

Andrzej Zieliński

WPROWADZENIE DO EPIDEMIOLOGII CHORÓB WYWOŁANYCH PRZEZ *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Wiesław Magdzik

Artykuł przedstawia krótką charakterystykę bakterii Haemophilus influenzae oraz opis podstawowych zespołów klinicznych wywoływanych przez ten drobnoustroj, a także źródła i drogi zakażenia oraz porównawcze dane epidemiologiczne dotyczące częstości zachorowań na choroby wywołane przez Haemophilus influenzae w rozmaitych krajach oraz grupach etnicznych i społecznych.

Haemophilus influenzae (Hi) został opisany w 1892 roku przez Pfeiffera, który błędnie uznał go za bakterię wywołującą grypę. Bakteria jest małym ($1 \times 0,3 \mu\text{m}$), nie zarodnikującym, Gram-ujemnym drobnoustrojem o zmiennym kształcie i z tego powodu jest często opisywany jako pleomorficzna ziarenko-pałeczka. W preparatach bezpośrednich jest łatwy do przeoczenia ze względu na swe małe rozmiary, różnorodność kształtów i mało kontrastowe wybarwienie (17, 20).

H. influenzae wzrasta na odpowiednich podłożach zarówno w warunkach tlenowych jak i beztlenowych. Przy wzroście wymaga obecności w podłożu NAD^+ (dwunukleotydu nikotynowoamidowego adeniny), który stanowi tzw. czynnik V oraz heminy stanowiącej czynnik X. Optymalny wzrost zapewnia agar czekoladowy z obydwoma czynnikami i atmosfera z 5% zawartością dwutlenku węgla (9).

Pałeczka *H. influenzae* posiadające otoczkę polisacharydową dają się podzielić na typy serologiczne. Sześć głównych serotypów *H. influenzae* zostało zidentyfikowanych i oznaczonych literami od a do f. Oprócz sześciu głównych serotypów *H. influenzae* jest jeszcze wymieniany serotyp e', oznaczany tak ze względu na duże podobieństwo budowy polisacharydowej otoczki bakterii należących do tego serotypu do budowy otoczki bakterii należących do serotypu e. Bakterie pozbawione otoczki są określane jako nie typujące się i odgrywają dużo mniejszą rolę kliniczną i epidemiologiczną. Istotnym czynnikiem wirulencji *H. influenzae* typu b (Hib) jest obecność w otoczce polirybofosforanu (PRP). Pozwala on zachować Hib oporność na fagocytozę przez leukocyty wielojądrzaste, jeżeli w środowisku nie występują swoiste przeciwciała przeciwotoczkowe. Hib jest najbardziej wirulentnym szczepem dla dzieci (17). 95% przypadków bakteriemii i zapalenia opon mózgowych jest wywołanych przez Hib. Dawniej bardzo rzadko obserwowane choroby inwazyjne wywołane przez szczepy

bezotoczkowe w ostatnich latach obserwowane są coraz częściej. Szczególnie u osób starszych i ze zmniejszoną odpornością, odsetek chorób inwazyjnych spowodowanych przez szczepy bezotoczkowe jest wysoki i dochodzi do 50% (20, 33).

PATOGENEZA

H. influenzae jest patogenem swoistym dla ludzi. Mimo, iż można w warunkach laboratoryjnych zakażać nim zwierzęta, nie są obserwowane naturalne zwierzęce rezerwuary tego zarazka. Zakażenia ludzi następują na drodze kropelkowej lub przez bezpośredni kontakt z wydzielinami. Narażenie na *H. influenzae* rozpoczyna się tuż po porodzie i w latach dzieciństwa większość dzieci ma kontakt z tą bakterią (30). Nawet do 80% populacji ogólnej ma za sobą kilkutygodniowe lub nawet miesięczne okresy nosicielstwa zazwyczaj szczepów bezotoczkowych, a w kilku procentach również otoczkowych (20).

Patogeneza zakażeń Hib nie jest całkowicie poznana, jednak obecność polisacharydowej otoczki w typie b odgrywa niewątpliwie rolę. Bakterie z otoczką mogą penetrować nabłonek nosogardzieli i przedostawać się do naczyń włosowatych, a następnie do krwiobiegu. Otoczka polisacharydowa hamuje opsonizację i w ten sposób chroni bakterie przed fagocytozą. Dopiero obecność przeciwciał przeciwotoczkowych umożliwia fagocytozę Hib. Nie typujące się szczepy są mniej inwazyjne, ale mogą one podobnie jak otoczkowe powodować reakcję zapalną, odpowiedzialną za zachorowanie. Produkcja egzotoksyn prawdopodobnie nie odgrywa roli w patogenezie chorób związanych z Hib natomiast ciężkość stanów chorobowych jest silnie związana z liczbą bakterii we krwi w czasie posocznicy lub w płynie mózgowo-rdzeniowym w przypadkach zapalenia opon.

Szczepy bezotoczkowe kolonizują nosogardziel u większości zdrowych osobników, natomiast Hib występuje w nosogardzieli rzadziej. Podawane liczby mieszczą się w granicach 1-5%. Więcej przypadków kolonizacji było u dzieci przebywających w żłobkach i przedszkolach w latach poprzedzających wprowadzenie szczepień ochronnych. Większe też liczby podawano w niektórych krajach rozwijających się i u rodzimych Amerykanów (Indian północno-amerykańskich). Kolonizacja nosogardzieli przez Hib nie jest zjawiskiem trwałym. Te same osoby w różnych okresach mają naprzemiennie dodatnie lub ujemne hodowle Hib z gardła. W ośrodku dziennej opieki w Dallas, w okresie osiemnastomiesięcznej obserwacji stwierdzono, iż 71% dzieci w wieku 18-35 miesięcy, a 48% dzieci w wieku 36-71 miesięcy miało okresy kolonizacji gardła przez Hib. W tych rodzinach, gdzie stwierdzano przypadki choroby inwazyjnej wywołanej przez Hib, u 60-70% rodzeństwa i u 20% rodziców obserwowano kolonizację gardła przebiegającą bez lokalnego stanu zapalnego. Szanse na zachorowanie u członków rodzin dzieci z zapaleniem opon mózgowych wywołanym przez Hib wzrastają 500 razy. Przy czym większość zachorowań notowano u dzieci w wieku do lat 2. U dzieci powyżej szóstego roku życia prawdopodobieństwo zachorowania jest już bardzo niewielkie. Czynniki bakteryjne i osobnicze sprzyjające kolonizacji nie są w pełni wyjaśnione. Może tu odgrywać rolę wydzielanie przez Hib proteaz IgA. Kolonizacji może też sprzyjać produkowanie przez Hib dwu czynników hamujących ruchy rzęsek nabłonka, stwierdzone w badaniach *in vitro*. Jeden z tych czynników jest lipopolisacharydem, a drugi termostabilnym glikopeptydem (21, 30, 31, 34)

Zależność pomiędzy kolonizacją gardła przez Hib, a następnie rozwinieciem choroby inwazyjnej u tej samej osoby, nie jest do końca wyjaśniona. Nie wiadomo, czy te wysokie odsetki kolonizacji w pół zamkniętych ośrodkach opieki są przyczyną, czy skutkiem choroby. Najprawdopodobniej są u różnych dzieci jednym lub drugim zależnie od tego, czy dziecko przebyło już zakażenie, czy nie. Bliskie kontakty w licznych rodzinach żyjących w zatłoczonych mieszkaniach i przebywanie w żłobkach sprzyjają zarówno kolonizacji jak i pojawianiu się przypadków choroby. Próby eliminacji nosicielstwa za pomocą antybiotykoterapii okazały się nieskuteczne. Stwierdzono też, że inwazji Hib sprzyja duża liczba kolonizujących bakterii oraz współwystępowanie zakażeń wirusowych (3, 4). Pierwszym etapem inwazji jest wtargnięcie do nabłonka oddechowego, a następnie do śluzówki i stąd do krwiobiegu. Zajęcie opon mózgowych, czy innych tkanek lub narządów wynika z rozsiewu krwiopochodnego. Opony mózgowe są penetrowane od strony spłotów naczyniowych.

CHOROBY WYWOŁANE PRZEZ *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

Najczęstszymi nie inwazyjnymi schorzeniami wywołanymi przez *Haemophilus influenzae* są lokalne zakażenia błon śluzowych takie jak zapalenie ucha środkowego, zatok obocznych nosa oraz zapalenia oskrzeli i tchawicy. Opisywane były zapalenia spojówek, dróg moczowych i lżejsze przypadki zapaleń płuc przebiegające bez bakteriemii. Były one przeważnie powodowane przez bezotoczkowe szczepy, takie same jak te, które powodują kolonizację nosogardzieli. Nie towarzyszy im rozsiew zakażenia i nie stanowią istotnego zagrożenia dla życia (30,31).

Nie typujące się szczepy *H. influenzae* stanowią wśród dorosłych w USA drugą (po *Streptococcus pneumoniae*), najczęstszą przyczyną nabytych w środowisku zapaleń płuc. Bakteria ta jest szczególnie częstą przyczyną ostrych przewlekłych zapaleń oskrzeli. Często też występuje w infekcjach oskrzelowych i płucnych u osób z AIDS. Kliniczny przebieg zapaleń płuc wywołanych przez *H. influenzae* jest podobny do innych pneumonii bakteryjnych. Pacjenci zazwyczaj zgłaszają się z trwającą już od kilku dni gorączką, kaszlem i odkrztuszaniem ropnej płwociny. Radiogram klatki piersiowej przedstawia nacieki pęcherzykowe rozsiane lub płatowe. Preparat bezpośredni zabarwiony metodą Grama jest zdominowany przez małe, pleomorficzne, Gram-ujemne ziarenko-pałeczki. Obostrzenia przewlekłego nieżyty oskrzeli charakteryzują się nasileniem kaszlu i duszności oraz wzmoczoną produkcją płwociny bez widocznych nacieków w płucach (20).

Nie typujące się *H. influenzae* stanowią jedną z trzech najczęstszych przyczyn zapaleń ucha środkowego u dzieci (pozostałe to *Streptococcus pneumoniae* i *Moraxella catharralis*). Niemowlęta mają gorączkę, są płacziwe i niespokojne, a starsze dzieci skarżą się na ból ucha. Zapalenie ucha jest zwykle poprzedzone objawami infekcji górnych dróg oddechowych. Rozpoznanie jest oparte na otoskopii. Rzadko dokonywane rozpoznanie etiologiczne wymaga tympanocentezy i posiewu płynu wysiękowego z ucha środkowego na odpowiednim podłożu (20, 30).

Do najpoważniejszych schorzeń wywołanych przez bezotoczkowe szczepy *H. influenzae* należą bakteriemia noworodków i posocznica okołoporodowa matek. Przyczyną choroby w tych przypadkach są bezotoczkowe szczepy należące do biotypu IV,

które powodują wymienione wyżej choroby inwazyjne po kolonizacji dróg rodnych ciężarnej (3).

Względnie częstym schorzeniem wywoływanym przez szczepy bezotoczkowe jest zapalenie zatok obocznych nosa u dzieci i u dorosłych. Inne liczne schorzenia, w których jako przyczynę etiologiczną rozpoznawano szczepy bezotoczkowe, były obserwowane rzadziej i miały charakter niemal kazuistyczny. Tak opisywane były przypadki ropniaków opłucnej, zapaleń nagłośni u dorosłych, zapalenia osierdza, zapalenia wsierdza, zapaleń skóry, stawów, szpiku kostnego i kości, pęcherzyka żółciowego, zapalenia otrzewnej, zapaleń dróg moczowych, wyrostka sutkowatego, przeszczepów aortalnych i bakteriemii bez ustalonego ogniska (20).

Choroby inwazyjne są w 95% powodowane przez Hib. Należą tu: zapalenie opon mózgowych, zapalenie nagłośni, cięższe przypadki zapalenia płuc z bakteriami, zapalenia stawów, zapalenia osierdza, ropnie i ropniaki oraz zapalenie szpiku kostnego i zapalenia skóry. Inwazyjnym zakażeniem jest też posocznica bez zmian narządowych (7, 13).

Podział na choroby inwazyjne i lokalne nie jest absolutny. Jest on jednak klinicznie i epidemiologicznie bardzo użyteczny ze względu na swe diagnostyczne, terapeutyczne i profilaktyczne implikacje.

EPIDEMIOLOGIA

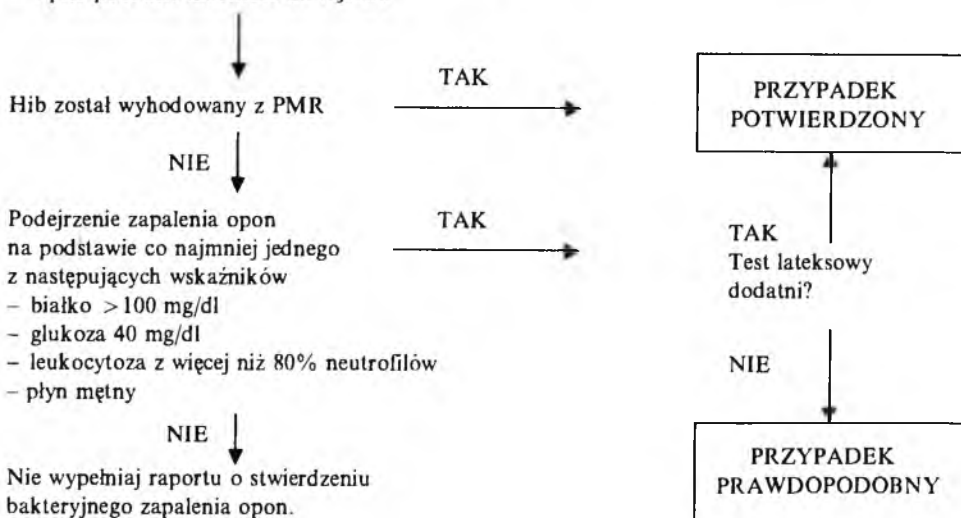
Inwazyjne choroby wywołane przez *Haemophilus influenzae* stanowią ważny problem epidemiologiczny niemal na całym świecie, a te kraje w których problem ten nie jest odnotowywany, przeważnie mają ubogą bazę diagnostyki bakteriologicznej i nie prowadzą w tym zakresie odpowiednich badań epidemiologicznych. Świadomość roli zakażeń wywołanych przez *H. influenzae* typu b i powagi problemu epidemiologicznego związanego z nimi datuje się od 1933 roku, gdy Fothergill i Wright stwierdzili, że większość przypadków bakteryjnego zapalenia opon występuje u dzieci poniżej piątego roku życia i że ryzyko jego wystąpienia jest skorelowane z nieobecnością przeciwciał anty-Hib (12). We wczesnych latach siedemdziesiątych wykazano, że to obecność przeciwciał przeciw polisacharydowej otoczce typu b ma szczególnie ważną rolę ochronną. W tym też okresie zaczęto coraz częściej obserwować szczepy produkujące beta laktamazę i w związku z tym odporne na ampicylinę, a także, choć rzadziej, obserwowana była oporność na chloramfenikol, związana z produkcją acetyltransferazy. W tej sytuacji problem szczepień przeciw Hib zaczął nabierać coraz większego znaczenia, szczególnie że wraz z rozwojem metod mikrobiologicznych, pojawiły się liczne badania epidemiologiczne wskazujące na większą niż przedtem przyjmowano, częstość występowania inwazyjnych chorób wywoływanych przez Hib (1-11, 13, 14, 16, 18, 23-25, 27-29). Pierwsze szczepionki przeciw Hib zostały zarejestrowane w kwietniu 1985 roku i po tym okresie w Stanach Zjednoczonych oraz w szeregu krajów Europy Zachodniej, wprowadzono programy szczepień ochronnych zmieniając w sposób radykalny epidemiologię chorób związanych z Hib. Przeglądając dziś raporty epidemiologiczne dotyczące zachorowań na inwazyjne choroby związane z Hib należy zawsze zwracać uwagę zarówno na poziom mikrobiologii w miejscu przeprowadzanych badań jak i na możliwość stosowania szczepień przeciw Hib

w badanej populacji, a także na empiryczne stosowanie antybiotyków przed pobraniem materiału na posiew (14,33).

Inwazyjne choroby wywołane przez Hib stwarzają wiele trudności diagnostycznych i rejestracja ich w wielu wypadkach bywa niekompletna. Zapalenie opon mózgowych ze względu na powagę stanu klinicznego, standaryzację procedur diagnostycznych i względną łatwość hodowli z płynu mózgowo-rdzeniowego jest najczęściej wybierane do badań epidemiologicznych nad inwazyjnymi chorobami związanymi z Hib. Analizowane są przypadki zapaleń opon mózgowych w grupie dzieci do piątego roku życia, w którym to okresie występuje około 85% wszystkich zachorowań na zapalenie opon mózgowych wywołane przez Hib. Aby zwiększyć porównywalność danych epidemiologicznych sekcja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zajmująca się problemem szczepień (Global Programme for Vaccines and Immunization) sporządziła następujący schemat wymagany w sponsorowanych przez tę instytucję badaniach epidemiologicznych nad zachorowalnością na zapalenie opon mózgowych wywołane przez Hib:

Dziecko < 5 lat z klinicznymi objawami zapalenia opon mózgowych

- wykonaj nakłucie lędźwiowe
- wyślij PMR do laboratorium w celu wykonania hodowli
- wpisz pobranie materiału do rejestru



PMR – płyn mózgowo-rdzeniowy

Mimo, że zapalenie opon mózgowych stanowi tylko jedną z chorób wywoływanych przez Hib, dane uzyskane na podstawie analizy epidemiologicznej na nim opartej są rekomendowane przez WHO jako stwarzające możliwość szczególnie dobrego oszacowania zachorowalności. Tabela I przedstawia dane odnośnie zachorowalności na choroby wywołane przez Hib dzieci poniżej piątego roku życia w różnych krajach na różnych kontynentach.

Tabela I. Zachorowalność na zapalenia opon mózgowych u dzieci w wieku poniżej pięciu lat wywołane przez *Haemophilus influenzae typu b*

Kontynent/kraj	Czas badań (lata)	Zapalenia opon mózgowych na 100 000	Choroby inwazyjne Razem
Afryka			
Gambia	1986–1987	60	brak danych
Południowa Afryka (Cape Town)	1991–1992	76	brak danych
Europa			
Włochy		21,5	28,7
Skandynawia	1974–1984	26	41
Anglia (Oxford)	1985–1988	24	33
Francja (Val-de-Marne i Haute-Garonne)	1975–1981	15	24
Hiszpania (Kraj Basków)	1985–1995	26,3	brak danych
Grecja (Ateny)	1995–1995	12	brak danych
Niemcy (landy byłego NRD)	Przed 1988	8	brak danych
Polska (województwo kieleckie)	1998	1,6	brak danych
(województwo bydgoskie)	1998	10,5	brak danych
Ameryka Południowa			
Średnia 20 regionów z 16 krajów	1991	35	brak danych 60
Ameryka Północna			
Kanada (Manitoba)	1981–1984		
Indianie kanadyjscy		35	brak danych
Kanadyjczycy nie Indianie		26	brak danych
Kanada (Terytoria Północne)	1981–1984		
Eskimosi (Inuit)		530	brak danych
USA			
Indianie amerykańscy (Navaho)	1974–1980	153	brak danych
Eskimosi z Alaski	1980–1982	brak danych	601
Nie Indianie (Dallas)	1983–1984	58	brak danych
Azja			
Hong Kong (Dzieci pochodzenia chińskiego)	1988–1996	1,1	brak danych
(Dzieci pochodzenia wietnamskiego)	1988–1996	13	brak danych

Względna częstość zapaleń opon mózgowych wywołanych przez Hib w stosunku do innych etiologii bakteryjnych, waha się w raportach od 84,8% we Włoszech do 5% w Islandii (33).

W Stanach Zjednoczonych, Szwecji, Finlandii, Holandii, Australii i w Izraelu Hib jest najczęstszą przyczyną zapalenia opon mózgowych u dzieci do lat pięciu. Tomaszunas-Błaszczuk w badaniach wykonanych w 1998 roku uzyskała dla województwa Kieleckiego 8%, a dla Bydgoskiego 54% zakażeń wywołanych przez Hib wśród wszystkich bakteryjnych zapaleń opon mózgowych (dane nie opublikowane). W skali kraju zapalenia opon mózgowych o etiologii Hib u dzieci do lat pięciu zajęły w 1998 roku w Polsce drugą pozycję po etiologii meningokokowej. Jednak odsetek

potwierdzonych rozpoznań pozostaje w Polsce zbyt niski, aby móc z tych danych wnioskować o rzeczywistym rozkładzie przyczyn zapaleń opon mózgowych.

Do szóstego miesiąca życia zapalenia opon mózgowych wywołane przez Hib występują stosunkowo rzadko. Jest to spowodowane najprawdopodobniej odpornością wywołaną przez przechodzące przez łożysko przeciwciała matki bądź przez przeciwciała przekazywane w trakcie karmienia piersią. Wiek największego ryzyka przypada na okres 6-12 miesięcy. W populacjach o szczególnie dużej zachorowalności obserwowane jest przesunięcie częstości zachorowań w kierunku młodszego wieku.

Badania czynników ryzyka zachorowań na choroby inwazyjne, związane z Hib wskazują na rolę jaką odgrywają warunki ekspozycji, takie jak życie w zagęszczonych mieszkaniach, czy przebywanie w ośrodkach opieki (7). Na udział czynników genetycznych może wskazywać niezwykle wysoka częstość zachorowań u Indian północnoamerykańskich (24). Jednak oddzielenie genetyki od warunków środowiskowych jest bardzo trudne tam gdzie przynależność etniczna wyznacza status socjoekonomiczny. Tym niemniej przy zastosowaniu analizy multiwariancyjnej zagęszczenie w mieszkaniach pozostało statystycznie istotnym czynnikiem ryzyka. Innym czynnikiem ryzyka są choroby wirusowe górnych dróg oddechowych poprzedzające zakażenia Hib. W wypadku bezpośredniego kontaktu z osobą chorą ryzyko zachorowania wzrasta wielokrotnie. Dla wszystkich grup wiekowych prawdopodobieństwo zachorowania po kontakcie z osobą chorą wynosi 0.3%, ale dla dzieci poniżej pierwszego roku wynosi ono aż 6%. Dlatego w wypadku obecności takiego dziecka w domu osoby chorej na inwazyjną chorobę Hi, wskazana jest profilaktyka w postaci rifampicyny w ilości 20 mg/kg (do 600 mg) w jednej dawce dziennej przez 4 dni (20, 33).

A. Zieliński

AN INTRODUCTION TO THE EPIDEMIOLOGY OF DISEASES CAUSED BY *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

SUMMARY

This review article characterizes *Haemophilus influenzae* bacteria and presents basic clinical syndromes caused by it. It informs about sources and pathways of *Haemophilus influenzae* infection and gives basic comparative data on its epidemiology in different countries, and also different ethnic and social groups.

PIŚMIENNICTWO

1. Anderson EC, Begg NT, Crawshaw SC i wsp. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* infection in England and Wales in the prevaccination era (1990-2). *Epidemiol Infect* 1995; 115: 89-100.
2. Bijlmer HA, van Alphen L, Greenwood BM i wsp. The epidemiology of *Haemophilus influenzae* meningitis in children under five years of age in Gambia, West Africa. *J Infect Dis* 1990; 161: 1210-15.
3. Broome CV. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b infections in the United States. *Pediatr Infect Dis* 1987; 6: 779-82.

4. Cadoz M, Denis F, Diop Mar i wsp. Etude epidemiologique des cas de meningites purulentes hospitalises a Dakar pendant la decennie 1970-1979. Bull Wrld Hlth Organ 1981; 59: 575-84.
5. Centers for Diseases Control. Ampicillin - resistant *H. influenzae* - Texas. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1974; 23: 99.
6. Claeson B, Trollfors B, Jodal U, Rosenhall U. incidence and programs of *Haemophilus influenzae* meningitis in children in a Swedish region. *Pediatr Infect Dis J* 1984; 3: 35-9.
7. Cochi SL, Fleming DW, Hightower AW. Primary invasive *Haemophilus influenzae* type b disease: A population - based assessment of risk factors. *J Pediatr* 1986; 108: 887-96.
8. Coulehan JL, Michaelis RH, Halowel C i wsp. Epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b disease among Navajo Indians. *Publ Hlth Rep* 1984; 99: 404-9.
9. Evans NM, Smith DD, Wicken AJ. Haemin and nicotinamide adenine dinucleotide requirements of *Haemophilus influenzae* and *haemophilus parainfluenzae*. *J Med Microbiol* 1974; 7: 359-65.
10. Ferreccio C, Ortiz E, Astroza L i wsp. A population - based retrospective assessment of the disease burden resulting from invasive *Haemophilus influenzae* in infants and young children in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 488-94.
11. Fogarty J, Moloney AC, Newell JB. The epidemiology of *Haemophilus influenzae* type b disease in the Republic of Ireland. *Epidemiol Infect* 1995; 114: 454-63.
12. Fothergill LD, Wright J. Influenzal meningitis: The relation of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism. *J Immunol* 1933; 24: 273-84.
13. Gałązka A. Choroby wywołane przez pałeczki *Haemophilus influenzae* typu b (Hib). I. Epidemiologia i znaczenie zdrowotne chorób Hib. *Przegł Pediatr* 1998; 28: 93-98.
14. Gałązka A. Choroby wywołane przez pałeczki *Haemophilus influenzae* typu b (Hib). II. Zapobieganie chorobom Hib za pomocą polisacharydowej szczepionki skoniugowanej z nośnikiem białkowym. *Przegł Pediatr* 1998; 28: 176-180.
15. Graten M, Barker J, Shann F i wsp. Non-type b *Haemophilus influenzae* meningitis. *Lancet* 1985; 1: 1343-1344.
16. Hansman D, Hanna J, Morey F. High prevalence of invasive *Haemophilus influenzae* disease in Central Australia. *Lancet* 1986; 2: 927.
17. Kilian M. A taxonomic study of the genus *Haemophilus* with the proposal of a new species. *J Gen Microbiol* 1976; 93: 9-62.
18. Livartowski A, Boucher J, Guyot C i wsp. Epidemiologie des infections non meningitiques a *Haemophilus influenzae* type b dans deux departments francais. *Arch Fr Pediatr* 1989; 46: 181-185.
19. Losonsky GA, Santosham M, Seghal VM i wsp. *Haemophilus influenzae* type b disease in the White Mountain Apaches: molecular epidemiology of a high risk population. *Pediatr Infect Dis J* 1984; 3: 539-547.
20. Moxon ER. *Haemophilus influenzae*. W: Mandel GL, Douglas RG, Bennett JE ed. Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone 1990, pp 1722-8.
21. Moxon ER. The carrier state: *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother [Suppl A]* 1986; 18: 17-24.
22. Mulks MH, Kornfeld SJ, Plaut AG. Specific proteolysis of human IgA by *Streptococcus pneumoniae* and *haemophilus influenzae*. *J infect Dis* 1980; 141: 450-6.
23. Murphy TV, Osterholm MT, Pierson LM i wsp. Prospective surveillance of *Haemophilus influenzae* type b disease in Dallas County, Texas and Minnesota. *Pediatrics* 1987; 79: 173-80.
24. Musser JM, Granoff DM, Pattison PE i wsp. A population genetic framework for the study of invasive disease caused by serotype b strain of *Haemophilus influenzae*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 5078-82.
25. Patrzalek M, Natwora-Gołąbek B. Czynniki etiologiczne ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci. Dwadzieścia lat obserwacji własnych. *Przegł Epid* 1997; 51: 303-7.
26. Pittman M. variation and type specificity in the bacterial species *Haemophilus influenzae*. *J Exp Med.* 1931; 53: 471-92.

27. Spaniaard L, Bol P, Ekker W, Zanen HC. The incidence of bacterial meningitis in the Netherlands – a comparison of three registration systems 1977–1982. *J Infect* 1985; 11: 259–268.
28. Takala AK, Escola J, Peltola H, Makela PH. Epidemiology of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease among children in Finland before vaccination with *Haemophilus* type b conjugate vaccine. *Pediatr Inf Dis* 1989; 8: 297–302.
29. Tozzi AE, Salmaso S, Ciofi degli Atti ML i wsp. Incidence of invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in Italian children. *Europ J Epidemiol* 1997; 13P: 73–7.
30. Wall RA, Mabey DD, Corrah PT. *Haemophilus influenzae* non type b. *Lancet* 1985; 2: 845.
31. Wallace RJ, Baker CJ, Quinones FJ i wsp. Non-typeable *Haemophilus influenzae* (biotype 4) as a neonatal, maternal and genital pathogen. *Rev Infect Dis* 1983; 5: 123–36.
32. Ward JI, Lum MK, Hall DB, Silimperi DR, Bender TR. Invasive *Haemophilus influenzae* type b disease in Alaska: background of epidemiology for vaccine efficacy trial. *J Infect Dis* 1986; 153: 17–26.
33. Ward JI, Zangwill KM. *Haemophilus influenzae* vaccines. W: Plotkin SA, Orenstein WA ed. *Vaccines*. WB Saunders Co, Philadelphia 1999., pp 183–212.
34. Wilson R, Moxon ER. Molecular mechanisms of *Haemophilus influenzae* pathogenicity in the respiratory tract. W: Donachie W, Griffiths E, Stephen J ed. *Bacterial infections of respiratory and bacterial mucosae*. IRL Press, Washington DC 1988; 24: 29–38.

Adres autora:

Andrzej Zieliński

Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny

00-791 Warszawa ul. Chocimska 24