

Jacek Juszczak

ZAKAŻENIA, NIEODŁĄCZNY PROBLEM MEDYCyny

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych
Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Kierownik: Jacek Juszczak

W pracy poglądowej przedstawiono osobisty punkt widzenia autora na węzłowe zagadnienia współczesnych chorób zakaźnych. Choroby zakaźne stanowią nadal bardzo poważny problem o cechach trudnego do przezwyciężenia kryzysu. Wynika to z licznych czynników biologicznych, społecznych i politycznych. Są jednocześnie dziedziną wiedzy rozwijającej się zgodnie z nurtem postępu medycyny, stanowiąc jej nieodłączną część.

Słowa kluczowe: choroby zakaźne, czynniki biologiczno-społeczno-polityczne, patogeneza, biologia molekularna

Key words: infectious diseases, biological, social, and political factors, pathogenesis, molecular biology

Mimo optymistycznych zapewnień, typowych dla końca lat siedemdziesiątych zeszłego wieku, możliwość uzyskania kontroli nad chorobami zakaźnymi staje się jedną z kategorii niespełnionych dążeń ludzkości. Na sformułowanie takiej tezy składa się kilka przesłanek. Zresztą, możliwość ich określenia powinno się uznać za sukces poznawczy. Pozwala to bowiem na szczegółową analizę składowych kryzysu, a przez to - umożliwia podejmowanie prób wpływania na niekorzystne zjawiska. Oto główne przesłanki:

- Pojawianie się nowych i „nowych” chorób zakaźnych
- Trudności w terapii „pierwotnej” chorób zakaźnych i narastanie zjawiska lekooporności na różne drobnoustroje
- Coraz bardziej agresywne metody rozpoznawania i leczenia chorób
- Pacjenci z niedostatkami odporności
- Nierówna dostępność do świadczeń medycznych w skali globalnej.

W rzeczywistości są to składowe tego samego układu. W zależności od punktu widzenia, zainteresowań badawczych lub uwypuklenia jego niektórych elementów na potrzeby szczegółowej analizy, wyraziściej ukazuje się jedna ze składowych, chociaż wszystkie wzajemnie na siebie oddziałują.

Choroby infekcyjne są elementem towarzyszącym wszystkim specjalnościom klinicznym, ponieważ nie ma i nie może być jej dziedzin wolnych od zakażeń. Zakażenia dotyczą każdego okresu życia ludzkiego i osób poprzednio znajdujących się w pełni zdrowia, nie obarczonych niedostatkami odporności lub zaburzeniami metabolicznymi. Jednakże wiele czynników powoduje, iż w polu naszego widzenia rozrasta się ilościowo kategoria pacjentów z potencjalnie wysoką na nie wrażliwością. Dotyczy to zarówno osób z niedostatkami odpornościowymi o podłożu fizjologicznym (skrajne okresy rozwoju osobniczego, a w tym kontekście przedłużający się wiek ludzi), patologicznym (nieinfekcyjne i infekcyjne choroby tłumiące naturalne siły obronne), niedoborowym, np. głód oraz jatrogennym. Zjawisko zwiększania się zapadalności na różne postacie zakażeń prątkami gruźlicy u zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) jest już klasycznym przykładem epidemiologicznego skojarzenia „nowego” patogenu ze skutkami powodowanymi przez „stare” choroby. Jest to także przykład ilustrujący pogląd, że przewycięzanie zagrożeń infekcyjnych może być tylko warunkowe i łatwo jest o powrót do sytuacji zdawałoby się już opanowanej. Wątek ten - powrotu dawnych zagrożeń i stawianie czoła nowym - to bodajże najważniejszy, jaki należałoby wyróżnić współcześnie w infektologii i epidemiologii chorób zakaźnych.

Postępy medycyny przynoszą odkrywanie dotąd nieznanych czynników infekcyjnych. W ostatnim 30-leciu jest ich powyżej 20-tu, a nieomal każdy rok poszerza tę listę. Jednym z „ostatnich” jest wywołujący zakażenia górnych dróg oddechowych, prawdopodobnie rozpowszechniony na całym świecie (1), *metapneumovirus* (paramyksowirus). Część z nich, jak np. wirus Guanarito (Wenezuela), czy wirus Sabia (Brazylia) wpisuje się w kompleks epidemiologiczno-kliniczny gorączek krwotocznych z ich lokalnymi odmianami. Natomiast ludzki wirus upośledzenia odporności, HIV-1, jest przyczyną pandemii o ponad 20-letniej historii i o skutkach klasycznie uniwersalnych. Jest nie tylko problemem medycznym, lecz ma rozległe powiązania ekonomiczne, socjalne i polityczne. Rozmiary pandemii osiągnęły liczbę zakażonych HIV szacowaną w przedziale od 40 mln do 60 mln, z czego 95% przypadków przypada na kraje rozwijające się. Zmniejszyło to średnią życia w krajach Afryki Subsaharyjskiej z 62 lat do 47 (2). Nowe, poważnie zagrożone obszary, jak cały „Wschód” umownie traktowany geograficznie od granic republik byłego ZSRR po Chiny i Subkontynent Indyjski. Rosję, Nigerię, Indie, Etiopię i Chiny zamieszkuje 40% populacji świata. Jeżeli nie zostanie powstrzymany rozwój pandemii, to przewiduje się, że do r. 2010 w tych krajach może ulec zakażeniu od 5 do 75 mln mieszkańców (2). W r. 2001 zmarło z tego powodu 3 miliony ludzi, a w ciągu następnych 20 lat liczba ofiar zbliży się do 70 milionów. Rządzącym zarzuca się apatię, kwalifikowaną już wręcz jako zbrodnię przeciwko ludzkości (2).

Z drugiej jednak strony, nb. nie tylko „nowe” choroby infekcyjne, stwarzają poważne bariery terapeutyczne. Obecnie zarejestrowanych jest 16 leków antyretrowirusowych o udowodnionym skutecznym działaniu, choć bez możliwości osiągnięcia eradykacji infekcji. Jednakże w skali globalnej leczonych jest antyretrowirusowo (ARV) tylko < 1 mln zakażonych. Ocenia się, że roczne koszty zapobiegania i terapii zakażenia HIV/AIDS wymagają kwoty 10 mld USD, czego jak dotąd nie osiągnięto (2). Tymczasem zdaje się rosnąć dysproporcja pomiędzy postępem w terapii ARV, ceną leków i możliwością ich aplikacji. To właśnie na tym polu dokonano syntezy pierwszego

preparatu przeciwwirusowego o działaniu pozakomórkowym, enfuirtidu, inhibitora fuzji HIV z komórką docelową (3). Postęp w leczeniu zakażeń HIV, przenoszony na inne modele zakażeń wirusowych (przykład: lamiwudyna), jest jednym z motorów napędzających nowe modele terapeutyczne, pociągające za sobą - co jest zrozumiałe - olbrzymie koszty. Jako przykład perspektyw w tym zakresie, wykraczających poza problematykę terapii tylko tej choroby, są zaawansowane badania nad całkowicie nowymi lekami, takimi jak możliwość „wyciszenia” aktywności posttranskrypcyjnej wirusów przez mały RNA (siRNA) zablokowany z helikazą i nukleazą. Po transfekcji syntetycznego siRNA do komórek ssaka okazał się on bardzo aktywny w zakresie interferencji z RNA wirusowym (4).

Spśród nowych rzeczywistych zagrożeń nie sposób nie wymienić efektów naruszania zasad funkcjonowania przyrodniczego łańcucha pokarmowego, jakim jest wariant choroby Creutzfelda-Jakoba, którego w ogóle leczyć nie potrafimy.

Klasycznym przykładem odkrycia związku zakażenia z chorobami uprzednio nie kojarzonymi etiologiczne z infekcją jest rola *Helicobacter pylori* w wywoływaniu przewlekłego czynnego zapalenia części przedodźwiernikowej żołądka, będącego głównym czynnikiem powstawania owrzodzenia dwunastnicy. Innym jest borelioza, której różnorodne objawy zostały scalone w obrazie choroby pochodzenia bakteryjnego. Spowodowało to zmiany w terapii poprzez podejmowanie prób eradykacji zakażenia. Prowadzi się także intensywne badania nad ustaleniem ewentualnego powiązania pomiędzy przewlekłymi zakażeniami wirusami i bakteriami w wielu chorobach „internistycznych”, np.: hantawirusy - nadciśnienie tętnicze, enterowirusy - cukrzyca, *Chlamydia pneumoniae* - miażdżyca i inne. Można to określić jako historyczny zwrot w nauce o zakażeniach, rozpatrywanej w bardzo szerokim spektrum możliwości patogenetycznych. Poza tym identyfikuje się liczne drobnoustroje, szczególnie często zakażające chorych z niedomogami odpornościowymi oraz hospitalizowanych, znajdujących się w ciężkim stanie ogólnym, lecz nie tylko w takich sytuacjach klinicznych. Są to, np. bakterie: *Corynebacterium striatum*, *Streptococcus mucilaginosus*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Rhanelia aquatilis* i in.; grzyby: *Curvularia*, *Altenaria*, *Exserohilum*, *Bipolaris* spp.

Odkrywanie nowych czynników etiologicznych chorób jest samo przez się dowodem na kreacyjną rolę współczesnej nauki, z jej charakterystyczną cechą interdyscyplinarności. Trudno sobie wyobrazić scenariusz, możliwy jeszcze, np. przed kilkudziesięciami laty, kiedy pozbawieni byłibyśmy możliwości identyfikacji zakażonych HIV z braku istnienia podstawowych technik diagnostycznych, stosowanych w badaniach przesiewowych, w tym w krwiodawstwie. Mikrobiologia, szeroko czerpiąc z osiągnięć biologii molekularnej, zachowując swoje techniki z okresu „klasycznego”, przedmolekularnego, wkroczyła zdecydowanie w molekularny *sensu stricto* okres rozwoju i związanych z tym aplikacji. Możliwość identyfikacji nieznanych do tej pory czynników etiologicznych chorób zakaźnych uległa przez to przyspieszeniu.

Nowe techniki oparte są przede wszystkim o metody izolacji, przetwarzania i syntezy *de novo* fragmentów genomów i ich produktów - białek, co stworzyło możliwość tworzenia modeli patogenetycznych zakażenia *in vitro* i *in vivo* (np. myszy transgeniczne). Ich bazą jest hybrydyzacja, amplifikacja materiału genetycznego oraz genotypowanie w różnych modyfikacjach. Nowe techniki biologii molekularnej znajdują szerokie zastosowanie w diagnostyce etiologicznych problemów klinicznych. Dotyczy to

konstrukcji testów wykrywających bezpośredni materiał patogenów: kwasów nukleinowych, podjednostek strukturalnych (jak np. antygeny wirusów B i C zapalenia wątroby, czy antygeny p24 HIV), względnie pośrednio - różnych klas i rodzajów przeciwciał. Powstały możliwości konstrukcji nowych leków, takich jak rekombinanty oraz udoskonalenia w zakresie ich farmakokinetyki, np. poprzez pegylację cząstek aktywnych przedłużających ich czas półtrwania. Stąd także wywodzą się koncepcje nowych leków, których działanie ma polegać, np. na blokowaniu genu kodującego toksyny bakterii Gram-dodatnich (w tym enterokoków) i Gram-ujemnych (5).

Wymieniane w tym miejscu metody dostarczyły także nowych narzędzi w kontroli efektywności leczenia przez pomiar supresji replikacji wirusów oraz w wykrywaniu powstającej w toku terapii fenotypowej i genotypowej oporności na leki oraz w ustalaniu dróg szerzenia się zakażeń. Kreują także wykształcanie się nowej dziedziny wiedzy, epidemiologii wykorzystującej techniki biologii molekularnej, opierającej swe sukcesy nie tylko na analizie cech fenotypowych, lecz także genotypowych. Są podstawą w wytwarzaniu nowych generacji szczepionek i antybiotyków. Do tej kategorii działań, w sferze badawczej, organizacyjnej i wymiany doświadczeń, należą także międzynarodowe inicjatywy mające na celu skupienie wysiłków w zakresie kontroli zakażeń szpitalnych oraz śledzenia oporności bakterii, a także opracowywania odpowiednich procedur (przegląd: 6). *PulsNet* to program koordynowany przez CDC Atlanta (USA), adres internetowy: www.cdc.gov/ncidod/dbmd/pulsnet/pulsnet.htm. Najważniejsze programy europejskie, to *HARMONY*, www.phls.co.uk/International/Harmony/Harmony/htm; *ENEMTI*, www.rivm.nl/enteri; *GENE*, www.ewi.med.uu.nl/gene, *ARPAC*, www.abdn.ac.uk/arpac/indcx. Ostatnie dwa programy działają pod egidą Komisji Europejskiej.

Bardzo istotne dla omawianego kręgu zagadnień jest także połączenie postępów biologii molekularnej z immunologią ogólną i kliniczną. Charakterystyczna dla układu patogen-człowiek jest potencjalna dwoistość wzajemnych relacji. Po jednej stronie znajdują się ofiary zakażeń patogenami u ludzi „normalnych” pod kątem przygotowania do obrony. Dotyczy to, np. skutków działania egzotoksyn (błoniczej, tężcowej) lub takich drobnoustrojów, które mogą doprowadzić, mniej lub bardziej nieuchronnie, do zniszczenia obrony ustroju, np. posocznice, AIDS. Po drugiej - rozciąga się obszar zasiedlany przez powszechnie występujące bakterie bytujące w środowisku, posiadające tylko wówczas potencjał patogenności, gdy zwiększa się wrażliwość na zakażenie. Patogeny oportunistyczne wyraźnie zaznaczają swe szczególne preferencje wobec wybranych, niejako biologicznie naznaczonych gospodarzy. Podstawą rozważań o chorobach rozwijających się na podłożu infekcyjnym jest więc swoistość ilościowa i jakościowa tych relacji, określana przez determinanty zjadliwości mikroorganizmu i zdolności do maksymalnej obrony ze strony makroorganizmu.

Rozwój immunologii w ostatnich latach kładł szczególny nacisk - z sukcesem - na rozpoznawanie mechanizmów odpowiedzi odpornościowej o wysokim stopniu swoistości. Dzięki temu poznaliśmy wiele przedtem nieznanych własności komórek immunokompetentnych, takich jak limfocyty o fenotypie CD8+ i CD4+, ich kooperacji i molekularnych systemów sygnalizacyjnych i efektorowych. Z włączeniem w ten układ zależności komórek o innych funkcjach, np. tak podstawowych, jak prezentacja antygeny, np. komórki dendrytyczne i inne wywodzące się z linii makrofagów, jak i samych

makrofagów. O tym jak podstawowe znaczenie ma sterująca funkcja limfocytów CD4+ w kształtowaniu ogólnego poziomu odporności najlepiej świadczą rezultaty badań przeprowadzonych u 12 574 pacjentów z 13 kohort, z których wynika (7), że najważniejszym czynnikiem prognostycznym skuteczności terapii ARV jest liczba limfocytów CD4+ na początku terapii.

Natomiast dopiero stosunkowo niedawno zaczęto pogłębiać studia nad komponentami i funkcjami odporności wrodzonej, nie ograniczanej - w odpowiedzi na wtargnięcie patogenu - cechami swoistości antygenowej. Doceniono znaczenie komórek typu NK, zweryfikowano znaczenie komórek dendrytycznych oraz odkryto takie subpopulacje, jak komórki T z receptorem typu $\gamma\delta$, komórki NK 1.1, czy system receptorów-zmiataaczy, wyposażonych w cząstki CD1 i CD14 (8). Nowe ujęcia w immunologii wykorzystuje się dla wyjaśniania patogenezы niektórych przewlekłych zakażeń wirusowych, jak np. przewlekłego zapalenia wątroby typu C, w którym najprawdopodobniej występuje upośledzenie odporności typu wrodzonego z deficytem komórek typu NK oraz pamięci i zaburzeniami syntezy cytokin, natomiast za zmiany martwicze odpowiedzialne są swoiste limfocyty cytotosycyczne. Limfocyty zasiedlające ten narząd w zapaleniu przewlekłym to liczne subpopulacje komórek o cechach fenotypowych NK, NKT, oraz posiadających receptor $\gamma\delta$ T i $\alpha\beta$ T z upośledzeniem frakcji CD56+ $\alpha\beta$ oraz V α 24CR+T (8). Zarówno w filogenetycznie starszym, jak i młodszym typie odpowiedzi odpornościowej, kluczową rolę odgrywają cytokiny, czego naturalnym modelem jest wykrycie defektów w zakresie syntezy takich cytokin, jak TNF α i IFN γ przez makrofagi oraz IFN γ przez komórki T, powodujących wysoką wrażliwość na zakażenia prątkami nie gruźliczymi - obarczonych tą wadą dzieci, w innym wariacie także w skojarzeniu z niedoborami IL-12 (wg 9). Polimorficzność genów cytokin ma szersze i uniwersalne znaczenie, nie ograniczające się tylko do tego rzadkiego zespołu niedoborowego. Może ona bowiem - i zapewne jest tak w istocie - determinować dynamikę wytwarzania cytokin zapalnych i przeciwzapalnych, a przez to narzucać dominujący typ odpowiedzi: promującej odczyn zapalny lub je tłumiącej. Przesłanki do takiego ujęcia znajdują odzwierciedlenie w wynikach badań wykazujących, iż ryzyko zgonu z powodu posocznicy jest zależne od preformowanego genetycznie polimorfizmu genów odpowiedzialnych za wytwarzanie TNF α i TNF β (10). Są to problemy, bez których nie można dzisiaj wyobrazić sobie spójnego ujmowania patogenezы chorób infekcyjnych u chorych bez, jak i z zaburzeniami odpowiedzi odpornościowej.

Charakterystyczną cechą współczesnego ujmowania istotnych wątków związanych z przebiegiem zakażeń jest zwrócenie uwagi na fakt, iż fenotypowo całkowicie różne drobnoustroje mogą być wyzwalaczami bardzo podobnych mechanizmów patogenetycznych. Sugeruje to jeszcze dobitniej powiązania pomiędzy różnymi gatunkami bakterii, mającej źródło - czego nie można wykluczyć - z wymianą cech genetycznych, zachodzącą w procesie długotrwałej ewolucji (11).

Prawdziwą plagą współczesności jest narastające zjawisko lekooporności. Bakterie do niedawna wrażliwe na liczne antybiotyki, w darwinowskim procesie przystosowywania się do warunków środowiskowych, nabierają takich cech, które umożliwiają im przetrwanie pomimo presji środowiskowej (antybiotyki, a także - filogenetycznie stara - odpowiedź odpornościowa ustroju). W szerokiej perspektywie są to procesy wymagające zmiany podejścia z metod analizy tradycyjnej do genetyki populacyjnej pato-

genów bakteryjnych (12). Wymaga to poznania warunków kształtujących strukturę ich populacji. Jest ona przede wszystkim zależna od częstości, z jaką ulegają rekombinacji ich geny chromosomalne, a poza tym są określane proporcjami pomiędzy populacjami wysokoklonalnymi i nieklonalnymi, wraz z sytuacjami pośrednimi pomiędzy tak opisanymi krańcami, określającymi typ populacji bakterii. Dotyczy to także takich zjawisk, jak możliwości przetrwania bakterii z genotypem niezmiennym przez setki lub tysiące lat lub występowaniem form zgoła efemerycznych, utrzymujących się tylko przez kilka, kilkadziesiąt miesięcy (12). Podstawowym pytaniem jest, czy ostatnio rozpoznawane choroby, np. zespół wstrząsu toksycznego, legionelloza, lub szybki wzrost częstości występowania chorób paciorkowcowych, a także oporności na antybiotyki gronkowców, paciorkowców, enterokoków i prątków, a także grzybów, to wynik świeżych zjawisk makroewolucyjnych w zakresie patogenności i rozsiewu bakterii o specyficznych cechach zjadliwości, czy jest to zjawisko o dłuższej historii naturalnej (13). Badania nad patogenezą zakażeń doprowadziły ostatnio do zidentyfikowania małych, rozpuszczalnych cząstek sygnałowych, warunkujących wirulencję bakterii vegetujących w naturalnych koloniach i zależnych od wielkości tychże (14). Bakterie Gram-ujemne, np. *Pseudomonas aeruginosa*, wytwarzają laktony N-acylhomoseryny i inne cząstki o własnościach uszkodzenia tkanek, natomiast bakterie Gram-dodatnie, np. *Streptococcus pneumoniae*, pewnego rodzaju peptydy. (Wszystkie te cząstki mają znaczenie w powstawaniu biofilmu). Będąc determinantami wirulencji - modulują funkcje limfocytów B i T (indukcja cytokin Th2) oraz makrofagów. Powstała koncepcja, aby wprowadzić do leczenia związki o działaniu niekonwencjonalnych przeciwciał, które nie działałyby w „tradycyjny” sposób, lecz osłabiały wirulencję bakterii, a przez to wywierałyby efekt wspomagający naturalny klirens drobnoustrojów.

Te kierunki badań molekularnych wskazują także na konieczność innego podejścia do klasyfikacji drobnoustrojów w celu uporządkowania narastającej masy informacji płynących z błyskotliwie rozwijającej się, nowoczesnej mikrobiologii.

To, że oporność na antybiotyki towarzyszy jak cień terapii przy ich użyciu jest znane od czasu wprowadzenia do lecznictwa penicyliny i potwierdza się na licznych, innych modelach relacji bakteria-antybiotyk. Potwierdzeniem tej prawidłowości jest także i to, że po wprowadzeniu nowego antybiotyku, linezolidu, już po roku (w USA) pojawiły się szczepy enterokoków z nabytą nań niewrażliwością (15). Nowe antybiotyki nie gwarantują więc zahamowania rozwoju zjawiska oporności, tym szybciej rozwijającego się, im więcej popełniamy błędów w racjonalnym ich stosowaniu. Jest to jeden z przewodnich motywów badań nad zjawiskiem zakażeń szpitalnych. Poszukuje się coraz bardziej racjonalnie uzasadnianych metod ich wykrywania oraz opisu. Śledzenie takich zjawisk jak kolonizacja i rozsiew szczepów patogennych, które kolonizują chorych na oddziałach wysokiego ryzyka, do których należą OIOM-y, w tym przyjmowanie pacjentów już skolonizowanych, doprowadziło do opracowania modeli matematycznych, takich jak tzw. łańcuch Markova nie wymagający typowania molekularnego, oparty na długodystansowej analizie algorytmicznej (16). Technikami molekularnymi stwierdzono, że infekcja opornymi na wankomycynę enterokokami jest w 85% przypadków wynikiem zakażeń krzyżowych, podczas gdy aż 90% infekcji *Pseudomonas aeruginosa* jest rezultatem endogennej kolonizacji (16). Zakażenia gronkowcami opornymi na wankomycynę (MRSA) nie są już tylko problemem zakażeń szpitalnych, lecz ten rodzaj

bakterii izoluje się od pacjentów ambulatoryjnych. Ostatnio stwierdzono, że ruchomy element genetyczny przenoszący cechę oporności, SCCmec występuje w 4 typach (I-IV); typy I-III przeważają w szpitalach, natomiast poza zakładami zamkniętymi - typ IV (17). Oporność na leki przeciwwirusowe jest również coraz powszechniejszym faktem biologicznym i klinicznym. Ostatnio opisano oporność na lamiwudynę, warunkowaną mutacją w motywie YMDD genu polimerazy HBV-DNA, u osób nigdy nie leczonych lamiwudyną (18). Podczas terapii przewlekłych zakażeń HBV rozwija się ona po pierwszym roku w 16% do 32% leczonych tym preparatem, a po czterech latach - u przeszło 65% pacjentów (19). Coraz większym problemem epidemiologicznym stają się świeże zakażenia izolatami HIV opornymi na leki antyretrowirusowe. O ile w latach 1995-1998 zidentyfikowano tylko 3,4% takich zdarzeń, o tyle w okresie 1999-2000 - już 12,4% (20).

Wszelkiego rodzaju analizy epidemiologiczne, tradycyjne i molekularne, muszą uwzględniać lokalne warunki (zgodnie z przykazaniami szkoły Hipokratesa) ekologiczne, kształtowane przez klimat, warunki bytowania i status socjalno-ekonomiczny zbiorowisk ludzkich, jak również - systemy organizacji ochrony zdrowia. Jest to szczególnie ważne dla tzw. krajów rozwijających się, które nadal należą do tzw. Trzeciego Świata, i często - na naszych oczach - podlegają nie tyle rozwojowi, co wręcz regresji społeczno-ekonomicznej. Nie dotyczy to jednak tylko obszarów „świata w zaniechaniu”, lecz każdego kraju, ponieważ medycyna i otoczenie, w którym działa, zawsze ma charakter lokalny, poza istnieniem uniwersalnego tła, z którego czerpie najbardziej racjonalne interpretacje i metody postępowania, adoptując je do swoich potrzeb.

W takim opracowaniu, jak to prezentowane, trudno jest dokonywać bardzo szczegółowych analiz ściśle wąskotematycznych. Te mogą służyć tylko jako przykłady zjawisk wynikających z tendencji ogólnych. Jest jednak możliwe wybranie czegoś w rodzaju „super-modelu” łączącego w szczególnie wyrazisty sposób zagadnienia infektologiczne z innymi działami medycyny klinicznej. Wybór taki może paść na zakażenia szpitalne. Jest to jednak temat bardzo obszerny i dlatego proponuję jego dalsze zawężenie do jednej z najcięższych ich postaci, tj. posocznicy, która dominuje jeśli chodzi o śmiertelność, wykazywaną powszechnie w przedziale od 30% do 65%. Tzw. Deklaracja Barcelońska wzywa rządy do połączonych wysiłków w zapobieganiu i terapii tego ciężkiego zakażenia (21). Zagadnienia te koordynują 3 organizacje: *ESICM*, adres internetowy: <http://www.esicm.org>, *International Sepsis Forum*, <http://www.sepsisforum> a także *Society of Critical Care Medicine*, <http://www.sccm.org>. Programy te stworzono w związku ze wzrostem częstości posocznicy o 329% w przedziale lat 1979-1999 (tj. 16,5%/rok), z zapadalnością zwiększoną z 78/100 tys. do 259/100 tys. w ciągu ww. dziesięciolecia; dane te uzyskano na podstawie 36 mln hospitalizacji (22). Poza tym, posocznica ma także źródła pozaszpitalne (często o bardziej dramatycznym przebiegu), będąc jednym z najcięższych zakażeń w ogóle. Dalej przekazywane tu informacje mają głębszy zamysł, uzasadniający takie zawężenie zaproponowanego „supermodelu” zakażenia.

Współczesne ujęcie patogenezy posocznicy skupia wiele z wyżej zaznaczonych motywów, wśród których bardzo istotne jest uwzględnienie cytowanego już poglądu, iż fenotypowo całkowicie różne drobnoustroje mogą uruchamiać niezwykle podobne, lub

wręcz identyczne mechanizmy patogenetyczne. Zarówno przebieg kliniczny, jak i dynamika procesu posocznicy na poziomie mikro-krażeniowym, narządowym, tkankowym i molekularnym jest potwierdzeniem takiej możliwości. Jest to istotne także dla specjalistów innych dziedzin medycyny klinicznej, nie tylko z zakresu chorób zakaźnych, ze względu na częstość występowania posocznicy w oddziałach o różnym profilu. I z tego punktu widzenia można więc przyjąć posocznicę jako „supermodel” zakażenia.

Przed wszystkim więc w zespole posocznicowym dochodzi do powstania, pod wpływem różnych czynników bakteryjnych, sytuacji określanej jako „burza cytokinowa”. Uwolnienie licznych mediatorów zapalnych może doprowadzić do zespołu niewydolności wielonarządowej, często o nieodwracalnym przebiegu (23). Bardzo poważny udział w tej krańcowej, immunologicznej reakcji alarmowo-obronnej mają mechanizmy odporności wrodzonej, w tym układu dopełniacza uruchomianego na drodze klasycznej, alternatywnej i poprzez wiązanie lektyn (23). Jest rzeczą niezwykle interesującą, iż w ostateczności posocznica może być traktowana w swoim schyłkowym okresie jako stan immunosupresji. Niektórzy autorzy wiążą stan immunosupresji z wcześniejszymi okresami posocznicy, a nawet upatrują w nim cały niekorzystny przebieg choroby (24). Chorzy na posocznicę wykazują głębokie zaburzenia odpowiedzi komórkowej typu późnego, są niezdolni do opanowania infekcji i podatni na zakażenia nozokomialne (25). Stan ten jest poprzedzony wybitnym wzrostem mediatorów zapalnych, a więc stanem prozapalnym, ulegającym przekształceniu w dominację cytokin przeciwzapalnych, które są wyzwalane w celu zahamowania nadmiernej reaktywności wzbudzającej odczynowość sprzyjającą zapaleniu.

Potencjalne mechanizmy immunosupresji w posocznicy mają liczne, nie do końca poznane uwarunkowania. Bardzo ważną rolę odgrywa tu apoptoza, której ulegają w znacznej liczbie limfocyty CD4, komórki B, komórki dendrytyczne i komórki nabłonkowe układu pokarmowego (26). O ile śmierć komórek na drodze martwicy wzbudza odpowiedź cytokin o działaniu prozapalnym, o tyle śmierć programowana jest silnym bodźcem wyzwalającym syntezę interleukin i innych cytokin o przeciwnym oddziaływaniu (26). Apoptoza może być więc źródłem anergii w przebiegu posocznicy, ze względu na zaburzenia w aktywacji makrofagów i prezentacji antygeny, co hamuje podtrzymywanie klonalnej ekspansji limfocytów. Lokalne zmiany narządowe, szczególnie w płucach, są związane z masowym wytwarzaniem oksydantów i proteaz przez gromadzące się w pęcherzykach płucnych neutrofile (27). Zaburzenia krzepnięcia z powstawaniem mikrozakrzepów w mikrokrażeniu mogą być niekiedy odwracalne przez zastosowanie aktywowanego białka C, drotrekogina α (28), zmniejszającego o kilka procent śmiertelność w posocznicy. Inaczej ujmując, antybiotyki w rozwiniętej posocznicy z jej powikłaniami nie są dostatecznie skuteczne. Poszukuje się więc konsekwentnie alternatywnych dla nich metod leczenia, opartych na zupełnie innych zasadach, o czym już wspomniano w tym tekście przy innej okazji. Ciężkość posocznicy jest także powiązana z dysfunkcją mitochondriów, szczególnie nasiloną w przebiegu niewydolności wielonarządowej. Wykazano (29), że wytwarzany w nadmiarze tlenek azotu wpływa hamująco na procesy oddechowe w tych organellach. Być może jest to odległe skojarzenie, lecz klasyczny zespół chorobowy przebiegający z immunosupresją, AIDS, (mógłby także służyć jako „supermodel” zakażenia: od pobudzenia immunologicznego do odpornościowej zapaści), także relatywnie we wczesnych okresach zakażenia HIV wykazuje (30)

obniżenie wskaźnika DNA mitochondrialny/DNA jądrowy w leukocytach krwi obwodowej. Dysproporcja ta, na niekorzyść DNA mitochondrialnego, pogłębia się u leczonych analogami nukleozydowymi z konsekwencjami w postaci różnych form kwasicy mleczanowej.

Dysfunkcje w systemie odpornościowym, genetyczne podłoże tej odpowiedzi, relacje pomiędzy cytokinami, zaburzenia sygnalizacji komórkowej, wzbudzenie apoptozy, stres oksydacyjny, dysfunkcja mitochondriów - to tylko niektóre elementy tworzące skomplikowany obraz procesów leżących u podłoża wszystkich chorób infekcyjnych, a wiele z tu wymienionych, o ile nie wszystkie - także w patogenezie chorób nieinfekcyjnych (np. uogólniona reakcja zapalna i inne). Znajomość uczestników tej gry, przypadające im role, poszczególne akty procesu, niezależnie od czynnika sprawczego, pozwalają spojrzeć na współczesną infektologię jako na jeden z elementów wpisujących się w bezdyskusyjny sposób w fundamenty współczesnego rozumienia podłoża chorób.

Najbardziej doniosłe dokonania naszego gatunku mogą jednak stanąć przed nowymi wyzwaniem, które zagrażają podstawowym zasadom jego bezpieczeństwa. Jak ostatnio doniosły media, w tym wysoko specjalistyczna prasa medyczna (31), Stany Zjednoczone AP przygotowują się intensywnie do masowych szczepień wszystkich swoich obywateli przeciw ospie prawdziwej, o czym poinformowano na *42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (San Diego, USA, 27-30 września 2002). Jest to spowodowane realnym zagrożeniem użycia tego wirusa jako środka ewentualnego ataku bioterrorystycznego. Zważywszy na związane z tym, nieuchronne powikłania oraz rozmiar problemów logistycznych, uczestnicy ww. konferencji uznali to za jedną z najtrudniejszych decyzji w dziedzinie zapobiegania chorobom zakaźnym. Informacja ta to najbardziej pesymistyczne *signum temporis* naszej współczesności.

J Juszczyk

INFECTIONS, AN INSEPARABLE PART OF MEDICINE

SUMMARY

In review-article personal view of the author on main issues of infectious diseases is presented. Infectious diseases are still very important problem with features of difficult to overcome crisis. It is a result of many biological, social, and political factors. They are an inseparable part of medicine developing together with progress of sciences.

PIŚMIENNICTWO

1. Howe M: Australian find suggests worldwide reach for metapneumovirus. *Lancet Infect Dis* 2002;2:202.
2. Hogg R, Cahn P, Katabira ET, et al. Time to act: global apathy towards HIV/AIDS is a crime against humanity. *Lancet* 2002;360:1710-1.
3. Lange J, Lazzarin A, Clotet B, et al. Enfuvirtide (T-20) in combination with an optimized background (OB) regimen vs OB alone: week 24 response among categories of baseline (BL) demographic, treatment experience, and HIV antiretroviral (ARV) resistance. 6th Intern. Congress on Drug Therapy in HIV Infection, 17-21 Nov. 2002, Glasgow, UK, Abstract PL14.3.
4. Kitabwala M, Ruprecht RM. RNA interference ~ a new weapon against HIV and beyond. *N Engl J Med* 2002;347:1364-7.

5. Bonn D.: New therapeutic targets for vancomycin-resistant enterococci? *Lancet Infect Dis* 2002; 2:455.
6. Struelens M. Molecular typing: a key tool for the surveillance and control of nosocomial infection. *Curr Opin Infect Dis* 2002;15:383-5.
7. Egger M, May M, Chene G, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002;360:119-29.
8. Deignan T, Curry MP, Doherty DG, et al. Decrease in hepatitis CD56⁺ T cells and Va24⁺ natural killer T cells in chronic hepatitis C viral infection. *J Hepatology* 2002;37:101-8.
9. Cross AA, Opal SM: Interaction with the compromised host, W: *Molecular Medical Microbiology*, red. Max Sussman, Academic Press, San Diego, etc, 2002,1:787-802.
10. Freeman BD, Buchman TG: Gene in a haystack: tumor necrosis factor polymorphism and outcome in sepsis. *Crit Care Med* 2000;28:3090-1.
11. Sussman M: Molecular medical microbiology: the concept, W: *Molecular Medical Microbiology*, red. Max Sussman, Academic Press, San Diego, etc, 2002,1:1-4.
12. Spratt BG, Feil EJ, Smith N.H: Population genetics of bacterial pathogens, W: *Molecular Medical Microbiology*, red. Max Sussman, Academic Press, San Diego, etc, 2002,1:445-84.
13. Achtman M: A phylogenetic perspective of molecular epidemiology, W: *Molecular Medical Microbiology*, red. Max Sussman, Academic Press, San Diego, etc, 2002,1:485-509.
14. Camara M, Williams P, Hardman A: Controlling infection by tuning in and turning down the volume of bacterial small-talk. *Lancet Infect Dis* 2002;2:667.
15. Herrero IA, Issa NC, Patel R: Nosocomial spread of linezolid-resistant, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *N Engl J Med* 2002;346:867-8.
16. Pelupessy I, Bonten MJM, Diekmann O: How to assess the relative importance of different colonization routes of pathogens within hospital settings. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:5601-5.
17. Ma XX, Ito T, Tiensasitorn C, et al. A novel type of staphylococcal cassette chromosome mec (SCCmec) identified in community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46:1147-52.
18. Kumashiro R, Ide T, Kobayashi S, et al. Clinical picture of patients with YMDD mutants who had not been treated with lamivudine. *Hepatology*, 2001;34: Pt 2:315A, Abstract 573.
19. Juszczyk J: Lamivudyna w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu B u osób dorosłych. *Med Sci Rev Hepatologia* 2002, wyd. 2:117-23.
20. Little SJ, Holte S, Routy J-P, i in. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *N Engl J Med* 2002;347:385-94.
21. Bosch X: Cali to tackle sepsis. *Lancet Infect Dis* 2002;2:649.
22. Senior K Sepsis poses an increased threat. *Lancet Infect Dis* 2002;2:386.
23. Gerard C: Complement C5a in the sepsis syndrome - too much of a good thing? *N Engl J Med* 2003;348:167-9.
24. Heidecke CD, Hensler T, Weighardt H i in.: Selective defects of lymphocyte function in patients with lethal intraabdominal infection. *A J Surg* 1999;178:288-92.
25. Hotchkiss RS, Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348: 138-50.
26. Green DR, Beere HM: Apoptosis: gone but not forgotten. *Nature* 2000;405:28-9.
27. Kollef MH, Scuster DP: The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*.1995;332:27-37.
28. Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ, et al. Risk and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002;347:1027-30.
29. Brealey D, Brand M, Hargreaves, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002;360:219-23.

30. Cote HCF, Brumme ZL, Craib KJP, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;346:811-20.
31. Senior K: USA firms up smallpox vaccine plans. *Lancet Infect Dis* 2002;2:649.

Adres autora:

Jacek Juszczuk

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej

Ul. Św. Wincentego 2, 61-003 Poznań

e-mail: juszczuk@post.pl