

Dur brzuszny niedocenianym zagrożeniem zdrowotnym dla Polaków podróżujących do krajów strefy tropikalnej

Typhoid fever as an underestimated health threat for Polish tourists travelling to tropical countries

MAŁGORZATA PAUL

Katedra i Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Zwiększająca się z każdym rokiem liczba wyjazdów międzynarodowych Polaków do odległych krajów o całkowicie odmiennych od europejskich warunkach środowiskowo-geograficznych i higieniczno-sanitarnych, wiąże się nieodłącznie z istotnym ryzykiem importowania do kraju chorób egzotycznych, do niedawna rejestrowanych w Polsce jedynie sporadycznie. Odmiennie czynniki klimatyczne, socjoekonomiczne i kulturowe oraz popełniane przez osoby podróżujące niedopatrzania w zakresie przedwyjazdowej profilaktyki zdrowotnej oraz przestrzegania zasad higieny tropikalnej, zwiększają w znaczący sposób prawdopodobieństwo zachorowania na tropikalne choroby infekcyjne, które nie występują endemicznie na terytorium naszego kraju. Gorączki o nieustalonej etiologii są przyczyną największych trudności diagnostycznych i terapeutycznych u pacjentów powracających z obszarów klimatu ciepłego. Po wykluczeniu malarii jako bezpośredniego stanu zagrożenia życia, zakażenie wywołane przez *Salmonella typhi* jest jedną z częstszych jednostek chorobowych zawlekanych z terenów endemicznych przez podróżnych, którzy nie przestrzegają zasad higieny tropikalnej. Dur brzuszny i dury rzekome importowane do Polski i Europy z krajów tropikalnych, mogą stanowić niebezpieczne zagrożenie epidemiologiczne dla osób nie opuszczających terytorium kraju w zakresie szerzenia się egzotycznego patogenu również w naszych warunkach klimatyczno-środowiskowych. W pracy przedstawiono aktualną sytuację epidemiologiczną i podstawowe czynniki ryzyka duru brzusznego oraz opisano przypadki duru brzusznego i rzekomego hospitalizowane w ostatnich latach w Ośrodku Poznańskim. Omówiono praktyczne możliwości zapobiegania zakażeniu z uwzględnieniem najskuteczniejszych, istniejących sposobów uodpornienia czynnego oraz prowadzonych obecnie badań klinicznych nad nowymi szczepionkami przeciwdrobnymi.

Słowa kluczowe: medycyna podróży, choroby tropikalne, dur brzuszny, *Salmonella typhi*, epidemiologia, profilaktyka zdrowotna, szczepienia ochronne

In recent years, an increasing number of international trips of Polish travellers to remote areas of the world with totally different environmental, geographical and hygienic-sanitary conditions is strictly related to a significant risk of importing exotic infections, which were previously registered sporadically in our country. Other climatic, socio-economic and cultural factors in visited areas, as well as many errors in pre-travel prophylaxis, and the lack of complying with tropical hygiene measures, they all significantly increase the probability of contracting tropical infectious diseases, which do not occur endemically in Poland. A fever of unknown origin is a main cause of the biggest diagnostic and therapeutic difficulties in patients returning from warm climate areas. After an immediate exclusion of malaria, as the first line diagnostic and emergency procedure, an infection with *Salmonella typhi* is one of the most frequently imported exotic diseases in tourists, who did not comply with the recommendations of tropical hygiene. Enteric fevers (typhoid and paratyphoid fever) imported to Poland or Europe from tropical areas may constitute a dangerous epidemiological risk for people who were never travelling outside the country, as a possibility of spreading this exotic pathogen also in temperate climate regions. In the study, we describe an actual epidemiological situation and typical risk factors of enteric fevers, and report clinical cases of typhoid and paratyphoid fevers hospitalized in the Poznań Centre of Tropical Diseases during the last years. Practical possibilities of prevention, including the most effective ways of the existing active immunization, and actually conducted clinical research on new anti-typhoid vaccinations were largely discussed.

Key words: travel medicine, tropical diseases, typhoid fever, *Salmonella typhi*, epidemiology, prophylaxis, vaccinations

© Probl Hig Epidemiol 2013, 94(4): 701-709

www.phie.pl

Nadesłano: 09.10.2013

Zakwalifikowano do druku: 14.11.2013

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr hab. n. med. Małgorzata Paul

Katedra i Klinika Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego

ul. Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań

tel. 61 869 13 63, fax 61 869 16 99, e-mail: mpaul@ump.edu.pl

Wprowadzenie

W ostatnich latach, obserwuje się gwałtowne nasilenie ruchu turystycznego na całym świecie, a przede wszystkim wzrost liczby podróży międzynarodowych do odległych krajów egzotycznych o odmiennych wa-

runkach środowiskowo-geograficznych, kulturowych, ekonomicznych oraz higieniczno-sanitarnych, które wiążą się nieodłącznie z potencjalnym ryzykiem zawlekania na terytorium naszego kraju egzotycznych jednostek chorobowych, rozpowszechnionych wyłącz-

nie na obszarach klimatu gorącego. Wg aktualnych danych Światowej Organizacji Turystyki, w 2012 r. liczba osób korzystających z przelotów w komunikacji międzynarodowej przekroczyła w skali światowej rekordową liczbę 1 biliona. Tylko w pierwszym kwartale 2013 roku, aż 298 mln turystów zagranicznych, czyli o 12 mln więcej niż w roku 2012, przekroczyło granice międzynarodowe. Szacuje się, iż w okresie największego natężenia ruchu turystycznego, czyli od maja do sierpnia 2013 roku, liczba notowanych wyjazdów zagranicznych osiągnie poziom 435 mln. Najwyższy wzrost migracji ludności obserwuje się do krajów Azji oraz wysp Dalekiego Pacyfiku [1]. Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej podaje, iż w 2011 r. aż 9,8 mln Polaków, a więc o 400 tysięcy więcej niż w roku poprzednim, zostało odprawionych do międzynarodowych portów lotniczych, a liczba rejestrowanych przelotów zwiększyła się od 2000 r. prawie 5-krotnie [2]. Chęć podziwiania coraz bardziej niedostępnych i pozbawionych cywilizacji zakątków świata, a szczególnie wyprawy o charakterze trampingowym i survivalowym są niewątpliwie wyzwaniem dla wielu ciekawych świata podróżników, jednakże wiążą się one bezpośrednio z możliwością wystąpienia poważnych zagrożeń zdrowotnych, które są rozpowszechnione w tej strefie klimatycznej o wiele częściej niż w krajach europejskich, a większość z nich nie jest spotykana na innych obszarach kuli ziemskiej. Nieznajomość czynników ryzyka chorób egzotycznych i niebezpieczeństw związanych z panującymi w strefie międzyzwrotnikowej i subtropikalnej warunkami klimatycznymi, środowiskowymi, sanitarnymi i higienicznymi, zwyczajami kulturowymi i religijnymi, a przede wszystkim brak profesjonalnego przygotowania medycznego do wyprawy tropikalnej, pociągają za sobą znaczące ryzyko zachorowania na choroby egzotyczne, co przy współistniejącym, utrudnionym dostępie do kwalifikowanej pomocy medycznej i specjalistycznego leczenia w ubogich krajach rozwijających się stanowi szczególnie zagrożenie dla zdrowia i życia turystów. Właściwa edukacja zdrowotna w zakresie środowiskowych uwarunkowań infekcyjnych chorób tropikalnych oraz praktycznych możliwości im zapobiegania, a także dobór zaleceń medycznych, dotyczących szczepień ochronnych zalecanych w międzynarodowym ruchu turystycznym, prowadzona przez doświadczonego lekarza specjalistę, powinna obowiązkowo poprzedzać każdą wyprawę do krajów o odmiennych warunkach klimatyczno-sanitarnych. Ryzyko wystąpienia zagrożeń zdrowotnych podczas podróżowania do tropiku zależy od wielu czynników związanych z rodzajem wyjazdu, a w szczególności: a) kierunku podróży (rejon świata, kontynent i kraj pobytu, środowisko geograficzno-przyrodnicze, ukształtowanie terenu, położenie geograficzne, wysokość n.p.m.), b) terminu wyjazdu (warunki klimatyczne, pora roku – sucha,

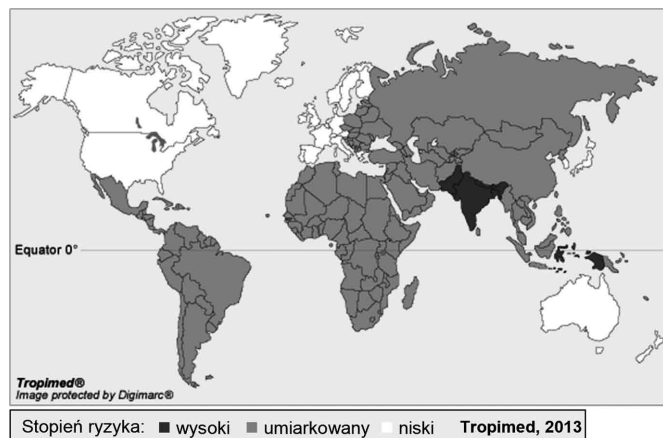
deszczowa), c) czasu trwania pobytu (krótko- lub długoterminowy), d) celu podróży (pobyt wypoczynkowo-rekreacyjny, służbowo-biznesowy lub dyplomatyczny, praca misyjna, pomoc humanitarna, odwiedzi-ny krewnych lub znajomych, służba wojskowa, prace terenowe, opieka medyczna), e) charakteru wyjazdu (indywidualny, zorganizowany, tramping, trekking, obóz przetrwania), f) warunków socjoekonomicznych (ekskluzywny hotel, pokój gościnny, skromny pensjonat, tropikalny bungalow, obozowisko w dżungli), a także w znacznym zakresie od zwyczajów i nawyków podróżnego oraz jego dotychczasowego doświadczenia w zakresie przestrzegania zasad tzw. higieny tropikalnej [3].

Dur brzuszny jest jedną z chorób zakaźnych nabywanych przez polskich turystów podczas wypraw tropikalnych, której można skutecznie zapobiegać. Wizyta u specjalisty medycyny tropikalnej lub medycyny podróży przed planowaną wyprawą oraz edukacja zdrowotna w zakresie możliwości uniknięcia zachorowania odgrywają kluczową rolę w zapobieganiu tej groźnej dla życia chorobie infekcyjnej.

Rozprzestrzenienie geograficzne oraz czynniki ryzyka zakażenia

Gram-ujemna pałeczka jelitowa *Salmonella enterica* serotyp *typhi* (*Salmonella typhi*) rozpowszechniona jest kosmopolitycznie na całym świecie, jednakże jej zwiększoną częstość występowania obserwuje się na obszarach o klimacie gorącym oraz niskim poziomie sanitarno-higienicznym, zwłaszcza w Afryce Saharyjskiej i Zachodniej, Azji Południowej i Południowo-Wschodniej, Indonezji i Ameryce Łacińskiej (ryc. 1). Według danych szacunkowych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), rocznie na świecie choruje na dur brzuszny około 22 mln osób, z których umiera ponad 200 tysięcy, zwłaszcza małych dzieci i młodzieży w wieku szkolnym [4]. W 2010 r. zarejestrowano na świecie 13,5 miliona nowych epizodów duru brzusznego, natomiast całkowitą liczbę przypadków oszacowano na 26,9 milionów [5]. Najwyższą liczbę zachorowań obserwuje się każdego roku na subkontynencie indyjskim, w Nepalu, Bangladeszu, Pakistanie, Wietnamie, Chinach oraz w Peru. Częstość występowania duru brzusznego na obszarach hiperendemicznych waha się od 15,3 przypadków zachorowań na 100 tysięcy mieszkańców w wieku 5-60 lat w Chinach do ponad 450 przypadków na 100 tysięcy osób młodych w wieku 2-15 lat w Pakistanie. W jednym z najchętniej odwiedzanych przez turystów miejsc na świecie w Nepalu, spośród wszystkich pacjentów hospitalizowanych w szpitalu w Katmandu, ponad 70% stanowią przypadki wielolekoopornego duru brzusznego, w tym 85% zachorowań stwierdza się u małych dzieci w wieku 2-4 lat. Natomiast w Indiach, w grupie wiekowej

5-15 lat częstość występowania zakażenia *Salmonella typhi* wynosi blisko 500 przypadków zachorowań na 100 tysięcy ludności [6]. W krajach endemicznych, ryzyko zakażenia może przyjmować charakter sezonowy, ale przeważnie utrzymuje się ono przez cały rok. Ze względu na choroby współistniejące, niedożywienie, powikłania narządowe oraz niski standard życia w krajach tropikalnych, przebieg kliniczny duru brzuszego może być bardzo ciężki, a wskaźnik śmiertelności osiąga od 12 do 32% [4].

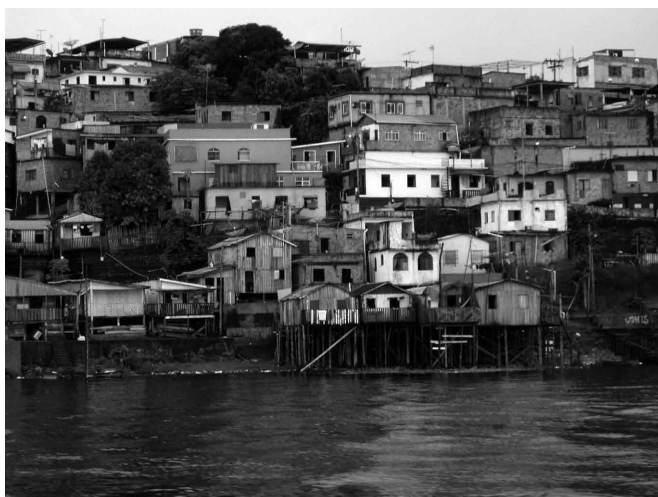


Ryc. 1. Rozprzestrzenienie geograficzne duru brzuszego na świecie wg Światowej Organizacji Zdrowia (Tropimed, 2013)

Fig. 1. Geographical worldwide distribution of typhoid fever by WHO (Tropimed, 2013)

Rezerwuarem patogenu i źródłem zakażenia jest wyłącznie człowiek chory lub bezobjawowy nosiciel, a materiał zakaźny stanowią przede wszystkim wydaliny pacjenta, głównie kał i rzadziej mocz. Stąd też dur brzuszny z łatwością szerzy się na obszarach tropikalnych i subtropikalnych pozbawionych dostępu do skanalizowanych toalet (ryc. 2) i bezpiecznej wody pitnej (ryc. 3). Zgodnie z nomenklaturą WHO dur brzuszny, podobnie jak np. malaria, trąd i robaczyce przewodu pokarmowego, spełnia wszystkie kryteria „choroby zapomnianej” (*neglected disease*), która dotyczy przede wszystkim rejonów o skromnych warunkach ekonomicznych i sanitarno-higienicznych.

Wśród osób wyjeżdżających do krajów klimatu gorącego, około 0,03% turystów europejskich powraca z tropikalnej wyprawy z durem brzuszny [7]. W skali globalnej, częstość wystąpienia zakażenia podczas egzotycznej wyprawy ocenia się aktualnie na 3-30 przypadków na 100 tysięcy podróżujących. Najwyższe ryzyko zachorowania obserwuje się u osób powracających z Indii i sąsiadujących krajów (41,7 na 100 tysięcy), natomiast wśród turystów wyjeżdżających do krajów Środkowego Wschodu, Centralnej Afryki, czy też Wschodniej Azji jest ono zdecydowanie niższe (odpowiednio 5,91, 3,33 i 0,24 na 100 tysięcy



Ryc. 2. Nieprzestrzeganie higieny i brak toalet ważnym źródłem szerzenia się pałeczek duru brzuszego na obszarach endemicznych. Dzielnica biedoty na przedmieściach São Paulo, Brazylia (kolekcja własna)

Fig. 2. Lack of hygiene and toilets as the reason of dissemination of typhoid fever in endemic areas. Slums of São Paulo, Brasil (author's collection)



Ryc. 3. Brak dostępu do bezpiecznej wody pitnej istotnym czynnikiem ryzyka duru brzuszego w krajach strefy gorącej. Jezioro Wiktorii, Uganda (kolekcja własna)

Fig. 3. Lack of clean drinking water as the reason of dissemination of typhoid fever in tropical areas. Lake Victoria, Uganda (author's collection)

podróżujących). Podobne ryzyko zachorowania notuje się w odniesieniu do durów rzekomych: 37,5 na 100 tysięcy turystów powracających z Indii, 3,63 – z krajów Środkowego Wschodu i 3,33 – z Wschodniej Afryki. Największe zagrożenie durem brzuszny stwierdza się u podróżujących wraz z rodzicami najmłodszych dzieci poniżej 7. roku życia, natomiast u dzieci starszych i młodzieży zaobserwowano znacząco wyższe ryzyko wystąpienia durów rzekomych. Na uwagę zasługuje fakt, iż jedną z większych epidemii duru rzekomego typu B zanotowano w 1999 r. w tureckich resortach turystycznych, które są często odwiedzane przez Polaków [8].

Zakażenie pałeczką *Salmonella typhi* jest niebezpiecznym zagrożeniem zdrowotnym dla człowieka, a w przypadku ograniczonego dostępu do profesjonalnej opieki medycznej i skutecznych antybiotyków w krajach rozwijających się o klimacie gorącym i wilgotnym może ono stanowić bezpośrednie zagrożenie życia zarówno dla mieszkańców tropiku, jak i dla osób podróżujących.

Brak skutecznych procedur filtrowania i dezynfekcji wody używanej do celów spożywczych, katastrofy naturalne i klęski żywiołowe (powodzie, trzęsienia ziemi, huragany) oraz lokalne konflikty zbrojne w znaczący sposób zwiększają ryzyko wystąpienia duru brzuszego w formie epidemii. Owady tropikalne (głównie muchy) odgrywają istotną rolę w mechanicznej transmisji zakażenia. Wprowadzenie chlorowania wody wodociągowej na szeroką skalę w znaczny sposób obniża ryzyko wystąpienia choroby. Zasadnicze metody zapobiegania zakażeniu w rejonach endemicznych polegają na (i) stosowaniu fabrycznie produkowanej wody mineralnej (w formie butelkowanej lub puszkowanej) albo gotowaniu lub filtrowaniu wody używanej do celów żywieniowych i higienicznych (płukania zębów), (ii) unikaniu picia wody bezpośrednio z sieci wodociągowej lub otwartego zbiornika wodnego, (iii) unikaniu spożywania surowych owoców tropikalnych i warzyw oraz sałatek owocowo-warzywnych, które mogą być zanieczyszczone odchodami ludzkimi lub skażoną wodą (ryc. 4), (iv) unikaniu spożywania lokalnych potraw niewiadomego lub niepewnego pochodzenia (ryc. 5), (v) kosztowaniu wyłącznie potraw gotowanych i podawanych na gorąco oraz (vi) przestrzeganiu ogólnych zasad higieny osobistej i higieny mycia rąk.



Ryc. 4. Zanieczyszczone owoce tropikalne przygotowywane przez bezobjawowych nosicieli jako potencjalne zagrożenie pałeczkami duru brzuszego dla turystów podróżujących do krajów strefy tropikalnej. São Paulo, Brazylia (kolekcja własna)

Fig. 4. Polluted tropical fruit prepared by asymptomatic carriers as the reason of potential hazard of typhoid fever for tourists in tropical countries. São Paulo, Brasil (author's collection)



Ryc. 5. Próbowanie lokalnych przysmaków kulinarnych przygotowywanych w skromnych warunkach wiąże się z ryzykiem importowania duru brzuszego do Polski. Quindio, Kolumbia (kolekcja własna)

Fig. 5. Tasting local culinary delicacies prepared in poor hygienic conditions as a risk of importing typhoid fever to Poland. Quindio, Columbia (author's collection)

W Polsce, w okresie powojennym rejestrowano rocznie kilkadziesiąt tysięcy zachorowań i kilka tysięcy zgonów z powodu duru brzuszego. Aktualnie zakażenia pałeczką *Salmonella typhi* obserwuje się sporadycznie u osób powracających do kraju z obszarów strefy międzyzwrotnikowej i subtropikalnej, jedynie jako przypadki importowane [9, 10]. Zgodnie z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi objętymi „Ustawą o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi” z dnia 5 grudnia 2008 r. (Dz.U. Nr 234, poz. 1570 z późniejszymi zmianami), każdy przypadek duru brzuszego podlega w Polsce obowiązkowi zgłoszenia do powiatowej stacji sanitarno-epidemiologicznej najbliższego miejsca zamieszkania pacjenta. Według meldunków Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie (NIZP-PTH), w 2012 roku, podobnie jak w latach poprzednich, zarejestrowano w kraju tylko dwa zachorowania na dur brzuszny u pacjentów hospitalizowanych, którzy pochodzili odpowiednio z województwa warmińsko-mazurskiego i dolnośląskiego oraz 5 przypadków durów rzekomych (w tym 4 wymagające hospitalizacji) w województwie małopolskim, mazowieckim i lubuskim. Udokumentowana zapadalność na dur brzuszny wynosiła 0,005 na 100 tysięcy mieszkańców. W pierwszej połowie 2013 r. zarejestrowano w Polsce kolejny, potwierdzony przypadek duru brzuszego oraz 4 zachorowania na dury rzekome. Natomiast w 2010 r. zgłoszono w kraju 6 przypadków zakażeń *Salmonella typhi* [11]. Niestety, rejestr NIZP-PTH nie różnicuje przypadków rodzimych i importowanych z krajów rozwijających się oraz nie uściśla miejsca nabycia zakażenia, co

stanowi nierzadko źródło nieprecyzyjnych doniesień o ryzyku występowania rodzimych przypadków duru brzuszego w Polsce [5, 6].

Spośród przypadków duru brzuszego i durów rzekomych importowanych do Europy, znaczącą część stanowią imigranci, okresowo odwiedzający swoich krewnych lub znajomych w rodzinnych krajach [12]. O ile przebieg kliniczny zakażenia jest przeważnie przedstawiany w odniesieniu do rodzimych przypadków zachorowań wśród miejscowej ludności krajów rozwijających się, istnieje niewiele doniesień na temat objawów chorobowych stwierdzanych u osób powracających z tropiku. W obrazie klinicznym dominuje przede wszystkim wysoka gorączka, pojawiająca się w ciągu 3 tygodni od momentu powrotu ze strefy endemicznej, której mogą towarzyszyć dreszcze, bóle głowy, zaburzenia świadomości, względna bradykardia, splenomegalia, wysypka skórna („różyczka durowa”) oraz zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (ból brzucha, biegunka, zaparcia). Objawy mogą być również mało charakterystyczne lub nietypowe. Ponadto, u turystów nie obserwuje się zwykle różnicy między ciężkością przebiegu duru brzuszego i durów rzekomych, która jest bardziej widoczna wśród rodowitych mieszkańców tropiku [12]. Spośród podstawowych wykładników laboratoryjnych, rozpoznanie choroby ułatwia limfopenia, hipertransaminazemia oraz wysokie stężenia markerów zapalnych.

Opis przypadków klinicznych

W ciągu ostatnich kilku lat, w Klinice Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, hospitalizowano łącznie 8 pacjentów z potwierdzonym zakażeniem pałeczkami z rodzaju *Salmonella* po powrocie z obszarów strefy tropikalnej, w tym dwóch chorych zakażonych *Salmonella typhi* oraz jeden przypadek duru rzekomego typu A, zawleczony z subkontynentu indyjskiego. Obraz kliniczny choroby sprawiał wiele trudności w diagnostyce różnicowej, a obserwowane objawy sugerowały malarię tropikalną, leiszmaniozę trzewną, wirusowe gorączki krwotoczne lub amebozę (pełzakowicę), które występują endemicznie w tej strefie geograficznej [9, 10]. W czasie wyjazdu do Azji, podróżni nie przestrzegali elementarnych zasad bezpiecznego zachowania się na obszarach o odmiennych warunkach środowiskowo-klimatycznych, popełniali ewidentne błędy w zakresie higieny tropikalnej, nie stosowali farmakologicznej profilaktyki przeciwmalarycznej oraz nie wykonali profilaktycznych szczepień ochronnych zalecanych przed wyjazdem do tego rejonu świata. Przedstawione przypadki kliniczne w sposób bardzo obrazowy prezentują najczęściej obserwowane nieprawidłowe zwyczaje i zachowania europejskich podróżników oraz liczne uchybienia w zakresie higieny tropikalnej,

popełniane podczas wypraw do krajów strefy międzyzwrotnikowej i subtropikalnej.

Pacjent 1.

25-letni student uniwersytetu medycznego został przyjęty do Kliniki z podejrzeniem choroby egzotycznej po powrocie z 3-miesięcznej wyprawy do Nepalu i Indii. Podróż miała charakter medyczno-edukacyjny, podczas której mężczyzna odbywał praktykę wakacyjną w Szpitalu Miejskim w Katmandu (Nepal) na oddziale chirurgicznym, posiadając bezpośredni kontakt z osobami chorymi. Podczas pobytu w Azji, pacjent często przebywał w warunkach o niskim poziomie sanitarno-ekonomicznym i mimo wykształcenia medycznego nie przestrzegał podstawowych zasad higieny tropikalnej. W wywiadzie epidemiologicznym zwracało uwagę częste picie nieprzygotowanej wody bezpośrednio z napotkanej rzeki lub strumyka, spożywanie tropikalnych owoców oraz lokalnych przysmaków kulinarnych w skromnych restauracjach dla miejscowej ludności. Już pod koniec pobytu w Indiach, u pacjenta pojawił się kilkudniowy epizod luźnych wypróżnień do kilkunastu razy na dobę, bez domieszki krwi i śluzu, z towarzyszącym uczuciem parcia na stolec i silnymi bólami brzucha. W 23. dniu od momentu powrotu do Polski wystąpiła wysoka gorączka do 40°C poprzedzona dreszczami, silne bóle głowy i wzmożona potliwość. Przy przyjęciu do Kliniki potwierdzono wysoką gorączkę o torze heptycznym, która utrzymywała się mimo wcześniejszego stosowania empirycznej antybiotykoterapii (ciprofloksacyna, cefotaksym) i objawowych leków przeciwgorączkowych. W badaniu przedmiotowym stwierdzono cechy odwodnienia, nieznaczną hepatomegalię, a także powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i podżuchwowych. Podstawowe badania laboratoryjne wykazały podwyższone wartości markerów zapalnych. Obraz kliniczny choroby sugerował malarię, jednakże wielokrotnie wykonywane rozmazy krwi obwodowej wykluczyły obecność zarodźców *Plasmodium* spp. Początkowo, w 3-krotnie powtarzanym posiewie bakteriologicznym kału nie uzyskano wzrostu patogennej flory jelitowej, ze szczególnym uwzględnieniem pałeczek z rodzaju *Salmonella* i *Shigella*. Badania immunodiagnostyczne wykonane w 4. dniu hospitalizacji nie wykazały przeciwciał w kierunku duru brzuszego, ani durów rzekomych w odczynie aglutynacyjnym Widala, natomiast potwierdziły obecność swoistych przeciwciał w odczynie hemaglutynacji biernej z antygenem somatycznym „O” *S. typhi* w mianie 1:2560, przy ujemnej reakcji z antygenem powierzchniowym „Vi”. Kolejne posiewy bakteriologiczne krwi wykonane w 6. i 10. dobie hospitalizacji pozwoliły na identyfikację czynnika etiologicznego *S. typhi* i ostateczne potwierdzenie rozpoznania klinicznego duru brzuszego. Po

2 tygodniach zaobserwowano znaczący wzrost stężenia hemaglutyniny w surowicy krwi do 1:5120 oraz pojawienie się aglutynin w odczynie Widala z antygenem somatycznym „O” *S. typhi* w mianie 1:200 oraz rzęskowym „H” w rozcieńczeniu 1:1600. Wielokrotne posiewy mikrobiologiczne moczu w kierunku pałeczek *Salmonella* były ujemne. Pacjent kontynuował parenteralną terapię ceftriaksonem przez okres 2 tygodni z pozytywnym efektem terapeutycznym. Ustąpienie gorączki zaobserwowano w 5. dniu swoistej antybiotykoterapii.

Pacjent 2.

27-letnia kobieta została skierowana do Kliniki z podejrzeniem malarii z powodu wysokiej gorączki poprzedzonej dreszczami, znacznego osłabienia ogólnego i zlewnych potów. Pacjentka przez 4 tygodnie przebywała w Nepalu oraz przez kilka dni w wioskach indyjskich w celach turystyczno-rekreacyjnych w bardzo złych warunkach sanitarno-higienicznych. Pacjentka nie odbyła przedwyjazdowej konsultacji u specjalisty medycyny tropikalnej lub medycyny podróży, a podczas wyjazdu nie przestrzegła elementarnych zasad higieny tropikalnej. W Nepalu, turystka żywiła się w skromnych restauracjach o niskim statusie sanitarnym. Dość często korzystała również z gotowych potraw oraz owoców tropikalnych oferowanych na lokalnych targowiskach ulicznych oraz myła zęby wodą z kranu. Podczas kilkudniowego pobytu w Indiach, kobieta mieszkała w pokoju gościnnym na terenie dzielnicy biedoty („slumsy”) spożywając posiłki wraz z mieszkańcami. Dolegliwości kliniczne pojawiły się u chorej w 18. dniu od momentu powrotu do Polski. Wysokiej gorączce towarzyszyły bóle głowy, znaczne wyczerpanie, bóle śródbrzusza i okolicy krzyżowo-lędźwiowej oraz uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej. Podczas hospitalizacji w Klinice zaobserwowano wysoką, dwuszczytową gorączkę 39,5°C poprzedzoną dreszczami, ustępującą wśród zlewnych potów, tachykardię, wzdęcie brzucha, limfadenopatię szyjną, splenomegalię oraz rumieniową wysypkę na skórze twarzy. W badaniach laboratoryjnych wykazano podwyższenie markerów zapalnych, niedokrwistość, leukopenię, trombocytopenię, wysokie stężenia enzymów wątrobowych, fosfatazy alkalicznej oraz hipoproteinemię wraz z hipoalbuminemią. Dodatkowo wykryto słabo dodatni poziom przeciwciał IgG w kierunku *Leishmania donovani* w teście immunoenzymatycznym ELISA. Obraz kliniczny i wyniki badań morfologiczno-biochemicznych wskazywały wstępnie na leiszmaniozę trzewną, która występuje hiperendemicznie na terytorium Indii. Jednakże w 7. dniu hospitalizacji z posiewu bakteriologicznego krwi wyhodowano pałeczki *Salmonella typhi*, potwierdzając ostatecznie rozpoznanie duru brzuszego. Początkowo

nie wykazano obecności swoistych aglutynin w surowicy krwi w klasycznym odczynie Widala z użyciem antygeny somatycznego „O” i rzęskowego „H” *S. typhi*. Natomiast po 2 tygodniach zaobserwowano serokonwersję przeciwciał w odczynie Widala z antygenem somatycznym w mianie 1:100 i rzęskowym w rozcieńczeniu 1:1600, a także w reakcji hemaglutynacji biernej z antygenem somatycznym w mianie 1:10240 i rzęskowym – 1:20. Badanie bakteriologiczne kału pozwoliło na potwierdzenie występowania pałeczek *Salmonella typhi* w 7 dniu hospitalizacji przy ujemnych posiewach bakteriologicznych moczu. Wdrożono swoistą antybiotykoterapię cefalosporynami 3. generacji (cefuroksym, następnie cefotaksym) przez 14 dni, którą kontynuowano ciprofloksacyną przez okres kolejnych 2 tygodni. Po zakończeniu celowanego leczenia przyczynowego uzyskano ujemne wyniki posiewów bakteriologicznych krwi, kału i moczu.

Pacjent 3.

39-letnia kobieta została przekazana z oddziału chorób zakaźnych wschodniej Polski w trybie nagłym z podejrzeniem choroby tropikalnej. Chora przebywała przez 2 tygodnie w Indiach w celach służbowych, jako przedstawiciel organizatora usług turystycznych jednego z kluczowych biur podróży w Polsce. Pacjentka korzystała przeważnie z restauracji hotelowej o wysokim standardzie i nie próbowała żywności nabywanej na lokalnych targowiskach ulicznych, jednakże spożyła 3 niepewne posiłki w skromnej restauracji na plaży w Goa w ostatnich dniach przed wylotem do kraju oraz wielokrotnie piła wodę z otwartych pojemników oferowanych przez obsługę hotelową. W wywiadzie epidemiologicznym zwracały uwagę odbyte liczne podróże do krajów o odmiennych warunkach klimatyczno-środowiskowych i sanitarno-higienicznych (Tajlandia, Brazylia, Paragwaj, Portugalia, Turcja, wyspy Morza Śródziemnego) bez stosowania chemioprophylaktyki przeciwmalarycznej, ani konsultacji u specjalisty medycyny tropikalnej. W 13. dniu od momentu powrotu z Indii, pojawiła się wysoka gorączka do 39,6 °C o charakterze dwuszczytowym, poprzedzona dreszczami, która ustępowała wśród zlewnych potów. Gorączce towarzyszyły silne bóle i zawroty głowy, zaburzenia świadomości i znaczne osłabienie ogólne. Przy przyjęciu do Kliniki stan ogólny chorej był średnio-ciężki, z niskim ciśnieniem tętniczym i względną bradykardią, mimo wysokiej gorączki. Pacjentka skarżyła się na ogólne rozbicie, suchy kaszel, uczucie zimna i dreszcze. W badaniu przedmiotowym stwierdzono cechy odwodnienia i umiarkowaną hepatomegalię. Badania laboratoryjne uwidocznily wysokie poziomy markerów zapalnych (trzycyfrowy odczyn Biernackiego), limfocytozę,

przesunięcie w kierunku form młodych neutrocytów w rozmazie krwi obwodowej, hipertransaminazemię, wysoką aktywność dehydrogenazy mleczanowej oraz hipoproteinemię z hipoalbuminemią. Obraz kliniczny choroby przypominał ciężką malarię mózgową z zaburzeniami świadomości. W 20 dniu objawów klinicznych, w posiewie bakteriologicznym kału wyhodowano pałeczki *Salmonella paratyphi* grupy A przy jałowych posiewach bakteriologicznych krwi i moczu, a także braku swoistych aglutynin w tradycyjnym odczynie Widala. Podczas stosowania swoistej antybiotykoterapii cefotaksymem zaobserwowano ustąpienie gorączki już w 4 dobie podawania leku. Mimo ciężkiego przebiegu klinicznego choroby nie zaobserwowano żadnych odległych następstw, ani powikłań.

Szczepienia ochronne w profilaktyce duru brzuszego

Podróżnym wybierającym się w rejony endemicznego występowania duru brzuszego, niezależnie od codziennego przestrzegania zasad higieny tropikalnej, zaleca się przeprowadzenie szczepień ochronnych przed wyjazdem. Według aktualnych rekomendacji *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, Atlanta, USA), szczepienia proponuje się turystom wyjeżdżającym do krajów rozwijających się w Azji Południowej, Afryce, Centralnej i Południowej Ameryce oraz na Wyspach Karaibskich, szczególnie podróżującym na terenach wiejskich, w małych miastach i wioskach położonych poza głównymi szlakami i resortami turystycznymi, a także osobom planującym wyjazdy indywidualne w celu odwiedzin znajomych i krewnych na obszarach tropikalnych, którzy będą przebywać w skromnych warunkach sanitarno-higienicznych o zdecydowanie mniejszej możliwości przygotowania bezpiecznych posiłków [13]. Największe ryzyko zachorowania towarzyszy podróżom turystycznym do Indii, Nepalu, Bangladeszu, Pakistanu i coraz częściej odwiedzanego Buthanu (ryc. 1). Jednakże należy pamiętać, iż turyści, którzy odbyli szczepienie ochronne w kierunku duru brzuszego w ciągu ostatnich 3 lat przed wyjazdem są narażeni na wystąpienie duru rzekomego o równie ciężkim przebiegu klinicznym [12].

W Polsce dostępne są aktualnie trzy szczepionki w kierunku duru brzuszego: (i) polisacharydowa TYPHIM Vi (Sanofi Pasteur) w postaci jednej dawki podawanej co najmniej 2 tygodnie przed planowaną podróżą, (ii) produkowana w kraju skojarzona szczepionka durowo-tężcowa (TyT) oferowana pacjentom nie posiadającym szczepienia przeciwko tężcowi (Instytut Biotechnologii Surowic i Szczepionek Biomed) oraz (iii) szczepionka durowa Ty (Biomed) w postaci 3 dawek, podawanych w schemacie 0-1-12

miesiący; szczepienie powinno się przeprowadzić co najmniej 5 tygodni przed planowaną podróżą do strefy tropikalnej (tydzień po drugiej dawce). Szczepionka polisacharydowa zawiera nie zdenaturowany, wysoce oczyszczony wielocukier Vi (polisacharyd otoczkowy) szczepu Ty2 *Salmonella typhi*. Nie zaleca się jej stosowania u małych dzieci poniżej 2 roku życia ze względu na brak stymulacji układu odpornościowego. Światowa Organizacja Zdrowia zakłada, iż u osób szczepionych uodpornienie utrzymuje się przez okres 2-3 lat. Dwie kolejne szczepionki oparte są o pełnokomórkową zawiesinę inaktywowanych formaldehydem pałeczek duru brzuszego; nie podaje się ich osobom poniżej 5. i powyżej 60. roku życia. Na uwagę zasługuje fakt, iż pełnokomórkowa szczepionka zawierająca zabite, liofilizowane pałeczki duru brzuszego odbywała pełen etap prób klinicznych w latach 1960. m.in. właśnie w Polsce.

Reakcje niepożądane po szczepieniu obserwuje się dość rzadko i należą do nich: bóle głowy (16-20%), objawy miejscowe w postaci obrzęku i bolesności w miejscu podania (7%) i sporadycznie niewysoka gorączka, wysypka skórna, bóle brzucha, czy nudności i wymioty, które samoistnie ustępują w ciągu 48 godzin [13, 14].

W innych krajach europejskich dostępna jest skojarzona szczepionka ViATIM (Sanofi Pasteur) dla osób od 16 roku życia. Jedną dawkę szczepionki przyjmuje się domięśniowo z następowym podaniem dawki przypominającej w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu A po kolejnych 6-36 miesiącach. Ochrona przeciwko durowi brzuszemu utrzymuje się przez okres 3 lat [13].

Podobna, skojarzona szczepionka Vivaxim (Sanofi Pasteur) zarejestrowana jest w Kanadzie i niektórych krajach Europy. Natomiast w Wielkiej Brytanii funkcjonuje szczepionka HEPATYRIX (GlaxoSmithKline) do stosowania u osób od 15 roku życia. Szczepienie przypominające przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A uzupełnia się po okresie 6-12 miesięcy, a działanie ochronne w kierunku duru brzuszego utrzymuje się około 3 lata [13].

Z kolei, żywa, atenuowana szczepionka doustna Ty21a Vivotif (Berna Biotech) szeroko stosowana w 56 krajach azjatyckich, Stanach Zjednoczonych, Afryce i niektórych krajach europejskich nie jest zarejestrowana w Polsce. Podaje się ją w kapsułkach w 4 dawkach w schemacie 0-2-4-6 dni u osób powyżej 6 roku życia. Pełna dawka szczepionki powinna być zastosowana co najmniej tydzień przed wyjazdem do strefy endemicznej. W przypadku ponownej lub przedłużonej potencjalnej ekspozycji na zakażenie *S. typhi*, zaleca się szczepienie przypominające po kolejnych 5 latach [13].

Inne niekomercyjne szczepionki w kierunku duru brzuszego

Różnorodność kierunków badań w zakresie poszukiwania nowych i skutecznych szczepionek przeciwko *S. typhi* była jednym z wiodących i wyjątkowo nowatorskich tematów 15 Międzynarodowego Kongresu Chorób Zakaźnych, odbywającego się w Bangkoku w dniach 13-16 czerwca 2012 r. Wiele żywych, atenuowanych szczepów *S. typhi* jest aktualnie rozpatrywanych pod kątem ich przydatności w produkcji efektywnych szczepionek przeciwdrobnoustrojowych. Znaczna ich część odbyła już fazę prób klinicznych w badaniach przeprowadzanych wśród ludzi dla oceny skuteczności na terenach wysokiego ryzyka zakażenia oraz ich rzeczywistego stopnia immunogenności [15]. Do najbardziej obiecujących, należą aktualnie zmutowane szczepy 541 Ty (Vi+) i 543 Ty (Vi-), które nie posiadają zdolności rozwoju w komórkach ssaków oraz wariant CVD908-*htrA*, którego pojedyncza dawka zapewnia wyższy poziom odporności od klasycznej, doustnej szczepionki Ty21a. Dobrą odpowiedź immunologiczną zapewniały również propozycje szczepionek wykorzystujące zmutowane szczepy CVD 906, CVD 908 i CDV 909. Szczególnym wyzwaniem XXI wieku jest opracowanie bezpiecznej i efektywnej szczepionki dla najmłodszych pacjentów. Wysoką skuteczność na poziomie 90% u dzieci w wieku 2-5 lat wykazuje obecnie szczepionka skonjugowana *S. typhi* Vi O-Acetyl Pectin-rEPA, która jest nowatorskim połączeniem polisacharydu otoczkowego Vi z nietoksyczną rekombinowaną egzotoksyną A *P. aeruginosa* (rEPA). Ponadto, szczepionka stymuluje układ odpornościowy i jest bezpieczna u najmłodszych dzieci w wieku poniżej 2 roku życia. Z kolei badania nad proponowanym atenuowanym szczepem Ty800 ukończyły już II etap badań klinicznych, wykazując silną odpowiedź immunologiczną w zakresie immunoglobuliny IgA oraz odpowiedzi humoralnej przeciwko antygenowi somatycznemu „O”.

Na etapie badań doświadczalnych z wykorzystaniem modelu zwierzęcego znajdują się aktualnie próby opracowania kolejnych szczepionek z wykorzystaniem żywego, osłabionego szczepu DV-STM-07, a także szczepionki DNA oparte o wyselekcjonowane peptydy Mig-14, IicA, SseB, SsaJ i SifB. Nowym kierunkiem poszukiwań okazały się trwające prace badawcze nad szczepionką glikokonjugowaną Vi-CRM197, testo-

waną aktualnie wśród dorosłych ochotników, będącą połączeniem antygeny polisacharydowego otoczki Vi *S. typhi* i antygeny somatycznego „O” *S. paratyphi* z białkiem nośnikowym CRM197 [16].

Prace nad doskonaleniem produkcji nowych szczepionek w kierunku duru brzuszego są procesem długotrwałym o trudnym do przewidzenia efekcie w zakresie powszechnej akceptacji i szerokiej komercjalizacji, dlatego też w chwili obecnej najbardziej skuteczną formą profilaktyki duru brzuszego wydaje się pełna świadomość w zakresie czynników ryzyka zagrożenia i przestrzegania zasad higieny tropikalnej podczas podróży w strefie endemicznej w skojarzeniu ze szczepionką doustną (Ty21a) oraz parenteralną polisacharydową TYPHIM Vi dla uzyskania odpowiedzi typu komórkowego i humoralnego w kierunku całego kompletu antygenów „Vi”, „O” oraz „H” *Salmonella typhi*.

Wnioski

1. Przed wyjazdem do krajów o odmiennych warunkach klimatyczno-sanitarnych konieczna jest konsultacja u specjalisty medycyny tropikalnej lub medycyny podróży, która powinna obejmować profesjonalne przygotowanie z zakresu przestrzegania zasad higieny tropikalnej oraz indywidualny dobór szczepień ochronnych rekomendowanych w międzynarodowym ruchu turystycznym.
2. Prawidłowo zebrany wywiad epidemiologiczny, dotyczący charakteru i warunków podróży do obszarów strefy gorącej ma zasadnicze znaczenie dla rozpoznawania importowanych do kraju chorób zakaźnych.
3. Po powrocie z krajów odmiennej strefy klimatyczno-sanitarnej wskazane jest przeprowadzenie badań kontrolnych w kierunku chorób egzotycznych w referencyjnych ośrodkach medycyny tropikalnej, posiadających praktyczne doświadczenie diagnostyczne i kliniczne w tym zakresie.
4. Obraz kliniczny duru brzuszego i durów rzekomych może być niecharakterystyczny, często sprawia trudności diagnostyczne i może imitować malarię, leishmaniozę trzewną, wirusowe gorączki krwotoczne, wirusowe zapalenia wątroby, ricketzjozy i amebozę, stąd pacjenci powracający z tropiku z objawami gorączki powinni być bezzwłocznie kierowani do uniwersyteckich ośrodków specjalistycznych.

Piśmiennictwo / References

1. World Tourism Organization. UNWTO World Tourism Barometer 2013. <http://www2.unwto.org>
2. Rocznik Statystyczny Rzeczypospolitej Polskiej. GUS, Warszawa 2012. <http://www.stat.gov.pl>
3. Paul M. Wybrane choroby egzotyczne importowane do Polski na podstawie doświadczenia Katedry i Kliniki Chorób Tropikalnych i Pasożytniczych w Poznaniu. [w:] Turystyka a zdrowie. Lonc E, Klementowski K (red). PWSZ, Wałbrzych 2012: 77-93.

4. Typhoid fever. WHO, Geneva 2013. <http://www.tropimed.com>
5. Buckle GC, Fischer-Walker CL, Black RE. Typhoid fever and paratyphoid fever: Systematic review to estimate global morbidity and mortality for 2010. *J Glob Health* 2012, 2(1): 010401.
6. Ochiai L, Khan MI, Sahastrabudde S i wsp. Epidemiology of typhoid fever. Abstracts of the 15th International Congress on Infectious Diseases, Bangkok, Thailand, June 13-16, 2012: 18.001.
7. Steffen R, DuPont HL, Wilder-Smith A. *Manual of Travel Medicine and Health*. BC. Decker Hamilton, 2007: 1-594.
8. Ekdahl K, de Jong B, Andersson Y. Risk of travel – associated typhoid and paratyphoid fevers in various regions. *J Travel Med* 2005, 12(4): 197-204.
9. Kacprzak E, Stefaniak J, Skoryna-Karcz B i wsp. Trudności diagnostyczne u gorączkujących powracających z tropiku. Dwa przypadki duru brzuszego importowanego z Indii. *Pol Merk Lek* 2002, 13(78): 509-515.
10. Stefaniak J, Paul M, Kacprzak E. Diagnostic difficulties of Salmonella infections in Polish travellers returning from India. Abstracts of the 4th Asia Pacific Travel Health Conference. Shanghai, China, October 20-23, 2002: 32.
11. Czarkowski MP, Cielebąk E, Kandej B i wsp. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce 2011 roku. NIZP – PZH, GIS, Warszawa 2012: 1-146.
12. Patel TA, Armstrong M, Morris-Jones SD, et al. Imported enteric fever: Case series from the Hospital for Tropical Diseases, London, United Kingdom. *Am J Trop Med Hyg* 2010, 82(6): 1121-1126.
13. Thompson RF (ed). *Travel and routine immunizations. A practical guide for the medical office*. Shoreland, Milwaukee 2007: 1-322.
14. Czajka H, Wysocki J (red). *Szczepienia w profilaktyce chorób zakaźnych*. Vademecum. Help-Med, Kraków, 2010: 1-192.
15. Pollard A. Typhoid vaccine landscape. Abstracts of the 15th International Congress on Infectious Diseases, Bangkok, Thailand, June 13-16, 2012: 18.004.
16. Marathe SA, Lahiri A, Negi VD, et al. Typhoid fever and vaccine development: a partially answered question. *Indian J Med Res* 2012, 135: 161-169.