

Artur Gałązka

CZY MOŻEMY LEPIEJ ZAPOBIEGAĆ KRZTUŚCOWI? I. ZMIANY W EPIDEMIOLOGII KRZTUŚCA

Państwowy Zakład Higieny w Warszawie
Dyrektor: Prof. dr *J. Jeljaszewicz*

Przedstawiono tendencje zapadalności na krztusiec w Polsce i w innych krajach i omówiono zmiany w rozkładzie wieku chorych na krztusiec. Ostatnio najwyższą zapadalność rejestruje się wśród niemowląt, a ponadto obserwuje się wolne przesuwanie się wieku chorych na starsze grupy wieku. Wczesne rozpoczęcie i wczesne zakończenie serii pierwotnych szczepień w pierwszych miesiącach życia oraz utrzymanie wysokiego stopnia zaszczepienia wszystkimi dawkami szczepionki DTP jest konieczne do bardziej skutecznego zwalczania krztuśca. Istnieje pilna potrzeba usprawnienia sposobu rozpoznawania krztuśca.

W wielu rozwiniętych krajach krztusiec został skutecznie opanowany za pomocą rutynowych szczepień ochronnych i liczby zachorowań zmniejszają się nieprzerwanie od 20-30 lat. W innych krajach, w których zapadalność na krztusiec w poprzednich dekadach została sprowadzona do bardzo niskich wartości, pomyślny trend został zahamowany i w ostatnich latach notuje się zwiększenie zapadalności mimo wysokiego odsetka szczepionych przeciw krztuścowi dzieci. Do tych krajów należy Polska. Jest także grupa krajów rozwiniętych, w których programy szczepienne nie są właściwie egzekwowane i zapadalność na krztusiec jest wysoka.

Wyniki ostatnich badań terenowych wykazały, że bezkomórkowa szczepionka krztuścowa jest skuteczna i bezpieczna u niemowląt i wiele rozwiniętych krajów już wprowadza lub rozważa zamianę komórkowej formy szczepionki krztuściowej na bezkomórkową. Trwają również dyskusje nad usprawnieniem kalendarza szczepień i udoskonaleniem wykonania szczepień.

Celem obecnej pracy jest przedyskutowanie przyczyn, które mogły mieć wpływ na pogorszenie się sytuacji epidemiologicznej krztuśca w Polsce w ostatnich latach. W pierwszej części tej pracy, zostaną omówione ostatnie tendencje w kształtowaniu się zapadalności na krztusiec w Polsce i w innych krajach oraz zmiany w epidemiologii krztuśca jakie nastąpiły w wyniku masowych szczepień ochronnych. W drugiej części pracy omówimy wyniki badań terenowych, które wykazały skuteczność i bezpieczeństwo bezkomórkowej szczepionki krztuścowej a także działania jakie należy podjąć w celu bardziej skutecznego zwalczania krztuśca w Polsce.

EPIDEMIOLOGIA KRZTUŚCA

Niedomagania nadzoru epidemiologicznego

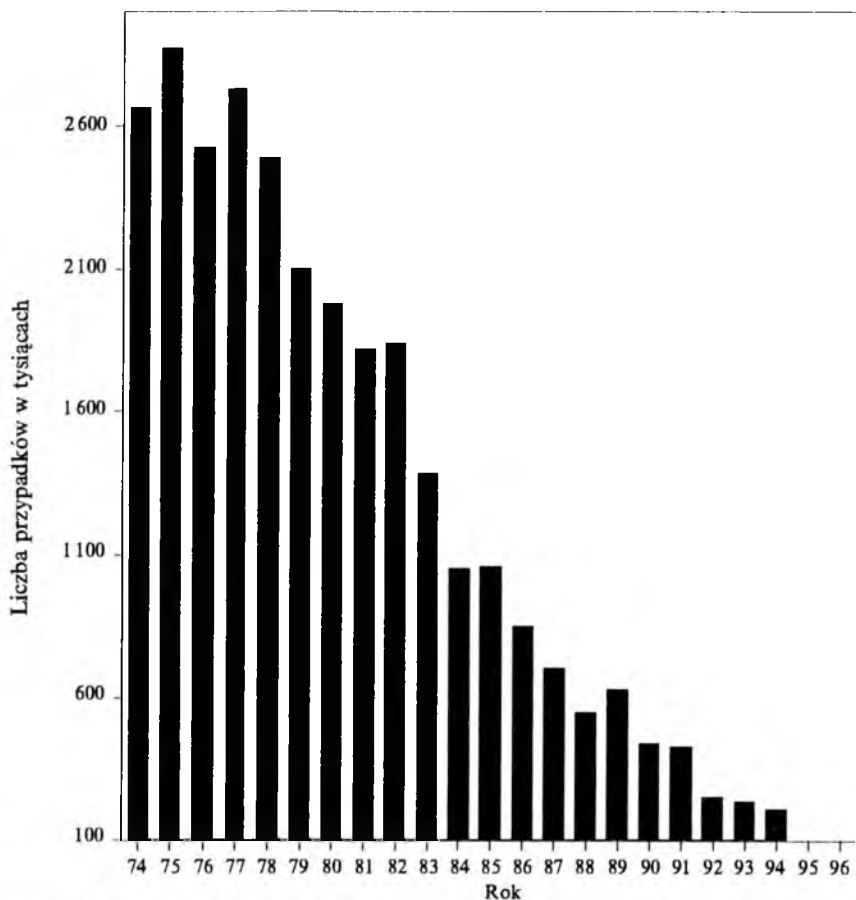
Oficjalnie zarejestrowane liczby zachorowań na krztusiec są zaniżone z wielu powodów. W niektórych krajach, krztusiec nie podlega obowiązkowemu zgłoszeniu (Niemcy), a w innych krajach oficjalne statystyki dotyczące krztuśca są mało wiarygodne (Francja). Oceniono, że w USA i w Anglii z Walią, tylko od 5% do 25% zachorowań na krztusiec jest zgłaszanych do oficjalnych rejestrów (6, 10, 19, 20, 28). Chorobę jest trudno rozpoznać szczególnie u bardzo młodych niemowląt i u starszych osób, u których nie występują klasyczne objawy napadowego kaszlu. Trudności w rejestracji krztuśca zwiększa słabość diagnostyki bakteriologicznej. Ani jeden przypadek krztuśca, wśród zarejestrowanych oficjalnie w Polsce w latach 1992–1994, nie został potwierdzony bakteriologicznie. Nie udało się tego dokonać nawet w rozległej „epidemii” krztuśca w woj. piotrkowskim w 1992 roku (11, 12, 29). Stosowana w Polsce diagnostyka serologiczna nie wspomaga w wystarczającym stopniu nadzoru epidemiologicznego, gdyż tylko w małej części zachorowań (11%–20%) udaje się dwukrotnie pobrać krew do badania serologicznego.

Nierzadko statystyki obejmują głównie hospitalizowanych pacjentów i nie uwzględniają przypadków lżejszych lub poronnych. Ponieważ częściej hospitalizuje się cięższe przypadki zachorowań u niemowląt i młodszych dzieci (27), statystyki nie oddają w pełni rzeczywistych epidemiologicznych cech infekcji krztuścowej. W Polsce hospitalizuje się około 60% zgłoszonych przypadków krztuśca. Dane statystyczne nie odzwierciedlają rzeczywistego znaczenia problemu, ale pozwalają na ocenę tendencji w zapadalności na krztusiec.

Tendencje w kształtowaniu się zapadalności na krztusiec na świecie

Rzeczywista liczba zachorowań i zgonów na krztusiec nie jest znana. Oszacowano, że w 1990 roku liczba zachorowań na krztusiec w całym świecie wynosiła około 35 milionów, a w 1993 roku około 17 milionów. Szacunki te określały liczbę zgonów na 350 000 w 1990 roku i 207 000 w 1993 roku (16). Ogólne liczby przypadków krztuśca na świecie zgłaszane do Światowej Organizacji Zdrowia wahały się od 2,1 do 2,9 milionów zachorowań na rok pod koniec lat siedemdziesiątych i 600 000 do 800 000 zachorowań pod koniec lat osiemdziesiątych. Dalszy spadek zapadalności zaznaczył się na początku lat dziewięćdziesiątych gdy rejestrowano rocznie od 200 000 do 400 000 zachorowań (ryc. 1). W ciągu ostatnich 15 lat, liczba rejestrowanych na świecie przypadków krztuśca zmniejszyła się więc prawie dziesięciokrotnie. Te wyraźne zarysowane trendy świadczą o tym że konwencjonalna pełnokomórkowa szczepionka krztuścowa, używana głównie w formie szczepionki DTP, wywarła niekwestionowany wpływ na zmniejszenie się zapadalności na krztusiec.

Jednak tempo spadku zachorowań na świecie nie jest równomierne. W latach 1980–1990, wyraźnie obniżającą się zapadalność notowano w rozwijających się krajach Azji i Ameryki Łacińskiej (tab. 1). W tym czasie kraje tych rejonów pomyślnie wdrożyły Program Rozszerzonych Szczepień i około 80% niemowląt otrzymało trzy podstawowe dawki szczepionki DTP. Nieco mniej dramatycznie obniżała się zapadalność w krajach afrykańskich.



Ryc. 1. Liczba zachorowań na krztusiec zgłaszanych do Światowej Organizacji Zdrowia, 1974–1994

W uprzemysłowionych krajach, zapadalność na krztusiec była już umiarkowana pod koniec lat siedemdziesiątych i w ciągu następnych lat nie notowano istotnych zmian w zapadalności. Jednakże, w niektórych z tych krajów sytuacja się pogorszyła i zapadalność wzrosła w ciągu ostatniej dekady. Tę niekorzystną tendencję rejestrowano w krajach, w których nie prowadzono w ogóle szczepień przeciw krztuścowi (bardzo wysoka zapadalność w Szwecji), w krajach, w których wykonanie szczepień znacznie się pogorszyło (Rosja), ale także i w krajach, w których odsetek dzieci szczepionych przeciw krztuścowi jest nadal wysoki (USA, Polska). W Kanadzie wzrost zapadalności na krztusiec notuje się od 1990 r. ale wyniki badań wskazywały na to, że szczepionka używana w tym kraju miała niewystarczającą skuteczność (3). Przypuszcza się że mogło to być związane z kojarzeniem składnika krztuścowego z inaktywowaną szczepionką przeciw *poliomyelitis* w lokalnej szczepionce DTP-Polio (2, 17). W Australii, znaczny wzrost zapadalności nastąpił w 1993 r. i od tego czasu krztusiec stał się chorobą epidemiczną ze zwiększającymi się liczbami zachorowań w starszych grupach wiekowych (5).

Tabela I. Liczba zachorowań na krztusiec w świecie zgłaszanych do Światowej Organizacji Zdrowia, według regionów, 1980, 1985 i 1990

Region	1980	1985	1990	Wielokrotność wzrostu (+) spadku (-)
	Liczba zachorowań na krztusiec w tysiącach			
Kraje uprzemysłowione	66,1	129,1	70,3	+1,06
Dawne kraje socjalistyczne	32,7	60,2	34,1	+1,04
Indie	320,1	184,4	112,4	-2,84
Chiny	613,6	147,3	20,0	-30,68
Inne azjatyckie kraje	289,7	136,2	57,7	-5,02
Kraje Ameryki Łacińskiej	116,7	48,6	24,5	-4,76
Kraje Afryki subsaharyjskiej	395,9	245,5	90,0	-4,40
Kraje śródziemnomorskie	145,3	104,8	31,1	-4,67
Globalnie	1980,1	1065,1	440,1	-4,50

KRZTUSIEC W POLSCE

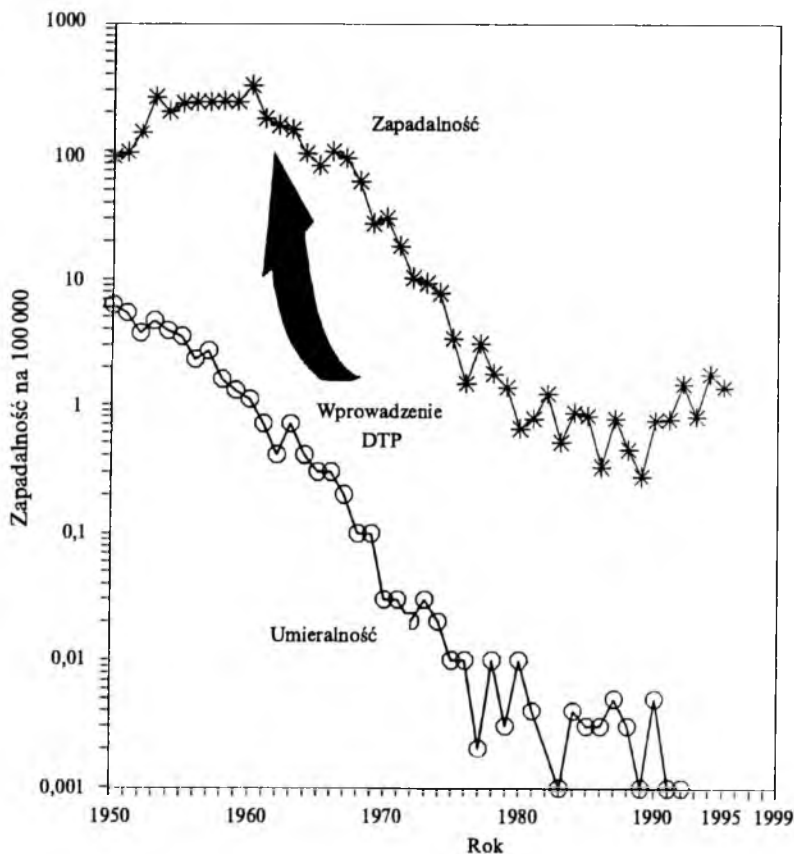
Sytuacja epidemiologiczna w Polsce jest ściśle warunkowana szczepieniami ochronnymi. Po wprowadzeniu w 1960 r. szczepionki DTP i po szybkim osiągnięciu wysokiego odsetka szczepionych dzieci, liczba rejestrowanych zachorowań na krztusiec obniżyła się z prawie 96 000 zachorowań w 1960 r. do 1 156 w 1975 r. i do 107 zachorowań w 1989 r. W 1989 roku zarejestrowano w Polsce najniższą znaną zapadalność na krztusiec: 0,28 na 100 000 ludności. Dało to prawie 300-krotne obniżenie się współczynnika zapadalności (ryc. 2).

Jednak w latach 90-tych tendencja spadkowa uległa zahamowaniu i w latach 1994, 1995 i 1996 zarejestrowano 697, 549 i 327 zachorowań, co dało współczynnik zapadalności odpowiednio 1,79, 1,42 i 0,85 na 100 000 ludności. Przewiduje się, że w roku 1997 liczba zachorowań może się znacznie powiększyć.

ZMIANY W ROZKŁADZIE WIEKOWYM CHORYCH NA KRZTUSIEC

Przed wprowadzeniem masowych szczepień ochronnych, najwyższą zapadalność na krztusiec rejestrowano u dzieci 2-4-letnich (ryc. 3). Dane kliniczne również świadczyły, że krztusiec był chorobą najmłodszych dzieci i chorowały najczęściej dzieci do 4 roku życia (4). Efekt szczepień ochronnych wyraził się też najpełniej w grupach wieku 1-4 lat. Są to grupy, które po wprowadzeniu szczepionki DTP w 1960 r., najszybciej otrzymały szczepienie pierwotne w wysokim odsetku i przypominającą dawką w drugim roku życia. Efekt szczepień był widoczny już w 1970 r. a zapadalność na krztusiec obniżała się w tych grupach najbardziej dynamicznie. W innych grupach wieku, nie objętych masowymi szczepieniami, zapadalność również ulegała obniżeniu i zjawisko to można tłumaczyć wzrostem stadnej odporności.

Spadek zapadalności uległ zahamowaniu w ostatniej dekadzie i w ostatnich latach najwyższą zapadalność notuje się u niemowląt (ryc. 3). Zmiany wieku chorych na

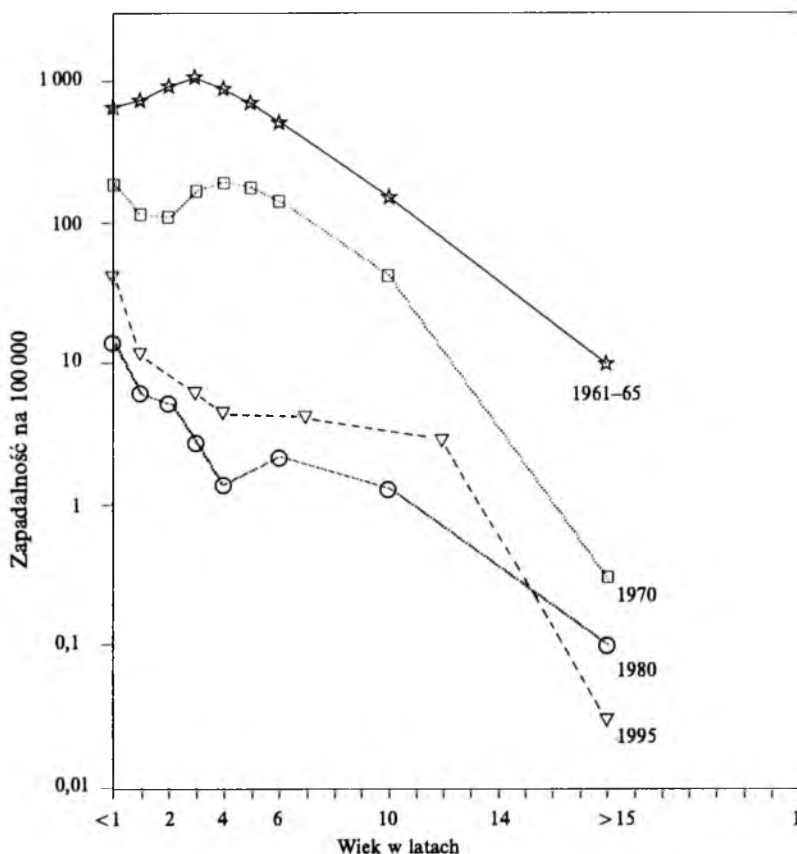


Ryc. 2. Zapadalność i umieralność na krztusiec na 100 000 mieszkańców, Polska 1950–1996

krztusiec można udokumentować podając procentowy rozkład zachorowań według wieku (tab. II). W 70-tych latach największą grupę stanowiły dzieci 5–14-letnie (45,6%) podczas gdy tylko co ósmy pacjent należał do grupy poniżej pierwszego roku życia (12,6%). W późniejszych dekadach, zachorowania wśród niemowląt wysunęły się na pierwsze miejsce stanowiąc 34%–50% wszystkich chorych na krztusiec.

Tabela II. Procentowy rozkład zachorowań na krztusiec według wieku, Polska 1972, 1979, 1985 i 1995

Wiek w latach	1972	1979	1985	1995
	Odsetki zachorowań w grupie wieku			
0	12,6	22,1	49,5	33,5
1–4	39,1	45,9	33,3	24,8
5–9	} 45,6	23,0	11,5	22,4
10–14		8,2	4,7	17,7
≥15	0,6	0,8	1,0	1,6



Ryc. 3. Zapadalność na krztusiec na 100 000 mieszkańców według wieku, Polska 1961-1995

Zjawisko przesuwania się wieku chorych na młodsze grupy wieku jest wysoce niepożądane gdyż krztusiec jest nadal bardzo niebezpieczny u niemowląt, które chorują najczęściej i u których występuje najwyższa śmiertelność (14).

Podobne zmiany obserwowano i w innych krajach prowadzących masowe szczepienia ochronne. W USA, wraz ze spadkiem częstości zachorowań w wieku 1-14 lat, nastąpił wzrost odsetka zachorowań wśród bardzo młodych niemowląt i u osób powyżej 15 roku życia. Podobnie jak w Polsce, udział niemowląt wśród chorych na krztusiec zwiększył się z około 10% do 40-60% (tab. III). W Kanadzie odsetek pacjentów w wieku poniżej 1 roku życia wzrósł z 12% w 1960 do 28% w 1978 roku (31).

W Anglii z Walią, wraz z wzrostem odsetka dzieci szczepionych w wieku przedszkolnym w latach 80-tych i 90-tych nastąpił spadek liczby zachorowań w wieku od 6 miesięcy do 5 lat i wzrost względnej częstości przypadków u bardzo młodych niemowląt (ryc. 4).

W krajach, gdzie nie prowadzi się masowych szczepień, rozkład wieku chorych jest inny: w Szwecji 71% zachorowań na krztusiec należało do grupy wiekowej 1-6 lat (24), a w RFN większość zachorowań (66%) dotyczyło dzieci poniżej 5 lat (15).

Tabela III. Procentowy rozkład zachorowań na krztusiec według wieku, USA 1945–1994

Wiek w latach	1945–49*	1979	1989–91	1992–94
	Odsetki zachorowań w grupie wieku			
0	8,9	61	45,4	41,3
1–4	38,2	19	25,3	19,7
5–9	45,5	9	8,8	11,4
10–14	5,5	4**	6,9	16,3**
≥15	1,9	7***	13,5	11,3***

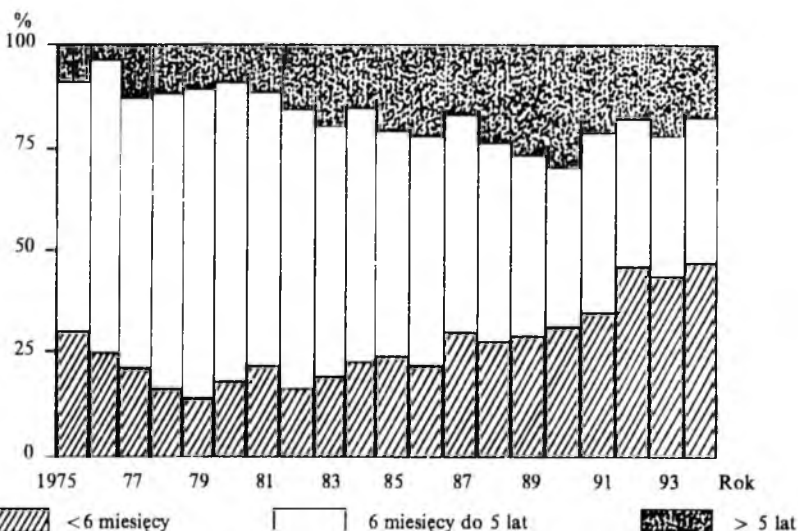
* Tylko dla stanu Massachusetts

** Grupa wieku 10–19 lat

*** Grupa wieku > 20 lat

Wraz z przesunięciem się zachorowań na młodsze grupy wieku, w niektórych krajach następuje również nieproporcjonalny wzrost zachorowań na krztusiec wśród nastolatków i dorosłych (7, 8, 14, 23, 34). W USA, przed wprowadzeniem szczepień, osoby w tych grupach wieku stanowiły tylko 3% wszystkich zachorowań na krztusiec ale w latach 1989–1994 odsetek ten już przekroczył 11% (13, tab. III). Czynniki, które mogą wpływać na większą niż dawniej wrażliwość wśród nastolatków i dorosłych są wielorakie. Poziom naturalnej odporności zmniejsza się nie będąc stymulowany częstymi infekcjami. Odporność poszczepienna jest krótsza w okresie gdy ryzyko zachorowania na krztusiec znacznie się zmniejszyło i zanikły naturalne systemy stymulowania odporności (14).

Chociaż nie ma jeszcze zgodnej opinii czy krztusiec stanowi zdrowotny lub epidemiologiczny problem u dorosłych, coraz częściej spotyka się obserwacje sugerujące,



Ryc. 4. Procentowy rozkład zachorowań na krztusiec wg wieku, potwierdzonych bakteriologicznie, Anglia z Walią 1975–1994. Według (32)

że dorośli mogą spełniać ważną rolę w rozprzestrzenianiu się infekcji krztuscowej i mogą stanowić główny rezerwuuar pałeczek krztuscowych (7, 9, 18, 21, 22). W niektórych ogniskach krztusca, w USA, Niemczech, Szwecji i w Japonii dorośli byli przypadkami wskaźnikowymi w 10–15% (1, 26, 33). Przypadki zachorowań u dorosłych przebiegające z uporczywym kaszlem rozpoznawane są zwykle jako zapalenia oskrzeli czy infekcje górnych dróg oddechowych i lekarze nie podejmują prób upewnienia się czy to nie są przypadki krztusca. Jeżeli byłaby to nierozpoznana strefa rezerwuarowa zarazka, czynna szczególnie w wewnątrz-rodzinnych lub szpitalnych ogniskach, wówczas można by przypuszczać, że obserwowany ostatnio wzrost zapadalności u bardzo młodych niemowląt może mieć swą przyczynę w niekontrolowanej transmisji infekcji od dorosłych do młodych dzieci nie chronionych jeszcze szczepieniami.

W oficjalnych statystykach w Polsce obserwuje się wolne ale ciągle przesuwanie się wieku chorych na krztusiec na starsze grupy wieku (ryc. 3). Zmiany te zasługują już na uwagę, gdyż zachorowania na krztusiec w starszym wieku przebiegają łagodnie i mogą umknąć na razie uwadze.

Częstość względna przypadków zachorowań nie wzrasta w Polsce wśród dzieci w wieku 1–4 i 5–14 lat (tab. II). Jest to pomyślny fakt świadczący o tym, że zahamowanie tempa spadku zapadalności, jakie notujemy w ostatnich latach, nie zależy ani od spadku pokrycia szczepiennego ani też od istotnej redukcji skuteczności składnika krztuscowego w szczepionce DTP. Ryzyko zachorowania na krztusiec jest największe wśród niemowląt, z których wiele jest jeszcze za młodych aby otrzymać 3 dawki pierwotnego szczepienia DTP (tab. IV).

Tabela IV. Czas zachorowania na krztusiec w pierwszym roku życia, Polska 1993–1995

Rok	Liczba zachorowań wśród niemowląt	% zachorowań u niemowląt z ogółu zachorowań	Odsetek zachorowań według kwartałów życia			
			I	II	III	IV
1993	126	40,1	30	34	25	10
1994	227	33,0	23	46	20	11
1995	181	33,5	38	39	16	7

Z danych tych wynika, że poczynania zmierzające do poprawy zwalczania krztusca winny obejmować bardziej skrupulatne przestrzeganie kalendarza szczepień u niemowląt; seria pierwotnych dawek szczepionki DTP powinna być rozpoczynana jak najszybciej (wg ostatnich zaleceń w drugim miesiącu życia) i powinna być zakończona przed 6 miesiącem życia.

WNIOSKI

1. Chociaż w ostatnich latach liczba zachorowań na krztusiec jest niska to jednak tempo spadku zachorowań zostało zahamowane i obserwuje się stagnację ogólnych współczynników zapadalności na krztusiec.

2. W rozkładzie wieku chorych na krztusiec zaszły ważne zmiany. Kohorty dzieci w wieku przedszkolnym wydają się być dobrze chronione w wyniku szczepień ochronnych, których skuteczność jest wysoka. Zwiększa się jednak zapadalność na krztusiec i procentowy udział chorych niemowląt, a szczególnie dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy życia. Około 20%–30% zachorowań na krztusiec niemowląt występuje w drugim półroczu życia i można im zapobiec przez terminowe wykonanie szczepień. W oficjalnych statystykach w Polsce obserwuje się wolne ale ciągłe przesuwanie się zachorowań na krztusiec na starsze grupy wieku.

3. Należy kontynuować wysiłki obejmowania kohort dziecięcych szczepieniami pierwotnymi i dawką przypominającą w drugim roku życia w wysokim odsetku, nie niższym niż 95%, we wszystkich województwach i jednostkach administracyjnych. Ważnym czynnikiem przy próbach bardziej skutecznego zwalczania krztusca będzie wczesne rozpoczęcie i wczesne zakończenie serii trzech pierwotnych dawek szczepionki DTP.

4. Wskazane są badania nad czasem utrzymywanie się odporności przeciw krztuscowi u dzieci po czwartej dawce szczepionki DTP podanej pod koniec drugiego roku życia. Wyniki takich badań będą pomocne przy podejmowaniu decyzji czy potrzebne jest wprowadzenie dodatkowych dawek szczepionki krztuscowej u starszych dzieci. Również wskazane jest podjęcie badań nad rolą starszych dzieci i dorosłych w transmisji infekcji krztuscowej do młodszych dzieci.

5. Rozpoznawanie krztusca w Polsce opiera się głównie o kryteria kliniczne i laboratoryjną metodę serologiczną, której wyniki po jednym tylko badaniu nie wystarczają do wiarogodnego potwierdzenia krztusca. Diagnostyka bakteriologiczna nie jest wykorzystywana nawet w mnogich zachorowaniach w ogniskach zgłaszanych jako krztusiec. Istnieje potrzeba usprawnienia laboratoryjnej diagnostyki krztusca.

A. Gałązka

CAN WE BETTER CONTROL PERTUSSIS? I. CHANGES IN THE EPIDEMIOLOGY OF PERTUSSIS

SUMMARY

In many industrialized countries pertussis has been successfully controlled due to introduction of immunization programmes. However, decline trends in pertussis incidence, observed since more than 20 years, has been recently halted in individual countries, including Poland. In some industrialized countries, even absolute increase of pertussis incidence is recorded. Important changes in age distribution of pertussis patients are noted; from one side, there is an increase of pertussis incidence in infants, and a slow but continuous shift towards older age. There is an increasing body of evidence that adults may be the main reservoir of pertussis organisms and play an important role in the transmission of pertussis infection to younger children. Studies on the role of adults in transmission of pertussis infection to younger children should be undertaken in Poland.

Early beginning and early completion of series of primary immunizations with DTP vaccine in infants and maintenance of a high immunization coverage with all doses of DTP vaccine specified in the immunization calendar are needed to successful control of pertussis. There is an urgent need to improve the diagnosis of pertussis in Poland, and especially the bacteriological confirmation of the diagnosis.

PIŚMIENICTWO

1. *Aoyama T.* i in.: *Amer. J. Dis. Child.*, 1992, 146, 163–166. – 2. *Baker J.D.* i in.: *J. Pediatr.*, 1992, 121, 523–527. – 3. *Bentsi-Enchill A.D.* i in.: *Vaccine*, 1997, 15, 301–306. – 4. *Bogdanowicz J.*: *Ostre choroby zakaźne wieku dziecięcego*, Wyd. III, PZWL Warszawa 1970, 82–92. – 5. *Burgess M., Forrest J.*: *Comm. Dis. Intelig.*, 1996, 20, 192–196. – 6. *Centers for Disease Control.* *Morb. Mort. Wkly Rep.*, 1990, 39, 57–66. – 7. *Centers for Disease Control.* *Morb. Mort. Wkly Rep.*, 1993, 42, 952–960. – 8. *Centers for Disease Control.* *Morb. Mort. Wkly Rep.*, 1995, 44, 525–529. – 9. *Cherry J.D.* i in.: *West J. Med.*, 1989, 150, 319–328. – 10. *Clarkson J.A., Fine P.E.M.*: *Intern J. Epidemiol.*, 1985, 14, 153–168.
11. *Czarkowski M.P., Kuszewski K.*: *Przeg. Epid.*, 1994, 48, 55–63. – 12. *Czarkowski M.P., Kuszewski K.*: *Przeg. Epid.*, 1995, 49, 87–93. – 13. *Davis S.F.* i in. *Morb. Mort. Wkly Rep.*, 1992, 41, no. SS-8, 11–19. – 14. *Farizo K.M.* i in.: *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 14, 708–719. – 15. *Finger H.* i in. *Develop. Biol. Stand.*, 1991, 73, 343–355. – 16. *Gałązka A.*: *Pertussis. W: The global epidemiology of infectious diseases.* Edits. *Murray C.J.L., Lopez A.D.*, Cambridge, Harvard University Press 1997 in press. – 17. *Halperin S.A.*: *J. Pediatr.*, 1989, 115, 686–693. – 18. *Hervaldt L.A.*: *Arch. Intern Med.*, 1991, 151, 1510–1512. – 19. *Hinman A.R., Koplun J.P.*: *JAMA*, 1984, 251, 3109–3113. – 20. *Jenkins D.*: *Brit. Med. J.*, 1983, 287, 185.
21. *Long S.S.* i in.: *J. Infect Dis.*, 1990, 161, 480–486. – 22. *Mink C.M.* i in.: *Clin. Infect. Dis.*, 1992, 14, 464–471. – 23. *Nennig M.E.* i in.: *JAMA*, 1996, 275, 1672–1674. – 24. *Romanus V.* i in.: *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1987, 6, 364–371. – 25. *Schmitt-Grohe S.* i in.: *Clin. Infect. Dis.*, 1995, 21, 860–866. – 26. *Storsaeter J.* i in.: *Amer. J. Dis. Child.*, 1992, 146, 167–172. – 27. *Sutter R.W., Cocchi S.L.*: *JAMA*, 1992, 267, 386–391. – 28. *Thomas M.G.*: *Rev. Infect. Dis.*, 1989, 11, 255–262. – 29. *Tomaszunas-Błaszczuk J.*: *Przeg. Epid.*, 1996, 50, 81–88. – 30. *Tomaszunas-Błaszczuk J.*: *Przeg. Epid.*, 1997, 51, 43–48.
31. *Varughese* i in.: *Canad. Dis. Wkly Rep.*, 1979, 5, 219–224. – 32. *White J.M.* i in.: *Comm. Dis. Rep.*, 1996, 6, R86–R91. – 33. *Wirsing von Konig C.H.* i in.: *Lancet*, 1995, 346, 1326–1329. – 34. *Wright S.* i in.: *JAMA*, 1995, 273, 1044–1046.

Adres: Państwowy Zakład Higieny, 00-749 Warszawa, ul. Chocimska 24