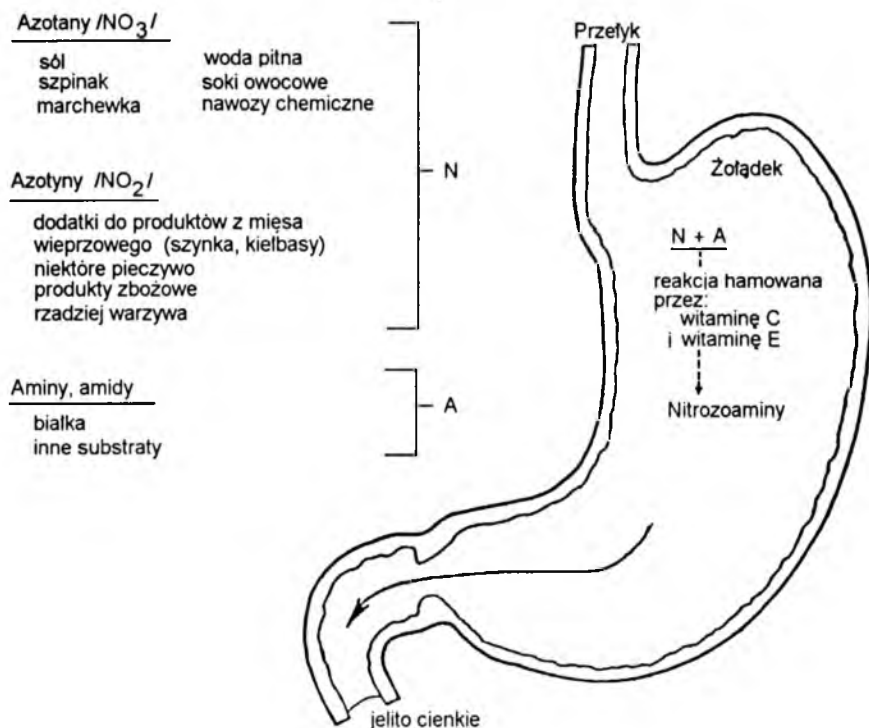
Zanim komórki nabłonkowe błony śluzowej żołądka ulegną transformacji nowotworowej można wyróżnić przynajmniej sześć poprzedzających stanów histologicznych, które bezpośrednio lub pośrednio łączą się z oddziaływaniem etanolu (ryc. 1). Pierwsze dwa stadia zmian histologicznych są rezultatem niewielkiego uszkodzenia komórek nabłonka (*gastritis superficialis*), z późniejszym zanikiem gruczołów (*gastritis chronica atrophica*), przy czym zwiększona proliferacja komórek w szyjce gruczołów sprzyja niestabilności DNA. Krańcowym stadium przewlekłego nieżyty zanikowego jest stopniowy zanik błony śluzowej żołądka. Od momentu kiedy pojawia się atrofia błony śluzowej, mikrośrodowisko jamy żołądka zmienia się drastycznie, głównie jako rezultat zmniejszonej sekrecji kwasu solnego i pepsyny (2).



Ryc. 1. Naturalna historia zmian w błonie śluzowej żołądka poprzedzających wystąpienie raka żołądka

W tych okolicznościach dochodzi łatwo do intensywnej kolonizacji śluzówki żołądka przez patologiczną florę bakteryjną. Niedawno odkrytej bakterii *Helicobacter pylori* przypisuje się szczególne znaczenie w inicjowaniu tych wstępnych stadiów przewlekłego nieżytu żołądka (17). Na tym etapie rozwoju zmian chorobowych alkohol oraz pokarmy powodujące podrażnienie błony śluzowej żołądka, jak np. bardzo solone potrawy, mają też sprzyjać powstawaniu i podtrzymywaniu nieżytu błony śluzowej żołądka (6, 16, 19, 25).

Wiele spośród bakterii beztlenowych kolonizujących błonę śluzową żołądka zawiera silne reduktazy, które zdolne są transformować azotany zawarte w produktach żywnościowych w azotyny, tj. bardzo reaktywne molekuly łatwo wchodzące w reakcje z innymi substratami zawierającymi azot (aminy). Aminy powstają w produktach żywnościowych z białek pod wpływem procesów mikrobiologicznych



Ryc. 2. Interakcja azotanów i azotynów z aminami w procesie syntezy nitrozoamin w żołądku

i enzymatycznych podczas dojrzewania lub psucia się produktów żywnościowych. Azotany ulegają przekształceniom w azotyny też w produktach żywnościowych pod wpływem drobnoustrojów przy nieodpowiednich warunkach ich transportu lub przechowywania. Podobny proces może się odbywać również w żołądku pod wpływem flory bakteryjnej. Produktem tych reakcji jest powstanie nitrozoamin, substancji silnie mutagennych i rakotwórczych (12). Formowanie się nitrozoamin w żołądku jest blokowane przez witaminy A i C (ryc. 2).

Bardziej zaawansowane stadia przewlekłego nieżytu żołądka charakteryzują się różnymi obrazami fenotypowymi, prawdopodobnie będącymi wyrazem kolejnych zmian genotypowych komórek nabłonkowych. Komórki błony śluzowej żołądka z początku przypominają nabłonek jelita cienkiego (metaplasja cienkojelitowa), lub nabłonek jelita grubego (metaplasja grubojelitowa), następnie pojawiają się zmiany morfologiczne jąder (dysplazja) a w końcu transformacja nowotworowa, a w miarę progresji raka zdolność naciekania otoczenia.

Dysplazja nie jest już stanem przedrakowym lecz zmianą przedrakową. W stadium tym na terenie dysplazji jest widoczny duży polimorfizm komórkowy i nasilenie rozrostu komórek. Dysplazja występuje szczególnie często w bezpośrednim sąsiedztwie wczesnego raka żołądka. Metaplasję jelitową i dysplazję należy traktować jako zaburzenie różnicowania komórkowego m. innymi pod wpływem styczności błony śluzowej żołądka z patogenami.

Etanol jako rozpuszczalnik karcynogenów

Obecność etanolu w przewodzie pokarmowym może ułatwiać penetrację karcynogenów w wyniku uszkodzenia błony komórkowej śluzówki lub poprzez zmianę fizyczno-chemicznych właściwości substancji rakotwórczych. Co więcej, etanol może działać jako rozpuszczalnik substancji rakotwórczych ułatwiający szybkie ich wnikanie do tkanki nabłonkowej. Obydwa te czynniki mogą odgrywać istotne znaczenie w patogenezie chorób nowotworowych przewodu pokarmowego. Etanol umożliwiając rozpuszczanie karcynogenów i ułatwiając ich absorpcję (uszkodzenie bariery śluzówkowej) zwiększa koncentrację karcynogenów w komórkach tkanek docelowych. Pewne znaczenie w tym względzie może też mieć fakt, że przewlekły alkoholizm prowadzi między innymi do atrofii i metamorfozy lipomatycznej gruczołów ślinowych i znacznej redukcji sekrecji śliny (24). Zmniejszenie wydzielania śliny może prowadzić do osłabienia procesu wstępnego rozcieńczania karcynogenów przez ślinę.

Karcynogeny w napojach alkoholowych

Niektóre napoje alkoholowe jak piwo, wino, whisky, wermuth czy sherry mogą zawierać takie związki rakotwórcze jak nitrozoaminy, węglowodory wielopierścieniowe lub włókna azbestowe, które nie są bez znaczenia dla zwiększenia ryzyka zachorowania na raka żołądka (19). Ponieważ zarówno etanol jak i nitrozoaminy są metabolizowane przez enzymy z grupy cytochromu P450, nie jest rzeczą zaskakującą, że zachodzi pewna interakcja pomiędzy obydwoma substancjami, co oznacza, że nadużywanie alkoholu może prowadzić do zwiększonej syntezy substancji rakotwórczych *in vivo* (31). Sugestia, że nadużywanie alkoholu może być powiązane z syntezą śródżołądkową nitrozoamin pochodzi z obserwacji, że etanol *in vitro* przyspiesza tworzenie nitrozoamin oraz że przewlekłe spożycie alkoholu jest zazwyczaj związane z nieżytem żołądka, predysponującym do kolonizacji ściany żołądka bakteriami, które sprzyjają formowaniu się azotynów, a w konsekwencji i nitrozoamin (5, 12, 21, 22). Warto zwrócić uwagę, że u pacjentów z przewlekłym nieżytem żołądka, jak również u osób z przewlekłym nadużyciem alkoholu wykazano wysokie wydalanie mutagenów z moczem (3). Nie ma jednak do tej pory całkowitej pewności czy wydalanie z moczem mutagenów pozostaje w związku z ich produkcją w soku żołądkowym u alkoholików, ponieważ związki te wykryto także w niektórych środkach spożywczych (sery, ryby, mąka, produkty mięsne). Właśnie nitrozoaminy zawarte w produktach żywnościowych lub tworzące się w żołądku mogą być odpowiedzialne za zmiany genotypowe obserwowane w zaawansowanych stanach lub zmianach przedrakowych błony śluzowej żołądka.

Niedobory pokarmowe i nadużywanie alkoholu

Niedobory żywieniowe są dosyć rozpowszechnione u alkoholików, ponieważ aż 50% zapotrzebowania kalorycznego u nich może pochodzić z etanolu. W dodatku nieodpowiednie żywienie, przy braku w diecie mięsa, ryb, jaj, owoców i warzyw, jest ważnym czynnikiem ryzyka raka u osób nadużywających napojów alkoholowych. Spośród innych czynników, które mogą się z tym łączyć jest niedobór związków żelaza. Dość intrygujące jest również to, że cynk może też odgrywać tu pewną rolę.

Niedobór cynku w eksperymencie na zwierzętach powoduje indukcję nowotworów przez metyl-benzylnitrosaminę, a zostało już wykazane, że alkoholicy mają niższy poziom cynku we krwi na skutek hypercynkozurii (10). Nie można jednak zapominać, że zwiększona podatność na zachorowanie na raka żołądka u alkoholików jest prawdopodobnie związana też z niedoborem witaminy C i A (12, 19).

Zmniejszona sprawność czynnościowa układu immunologicznego

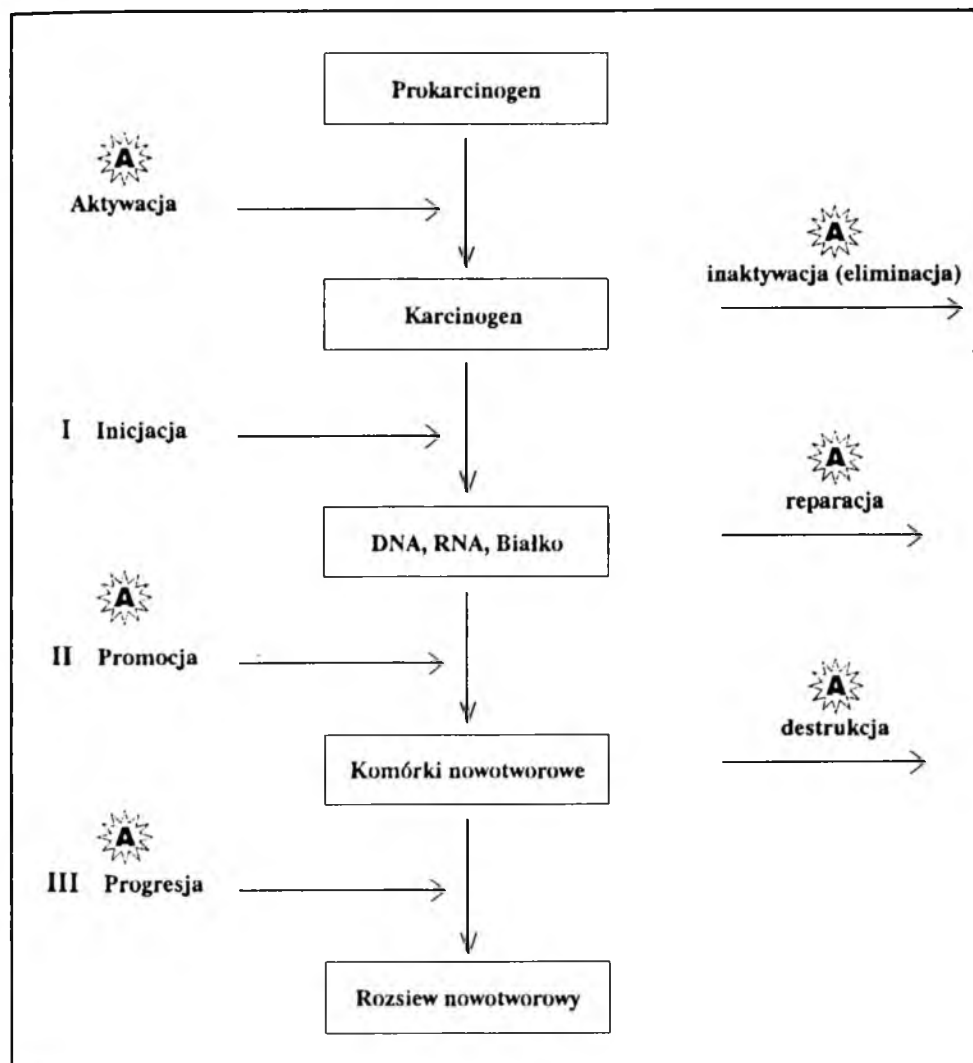
Sprawność układu immunologicznego, a szczególnie stan odporności komórkowej zależnej od limfocytów T jest bezpośrednio związana z powstawaniem nowotworów. Często obserwowane współwystępowanie nadużywania alkoholu i obniżenia odpowiadzi immunologicznej (24) jest podstawą hipotezy, że właśnie upośledzenie odporności u osób nadużywających napojów alkoholowych może być przyczyną zwiększonej podatności na zachorowanie na nowotwory.


Etanol jako kokarcynogen

Znaczenie etanolu w etiologii raka żołądka łączy się ściśle z jego dalszymi przemianami w ustroju. Dehydrogenaza alkoholowa (DHA) jest głównym enzymem eliminacji etanolu z ustroju, co polega na przemianie etanolu w aldehyd octowy, który jako bardzo toksyczny uważany jest za czynnik powodujący uszkodzenie tkanek u osób nadużywających alkoholu (5, 9, 13, 14, 26). Aktywność DHA nie jest swoistą funkcją błony śluzowej żołądka, ponieważ stwierdzić można jej obecność w górnej i dolnej części jelita cienkiego oraz w przelyku (15). Także inne aldehydy, które powstają w wyniku przemian alkoholu wykazują potencjalne właściwości toksyczne i mutagenne. Towarzyszące przemianom alkoholu pojawienie się dużych ilości aldehydów prowadzi do zmiany potencjału redukcyjno-oksydacyjnego, który z kolei powoduje ciężkie zaburzenia metabolizmu komórkowego. W dodatku oksydacja etanolu może współzawodniczyć z nie poznanymi jeszcze dokładnie innymi funkcjami DHA.

Wielu badaczy uważa jednak, że kokarcynogenowy efekt etanolu, wynika głównie z jego zdolności do indukcji systemu mikrosomalnej biotransformacji, tj. cytochromu P-450. Ten system enzymatyczny jest włączony do metabolicznej aktywacji wielu strukturalnie różnych środowiskowych karcynogenów chemicznych, jak np. benzo[a]pyrenu. Większość karcynogenów środowiskowych występuje w formie prokarcynogenu i wymaga aktywacji metabolicznej przez enzymy mikrosomalne. Indukcja aktywności enzymów mikrosomalnych przez etanol zwiększa efekt mutageny lub kancerogeny bardzo wielu substancji chemicznych, jak np. nitrozoamin lub benzo[a]pyrenu (1, 4, 7, 11). Stwierdzono, że spożycie alkoholu prowadzi do wzrostu aktywności mikrosomalnej biotransformacji nie tylko w wątrobie, ale także w płucach i ścianach przewodu pokarmowego (21–23), które są przecież głównymi wrotami wnikania związków rakotwórczych do ustroju.

Jak już wspomniano na wstępie, ustalenie powiązań pomiędzy spożyciem etanolu a występowaniem stanów i zmian przedrakowych w błonie śluzowej żołądka nie jest sprawą łatwą, też dlatego, że proces nowotworowy jest to proces wieloetapowy rozłożony na wiele lat. W procesie karcynogenezy można wyróżnić trzy etapy, a mianowicie: inicjację, promocję i progresję. Rycina 3 poglądowo przedstawia poszczególne etapy



 — oddziaływanie alkoholu

Ryc. 3. Hipotetyczna możliwość oddziaływania etanolu na różnych etapach procesu nowotworowego

procesu karcynogenezy oraz możliwe powiązanie oddziaływania etanolu w poszczególnych jej etapach.

Inicjacja polega na wywołaniu nieodwracalnych zmian w DNA pod wpływem karcynogenu, który łączy się z DNA. Etap promocji jest procesem, w przebiegu którego pojawia się zwiększenie replikacji komórkowych lub zmiana ekspresji genowej pod postacią mutacji, natomiast progresja jest to stadium końcowe przemian genetycznych powiązanych z konwersją komórek w komórki złośliwe. Udział etanolu jest możliwy prawie na każdym z wymienionych etapów karcynogenezy.

W. Jędrychowski

ETHANOL AS A FACTOR IN THE PATHOGENESIS
OF PRE-CANCEROUS STATES AND CHANGES IN THE GASTRIC MUCOUS MEMBRANE

SUMMARY

The paper presents results of the epidemiological, clinical and experimental data regarding the link between alcohol abuse and cancer that demonstrate an important role of ethanol in stomach cancerogenesis. The role of ethanol is more evident in stomach as it is the organ exposed more directly and often to higher ethanol concentrations. Ethanol may develop its detrimental activity in carcinogenesis through several mechanisms: by its solvent effects, by inducing alimentary and immunological deficiencies, by acting as a vehicle for carcinogens, by facilitating their activation or by inhibiting DNA repair.

PIŚMIENICTWO

1. *Castonguay A., Rivenson A., Trushin N., Reinhardt J., Spathopoulos S.*: Cancer Res., 1984, 44, 2285. – 2. *Cuello C., Correa P., Zarama G.* i inni: Am. J. Surg. Pathol., 1979, 3, 491. – 3. *Farinati F., Worner T.M., Lieber C.S., Garro A.J.*: Gastroenterology, 1985, 88, 1378. – 4. *Garro A.J., Seitz H.K., Lieber C.S.*: Cancer Res., 1981, 41, 120. – 5. *Garro A.J., Lieber C.S.*: Ann Rev Pharmacol. Toxicol., 1990, 30, 219. – 6. *Gottfried E.B., Korsten M.A., Lieber C.S.*: Am. J. Gastroenterol., 1987, 70, 587. – 7. *Griciute L., Castegnaro M., Bereziat J.C., Cabral J.R.P.*: Cancer Lett., 1986, 31, 267. – 8. *Jędrychowski W., Boeing H., Wahrendorf J., Popiela T., Tobiasz-Adamczyk B., Kulig J.*: Przeg. Epid., 1992, 46, 358. – 9. *Lambeuf Y., De Saint Blanquat G., Derache R.*: Biochem. Pharmacol., 1981, 30, 542. – 10. *McClain C. J., Su L.C.*: Alcoholism Clin. Exp. Res., 1983, 7, 5.
11. *McCoy G.D., Hecht S.S., Katayama S., Wynder E.L.*: Cancer Res., 1981, 41, 2849. – 12. *Mirvish S.S.*: J Natl Cancer Inst., 1983, 3, 631. – 13. *Obe G., Ristow H.*: Mut. Res., 1979, 65, 229. – 14. *Obe G.*: Prog. Mutat. Res., 1981, 2, 19. – 15. *Pestalozi D.M., Buhler J.P. von Wartburg, Hess M.*: Gastroenterology., 1983, 85, 1011. – 16. *Pitchumoni C.S., Glass G.B.J.*: Biol. Gastroenterol., 1976, 9, 11. – 17. *Parsonet J.*: The epidemiology of *C. pylori* w ks. *M.J. Blaser*(ed) *Campylobacter pylori* in Gastritis and Peptic Ulcer Disease, pp 51, 1989, New York, Igaku-Shoin. – 18. *Pollack E.S., Nomura A.M.Y., Heilbrun L.K., Stemmermann G.N., Green S.B.* i in.: Engl. J. Med., 1984, 310, 617. – 19. *Reddy B.S.*: LA Cohen. vol. II Micronutrients, Nonnutrative Dietary Factors and Cancer. CRS Press, Boca Raton Florida, 1986. – 20. *Rothman K.J.*: Prev. Med., 1980, 9, 174.
21. *Seitz H.K., Garro A.J., Lieber C.S.*: Biochem. Biophys. Res. Commun., 1978, 85, 1061. – 22. *Seitz H.K., Garro A.J., Lieber C.S.*: Eur. J. Clin. Invest., 1981, 11, 33. – 23. *Seitz H.K., Garro A.J., Lieber C.S.*: Increased activation of procarcinogenes by microsomes of various tissues enduced by chronic ethanol ingestion. In Biological Approach to Alcoholism: update 1980 (ed Lieber CS); Research Monograph No 11, Publ. No (ADM). 1983, 83, 1261. – 24. *Seitz H.K., Simanowski U.A.*: Osswald. Eur. J. Cancer. Prev., 1 (Suppl. 3), 1992, 5. – 25. *Kotcham A.S., Wexler H., Mantel N.*: Cancer Res., 1963, 23, 667. – 26. *Schottenfeld D.*: Cancer Res., 1963, 23, 667. – 27. *Schottenfeld D.*: Cancer., 1979, 43, 1962. – 28. *Stachura J., Nowak K., Popiela T., Kulig J.*: Stany przedrakowe błony śluzowej żołądka w ks. *T. Popiela* (red.) p. 36, Rak żołądka. 1987, PZWL, Warszawa. – 29. *Tuyns A., Pequignot G., Abbatucci J.S.*: Int. J. Cancer., 1979, 23, 443. – 30. *Tuyns A.*: Alcohol et cancer. WHO Monographie. IARC, 1978.
31. *Williams R.R., Horm J.W.*: J. Natl. Cancer Inst., 1977, 58, 525. – 32. *Yang C.S., Koop D.R., Wang T., Coon M.J.*: Biochem. Biophys. Res. Commun., 1985, 128, 1007.

Adres: Klinika Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej Col. Med. UJ
31-034 Kraków, ul. Kopernika 7

Janina Aleksandrowicz, Maria Fiejka, Maria Słowikowska

OCENA STOPNIA ZANIECZYSZCZENIA GLINEM WYBRANYCH PREPARATÓW OSOCZPOCHODNYCH DO STOSOWANIA DOŻYLNEGO

Zakład Badania Surowic i Szczepionek Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie
Kierownik: Prof. dr hab. D. Rymkiewicz

Zbadano metodą ASV stężenie glinu w: 1) 4 seriach 5% Albuminy produkcji krajowej – \bar{x} wynosiła 142,6 $\mu\text{g Al/l}$; 2) 5 seriach krajowego preparatu 5% Bioglobuliny, \bar{x} – 202 $\mu\text{g Al/l}$, tylko jedna seria zawierała 57 $\mu\text{g Al/l}$; 3) 9 seriach zagranicznych preparatów immunoglobulin (IVIG) stężenie glinu mieściło się w granicach 14–54 $\mu\text{g/l}$.

Poszczególne serie 5% Albuminy spełniały wymogi Ph. Eur. (1990) dopuszczającej max 200 $\mu\text{g Al/l}$. Przedstawione badania uzasadniają potrzebę wprowadzenia polskiej normy dotyczącej dopuszczalnego zanieczyszczenia glinem preparatów osoczopochodnych.

Preparaty osoczopochodne, do których należą przede wszystkim ludzkie albuminy i immunoglobuliny są szeroko stosowane w medycynie. Od pewnego czasu stały się przedmiotem zainteresowania wielu ośrodków naukowych w aspekcie zanieczyszczenia ich jonami glinu. Stwierdzono bowiem, że glin bierze udział w etiopatogenezie takich chorób jak osteomalacja i niektóre schorzenia neurologiczne. Ma to szczególne znaczenie przy stosowaniu dużych ilości preparatów albuminy i immunoglobulin podawanych drogą dożylną.

Celem podjętych badań było sprawdzenie stopnia zanieczyszczenia glinem losowo wybranych serii preparatów osoczopochodnych (albumin i immunoglobulin), produkowanych w kraju i zagranicą.

MATERIAŁ I METODY

Materiał. Do badań użyto następujące preparaty osoczopochodne do stosowania dożylnego: 5% Albumina ludzka (Alb) i 5% Immunoglobuliny ludzkie (IVIG).

Przebadano 4 serie 5% roztworu Alb i 5 serii IVIG (Bioglobulina) produkcji Wytwórni Surowic i Szczepionek w Warszawie (WWSIS) oraz 8 serii IVIG produkcji różnych firm zagranicznych zarejestrowanych w Polsce (tab. I). Ogółem przebadano 18 serii, wykonując 93 oznaczenia.

Tabela I. Średnia zawartość (\bar{x}) glinu ($\mu\text{g/l}$) w preparatach osoczopochodnych do stosowania dożylnego produkcji krajowej i zagranicznej i $\bar{x} \pm \text{SD}$ dla 1 serii w danej grupie preparatów

Nazwa preparatu	Producent	Liczba		\bar{x} zawartość AL w $\mu\text{g/l}$
		serii	badan	$\bar{x} \pm \text{SD}/1$ serii
5% Albumina	Biomed – WWSiS	4	22	142,6 (106–159)
			6	159 \pm 4
5% Bioglobulina	j.w.	5	23	202,7 (172–229)
			5	205 \pm 4
5% Gamma-Venin P	Behring-Werke	3	17	31,8 (15,6–54,0)
			6	54 \pm 3
5% Venimmun	j.w.	2	10	22,5 (19–26)
			5	26 \pm 2
3% Sandoglobulin	Sandoz	2	11	20,15 (17,0–23,3)
			7	17 \pm
5% Polygam	Baxter	1	5	14 \pm 1
5% Endobulin	Immuno AG	1	5	14,2 \pm 3,2

Metoda. Zawartość glinu w poszczególnych seriach preparatów oznaczano metodą adsorpcyjnej voltamperometrii strippingowej (ASV) w Pracowni Chemii Analitycznej Stosowanej, Wydziału Chemii Uniwersytetu Warszawskiego (9). Wyniki podawano w $\mu\text{g Al/l}$ (\bar{x} średnia wartość z n oznaczeń).

WYNIKI BADAŃ

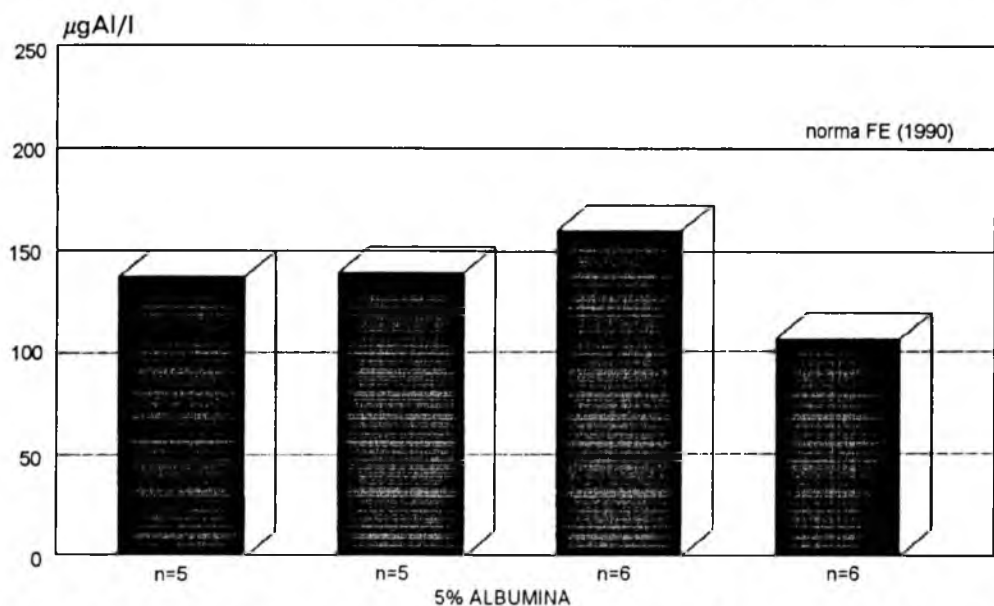
Na podstawie otrzymanych wyników przy zastosowaniu metody ASV stwierdzono, że zawartość glinu w roztworze 5% Albuminy była w granicach 106–159 $\mu\text{g Al/l}$.

Zawartość glinu w 4 seriach preparatu 5% Bioglobuliny wahała się w granicach 172–229 $\mu\text{g Al/l}$. Tylko w jednej serii Bioglobuliny wykryto przy 6 oznaczeniach (n) \bar{x} zawartość Al = 57 $\mu\text{g Al/l}$.

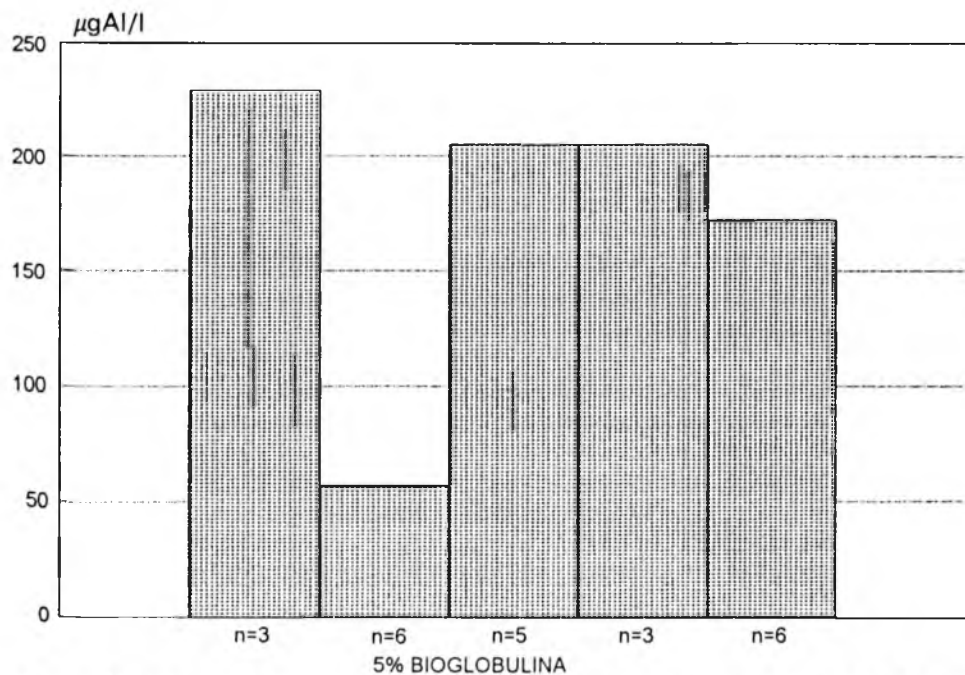
Wielokrotnie niższym stężeniem glinu charakteryzowały się preparaty IVIG pochodzenia zagranicznego. Wartości te mieściły się w granicach 15,6–54 $\mu\text{g Al/l}$.

Wyniki wszystkich badań ilustruje tabela I i ryciny 1, 2, 3.

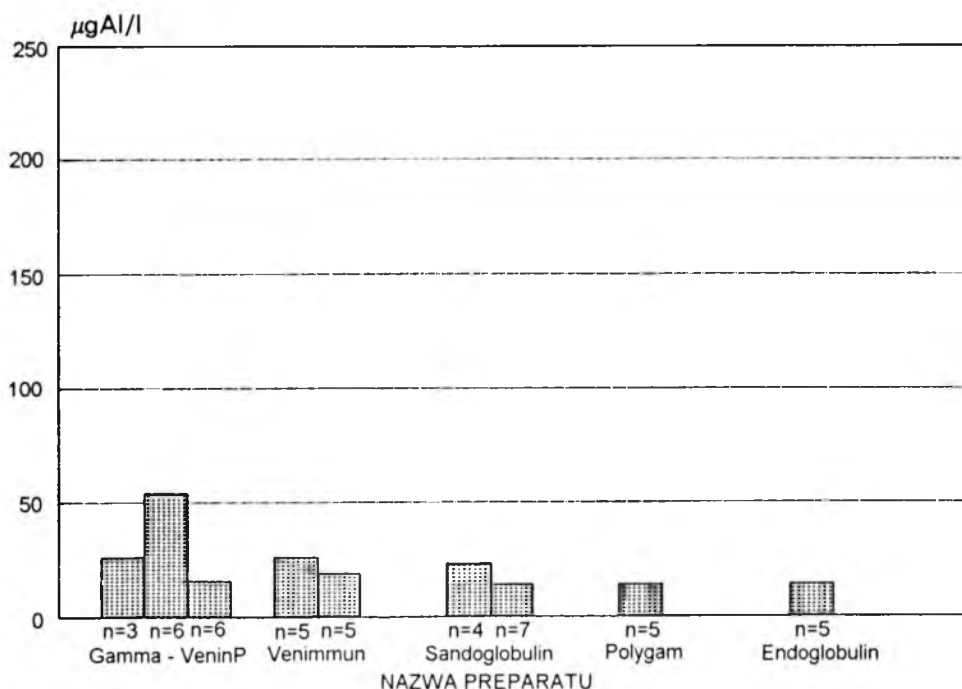
W tabeli I podano rozrzut i średnią zawartość glinu dla ogólnej liczby badanych serii odpowiedniej grupy preparatów osoczopochodnych. Ponadto dla jednej serii z każdej grupy preparatów poza wartością \bar{x} podano odchylenie standardowe ($\pm \text{SD}$) z co najmniej 5 oznaczeń.



Ryc. 1. Średnie stężenie glinu ($\mu\text{g/l}$) w czterech seriach preparatu 5% Albuminy produkcji WWSiS



Ryc. 2. Średnie stężenie glinu ($\mu\text{g/l}$) w 5 seriach preparatu 5% Bioglobuliny produkcji WWSiS



Ryc. 3. Średnie stężenie glinu ($\mu\text{g/l}$) w 9 seriach preparatów IVIG różnych firm zagranicznych

Ryciny 1, 2, 3 ilustrują różnice występujące w zawartości glinu w badanych preparatach, a dla preparatów Albuminy również w stosunku do normy Ph. Eur. (1990), tj. max 200 $\mu\text{g Al/l}$.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Wyniki badań klinicznych i epidemiologicznych wykazały, że glin jest czynnikiem etiologicznym w przypadkach encefalopatii dializacyjnej, osteomalacji i anemii mikrocytarnej u dializowanych pacjentów. W 1980 roku stwierdzono także zaburzenia metabolizmu kości u chorych odżywianych parenteralnie płynami infuzyjnymi przez dłuższe okresy czasu (1, 8). W przypadku pojawienia się wysokiego stężenia glinu w surowicy, moczu i tkance kostnej obserwowano zmniejszenie tempa przyrostu kości (6). W kilka lat później stwierdzono również kumulację glinu w kościach wcześniaków odżywianych parenteralnie (5). Jak wykazały badania analityczne płynów infuzyjnych, komplikacje te związane były z występującym w ich składzie zanieczyszczeniem glinem. Badania bilansu metabolicznego wykazały, że nawet u chorych z prawidłowo funkcjonującymi nerkami, ale odżywianych parenteralnie następuje zatrzymanie w organizmie dorosłych 40% Al obecnego w płynie infuzyjnym (2), a u niemowląt nawet 75% Al (7).

Najbardziej zanieczyszczone glinem okazały się sole wapnia, preparaty fosforanowe, albumina i heparyna. Spośród preparatów parenteralnych monitorowanie zanieczyszczeń glinem albuminy ludzkiej jako preparatu stosowanego dożylnie zazwyczaj w dużych objętościach jest szczególnie istotne. Główną grupę ryzyka stanowią tutaj

pacjenci z rozległymi oparzeniami, w stanach hypovolemii, czy też wymagający plazmaferezy oraz noworodki odżywiane parenteralnie. Klein i wsp. (3) wykazali, że w surowicy 66% przebadanych pacjentów z rozległymi oparzeniami nastąpił wzrost stężenia glinu. Ponieważ preparaty albumin różnych producentów charakteryzowały się zawartością glinu w granicach od 28 $\mu\text{g/l}$ do 1900 $\mu\text{g/l}$ (10), zaistniała konieczność wprowadzenia granicy dopuszczalnego stężenia glinu w tych preparatach. I tak Europejska Farmakopea (1900) wprowadziła normę zawartości Al w albuminach na poziomie max. 200 $\mu\text{g/l}$. W ostatnich latach w USA jest rozważana propozycja wprowadzenia normy dla zanieczyszczeń glinem płynów infuzyjnych na poziomie 25 $\mu\text{g/l}$. Propozycja ustalenia normy na tym poziomie została wysunięta w oparciu o badania Heymana i wsp., (cyt. 4), w których stwierdzono, że nie następował wzrost glinu w surowicy moczu i kościach młodocianych i dorosłych, którym podawano płyny infuzyjne o zawartości glinu 25–30 $\mu\text{g/l}$ przez długie okresy czasu.

Przeprowadzone w niniejszej pracy badania wykazały, że poszczególne serie preparatu 5% Albuminy ludzkiej produkowanej w Polsce spełniają wymogi podawane przez Eur. Ph., gdyż średnia zawartość w nich glinu kształtowała się na poziomie 142,6 $\mu\text{g/l}$. Można więc sądzić, że preparaty te pod tym względem są bezpieczne. Bardzo zróżnicowany stopień zanieczyszczenia glinem natomiast wykazano w grupie preparatów 5% immunoglobulin ludzkich do stosowania dożylnego (IVIG) (tab. I). W preparacie IVIG produkcji krajowej 5% Bioglobulinie średnia zawartość glinu kształtowała się na wysokim poziomie 202 $\mu\text{g/l}$. Wyjątek stanowiła tylko jedna seria, w której średnie zanieczyszczenie glinem wynosiło 57 $\mu\text{g/l}$ przy $n=6$. W stosunku do krajowego preparatu 5% Bioglobuliny, zagraniczne preparaty IVIG były znacznie mniej zanieczyszczone glinem. Najniższą zawartością glinu charakteryzował się preparat Polygam, dzięki czemu w zastosowanej metodzie (ASV) oznaczenia Al mógł nawet służyć jako punkt odniesienia.

Zanieczyszczenia preparatów osoczopochodnych glinem mogą prawdopodobnie powstawać w trakcie procesu produkcyjnego (frakcjonowanie, filtrowanie, przechowywanie w nieodpowiedniej jakości pojemnikach), gdyż materiał wyjściowy jakim jest surowica ludzka, przeciętnie zawierająca 10–13,5 $\mu\text{g Al/l}$, nie może być jej źródłem.

Ze względu na występowanie dużych różnic w stopniu zanieczyszczenia glinem preparatów osoczopochodnych wydaje się konieczne wprowadzenie polskiej normy obowiązującej albuminy i preparaty IVIG produkowane lub zarejestrowane w Polsce. Ponadto proponujemy podawanie w ulotce informacji o zawartości glinu w preparatach osoczopochodnych do stosowania dożylnego.

J. Aleksandrowicz, M. Fiejka, M. Słowikowska

EVALUATION OF CONTAMINATION OF SERUM DERIVED INTRAVENOUS PREPARATIONS

SUMMARY

The concentration of Al in 4 lots of 5% Albumina and in 14 lots of 5% immunoglobulins were estimated by adsorptive stripping voltammetric method. Mean Al concentrations amounted to 142,6 $\mu\text{g/l}$ in 5% Albumina and to 202 $\mu\text{g/l}$ in IVIG preparations produced in Poland. Al concentrations in foreign IVIG preparations ranged from 14 to 54 $\mu\text{g/l}$. These data show the need to consider setting an upper limit of $\mu\text{g Al/l}$ in iv drug products produced or registered in Poland.

PIŚMIENNICTWO

1. Klein G.L., Targoff C.M., Ament M.E. et al: Lancet, 1980, 2, 1041. – 2. Klein G.L., Ott S.M., Alfrey A.C. et al: Trans. Assoc. Am. Physicians, 1982, 95, 155. – 3. Klein G.L., Herndon D.N., Rutan T.C. et al: J. Burn Care Rehabil., 1990, 11, 526. – 4. Klein G.L., Alfrey A.C., Shike M. et al: Am. J. Clin. Nutr., 1991, 53, 339. – 5. Koo W.K., Kaplan L.A., Bendon R. et al: J. Pediatr., 1986, 109, 883. – 6. Ott S.M., Maloney N.A., Klein G.L. et al: Ann. Inter. Med., 1983, 98, 910. – 7. Sedman A.B., Klein G.L., Merritt R.J. et al: N. Engl. J. Med., 1985, 312, 1337. – 8. Shike M., Harrison J.E., Sturtridge W.C. et al: Ann. Inter. Med., 1980, 92, 343. – 9. Stryjewska E., Rubel S.: Electroanal., 1991, 3, 995. – 10. Wilhelm M.K., Sprenger B.G., Vossas U. et al: Clin. Toxicol., 1987, 25, 209.

Adres: Zakład Badania Surowic i Szczepionek Państwowego Zakładu Higieny
00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24

Kolegium Medycyny Laboratoryjnej w Polsce

Komisja Promocji

Adres: Fundacja Rozwoju Diagnostyki Laboratoryjnej
ul. Św. Agnieszki 1, 31-501 Kraków
Przewodniczący Komisji:
Dr Gerard Nowacki
tel. 22 08 39, fax: 22 83 05

Pozwalamy sobie poinformować, że powołane zostało do życia Kolegium Medycyny Laboratoryjnej w Polsce.

Kolegium powstało z inicjatywy Krajowego Zespołu Specjalistów do spraw Diagnostyki Laboratoryjnej i Diagnostyki Mikrobiologicznej, Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Diagnostyki Laboratoryjnej oraz kilkudziesięciu specjalistów medycyny laboratoryjnej z ośrodków akademickich i pozaakademickich z całej Polski.

Zjazd Założycielski odbył się w czerwcu 1993 roku w Gdańsku i zgromadził 80 członków Założycieli.

W styczniu 1994 roku odbyło się Walne Zgromadzenie Członków Założycieli Kolegium w liczbie 167 osób. Walne Zgromadzenie Członków Założycieli przyjęło projekt Statutu Kolegium. Wybrano władze statutowe Kolegium, składające się z Prezydium i Rady Zarządu, Przewodniczących Komisji i Grup Roboczych oraz Komisji Rewizyjnej.

Kolegium gromadzi lekarzy i nie lekarzy – specjalistów różnych dziedzin medycyny laboratoryjnej (diagnostyki laboratoryjnej), takich jak hematologia, serologia i transfuzjologia, immunologia, toksykologia, patomorfologia i cytologia kliniczna, genetyka kliniczna i cytogenetyka, medycyna nuklearna i endokrynologia, bakteriologia i wirusologia, parazytologia, biochemia i analityka kliniczna. Wspólnym i jednoczącym wszystkie dziedziny medycyny laboratoryjnej elementem jest diagnostyczny wymiar badania laboratoryjnego.

Cele i zadania Kolegium zostały przedstawione szczegółowo w Statucie. Pierwszym i najważniejszym zadaniem Kolegium jest rozwój medycyny laboratoryjnej w Polsce i kształtowanie modelu działania wszystkich dziedzin medycyny laboratoryjnej w sposób zapewniający największą jej użyteczność społeczną.

Kolegium będzie kolegialną i samorządną ale jednocześnie niezależną i elitarną reprezentacją specjalistów różnych dziedzin medycyny laboratoryjnej z ośrodków akademickich i pozaakademickich. Kolegium będzie instytucją opiniotwórczą, dbającą o prawidłowe pod względem merytorycznym, organizacyjnym i technicznym rozwiązanie wszystkich problemów w medycynie laboratoryjnej. Instytucją promującą rozwój wiedzy i praktyki laboratoryjnej, wyznaczającą standardy „dobrej praktyki laboratoryjnej”.

Kolegium będzie pełnić rolę integrującą środowisko i reprezentować je wobec organów administracji państwowej i samorządowej.

Głos Kolegium będzie docierać:

- do wszystkich środowisk medycyny laboratoryjnej;
- do ośrodków władzy ustawodawczej – Sejmowej i Senackiej Komisji Zdrowia;
- do Ministerstwa Zdrowia i wszystkich jego Departamentów;
- do Urzędów Wojewódzkich i Wydziałów Zdrowia;
- wszędzie tam, gdzie podejmowane są decyzje dotyczące bezpośrednio lub pośrednio medycyny laboratoryjnej.

Kolegium widzi swoją rolę szeroko. Cele jakie sobie stawia obejmują wszystkie istotne problemy medycyny laboratoryjnej. Za najważniejsze uważamy kształtowanie modelu działania medycyny laboratoryjnej w Polsce, rozwój wiedzy i praktyki laboratoryjnej w Polsce, wyznaczanie standardów i zasad dotyczących organizacji, wymagań merytorycznych i technicznych oraz sposobu działania wszystkich medycznych laboratoriów analityczno-diagnostycznych.

Cele edukacyjne Kolegium uwzględniają zarówno szkolenie przed- jak i poddyplomowe, nie tylko w wyższych ale i w średnich szkołach medycznych. Biorąc też pod uwagę fakt, że w wielu dziedzinach medycyny laboratoryjnej pracują obok lekarzy – także nie lekarze-biolodzy, farmaceuci, chemicy i analitycy medyczni. Kolegium będzie starać się oddziaływać na kształcenie, widziane jako przygotowanie do zawodu i na system specjalizacji, który winien być zróżnicowany, dostosowany do posiadanego wykształcenia.

Kolegium będzie wspomagać wszelkie poczynania zmierzające do wprowadzenia wolnego rynku usług diagnostycznych we wszelkich działach medycyny laboratoryjnej. Będzie też współdziałać w wypracowaniu odpowiednich standardów w tym zakresie, zabezpieczających wysoki poziom badań oraz prawa pacjentów jak i pracowników laboratoriów diagnostycznych

Cele te Kolegium będzie realizować samodzielnie – formułując opinie, wyznaczając standardy, wymagania i zalecenia. Będzie również współdziałać z odpowiednimi Departamentami i Komisjami Ministerstwa Zdrowia, z instytucją krajowego nadzoru specjalistycznego i innymi instytucjami centralnymi, których działalność dotyczy medycyny laboratoryjnej. W szczególności współpraca z krajowymi zespołami specjalistycznymi może stanowić istotny element działania Kolegium i zapewnić praktyczną realizację zasad wypracowanych przez Kolegium.

Kolegium zamierza współdziałać z towarzystwami naukowymi. Kolegium nie będzie towarzystwem czy też supertowarzystwem naukowym. Nie stawia sobie takich celów.

Kolegium zamierza współdziałać z korporacjami zawodowymi, integrując środowisko medycyny laboratoryjnej i tworząc klimat zrozumienia i współdziałania ze środowiskami medycyny praktycznej, wspierając jednocześnie działania zmierzające do zlikwidowania istniejących obecnie przejawów dyskryminacji pracowników medycyny laboratoryjnej.

Kolegium przyjmuje te wszystkie zadania w poczuciu odpowiedzialności za prawidłowy rozwój i działania medycyny laboratoryjnej w Polsce. To poczucie odpowiedzialności wypływa ze znajomości rzeczy i z przeświadczenia, że stan obecny, rzeczywistość w jakiej obecnie działamy – odbiega od wzorów i standardów obowiązujących już w innych krajach.

Mamy nadzieję, że idea Kolegium Medycyny Laboratoryjnej wpisuje się w perspektywę zmian, reformy organizacji i działania ochrony zdrowia w Polsce, i że zyska ona aprobatę i poparcie środowiska.

Dr Gerard NOWACKI
Przewodniczący Komisji Promocji
i Organizacji Kolegium

Prof. Jerzy ROGULSKI
Prezes Kolegium Medycyny
Laboratoryjnej w Polsce