

Wiesława Janaszek

PERSPEKTYWY ELIMINACJI TRĄDU W ŚWIECIE.  
SZCZEPIENIA OCHRONNE A LECZENIE ETIOTROPOWE

Zakład Badania Surowic i Szczepionek Państwowego Zakładu Higieny  
Kierownik: J. Ślusarczyk

*W pracy przedstawiono aktualne liczby zachorowań oraz chorobowość na trąd w różnych regionach geograficznych świata. Omówiono istniejące trendy profilaktyki trądu oraz leczenia farmakologicznego. Oceniono stopień realizacji celu wytyczonego w 1991 roku, jakim miała być eliminacja trądu jako problemu zdrowia publicznego na świecie do końca 2000 roku.*

*Słowa kluczowe: trąd, eliminacja, szczepienia*

*Key words: leprosy, elimination, vaccinations*

WSTĘP

Trąd jest przewlekłą chorobą zakaźną, wywołaną prątkami *Mycobacterium leprae*, która nadal szerzy się w wielu krajach świata.

W ostatnich latach nastąpił istotny postęp w zwalczaniu tej choroby. Według danych szacunkowych Światowej Organizacji Zdrowia (ŚOZ), jeszcze w połowie lat 80-tych XX wieku liczba osób chorujących na trąd wynosiła 10-12 milionów. Jedynie połowa przypadków była rozpoznawana i rejestrowana przez odpowiednie jednostki służby zdrowia, z czego zaledwie część podlegała skutecznemu leczeniu (1). Trąd był szczególnie rozpowszechniony w krajach rozwijających się na terenie Afryki, w pld.-wsch. Azji oraz w Ameryce Łacińskiej stanowiąc drugą po gruźlicy najpoważniejszą chorobę zakaźną wywołaną mykobakteriami. W roku 1988 w 122 krajach trąd szerzył się endemicznie, stanowiąc poważny problem społeczny.

Liczne badania i obserwacje wykazały, że *M. leprae* jest słabo patogennym mikroorganizmem, o niewielkiej sile inwazyjnej, wywołującym chorobę po długim okresie wylegania (średnio 5-10 lat), który u małych dzieci może ulec skróceniu nawet do 3 miesięcy. Zakażenie następuje najczęściej po długotrwałym, intensywnym kontakcie bezpośrednim, zwłaszcza z uszkodzoną skórą lub wydzieliną z jamy nosowo-gardłowej chorego na lepromatyczna postać trądu, a także drogą kropelkową i pyłową.

W zależności od poziomu odporności osobniczej choroba może przybierać różne postacie kliniczne. Według klasyfikacji Riddley'a-Joplinga wyróżniamy 5 kategorii trądu: TT - postać tuberkuloidowa, LL - postać lepromatyczna, BT - postać pośrednia tuberkuloidowa, BL - postać pośrednia lepromatyczna, BB - postać pośrednia.

U około 80% chorych na trąd rozwija się łagodna postać trądu zwana tuberkułoidową. Chorzy wykazują obecność niewielkiej liczby zmian skórnych, zwanych leprydami.

Zmiany te są nieliczne (1-5). Występują najczęściej na twarzy lub tułowi, w sposób niesymetryczny. Powierzchnia zmian jest szorstka, sucha, niekiedy pozbawiona włosów. W obrębie zmian występują zaburzenia czucia: dotyku, ciepła, a nawet bólu. Badanie neurologiczne obwodowego układu nerwowego pozwala na stwierdzenie bolesności zgrubiałych i stwardniałych pni nerwów powierzchniowych.

Badania bakteriologiczne materiału pobranego z jamy nosowo-gardłowej lub ze zmian skórnych, przeprowadzane w kierunku prątków *M. leprae*, dają przeważnie wynik ujemny. Odczyny skórne (Mitsudy i Fernandez) z leprominą u chorych z tuberkułoidową postacią trądu są przeważnie dodatnie.

Drugą skrajną postacią kliniczną trądu jest postać lepromatyczna. Jest to najcięższa postać trądu. Procesem chorobowym objęta jest skóra, układ nerwowy, narządy wewnętrzne, kościec. Zmiany na skórze są liczne (>5), umiejscowione przeważnie symetrycznie. Zmiany w układzie nerwowym mają charakter zapaleń wielonerwowych z pogrubieniem, obrzękiem i bolesnością pni nerwowych. Przebiegają z niedowładami ze zmniejszaniem czucia na dotyk, ciepło a nawet ból. Zmiany mogą rozszerzać się na układ chrzęstny i kostny. Z narządów wewnętrznych najczęściej atakowane są: węzły chłonne, wątroba, narządy rozrodcze, narząd wzroku.

Badania bakteriologiczne wykazują obecność dużych skupisk prątków, zarówno w zmianach skórnych jak i w wydzielinie z jamy nosowo-gardłowej. Odczyny skórne z leprominą zazwyczaj są ujemnie.

Rozwój postaci tuberkułoidowej lub lepromatycznej wyraźnie wiąże się z immunokompetencją oraz uwarunkowaniami genetycznymi chorego (2, 3).

Chorzy z tuberkułoidową postacią trądu wykazują dodatnie reakcje odporności komórkowej, np.: transformacji blastycznej limfocytów lub zahamowania migracji makrofagów pod wpływem swoistego antygeny.

Ludzie chorujący na lepromatyczną postać trądu wykazują deficyt immunologiczny dotyczący jedynie prątków *M. leprae*. Deficyt immunologiczny dotyczy prawdopodobnie głównie makrofagów. Lepromatyczne makrofagi wykazują receptorowe, biochemiczne i funkcjonalne zmiany po sfagocytowaniu żywych *M. leprae*. Innym czynnikiem wpływającym na brak specyficznej odpowiedzi immunologicznej w trądzie lepromatycznym może być utrata aktywności supresorowych T limfocytów (CD8+ i Th2), co w następstwie prowadzi do nadmiernej produkcji zbędnych przeciwciał i autoprzeciwciał. Postaci skrajne trądu są spotykane dość rzadko. Najczęściej występują przypadki trądu „pośredniego”, które obejmują w różnym stopniu cechy obu skrajnych postaci.

## PROFILAKTYKA TRĄDU

W świetle danych dotyczących odporności w trądzie przygotowanie skutecznej szczepionki przeciwtrądowej napotyka istotne trudności. Już w 1939 r. Fernandez wykazał, że po szczepieniu BCG lepromino-negatywne dzieci stają się lepromino-dodatnie. Jednak badania w Ugandzie, Nowej Gwinei, Indiach i w Burmie (Myanmar) wykazały duże różnice w przeciwtrądowej skuteczności szczepionki BCG (1, 4).

W Ugandzie szczepionka BCG chroniła 81% osób szczepionych przed zachorowaniem na trąd. Jak się okazało, na tych terenach przeważała tuberkułoidowa postać

trądu. W Birnie wykazano zaledwie 20% ochrony wywołanej szczepionką BCG. Na tym obszarze 40-70% chorych wykazywało lepromatyczną postać trądu.

Oprócz szczepionki BCG stosowano także inne szczepionki przygotowane z różnych gatunków dających się hodować mykobakterii. Wielokrotnie były testowane w Indiach dwa preparaty szczepionkowe zawierające zabite prątki ICRC oraz *Mycobacterium W* należące do kompleksu *Mycobacterium avium* (5, 6), a także szczepionki zawierające prątki *Mycobacterium vaccae* i *Mycobacterium habana*. Szczepionki te indukowały ochronę przed rozwojem lepromatycznej postaci trądu podobną do szczepionki BCG (5, 7) jak również działały immunostymulująco wspomagając leczenie farmakologiczne chorych na trąd (6, 8).

Przygotowanie szczepionki z *M. leprae* było niemożliwe ze względu na brak wzrostu prątków trądu zarówno na wzbogaconych pożywkach bakteryjnych jak i *in vivo* w organach zwierząt laboratoryjnych. W 1971 r. Kirchner i Storrs wykryli w stanie Luizjana w USA zwierzę, które może namnożyć w swoim ciele duże ilości prątków trądu. Jest to *Dasyus novemcinctus*, należący do rzędu Armadillos, popularnie zwany pancernikiem 9-członowym. Namnożone w ciałach pancerników prątki posłużyły do przygotowania szczepionki przeciwtrądowej (9). Po raz pierwszy szczepionkę z zabitych *M. leprae* badano w Norwegii w 1983 r. na 31 ochotnikach. Stwierdzono, że szczepionka jest bezpieczna i immunogenna dla ludzi. W latach 80-tych przeprowadzono szereg badań u wielu tysięcy osób, na kilku kontynentach: w Wenezueli, Malawi i Indiach (1, 10). W badaniach kontrolowanych porównywano skuteczność szczepionki BCG oraz BCG + zabite *M. leprae* (11). Najlepsze właściwości ochronne wykazywała szczepionka BCG z dodatkiem zabitych *M. leprae*. Wszystkie analizowane szczepionki przeciw trądowi przygotowywane z całych żywych lub zabitych prątków dawały ochronę przed ciężkimi klinicznymi postaciami trądu na poziomie około 60%. W walce z trądem ich znaczenie mogło być zatem jedynie wspomagające. W związku z tym rozpoczęto wielokierunkowe badania w celu uzyskania bardziej skutecznej szczepionki nowej generacji. W licznych pracach próbowano zidentyfikować antygeny ochronne izolowane z *M. leprae* lub *M. bovis* (BCG) (12, 13). Identyfikacja genomu *M. leprae* przez Younga i wsp. w 1985 r. (14), a następnie sklonowanie go i wyrażenie w *E. coli* stworzyło możliwość otrzymania określonych antygenów białkowych na większą skalę.

Obecnie prowadzi się badania, w których ocenia się właściwości ochronne poszczególnych antygenów *M. leprae* na myszach, a także reaktywność różnych klonów ludzkich komórek T na uzyskane metodą klonowania antygeny *M. leprae* (15-20). Dotychczas najlepsze wyniki uzyskano badając białka sekrecyjne należące do kompleksu antygenowego Ag 85 produkowane podczas wzrostu przez rekombinowane prątki BCG zawierające geny *M. leprae* (18,19). Opracowywane są również i badane na myszach szczepionki DNA zawierające geny kodujące mykobakteryjne białka sekrecyjne (21-23).

Dotychczas jednak nie uodpornienie czynne ale odpowiednie leczenie wywarło zasadniczy wpływ na skuteczne zwalczanie trądu na świecie.

#### LECZENIE ETIOTROPOWE

Aż do lat 50-tych XX wieku praktycznie nie było skutecznego sposobu leczenia trądu. Pierwszym nowoczesnym lekiem przeciwtrądowym był Dapson firmy Ayerst,

USA użyty po raz pierwszy w 1946 roku przez Cochrane w Indiach. Jest to lek z grupy sulfonamidów (4,4-dwuamino-dwufenylosulfon). Dapson jest lekiem tanim, dobrze tolerowanym przez chorych. Zażywanie go jednak nieregularnie lub w zbyt niskich dawkach szybko wywołuje oporność prątków na ten lek. Oporność na dapson w latach 70-tych stwierdzano u 50% (Chiny), a nawet 70% (Nepal) osób leczonych tym lekiem.

Inne leki przeciwprątkowe były wielokrotnie droższe od Dapsonu i charakteryzowały się silnymi działaniami ubocznymi.

Aby wyeliminować oporność na leki oraz ograniczyć lub wyeliminować bardzo niekorzystne zjawisko możliwości przetrwania bakterii w organizmie chorego po zakończonym okresie leczenia, w 1981 r. WHO zaleciło leczenie chorych na trąd systemem wielolekowym MDT - *Multidrug Therapy* (23).

W związku z wprowadzeniem tej strategii leczenia na wniosek Grupy Badawczej ds. Chemioterapii Trądu uproszczono dla celów praktycznych klasyfikację klinicznych postaci trądu. Wszyscy chorzy, w zależności od wyników badań bakteriologicznych przyporządkowani są do 2 grup: skapoprątkowych (*Paucibacillary* - PB) lub licznoprątkowych (*Multibacillary* - MB). Na podstawie diagnozy klinicznej wyróżnia się:

- trąd skapoprątkowy (PB) ograniczony do jednej zmiany skórnej oraz charakteryzujący się ujemnym wynikiem badania bakteriologicznego (wymaz z nosa badany w kierunku obecności prątków *M. leprae*),
- trąd skapoprątkowy (PB) charakteryzujący się występowaniem 2-5 zmian skórnych oraz ujemnym wynikiem badania bakteriologicznego,
- trąd licznoprątkowy (MB), w którym stwierdza się więcej niż 5 zmian skórnych oraz dodatni wynik badania bakteriologicznego.

Chorzy na licznoprątkową postać trądu leczeni są przez okres 24 miesięcy. Leczenie osoby dorosłej obejmuje: rifampicynę podawaną pod kontrolą lekarza jeden raz w miesiącu w dawce 600 mg oraz dapson (100 mg) i klofaziminę (300 mg) przyjmowane samodzielnie przez chorego jeden raz dziennie.

Chorzy na skapoprątkową postać trądu leczeni są przez 6 miesięcy. Leczenie ograniczone jest do rifampicyny i dapsonu podawanych w sposób identyczny jak opisany wyżej.

Chorym na skapoprątkową postać trądu, którzy wykazują obecność tylko jednej zmiany skórnej, WHO zaleca jednorazowe podanie 3 leków. Chorym podaje się 600 mg rifampicyny, 400 mg ofloksacyny i 100 mg minocykliny. Ten system leczenia zwany ROM, od pierwszych liter nazw stosowanych leków, wykazuje dużą skuteczność w najłżejszych postaciach trądu. Zasada terapii wielolekowej (MDT) powoduje, że rifampicyna jako najsilniejszy lek przeciwprątkowy, po podaniu trzech kolejnych dawek zabija > 99,999% prątków trądu, a dwa pozostałe leki: dapson i klofazimina zapewniają eliminację rifampicinoopornych mutantów w populacji pozostałych prątków. Dotychczas nie zarejestrowano ani jednego przypadku rifampicinoopornego po leczeniu systemem MDT.

W ocenie ŚOZ ryzyko nawrotu choroby po zastosowaniu MDT jest bardzo małe i wynosi u chorych z licznoprątkowymi postaciami trądu 0,77%, a u chorych ze skapoprątkowymi postaciami 1,07%.

## ELIMINACJA TRĄDU JAKO PROBLEMU ZDROWIA PUBLICZNEGO

Ponieważ już w pierwszych latach stosowania terapia wielolekowa okazała się bardzo skuteczna w zwalczaniu trądu, w 1991 r. ŚOZ opracowała plan eliminacji trądu jako problemu społecznego do 2000 r. (24). Eliminacja została zdefiniowana jako osiągnięcie sytuacji epidemiologicznej, w której chorobowość na trąd w krajach endemicznych wyniesie poniżej 1 zachorowania na 10 000 mieszkańców.

Dane przedstawione pod koniec 2000 r. przez SOZ na podstawie raportów rocznych ze 120 krajów (tab. I) wykazują, że liczba zgłoszonych przypadków trądu na świecie wynosiła 593 526 (chorobowość 1,2 na 10 000), a ponad 10 milionów chorych wyleczono dzięki wielolekowej strategii leczenia (MDT), od momentu jej wprowadzenia w 1982 r. do końca 1999 r. (25, 26).

Tab e l a I. Trąd w różnych regionach ŚOZ w 2000 r.

Tab l e I. Prevalence of leprosy in selected WHO regions in 2000

Region ŚOZ	Liczba zgłoszonych przypadków trądu	Chorobowość na 10 000	Liczba osób wyleczonych MDT w latach 1982-1999
Afryka	58 622	0,9	645 576
Ameryka Płd. i Płn.	82 673	3,1	256 670
Region Wsch. Morza Śródziem.	8 378	0,2	72 463
Europa	76	0,0	3 683
Płd.-Wsch. Azja	432 692	2,9	9 507 660
Zach. Pacyfik	11 085	0,1	273 161
Ogółem	593 526	1,2	10 759 213

Spośród 122 krajów uważanych za endemiczne w 1985 r. 107 osiągnęło eliminację trądu jako problemu zdrowia publicznego (chorobowość < 1/10 000) do końca 2000 r. Światową liczbę zarejestrowanych przypadków trądu zredukowano w tym okresie o 89%.

Obecnie występowanie trądu ogranicza się głównie do krajów usytuowanych w pasie tropikalnym. W 15 krajach trąd pozostaje nadal ważnym problemem społecznym. Kraje te charakteryzują się: populacją > 1 mln mieszkańców, chorobowością > 1/10 000 i liczbą zachorowań > 100 przypadków trądu rocznie.

Spośród tych krajów sześć można uznać za hiperendemiczne (tab. II). Skupiają one 83% światowej liczby zachorowań i 88% światowej liczby nowo wykrytych przypadków trądu. Spośród nich najbardziej zagrożone trądem są Indie skupiające 64% zachorowań i 78% nowo wykrytych przypadków w skali świata (25).

Chorobowość na trąd we wspomnianych sześciu wysoce endemicznych krajach pozostaje na poziomie 3,9/10 000 i wiadomo, że niektóre z tych krajów nie osiągnęły celu eliminacji w ustalonym terminie do końca 2000 roku, pomimo intensywnych wysiłków czynionych w ramach realizowanych programów narodowych.

Na rycinie 1 przedstawiono zachorowania na trąd ogółem w latach 1985 - 1999 na podstawie danych z 32 krajów, które w ciągu tego okresu dostarczały stałej informacji

Tab e l a II. Zachorowania i chorobowość na trąd w sześciu wysoce endemicznych krajach w 2000 r.

Tab l e II. Leprosy in 6 mayor endemic countries, 2000

Kraj	Liczba zarejestrowanych przypadków trądu	Chorobowość na 10 000 mieszkańców
Indie	384 240	3,8
Brazylia	77 676	4,6
Myanmar	10 389	2,3
Madagaskar	8 662	5,4
Nepal	7 984	3,4
Mozambik	7 834	4,0
Ogółem	496 785	3,9

do WHO. Dane przedstawiają światowe tendencje występowania trądu w okresie ostatnich 15 lat.

W analizowanym okresie zachorowania uległy redukcji o 89% co jest tłumaczone głównie poprawą diagnozowania przypadków, bardzo niskimi współczynnikami nawrotu choroby, wysokimi współczynnikami wyleczeń, brakiem oporności na leki i krótszym trwaniem leczenia. Wyraźny spadek zachorowań obserwowano do 1995 r., po czym w ciągu ostatnich 5 lat liczba zachorowań pozostała na niskim, ale stałym poziomie.

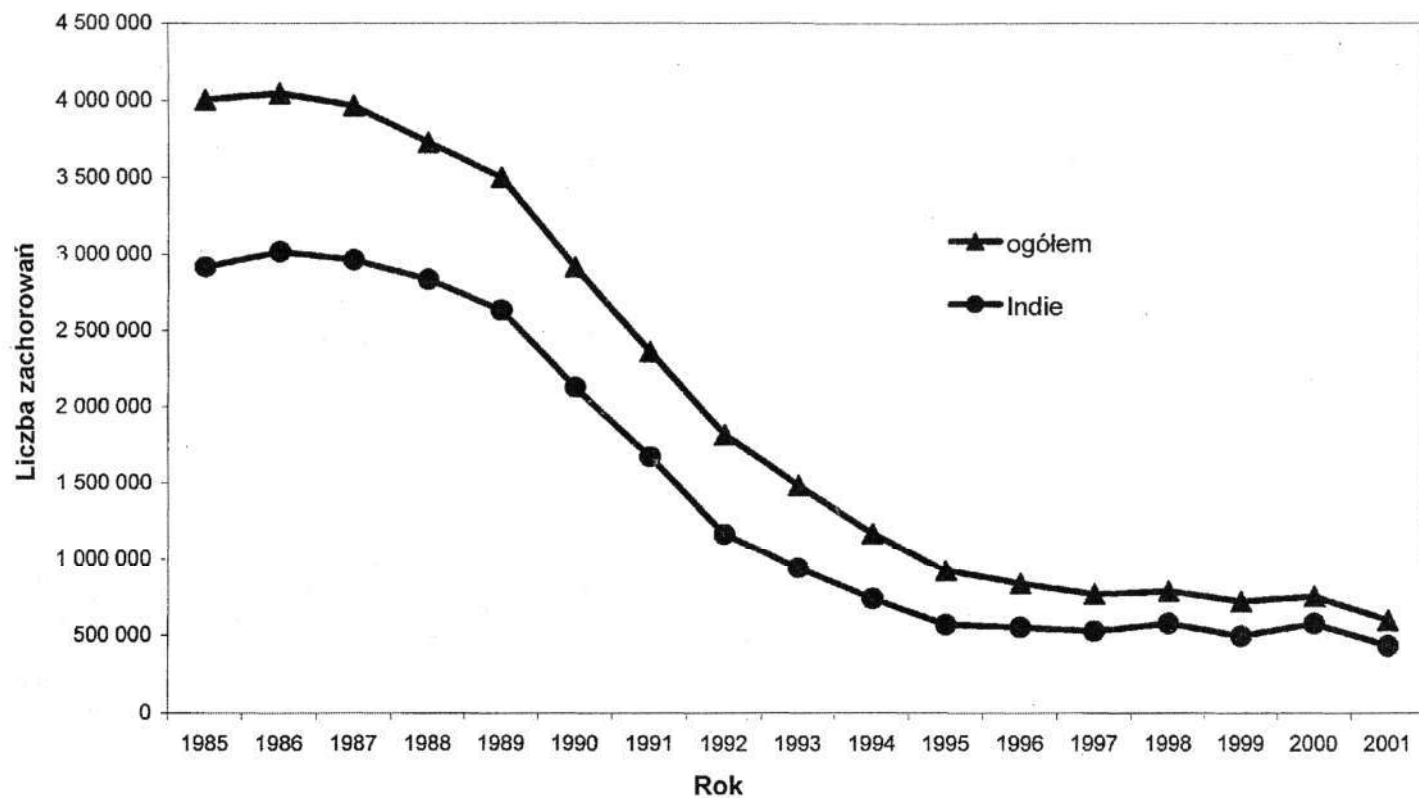
W świecie tendencja wykrywania nowych przypadków trądu utrzymuje się wciąż na wysokim poziomie (tab. III). Trend ten może być wyjaśniony wzrostem aktywności w wykrywaniu przypadków (obejmującej kampanie eliminacji trądu) oraz rozszerzeniem geograficznego pokrycia nadzorem nad trądem.

Tab e l a III. Liczby wykrytych przypadków trądu w regionach ŚOZ

Tab l e III. Leprosy cases detected in WHO regions

Region ŚOZ	Liczba wykrytych przypadków trądu w roku				
	1996	1997	1998	1999	2000
Afryka	46 489	56 507	51 530	55 635	54 602
Ameryka Płd. i Płn.	43 783	43 159	47 218	45 599	44 786
Region Wsch. Morza Śródziem.	5 761	6 306	5 923	5 757	5 565
Płd.-wsch. Azja	457 921	565 416	689 069	621 620	606 703
Zach. Pacyfik	12 613	13 573	10 617	9 501	7 563
Ogółem	566 567	684 961	804 357	738 112	719 219

Dzisiaj na Indie przypada 64% zachorowań i 78% nowo wykrywanych przypadków trądu na świecie. Chorobowość w poszczególnych stanach waha się od 15/10 000 do < 1/10 000. Nasilenie trądu koncentruje się głównie w 5 stanach (Bihar, Jharkhand, Orissa, Tamil Nadu i Uttar Pradesh) gdzie występuje 70% zarejestrowanych przypadków i 70% wykrytych nowych przypadków trądu w Indiach. Stanowią one 46% wszystkich przypadków i 51% nowo wykrytych przypadków na świecie, co ilustruje wielkość problemu społecznego związanego z trądem w tych regionach.



Ryc. 1. Zachorowania na trąd w latach 1985–2000

Fig. 1. Leprosy prevalence in 1985–2000

W 2000 roku w Indiach przeprowadzono szereg akcji wykrywania nowych przypadków trądu. W wyniku tych akcji wykryto 177 148 nowych przypadków, głównie w stanach Bihar i Uttar Pradesh (27).

Podsumowując aktualną sytuację epidemiologiczną trądu na świecie należy podkreślić ogromny postęp, jaki uzyskano w zwalczaniu tej choroby w ciągu ostatnich 15 lat. Liczba zarejestrowanych przypadków trądu została zredukowana w tym okresie o 89%, a liczba krajów, w których trąd pozostaje wciąż problemem zdrowia publicznego zmniejszyła się z 122 do 15. Wszystkie wykryte przypadki trądu poddawane są leczeniu (MDT).

Mimo to w 15 krajach trąd pozostaje nadal istotnym problemem społecznym, a chorobowość w 6 wysoce endemicznych krajach wynosi 3,9/10 000. Tendencja w wykrywaniu trądu wciąż utrzymuje się na wysokim poziomie. Niektóre z 15 endemicznych krajów nie osiągnęły celu eliminacji trądu do końca 2000 r., głównie Indie i Brazylia (28).

Na razie walka z trądem ogranicza się do niszczenia prątków w niezwykle skutecznym systemie jednoczesnego podawania kilku leków przeciwaprątkowych. Szeroko rozpowszechniony system MDT nie zapobiega jednak transmisji prątków trądu. Świadczą o tym nie zmieniające się od 15 lat liczby nowo wykrytych przypadków trądu. Należy pamiętać, że ponieważ trąd jest chroniczną chorobą o wysokim odsetku samowyleczeń, trudną do zdiagnozowania klinicznego w początkowym stadium, niemożliwa jest ocena liczby zachorowań na podstawie rutynowego systemu zgłaszania przypadków. Dlatego dane dotyczące zachorowań i zapadalności nie określają zmian zachodzących w transmisji prątka trądu. Dopóki nie zostanie osiągnięty stan, w którym nadzór nad trądem i terapia wielolekowa obejmą wszystkie tereny, na których występuje trąd i nie będą już występowały „ukryte” przypadki trądu, dopóty liczby dotyczące wykrywania i zgłaszania trądu będą przedstawiały raczej sprawność operacyjną realizowanego programu zwalczania trądu a nie rzeczywistą zapadalność.

Badania serologiczne zdrowych osób żyjących na terenach, na których trąd szerzy się endemicznie wykazują, że ponad 20% tych osób uległo w przeszłości bezobjawowemu zakażeniu prątkiem *M. leprae*. Osoby z bezobjawowymi zakażeniami biorą prawdopodobnie udział w transmisji prątków trądu w populacji. Identyfikacja i leczenie takich osób w przyszłości może zdecydowanie przyczynić się do przerwania transmisji *M. leprae* i w konsekwencji do eliminacji zakażeń a następnie eradykacji trądu na świecie. Istotną rolę w tym procesie mogą odegrać również szczepienia profilaktyczne skuteczną szczepionką nowej generacji.

*W Janaszek*

## ELIMINATION OF LEPROSY AS A PUBLIC HEALTH PROBLEM VACCINATION AND MULTIDRUG THERAPY (MDT)

### SUMMARY

Leprosy is a disease, which still affects large populations in the developing countries particularly in Africa, Asia and Latin America. For the last 15 years significant advances have been made towards leprosy elimination. The most effective strategy for leprosy control is an early identification of cases and an effective treatment with multidrug therapy (MDT). The vaccination against leprosy plays only an additional role.



There are two possible approaches to develop vaccine against leprosy. One is to produce a vaccine based on organisms related to *M. leprae*, such as: BCG, ICRC *bacillus*, *Mycobacterium w*, *Mycobacterium vaccae*, *Mycobacterium habana*. However, these organisms related to *M. leprae* are not very promising in experimental animal studies. In 1970s a new vaccine was prepared based on killed *M. leprae*. This vaccine, tested alone and together with BCG revealed little impact on increasing vaccine efficacy. The success in cloning and expressing the *M. leprae* genome in *E. coli* created the possibility of moving towards a second generation vaccine using peptide antigens. Up till now only chemotherapy by MDT has essential impact on decline of global leprosy prevalence.

Out of 122 endemic countries in 1985, 107 countries have reached elimination of leprosy at country level. At the end of 2000 leprosy was a public health problem only in 15 countries (prevalence rate > 1/10.000). Currently leprosy remains a problem mainly in 6 major endemic countries. Among these, India alone accounts for 64% of prevalence and 78% of detection worldwide.

## PIŚMIENNICTWO

1. Noordeen SK. The present status of leprosy vaccine development. South Asian J Trop Med Pub Hlth 1998;19:525-34.
2. Sasaki S, Takeshita F, Okuda K, i in. *Mycobacterium leprae* and leprosy: a compendium. Microbiol Immunol 2001;45:729-36.
3. Cooke GS, Hill AV. Genetics of susceptibility to human infectious disease. Nat Rev Genet 2001;2:967-77.
4. Finne PEM. BCG vaccination against tuberculosis and leprosy. Br Med Bull 1988;44:691-703.
5. Deo MG. ICRC anti-leprosy vaccine. Vaccine 1989;7:92-3.
6. De Sarkar A, Kaur I, Radotra BD, i in. Impact of combined *Mycobacterium w* vaccine and 1 year of MDT on multibacillary leprosy patients. Int J Lepr Other Mycobact Dis 2001;69:187-94.
7. Truoc LV, Ly HM, Thuy NK, i in. Vaccination against leprosy at Ben San Leprosy Centre, Ho Chi Minh City, Vietnam 2001;19:3451-8.
8. Wakhlu A, Gaur SP, Kaushal GP, i in. Response of *Mycobacterium habana* vaccine in patients with lepromatous leprosy and their household contacts. A pilot clinical study. 2001;72:179-91.
9. Rees RJW. Progress in the preparation of an antileprosy vaccine from armadillo-derived *Mycobacterium leprae*. Int J Lep 1983;51:515-8.
10. Ponninghaus JM, Fine PEM. Sensitisation studies with potential leprosy vaccine preparations in Northern Malawi. Int J Lepr 1986;54:25-8.
11. Fine PEM, Clayton D, Ponninghaus JM, i in. Randomized controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed *Mycobacterium leprae* vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. Lancet 1996;348:17-24.
12. Kaplan JM, Hunter SW, McNeil, i in. Immunological significance of *Mycobacterium leprae* cell walls. Proc Natl Acad Sci USA 1988;85:1917-21.
13. Matsuoka M, Nomaguchi FI, Yukitake FI, i in. Inhibition of multiplication of *Mycobacterium leprae* in mouse foot pads by immunization with ribosomal fraction and culture filtrate from *Mycobacterium bovis* BCG. Vaccine 1997;15:1214-7.
14. Young RA, Mehra V, Sweetser, i in. Genes for the major protein antigens of the leprosy parasite *Mycobacterium leprae*. Nature 1985;316:450-6.
15. Harboe M, Wiker HG. Searching for secreted proteins of *Mycobacterium leprae*. Indian J Lepr 1999;71:19-35.
16. Wilkinson KA, Katoch K, Sengupta U, i in. Immune responses to recombinant proteins of *Mycobacterium leprae*. J Infect Dis 1999;179:1034-7.

17. Launois P, Deleys R, Niang MN, i in. T cell epitope mapping of the major secreted mycobacterial antigen Ag85A in tuberculosis and leprosy. *Infect Immun* 1994;62:3679-87.
18. Naito M, Matsuoka M, Ohara N, i in. The antigen 85 complex vaccine against experimental *Mycobacterium leprae* infection in mice. *Vaccine* 2000;18:795-8.
19. Ohara N, Matsuoka M, Nomaguchi H, i in. Inhibition of multiplication of *Mycobacterium leprae* in mouse foot pads by recombinant *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG). *Vaccine* 2000;18:1924-7.
20. Ohara N, Matsuoka M, Nomaguchi H, i in. Protective responses against experimental *Mycobacterium leprae* infection in mice induced by recombinant *Bacillus Calmette-Guerin* over-producing three putatives protective antigen candidates. *Vaccine* 2001;19:1906-10.
21. Roche PW, Neupane KD, Failbus SS, i in. Vaccination with DNA of the *Mycobacterium tuberculosis* 85B antigen protects mouse foot pad against infection with *M. leprae*. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2001;69:93-8.
22. Tanghe A, Content J, Van Vooren JP, i in. Protective efficacy of a DNA vaccine encoding antigen 85A from *Mycobacterium bovis* BCG against Buruli ulcer. *Infect Immun* 2001;69:5403-11.
23. World Health Organization. Global strategy for the elimination of leprosy as a public health problem. WHO/CTD/LEP/94.2, Leprosy Unit 1994, Geneva.
24. World Health Organization. Elimination of leprosy as a public health problem (update). *WHO Weekly Epidemiol Rec* 1998;73:308-12.
25. World Health Organization. Leprosy. Global situation. *WHO Weekly Epidemiol Rec* 2002;77:1-8.
26. World Health Organization. Leprosy. Global situation. *WHO Weekly Epidemiol Rec* 2000;77:17-20.
27. World Health Organization. Leprosy elimination campaigns. *WHO Weekly Epidemiol Rec* 2002;75:226-31.
28. Ooi WW, Moschella SL. Update on leprosy in immigrants in the United States: status in the year 2000. *Clin Infect Dis* 2001;32:930-7.

**Adres autorki:**

Wiesława Janaszek

Zakład Badania Surowic i Szczepionek Państwowego Zakładu Higieny

Ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa