

Wanda Grzybowska, Jacek Sawicki

ROLA *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* W EPIDEMIOLOGII ZAKAŻEŃ UKŁADU ODDECHOWEGO I ZAPALENIA OPON MÓZGOWO-RDZENIOWYCH

Centralne Laboratorium Surowic i Szczepionek w Warszawie
Dyrektor: *J. Sawicki*

*W pracy przedstawiono sytuację epidemiologiczną w Polsce i na świecie zakażeń układu oddechowego i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wywołanych przez *H. influenzae*. Omówiono również nosicielstwo *H. influenzae* i czynniki wpływające na zachorowalność wywołaną tym drobnoustrojem.*

WSTĘP

Zakażenia układu oddechowego u dzieci, obok zakażeń przewodu pokarmowego, stanowią jeden z poważnych problemów diagnostycznych i terapeutycznych. Choroby układu oddechowego u dzieci w Polsce znajdują się na pierwszym miejscu pod względem występowania zachorowań wymagających hospitalizacji (36,5%), wyprzedzając choroby układu pokarmowego (11,8%), choroby zakaźne i pasożytnicze (11,4%), oraz są na trzecim miejscu jako przyczyna zgonów szpitalnych (13,4%) (29).

Ludzka jama nosowo-gardłowa jest „naturalną niszą ekologiczną” dla wielu gatunków bakteryjnych. Część z nich jest komensalami, które w pewnych warunkach mogą jednak wywołać takie infekcje jak: zapalenie ucha, zapalenie spojówek, zapalenie płuc, zapalenie zatok i zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (2). W Polsce, podobnie jak w innych krajach Europy, w ostatnich latach dochodzi do zmiany sytuacji epidemiologicznej zakażeń układu oddechowego (14). Obserwuje się spadek częstości izolowania z dróg oddechowych takich bakterii jak: *S. pyogenes* i *S. aureus* na rzecz *H. influenzae* i *S. pneumoniae*.

Nosicielstwo bakterii z rodzaju *Haemophilus*

W przebiegu zakażeń oddechowych dość często mamy do czynienia z zakażeniami wywołanymi przez bakterie wchodzące w skład tzw. „flory fizjologicznej”. Przykładem takim są pałeczki z rodzaju *Haemophilus*. Stanowią one około 10% stałej flory występującej w górnych drogach oddechowych u osób zdrowych. Dominującym gatunkiem w układzie oddechowym jest *H. parainfluenzae*, stanowi on 75% bakterii z rodzaju *Haemophilus* (17). Rzadziej występującym gatunkiem w układzie

oddechowym jest *H. haemolyticus*. Gatunki takie jak: *H. parainfluenzae*, *H. parahaemolyticus*, *H. aphrophilus*, *H. paraaphrophilus* i *H. segnis*, występujące w składzie flory jamy ustnej, szacuje się na około 4×10^7 komórek w 1 ml śliny. Niektóre z tych gatunków występują głównie w płytce nazębnej (17).

Według danych Kiliána (16) u około 90% dzieci, które przekroczyły 1 rok życia stwierdza się nosicielstwo w nosogardle jednego lub większej liczby gatunków z rodzaju *Haemophilus*. Szczepy z gatunku *H. influenzae* stanowiły – 49%, *H. parainfluenzae* – 25%, *H. haemolyticus* – 12%, *H. parahaemolyticus* – 11% i tylko 3 % szczepów należało do innych gatunków (16).

Częstość nosicielstwa pałeczek z gatunku *H. influenzae* jest dość zróżnicowana, zależnie od kraju, rasy i innych czynników i jest określana na 25–84%. Według badań białostockich, u 83% badanych dzieci zdrowych, w wieku od 6 do 14 lat wykazano nosicielstwo pałeczek z rodzaju *Haemophilus*. W 67% dotyczyło to trzech gatunków występujących pojedynczo (*H. influenzae*, *H. parainfluenzae* i *H. parahaemolyticus*) i w 16% czterech gatunków występujących w mieszaninie (trzy jak wymienione wyżej i *H. aphrophilus*) (29). Według badań krakowskich częstotliwość nosicielstwa *Haemophilus* wynosi 80,8% (14, 30).

Flora jamy nosowo-gardłowej może być uważana za rezerwuar patogenów i stąd ważna jest nie tylko częstość nosicielstwa tych bakterii ale również wiek dziecka, w którym jego nosogardło zostaje zasiedlone przez florę bakteryjną (1, 2).

W Szwecji badano występowanie nosicielstwa głównych patogenów układu oddechowego w zależności od wieku. I tak w przypadku *H. influenzae* i *S. pneumoniae* u 2-miesięcznych niemowląt nosicielstwo tych bakterii stwierdzono odpowiednio u 5% i 12%, a w wieku 10 miesięcy wzrastało do 13% i do 32%. W 18 miesiącu życia dziecka wzrastała jedynie częstość nosicielstwa *H. influenzae* – do 24%, podczas gdy poziom nosicielstwa *S. pneumoniae* nie zmieniał się (38).

Czynniki wpływające na zachorowalność z powodu *H. influenzae*

Czynniki bakteryjne

Obecność specyficznych adhezyn jest czynnikiem warunkującym stabilną kolonizację nabłonka gospodarza pałeczkami *Haemophilus* zarówno otoczkowymi jak i bezotoczkowymi (22). Innym czynnikiem warunkującym patogenезę są zróżnicowania podtypów białek ściany komórkowej bakterii co odpowiada za stopień ich wirulencji, dotyczy to głównie białek błony zewnętrznej (24, 29).

Ważną w patogenезie jest również zdolność bakterii tego gatunku do pozakomórkowego wydzielania proteazy IgA 1 niszczącej przeciwciała klasy IgA 1 (10). Zniszczenie przeciwciał ochronnych wobec *H. influenzae* prowadzi do osłabienia funkcji obronnych organizmu. Ta cecha bakterii jest prawdopodobnie odpowiedzialna za występowanie nawracających zakażeń układu oddechowego wywołanego przez *H. influenzae* u dzieci.

Czynniki związane z odpornością gospodarza

W warunkach depresji immunologicznej gospodarza może dojść do uaktywnienia i uogólnienia bezobjawowego zakażenia *H. influenzae* obecnego w nosogardle.

W pierwszych dniach po urodzeniu noworodki mają przeciwciała matczyne, w tym również mogą mieć przeciwciała chroniące przed *H. influenzae* typu b (Hib) (20). Bierna odporność chroni stosunkowo krótko nowonarodzone dzieci przed chorobami wywołanymi przez tę bakterię. Według badań amerykańskich i fińskich (20) nabywanie naturalnych przeciwciał antyotoczkowych rozpoczyna się około 2 roku życia, kiedy system immunologiczny dojrzewa do odpowiedzi na polisacharydy Hib. Stwierdzono, że pewne cechy genetyczne gospodarza mogą go predysponować do wyższej wrażliwości na infekcje Hib.

Czynniki inne

Przebywanie dzieci w większych skupiskach ludzkich (żłobki, przedszkola, szkoły, kolonie), kontakt z rodzeństwem, zagęszczenie w domu itp. jako czynniki zwiększające ekspozycję, zwiększają ryzyko wystąpienia infekcji. Stwierdza się występowanie sezonowych różnic w zachorowalnościach z powodu Hib. Ryzyko infekcji zwiększają znaczne choroby układu oddechowego. Znany jest fakt, że liczne wirusy mogą potęgować kolonizację nosogardła przez *H. influenzae*. W doświadczalnych zakażeniach udowodniono rolę wirusa grypy w ułatwieniu kolonizacji nosogardła przez *H. influenzae*, a następnie w wywołaniu zapalenia ucha środkowego (13). Zakażenia wtórne spowodowane przez *H. influenzae* jako następstwo zakażeń wirusowych mają dość często miejsce także w zapaleniach krtani, gardła i nagłośni oraz zatok u ludzi.

Wirusy mogą wywoływać zmiany w nabłonku oskrzelowym, doprowadzają do strefy martwicy, a także mają wpływ na redukcję miejscowej obrony przez makrofagi i poziom enzymów lizosomalnych. W przypadku zapalenia płuc nabytego w szpitalu coraz częściej za główny czynnik etiologiczny uznawany jest *H. influenzae* (26). Udział pałeczek z gatunku *H. influenzae* w zapaleniach płuc nabytych w szpitalach w niektórych krajach określany jest na 6% i jest zbliżony do częstości dominujących w zakażeniach pałeczkami jelitowymi (26).

Zakażenia układu oddechowego często stanowią powikłania pooperacyjne. W niektórych z nich źródłem zakażenia jest flora kolonizująca górne drogi oddechowe lub jamę ustną. U pacjentów, którzy przed zabiegiem operacyjnym nie otrzymywali antybiotyków, z ropnej płwociny izolowane były w 60% pałeczki z rodzaju *H. influenzae*, które w 50% stanowiły czystą hodowlę, a w pozostałych przypadkach występowały w mieszaninie, głównie ze *S. pneumoniae* (3).

Częstość występowania bakterii z rodzaju *Haemophilus* w zakażeniach układu oddechowego

Zakażenia układu oddechowego obejmują zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych. W grupie zakażeń górnych dróg oddechowych należy wymienić następujące jednostki chorobowe: zapalenie gardła, zapalenie krtani, zapalenie nagłośni, zapalenie nosogardła oraz zapalenie migdałków. W grupie zakażeń dolnych dróg oddechowych wyróżnia się dwie podstawowe podgrupy: zapalenie płuc i zapalenie oskrzeli.

Udział procentowy *H. influenzae* w zakażeniach dróg oddechowych we wszystkich grupach wieku jest znaczny (tab. 1). Z wymienionych schorzeń zwraca uwagę szczególnie wysoki odsetek tego patogena w zapaleniach krtani, nagłośni oraz płuc.

Tabela I. Częstość występowania *H. influenzae* w zakażeniach górnych i dolnych dróg oddechowych i w zapaleniach ucha i zatok

Schorzenie	Odsetek występowania	Piśmiennictwo
Ostre zapalenie ucha środkowego	15 – 35	6, 18, 21
Zapalenie zatok	21 – 35	36
Zapalenie migdałków i gardła	do 15	35
Zapalenie nagłośni i krtani	do 90	12, 19, 34
Zapalenie płuc	41 – 47	8

Zakażenia *H. influenzae* w Polsce

W Polsce brak jest kompleksowych danych dotyczących częstości występowania poszczególnych czynników etiologicznych w zakażeniach górnych i dolnych dróg oddechowych. W dostępnych wynikach na uwagę zasługuje fakt niskiej częstości występowania bakterii z rodzaju *Haemophilus*. Wynika to najprawdopodobniej z niewłaściwego pobierania, transportu materiałów, z używania niewłaściwych podłoży wzrostowych dla tych bakterii, stosowania antybiotykoterapii i innych. Przy prowadzeniu ukierunkowanych badań wskazywano na dość częste występowanie pałeczek *Haemophilus* w materiałach pochodzących od chorych ze schorzeniami górnych i dolnych dróg oddechowych. Dotyczy to głównie ośrodka krakowskiego, łódzkiego i poznańskiego. Częstość występowania *H. influenzae* w schorzeniach dróg oddechowych w badaniach na terenie Polski przedstawiono w tabeli II.

Tabela II. Częstość występowania *H. influenzae* w schorzeniach dróg oddechowych i w zapaleniu zatok w badaniach na terenie Polski

Schorzenie	Odsetek występowania	Piśmiennictwo
Zapalenie zatok	50	5
Zapalenie oskrzeli u dorosłych	41 – 77	32, 33
Zapalenie płuc	9 – 27	32, 33, 41
Przewlekłe choroby oskrzelowo-płucne	12	27
Zakażenie górnych dróg oddechowych	19	37
Schorzenia górnych dróg oddechowych u dzieci	77	4,28

Występowanie otoczki a patogenność *H. influenzae*

H. influenzae występuje w dwóch formach: otoczkowej i bezotoczkowej. Szczepy otoczkowe podzielone są na podstawie różnic antygenowych otoczki polisacharydowej na 6 serotypów (od a do f). Najwięcej zakażeń u człowieka wywołuje typ b.

Otoczka uważana była za główny czynnik wirulencji. Ostatnio zwraca się jednak uwagę na coraz częstszy udział nietypujących się bezotoczkowych szczepów *H. influenzae*, w zakażeniach układowych, we wszystkich grupach chorych (7). Stwierdza się również coraz wyższy odsetek nosicieli nietoczkowych *H. influenzae*. Wydaje się,

że utrata otoczki stanowi przystosowanie bakterii do ochrony przed przeciwciałami gospodarza i ułatwia kolonizację (9). Jedną z hipotez ewolucyjnego stosunku między szczepami otoczkowymi i bezotoczkowymi było założenie, że formy pierwotne bakterii były szczepami otoczkowymi, a nieotoczkowe szczepy ewoluują poprzez mutację punktową lub delecję (25). Słuszność tej hipotezy zdają się potwierdzać badania *Hoiseth'a* i *Gilsdor'a* (11), którzy badając dzieci z systemowymi chorobami wywołanymi przez Hib, po 8–9 dniach antybiotykoterapii, wyizolowali z ich nosogardła szczepy nieotoczkowe. Podobny wniosek wysunięto z badań nad nietypującymi się izolatami z nosogardła, gdzie wykazano wysoką ich homologię do sekwencji genów otoczkowo-specyficznych (9). Badania powyższe mogą potwierdzać podejrzenie o znacznie większy udział *H. influenzae* w zakażeniach człowieka niż to wynika z danych dotyczących izolacji dających się typować szczepów.

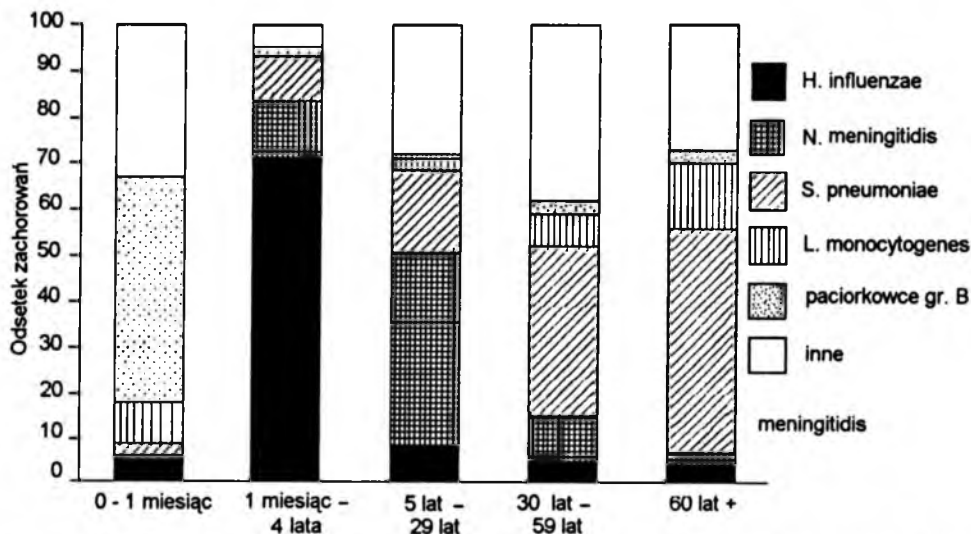
Występowanie *H. influenzae* typu b, a zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

H. influenzae typu b może wywoływać infekcje prawie wszystkich narządów, ale szczególnie groźne są: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i zapalenie nągłośni. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych jest najczęściej powikłaniem po innym schorzeniu wywołanym przez Hib. Na ryc. 1 przedstawiono 5 głównych patogenów bakteryjnych wywołujących zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych u człowieka (40). Zwraca uwagę fakt, że u niemowląt i u dzieci do 4 lat życia *H. influenzae* jest głównym patogenem.

W krajach wysoko rozwiniętych występuje od 20 do 30 przypadków zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wśród dzieci w wieku od 0 do 4 lat. Śmiertelność z powodu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych spadła z 20% w 1950 roku do 5% w ostatnich latach jako wynik odpowiedniej terapii medycznej. W krajach rozwijających się śmiertelność z powodu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych pozostaje na wysokim poziomie 20–50% (12). W Polsce zapadalność na bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych w 1991 roku wśród całej populacji wynosiła 6,2 na 100 000, z czego w ponad 88% przypadków nie zidentyfikowano czynnika etiologicznego, coraz częściej rozważa się możliwość zakażenia przez *H. influenzae*, którego wykrycie i izolacja przekracza możliwości większości laboratoriów (15).

Umieralność z powodu ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych w Polsce wynosiła 1,1 na 100 000. Najwyższą śmiertelność stwierdzono wśród najmłodszych dzieci do 4 lat i wśród ludzi starszych powyżej 60 roku życia (42).

W następstwie bakteryjnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych mogą wystąpić liczne powikłania. W przebiegu ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zmiany zapalne obejmują głównie oponę mięką, a ponadto spłoty naczyń oraz wyściółkę ścian komór. Do uszkodzenia kory mózgu może dochodzić wskutek zamknięcia światła naczyń i niedotlenienia. Postępy chemioterapii i intensywnej opieki medycznej w znaczący sposób wpłynęły na zmniejszenie współczynnika śmiertelności z powodu ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Prawie 50% dzieci po przebyciu ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wykazuje bardziej lub mniej wyraźne następstwa tej choroby jak: utrata słuchu (10–11%), zaburzenia mowy lub jej opóźnienie (15%), opóźnienie rozwoju umysłowego (10–11%), zaburzenia ruchowe (3–7%), utrata wzroku (2–4%) (23,31).



Ryc. 1. Odsetek zachorowań na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołanych przez główne patogeny bakteryjne

WNIOSKI

1. W ostatnich latach zauważa się zmianę składu flory bakteryjnej w drogach oddechowych. *H. influenzae* i *S. pneumoniae* są częściej czynnikami etiologicznymi chorób układu oddechowego niż gronkowce.

2. *H. influenzae* wchodzący w skład flory bakteryjnej nosogardła coraz częściej jest przyczyną wtórnych zakażeń.

3. Bezotczkowe mutanty *H. influenzae* występują w coraz większym odsetku zarówno w zakażeniach jak i w przypadku nosicielstwa.

4. Największe zagrożenie powikłaniami po przebyciu zakażenia wywołanego przez *H. influenzae* typu b dotyczy niemowląt i dzieci do lat 4.

W. Grzybowska, J. Sawicki

THE ROLE OF *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* IN THE EPIDEMIOLOGY OF RESPIRATORY INFECTION AND MENINGITIDIS

SUMMARY

Epidemiological situation of respiratory infection and meningitidis due to *Haemophilus influenzae* in Poland and in the world were described. We discussed carrier state of *Haemophilus* and risk factors for invasive *H. influenzae* disease.

PIŚMIENNICTWO

1. Aniansson G. i wsp.: J. Infect. Dis., 1992, 165, 38. – 2. van Alpen L.: J. Infect. Dis., 1993, 165, 177. – 3. Bain W.H. i wsp.: Cefuroxime Update, eds. Wood C., Rue Y., The Royal Society of

Medicine, Intern. Congress Symp. Series, 1981. – 4. *Bialecka A.* i wsp.: Med. Doś. i Mikrobiol., 1993, V, w druku. – 5. *Bialecka A.* i wsp.: Med. Doś. i Mikrobiol., 1993, X, w druku. – 6. *Bluestone D.C.*: Drugs, 1986, 31 suppl., 132. – 7. *Bol P.* i wsp.: J. Infection, 1987, 15, 81. – 8. *Darey P.G.* i wsp.: The management of lower respiratory tract infections with cefuroxime axetil, Royal Society of Medicine Services, Intern. Congress Symp. Series, 1987. – 9. *Geme III J.W.S.* i wsp.: J. Infect. Dis., 1994, 169, 327. – 10. *Grundy F.J.* i wsp.: J. Bacteriol., 1987, 169, 4442.

11. *Hoiseth S.K.* i wsp.: J. Infect. Dis., 1988, 158, 643. – 12. *Mc Intyre P.*: JAMA, zaakcept. do publ., 1993. – 13. *Iwończak F.* i wsp.: Pol. Tyg. Lek., 1988, 43,846. – 14. *Kasprowicz A.* i wsp.: Otolaryng. Pol., 1993, XLVII, 3. – 15. *Kępa L.* i wsp.: Przeg. Epid., 1991, XLV, 183. – 16. *Kilian M.*: Acta Pathol. Microbiol. Scand., 1972, 80 suppl., B, 571. – 17. *Kilian M.*: Manual of Clinical Microbiology, American Society for Microbiology, Washington, 1985. – 19. *Morgdis C.Z.* i wsp.: J. Pediatr., 1975, 87, 322. – 20. *Makela P.H.* i wsp.: J. Infect. Dis., 1992, 165, 2.

21. *Menthor S.*: Issues in the treatment of upper respiratory tract infections, Royal Society of Medicine Services, Intern. Congress Symp. Series, 1988. – 22. *Michaels R.H.* i wsp.: J. Clin. Microbiol., 1976, 4, 413. – 23. *Michowicz A.*: Przeg. Epid., 1993, XLVII, 445. – 24. *Murphy T.F.* i wsp.: J. Infect. Dis., 1987, 157, 723. – 25. *Musser J.M.* i wsp.: Infect. Immun. 1986, 56, 183. – 26. *Niedeman B.* i wsp.: J. Antimicrob. Chemother. 1989, 24 suppl., B, 1. – 27. *Nowocka M.* i wsp.: Pneum. Pol., 1979, 47, 611. – 28. *Okrasińska-Cholewa B.* i wsp.: Otolaryng., 1993, V, w druku. – 29. *Różkiewicz D.*: Udział pałeczek z rodzaju *Haemophilus* w zakażeniach układu oddechowego u dzieci – roz. doktorska, Białystok, 1990. – 30. *Różkiewicz D.* i wsp.: Przeg. Pediatr., 1992, XXII, 3.

31. *Rutkowski K.* i wsp.: Pediatr. Pol., 1994, LXIX, 1. – 32. *Sosnowski W.* i wsp.: Pneum. Pol., 1980, 48, 453. – 33. *Sosnowski W.* i wsp.: Pneum. Pol., 1981, 49, 675. – 34. *Speer M.* i wsp.: J. Pediatr. 1987, 93, 295. – 35. *Stott P.*: Issues in the treatment upper respiratory tract infections, Royal Society of Medicine Services, Intern. Congress Symp. Series, 1988. – 36. *Syndor A.* i wsp.: Issues in the treatment of upper respiratory tract infections, Royal Society of Medicine Services, Intern. Congress Symp. Series, 1988. – 37. *Świdorski M.*: Pediatr. Pol., 1983, 58, 341. – 38. *Takala A.K.* i wsp.: J. Infect. Dis., 1992, 165, 11. – 39. *Wenger J.D.* i wsp.: J. Infect. Dis., 1990, 162, 1316.

41. *Zduńczyk-Pawełek H.* i wsp.: Pneum. Pol., 1984, 52, 525. – 42. *Żabicka J.*: Przeg. Epid., 1993, XLVII, 1.

Adres: Centralne Laboratorium Surowic i Szczepionek,
00-725 Warszawa, ul. Chełmska 30/34