

Danuta Naruszewicz-Lesiuk, Hanna Stypulkowska-Misiurewicz

THE PAST AND PRESENT HISTORY OF CHOLERA EPIDEMICS. HUNDRED YEARS OF OPERATION OF THE NATIONAL INSTITUTE OF HYGIENE FOR THE PREVENTION AND CONTROL OF CHOLERA

EPIDEMIE CHOLERY WCZORAJ I DZIŚ. 100-LECIE DZIAŁALNOŚCI PAŃSTWOWEGO ZAKŁADU HIGIENY W ZWALCZANIU I OCHRONIE PRZED ZAWLECZENIEM CHOLERY DO KRAJU

National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene
Department of Epidemiology and Department of Bacteriology

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
Zakład Epidemiologii i Zakład Bakteriologii

ABSTRACT

BACKGROUND. Cholera is an infectious disease that in the epidemic form should not continue to appear now, as is known from the experience of developed countries.

AIM. The aim of this work is to bring to memory the epidemics of cholera, that were introduced to the territory of Poland, in the past and the role of National Institute of Hygiene (PZH) in the fight against them and to demonstrate contemporary danger from cholera outbreaks that still exists in the world.

MATERIAL AND METHODS. The information from the historic publications were analyzed, the results Polish research performed in National Institute of Hygiene in the second half of the XX century were collected and demonstrated the most recent information from in the world science publications on the subject of cholera and the conditions that were in the origin of the recent outbreaks of cholera mentioned.

RESULTS. The data available for the number of cholera victims in the epidemics of XIX century is concerning the persons ill with characteristic clinical symptoms, but the data for XX century is concerning only patients that were infected with by the strain *Vibrio cholerae* O1 *classic* type, the bacteria that were described by R. Koch, but from the 70-years of XX century mostly the cases infected with *Vibrio cholerae* O1 type El-Tor, that was the etiologic agent of the seventh cholera pandemic.

SUMMARY AND CONCLUSIONS. The origin of the epidemic cholera is depending on several conditions :appearance in water the infectious agent with the toxin producing character, ecological conditions of the surface waters, and on living conditions of human society which might be infected from the source of infection in water. The presence of the infectious agent in the natural waters should be always taken under special consideration car any worsening of living condition of the human population like natural disaster or war, may still create the dangers of the epidemic of infectious disease, as recently has happened with the outbreak of epidemic of cholera in Yemen.

Key words: *cholera. epidemics and pandemic of cholera, Vibrio cholerae O1, epidemiological surveillance, Vibrio cholerae non-O1, non-O139*

STRESZCZENIE

WSTĘP. Z perspektywy krajów rozwiniętych odnosi się wrażenie, że cholera należy do tych chorób zakaźnych, których epidemie nie powinny już występować.

CEL PRACY. Celem pracy jest przypomnienie epidemii cholery, które występowały na terenie Państwa Polskiego i roli jaką odegrał Państwowy Zakład Higieny w ich zwalczaniu oraz przedstawienie zagrożenia cholera, które nadal występuje w świecie.

MATERIAŁ I METODY: Analizie poddano informacje zawarte w piśmiennictwie historycznym, wyniki własnych badań prowadzonych w drugiej połowie XX wieku oraz najnowsze doniesienia w piśmiennictwie światowym na temat cholery i jej uwarunkowań.

WYNIKI: Dane dotyczące zachorowań w XIX wieku, w okresach epidemii, dotyczą zachorowań przedstawiających charakterystyczny obraz kliniczny, natomiast w XX wieku dotyczą wyłącznie zachorowań wywołanych przez opisany przez R.Kocha czynnik bakteryjny *Vibrio cholerae* O1 typ klasyczny, od lat 70. przez *V.cholerae* typ El-Tor, kiedy wystąpiła siódma pandemia cholery.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI. Pojawienie się epidemii cholery zależy od co najmniej kilku czynników: od obecności czynnika bakteryjnego, posiadającego właściwości enterotoksynogenne, od warunków ekologicznych w wodach powierzchniowych, jak i od warunków, w jakich znalazło się społeczeństwo ludzkie narażone na zachorowania. Obecność czynnika zakaźnego w przyrodzie należy zawsze traktować poważnie, bo jest ostrzeżeniem, że klęski żywiołowe i wojny, które stale zagrażają w różnym stopniu w różnych krajach, stwarzają warunki dla powstania epidemii chorób zakaźnych, np. ostatnio obserwowanych epidemii cholery.

Słowa kluczowe: cholera, epidemie i pandemie cholery, *Vibrio cholerae* O1, nadzór epidemiologiczny, przecinkowce cholery non O1, non O139

INTRODUCTION

Cholera is one of the infectious intestinal diseases that played the most important role in the history of human society because of frequency of outbreaks and the number of dead (1,2). The danger of new outbreaks of cholera is still present: the 2 of July 2017 the World Health Organization (WHO) announced that epidemic cholera appeared in Yemen, the country on the Arabic Peninsula were 24 million of the population, the 246 000 patients registered as cholera cases or cases suspected for cholera and the 1500 death from cholera. The outbreak started in the October 2016, and after the reduction of the number of cases in the winter time, the epidemic reappeared in spring, and the number of new ill and death cases are still growing (3). The research work are still conducted in the cholera endemic countries concerning the evolution of epidemic infectious agent and the protection from cholera by new vaccines (4).

AIM

The aim of the work is to bring to public attention the still existing danger of introduction of cholera to Poland that now is growing, and to give the information how the country should be prepared for protection against epidemic depending on the how great the treat may appear.

MATERIAL AND METHODS

The historical data from the publications concerning cholera in Poland and over the world were analyzed, the results of scientific publication, diagnostic instructions and sanitary regulation were collected with special attention to the National Institute of Hygiene, (PZH) activity in the prevention and control of cholera in Poland.

WSTĘP

Cholera, należy do tych zakaźnych chorób jelitowych, które ze względu na częstość występowania i liczbę ofiar odegrały największą rolę w historii ludzkości (1,2). Zagrożenie epidemiami cholery jest nadal aktualne: dnia 2 lipca 2017 r. Światowa Organizacja Zdrowia podała komunikat, że w Jemenie, na Półwyspie Arabskim, ponownie wystąpiły epidemiczne zachorowania na cholere. W tym 24-milionowym państwie zarejestrowano 246 000 zachorowań i podejrzeń zachorowania na cholere oraz 1500 zgonów z powodu cholery. Epidemia wybuchła w październiku 2016 r. i po zmniejszeniu się liczby zachorowań w okresie zimowym, aktualnie nastąpił jej nawrót, a liczba nowych zachorowań i zgonów stale wzrasta (3). W krajach endemicznych dla cholery nadal prowadzone są intensywne badania naukowe dotycząc czynnika epidemicznego i możliwości zapobiegania zachorowaniom poprzez szczepienia uodporniające (4).

CEL PRACY

Celem pracy jest zwrócenie uwagi na istniejące stale, ale obecnie narastające ryzyko zawleczenia cholery na teren Polski i zależnie od stopnia zagrożenia, przygotowanie przeciwdziałania wystąpieniu epidemii.

MATERIAŁ I METODY

Analizowano dane historyczne z piśmiennictwa dotyczącego występowania cholery w Polsce i w świecie, zebrano publikowane wyniki prowadzonych badań i zaleceń dotyczących rozpoznawania i zwalczania zachorowań na cholere w Polsce, ze szczególnym uwzględnieniem działalności Państwowego Zakładu Higieny w tej dziedzinie.

RESULTS

The etiology of cholera. The bacteria, *Vibrio cholerae*, is the etiological agent of the disease, is a member of a natural water flora, susceptible for low pH of gastric acid, but resistant to bile activity, that make him able to achieve, to grow and to multiply in the jejunum and even persist in the gall bladder for years. The especially strong pathogenic activity is connected with the presence of additional element in bacterial cell, the plasmid responsible for production of specific toxin active for metabolism: of the intestines: reversion of water pump in the intestinal wall, when instead of absorption the water, it is actively excreted into the lumen of the jejunum and evacuated outside of the body as fluid defecation. The results was the desiccation of the whole human body. Robert Koch by the end of XIX century, in 1883, discovered the role of *Vibrio cholerae* as a specific infectious agent of the disease. Short later in the year 1886, his follower, polish microbiologist, Odon Bujwid described the chemical, metabolic reaction of this bacteria detected with HCL called '*cholera roth*'* *the cholera red*) (11) Such reaction he found as a characteristic character for the *Vibrio cholera* that in broth culture produced indol reduced nitrates as well. For a long time the reaction was used by microbiologists to differentiate the pathogenic *Vibrio cholera* from the similar by shape bacteria present in water specimen collected from the surface water, among them also from the Wisła river in Warsaw (11).

Two biochemical variants of *Vibrio cholerae* antigenic type O1 are known: the classical one – the aetiologic agent of six pandemics and *Vibrio cholerae* O1 type El-Tor, the infectious agent of the last one, the seventh pandemic of cholera still active.

The Japanese microbiologists differentiated *V. cholerae* O1 for the epidemiological purpose into three antigenic types: Ogawa (the most frequently found), Inaba (rather rarely encountered) and Hikojima (the rarest type). In the years 50 – this of XX century the specialist were convinced that epidemics of cholera will not longer will endanger the human population. But short later, the seventh pandemic of cholera appeared. with a new infectious agent – *V. cholerae* El Tor formerly known as non pathogenic type of *V. cholerae* (12).

The first outbreak started in the years 1961-62 in Malaya in the time of disturbances on the Celebes island, Indians refugee brought infection to South-East Asia in 1963-69 to Japan, in the worst year 1970 epidemic cholera appeared in the 24 new countries: 6 in Asia, 15 in Africa and 3 in Europe (12). It is considered that the sevens pandemic is still active.

WYNIKI

Czynnik etiologiczny cholery. Czynnik etiologiczny - przecinkowce cholery, należą do naturalnej flory wodnej, są wrażliwe na pH soku żołądkowego, posiadają oporność na działanie żółci, dlatego mają możliwość zasiedlania pęcherzyka żółciowego. Szczególne właściwości patogenne mają przecinkowce, które uzyskały dodatkowe wyposażenie w postaci plazmidowego czynnika, odpowiedzialnego za produkcję specyficznej enterotoksyny, której działanie polega na odwróceniu kierunku przepływu wody w ścianie jelita cienkiego tzw. „pompy wodnej” i zamiast wchłaniania, aktywne wydalanie wody z organizmu do światła jelita. Rolę przecinkowca cholery w zachorowaniach udowodnił pod koniec XIX wieku, w 1883 roku Robert Koch. Jego uczeń, znany polski mikrobiolog, Odon Bujwid opisał reakcję chemiczną tzw. - odczyn wytwarzania czerwieni cholerycznej, (*cholera-roth*) polegający na wytwarzaniu indolu i redukcji azotynów, który może być stosowany do różnicowania przecinkowca cholery od podobnych bakterii bytujących w wodach powierzchniowych m.in. w Wiśle (11).

Wśród szczepów *V. cholerae* wyróżniono dwie odmiany biochemiczne *V. cholerae* O1 typ klasyczny – czynnik etiologiczny sześciu pandemii i *V. cholerae* typ El Tor czynnik siódmej ostatniej pandemii cholery. Dla celów epidemiologicznych, wśród szczepów, O1 Japończycy rozróżnili trzy odmiany antygenowe Ogawa, (najczęstszy), Inaba (rzadziej występujący) i Hikojima (najrzadziej spotykany). W latach 50-tych XX wieku, zbyt pochopnie uznano, że epidemie cholery już nie zagrażają w świecie. Wkrótce, pojawiła się 7 pandemia cholery, wywołana przez odmianę El-Tor O1 przecinkowca cholery (12). Rozpoczęła się w latach 1961-62 w Malezji, w okresie zamieszek na wyspie Celebes, dotarła w latach 1963-1969 do krajów Azji m.in. Japonii, w najgorszym 1970 roku objęła 24 nowe kraje: w tym 6 w Azji, 15 w Afryce i 3 w Europie (13). Uważa się, że siódma pandemia jeszcze trwa do dzisiaj.

Za odmianę chorobotwórczą przecinkowca cholery uznawano początkowo tylko typ antygenowy O1. Badania prowadzone w Indiach przez Instytut Cholery w Kalkucie wykazały, że istnieje 139 różnych grup antygeny somatycznego O, w tym typ O 139, opisano jako chorobotwórczy głównie w Indiach. Aktualnie, w celu śledzenia rozprzestrzeniania się pandemii przyjmuje się, że rejestracji międzynarodowej powinny podlegać tylko zachorowania powodowane przez szczepy grup O1 i O139. Wykazano, że również ten wymieniany ostatnio typ antygenowy ma zdolność do produkcji toksyny cholerycznej i powodował w Indiach epidemiczne zachorowania na cholere (14).

On the beginning of microbiological diagnose, only strains of *V.cholerae* with antigen O1 was considered as the type pathogenic ones. . The research of the National Institute of Cholera in Calcutta (India) discovered that among *V.cholerae* strains there are 139 different antigenic types of somatic antigen O and the strains with antigen type O139 may be pathogenic especially in India. Actually for epidemiological reasons, only the cases infected with the strains of the O1 or O139 type antigen are obligatorily registered for detecting the cholera epidemics, with the international registration of world outbreaks of cholera. It was shown that *V.cholerae* O139 may be able to produce cholera toxin and in India it appeared also as the infectious agent of some cholera epidemics.(13,14)

Epidemiology of cholera. Cholera is an infectious bacterial disease and contagious. The incubation period is generally short from few of bacteria hours to few days depending on the infectious dose ingested. The characteristic symptom is a profuse, watery diarrhea without cramps and fever (rather with hypothermia), the result of toxic activity in jejunum. Sometimes more or less abounding vomits may be present. Growing symptoms of desiccation and loss of electrolytes may shortly cause death of the patient. Cholera was well known in the antiquity, was described by Hippocrates, but the disease was endemic in India and in South-East Asia. In Europe it appeared between 1817 to 1896 as five pandemic of cholera were noticed (5) and the last the sixth one from 1899 to 1923. In East Europe, Poland territory including, the cholera epidemics were present several times between the years 1831-1923. The infections was introduced by Russian and Turkish army in the periods of defeats and social disturbances.

The first epidemic of cholera achieved the countries of the Balkans peninsula in the years 1817-23. The second ones in 1830 achieved the Astrakhan, in December to Podole, in January next year to the Bialystok and later on to the near or distant territories as the war created the favorable conditions for propagation and dissemination of the infection.

EPIDEMICS AND CONTROL OF CHOLERA IN POLAND

The first, the greatest epidemic reached Warsaw in the years 1848-49, followed with nexts in the 1852, the 1866, the 1872 (5) and in 1893. Death cases that were numerous especially in russian part of polish territory. The number resulted in depopulation of the countryside villages and small towns. The "choleric" cemeteries, the crosses and small chapels, to-day often neglected, still remain as the mute testimony of the tragic fate of population, that died because of epidemic cholera.

Epidemiologia cholery. Cholera jest chorobą zakaźną i zaraźliwą. Okres wylegania cholery trwa od kilku godzin do kilku dni, zależnie od dawki zakażającej. Podstawowy objaw choroby to obfita, wodnista biegunka, bez bolesnych skurczów i bez gorączki (raczej z hipotermią), tzw."zimna biegunka" jako wynik działania toksyny bakteryjnej w jelicie cienkim. Czasem towarzyszą jej mniej lub bardziej nasilone wymioty. Zagrożające życiu są narastające objawy odwodnienia i utraty elektrolitów (np. t.zw. twarz Hipokratesa), które w krótkim czasie mogą doprowadzić do zgonu chorego.

Cholera znana była w starożytności, opisał ją *Hipokrates*. Endemicznie występowała w Indiach i w Azji Południowo-Wschodniej. W Europie pojawiła się, kiedy to w okresie od 1817 r. do 1896 r. wystąpiło pięć pandemii cholery (5), a szósta trwała od 1899 r. do 1923 r. Epidemie cholery kilkakrotnie występujące w latach 1831-1923 w Europie Wschodniej, w tym i w Polsce zawlekane były przez wojska rosyjskie i tureckie w okresach klęsk i niepokojów społecznych.

Zachorowania wywołane przez *V. cholerae* O1 występują endemicznie i epidemicznie głównie w krajach rozwijających się o klimacie zwrotnikowym i podzwrotnikowym – w Azji (Indie, Bangladesz), Afryce i Ameryce Południowej, w których wydaliny ludzkie niezabezpieczone mogą zakażać wody powierzchniowe, nie istnieje lub jest niewydolny system usuwania odchodów ludzkich do działania zgodnie z aktualną wiedzą sanitarną. Do krajów rozwiniętych cholera może być zawleczona przez ludzi chorych lub nosicieli zarazka, z żywnością, a nawet z wodą balastową statków pobieraną w krajach endemicznych i spuszczaną do akwenów w okolicach nieendemicznej cholery.

EPIDEMIE CHOLERY W POLSCE I ICH ZWALCZANIE

Pierwsza pandemia cholery dotarła na Bałkany w latach 1817-23. Druga w 1830 r. dotarła do Astrachania, w grudniu na Podole, a w styczniu 1831 r. do Białegostoku i szerzyła się dalej, czemu sprzyjały działania wojenne.

Największa epidemia nawiedziła Warszawę w latach 1848-49, następne w latach 1852, w 1866, 1872 (5) oraz w 1893. Zgony z cholery były szczególnie liczne w zaborze rosyjskim, powodowały wyludnienie wielu wsi, miast i miasteczek. Świadczą o tym m.in. cmentarze choleryczne, dziś najczęściej zaniedbane, krzyże i kapliczki upamiętniające zmarłych w czasie epidemii. Lęk z powodu znacznej liczby zachorowań i dużej śmiertelności powodował mobilizację środków społecznych do walki z cholera, choć nieznaną była jeszcze jej przyczyna. Również w Polsce wydawano szereg zarządzeń sanitarnych.

A big number of cases and the great mortality resulted with the fear of the disease and the mobilization of social resources for the struggle with cholera although the infectious cause of the disease was in that time yet unknown. Several sanitary acts were edited by authorities at most of European countries as well as in this at former Polish territory and that of Russia too.

The last cholera epidemic were seen on the end of the First World War, in the period of Soviet invasion into new born country-Poland. The cases were noticed in the army (6,7), among the prisoners of war from different armies, the Soviet army included as well as among the persons kept in the internment camp – as it was described in details in Strzałkowo camp (8). After the time of war, on the beginning of the independency of the country-Poland, several sanitary posts for quarantine were organized along the Polish border line with Russia to protect the Polish territory especially from introduction of cholera into the country. On occasion of the National Institute of Hygiene centennial jubilee it is worth to remind Dr Feliks Przesmycki activity on the field of cholera. He was a physician microbiologist and in January 1921 he was delegated to the internment camp to control the cholera epidemic. He started his work in the year 1919 at the quarantine post in Brest, later on in the camps in Tuchola and in Wadowice up to the 1st of July 1921 (9). Dr Feliks Przesmycki after the 1st World War became the deputy director of the National Institute of Hygiene, after the Second World War the director and on this post he worked up to the years 60-tis of XX century.

There the migrants returning from deportations to the territories deep in the region of Russia. The emigrants were microbiologically examined for the carrier state of the *Vibrio cholerae*. The history of sanitary post in Baranowicze has been described in publication. Several persons among the people working at this post were infected, the physicians included, and some of them died from cholera (10).

THE NATIONAL INSTITUTE OF HYGIENE ACTIVITY IN CONTROL OF CHOLERA AND PROTECTION OF POPULATION FROM THE INTRODUCTION OF THE VII PANDEMIC TO POLAND

On occasion of the 100-years jubilee of National Institute of Hygiene (PZH) the activity of some scientists connected with the protection of Poland from the VII pandemic approaching to our borders especially in the year 1970 and later on.

1. The reference microbiological laboratory for *V.cholerae* was organized in Bacteriological Department of the Institute (PZH).

Prof. Kazimierz Lachowicz organized the laboratory and obtained the approval of WHO (World

Organization). Finally epidemic cholerae on the territory of Poland occurred at the end of the First World War and the Soviet invasion into Poland, in the army (6,7), among the prisoners of war from different armies, the Soviet army included as well as among the persons kept in the internment camp – as it was described in details in Strzałkowo camp (8). On the occasion of the centennial of PZH, it is worth to remind that during the fight with cholera in this camp in January 1921 a microbiologist, Dr Feliks Przesmycki, later the director of PZH, acted in the quarantine post in Brześć in 1919, and later in the camps in Tuchola and in Wadowice up to the 1st of July 1921 (9). In this period, for the protection against the introduction of cholera into Poland, the border quarantine stations were organized. One of the tasks was microbiological examination in the direction of the carrier state of the cholera vibrios, returning from the depths of Russia, the prisoners. Among the stations mentioned in the history of the station in Baranowicze. Among the personnel of this station several persons, including a doctor, died from cholera (10).

PRACE W PZH NAD ZABEZPIECZENIEM PRZED ZAWLECZENIEM VII PANDEMII CHOLERY DO KRAJU

On the occasion of the 100th anniversary of the State Sanitary Institute we consider it our duty to remember the contribution, which was made by his employees to the protection of Poland against the re-introduction of cholera, especially in the year 1970, when the seventh pandemic cholera was approaching our borders.

1. Pracownia referencyjna przecinkowca cholery w Państwowym Zakładzie Higieny

In PZH, in the framework of the State Bacteriology Institute, a Reference Laboratory for cholera vibrios was organized, which was reported to WHO. It was published in the Scientific Publications of PZH and issued in 1972 a modern instruction for the microbiological laboratory concerning the bacteriological examination in the direction of cholera patients, convalescents, persons in contact with the sick and potential carriers of the infection (there is a possibility of long-term carrier state of cholera vibrios in the gallbladder, the carrier was m.in. Dolores cholericus in America), and also the control of microbiological water and food in the direction of the presence of cholera vibrios. In the laboratory practice organized by the Sanitary-Hygienic Study of PZH, the directors of all microbiological laboratories in Poland, at that time 150 persons, with the bacteriological laboratory directed towards cholera vibrios. The methodology was adapted to the conditions of the country.

Health Organization). The instructions for the detection and diagnose of *V.cholera* according to modern microbiological methods has been written in polish and introduced to all sanitary stations bacteriological laboratories as the instruction was published in 1972 by The Publication of National Institute of Hygiene. The instruction described how to detect *V. cholerae* in material from ill persons, convalescent, contacts, and eventually *V. cholerae* carriers, as long term carrier state is possible especially in gall-bladder (the well known case of the servant-girl choleric Dolores in USA). There were also instruction how to perform microbiological examination of food and water for detection of *V. cholerae*. The Sanitary Hygiene Post-graduate School in PZH contro and several courses on actual knowledge about cholera epidemiology. The methods were such as has been proposed by CDC in Atlanta and WHO but adapted to modern methods for microbiological examination for *V.cholerae* for all the directors of intestinal infections microbiological laboratory of epidemiological – sanitary service. The were lectures and practical laboratory examination of specimens In the whole country in that time it was altogether 150 persons The proposed methods were such as were instructions published by CDC in Atlanta USA in cooperation with WHO but for condition that were in that time in our country some changes should be done. The Laboratory of microbiological Media at the Institute elaborated our own recipe for the bacteriological medium with the same characters as TCBS that in the time imported in that time (15) . The WHO guided the member countries belonging to the organization to stop development of pandemic into new countries. In National Institute of Hygiene ,Warsaw all staff from sanitary – epidemiological institution from the whole country were instructed about the principle and methods how to stop the cholera pandemic.

Introduce seventh the pandemic of cholera in the years 70tis of XX century awaked the rebirth of the interest for cholera and the *Vibrio* its biology and pathogenic activity in the whole world. Also our reference laboratory for *V.cholerae* in Bacteriological Department started the research works on that field which resulted in two doctor thesis : Dr J.Noworyta examined the reason for different susceptibilty for the Polymyxin B of the *V.cholerae* two variants the classic type and El Tor type (16), Dr K.Pancer examined the pathogenic – activity of *V. cholerae* non-O1 strains found in the border river Bug in the period of epidemic cholera in Ukrainian territory (17) The research was done in the cooperation with sanitary epidemiological staff in Zamość and head of sanitary protection office of the EU east border (15,19).

wych, nowo opracowaną metodyką wprowadzoną przez CDC w Atlancie, we współpracy ze Światową Organizacją Zdrowia. W ramach badań naukowych opracowano w PZH metodykę produkcji nowoczesnego podłoża silnie wybiórczego i różnicującego kolonie przecinkowca cholery, podobnego do podłoża TCBS (15). Celem wspólnych działań w ramach WHO było opanowanie rozszerzania się zachorowań na cholere do nowych krajów i na różne kontynenty. Na kursach szkoleniowych organizowanych w PZH dla pracowników stacji sanitarno epidemiologicznych uwzględniano w programach zasady i metody działania przeciwepidemicznego zapobiegania szerzeniu się cholery.

Pojawienie się VII pandemii spowodowało w latach 70. XX wieku na całym świecie ponowne zainteresowanie przecinkowcem cholery, jego biologią i chorobotwórczością dla człowieka. Pracownia Referencyjna w Zakładzie Bakteriologii PZH również włączyła się w ten nurt podejmując badania naukowe, które zaowocowały m.in. dwoma doktoratami Dr Jacek Noworyta zajmował się różną wrażliwością na polimyksynę przecinkowca cholery klasycznego i El-Tor (16). Dr Katarzyna. Pancer badała chorobotwórczość szczepów przecinkowca cholery non-O1 odłowionego z rzeki Bug, granicznej z Ukrainą w okresie epidemii cholery na Ukrainie (17), we współudziale pracowników Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Zamościu i z innymi placówkami w kraju (18,19).

2. Aktualna współpraca międzynarodowa w zakresie wczesnego ostrzeżenia

Zgodnie z Międzynarodowymi Przepisami Zdrowotnymi (International Health Regulations, 2005) od września 2007 r. działa w Polsce Krajowy Punkt Centralny d.s. Międzynarodowych Przepisów Zdrowotnych (KPC ds. MPZ) (20). Jest on usytuowany w Zakładzie Epidemiologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie KPC ds. MPZ (IHR) (15). Jego zadaniem jest pozyskiwanie na bieżąco i analizowanie oraz przekazywanie informacji na temat zdarzeń z Polski i zagranicy, które według tej oceny mogą stanowić zagrożenie zdrowia publicznego nawet o zasięgu globalnym. Oczywiście zgodnie z MPZ 2005 docierają tu również wszystkie informacje o nowych zachorowaniach, czyli o nowych zagrożeniach cholera.

NOWOCZESNE BADANIA PROWADZONE NAD CHOLERĄ W ŚWIECIE

Intensywne badania prowadzone w różnych krajach przy współpracy m.in. USA wskazały na wirus bakteryjny, czyli bakteriofag, który zakażając komórki bakterii: przecinkowca cholery bytującego w wodzie powoduje, że stają się one producentami ciepłochwiej-

2. Contemporary international cooperation for early detection and information for protection against the danger of infectious agents

Actually according to the International Health Regulation 2005, beginning from the September 2007 in Poland is acting our Central Point for International Health Regulation (IHR) situated in the Epidemiological Department of National Institute for Public Health- National Institute of Hygiene, (20) the task of the Central Point is to collect information from Poland and from elsewhere, to analyze them and inform about every thing that happened and may be dangerous for the health of Polish population and even of global one. The Central Point of IHR receive also every information concerning new cholera outbreaks and connected with dangers.

THE RESULTS OF CONTEMPORARY RESEARCH ON CHOLERA IN THE WORLD

The researchers working on the problem of cholera i.e. in USA founded that bacterial virus, the bacteriophage infecting the strain *V. cholerae* living in the water is able to transfer the toxic character to the non toxic *V. cholerae* strain. The strain starts to be able to produce temperature labile toxin (CT) which in the human intestines act on cell wall that they excrete water outside the body in the form of affluent, cold diarrhea.

Also the additional element pathogenic has been found – the TCP (*toxin-coregulated pili*), indispensable for colonization of human intestines by *V. cholerae* O1. They were found only on the strains of *V. cholerae* O1 producing toxin CT. The pili TCP are the receptors for the bacteriophage CTX, called also the cholera phage, which is transferring the case of virulence between the *Vibrio* bacterial cells. Recently another bacteriophage '493' was found as able to transfer the case of virulence using as receptors pili MSHA (mannose susceptible haemagglutination (20).

The natural resistance of *Vibrio* to the lysic activity of bile even in high concentration is additional factor facilitating the *Vibrio* to remain in the human intestines.

By the end of XX century the *V. cholerae* O1 classic type remain only in infection on Indian Peninsula. In 1992-93 the cholera outbreaks in India and Bangladesh were origin of *V. cholerae* El Tor non O1. These strains were able to produce CT toxin, the other elements connected with pathogenic activity but different lipopolysaccharide of the somatic antigen O and a capsule on the surface. There were described as *V. cholerae* O139. Such type of *V. cholerae* is still present but only in outbreaks in South-East Asia. All the changes in *V. cholerae* are observed and noticed by employee of the National Institute of Cholera and Enteric Diseases in Calcutta (India) and International Center for Diarrhea Diseases ICDDR Dhaka Bangladesh working in cooperation with different laboratories in USA. *V. cholerae* is present also in Mexican Bay but

nej enterotoksyny cholerycznej (CT), która w organizmie człowieka powoduje gwałtowne wydalanie wody z organizmu człowieka t.zw. zimną biegunkę.

Dodatkowy element chorobotwórczości stanowią fimbrie TCP (*toxin-coregulated pili*), które odgrywają kluczową rolę w kolonizacji jelita cienkiego przez *V. cholerae* O1. Wykryto je jedynie u szczepów grupy O1 wytwarzających toksynę CT. Fimbrie TCP są bowiem receptorami dla bakteriofaga CTX, zwanego cholerafagiem, przenoszącego kasetę wirulencji pomiędzy komórkami bakteryjnymi rodzaju *Vibrio*. Ostatnio stwierdzono również możliwość transferu kasety wirulencji za pośrednictwem innego vibriofaga tzw. „493” faga wykorzystującego jako receptory MSHA-pili, tj. pili mannozo-wrażliwej hemaglutynacji (20).

Naturalna oporność przecinkowca cholery na sole żółci, nawet w znacznym stężeniu, jest czynnikiem ułatwiającym zasiedlenie przez nie jelita cienkiego.

Na przełomie lat 90. XX w. dominująca odmiana klasyczna *V. cholerae* O1, występowała jedynie na Półwyspie Indyjskim. Jednakże w latach 1992-1993 pojawiły się epidemiczne zachorowania w Indiach i Bangladeszu wywołane przez *V. cholerae* El Tor non-O1. Szczepy te wytwarzały CT i inne elementy chorobotwórczości oraz odmienny lipopolisacharyd w antygenie somatycznym i otoczkę. Szczepy te określono jako *V. cholerae* O139. Odmiana ta nadal występuje jedynie w Azji Południowo-Wschodniej. Zmiany dotyczące *V. cholerae* są śledzone przez pracowników takich instytucji jak National Institute of Cholera and Enteric Diseases Calcutta w Indiach i International Center for Diarrhoeal Diseases ICDDR Dhaka. (Bangladesz) we współpracy z różnymi ośrodkami w USA. Przecinkowce cholery występują również w Zatoce Meksykańskiej i wywołują sporadyczne zachorowania wśród ludności, które nie szerzą się epidemicznie, są leczone po ich rozpoznaniu, a warunki sanitarne nie sprzyjają się szerzeniu się zachorowań.

WSPÓŁCZESNE ZGROŻENIA CHOLERĄ

Zachorowania wywołane przez *V. cholerae* O1 Oga-wa występowały i szerzyły się endemicznie oraz epidemicznie, głównie w krajach ubogich, rozwijających się, w klimacie zwrotnikowym i podzwrotnikowym w Azji (Indie, Bangladesz), Afryce (Nigeria) i Ameryce Południowej (Peru). Ostatnio, w latach 2010-2011, epidemiczne zachorowania o znaczącej śmiertelności pojawiły się na Haiti po zniszczeniu miasta i osiedli przez trzęsienie ziemi (21,22). Przypuszcza się, że zakażenie prawdopodobnie zostało zawleczone przez żołnierzy z Nepalu stacjonujących na Haiti jako siły porządkowe ONZ, przybyłe w ramach humanitarnej pomocy ludności znajdującej się w kraju zrujnowanym przez trzęsienie ziemi. Szczep *V. cholerae* El Tor

only sporadic cases of infection are observed among the population there but no outbreaks were observed. The ill persons are treated and sanitary conditions are not in favor for cholera outbreaks.

THE CONTEMPORARY TREAT OF CHOLERA

The cholera cases infected with *V.cholerae* O1 Ogawa appeared as endemic or epidemic ones mainly in poor developing countries in the tropical or subtropical climates in Asia (India, Bangladesh) Africa (Nigeria) and South America (Peru). Recently in 2010-11 epidemic cholera with high mortality appeared in Haiti after the destruction of cities and villages by the earthquake (21,22). The infection might be introduced with the soldiers of Nepalese army introduced as ONU force troops for humanitarian help for the Haitian population in the country ruined by disaster of earthquake. The isolated strain of *V. cholerae* El Tor was found genetically similar to the strain isolated recently in Katmandu, Nepal. It seems probable that the infection was transported by the water in the river on the board of which the soldiers were living. Among the soldiers is very probable that some of them were *V. cholerae* carriers. Recently the returned outbreak at Haiti were observed on the limited terrain. They not invaded the larger terrain.

Actual situation of cholera is not dangerous for the world but, of some importance is introduction of some cholera outbreaks from Iraq into Kuwait in 2015,(23). The cholera in an endemic disease in the countries neighboring the Iraq. In September 2015 there were cases infected with the strain *V.cholerae* El Tor O1 serotype Inaba.. The genetic examination of the stains has shown that they have the characters being the combination of classical type and the Haitian strain. Such variant has a possibility to invade the population on the large territory as researcher are supposing. If such strains with combination of characters will exchange the old achetype of El Tor it might be the new etiological infectious agent for the next the eighth cholera pandemic. So it could not be forgotten about the changes that are all the time which may be in origin of new infectious agent capable for create the new pandemic disease.

DISCUSSION

The properly constructed, functioning and controlled system of water distribution and sewage drainage is the best protection from the intestinal diseases outbreaks cholera included. For treatment of ill persons the most important is to intense replacement them the lost of fluid (water) and electrolytes often by intravenous injection especially for persons in the state of desiccation (13) It is no problem in the developed countries, with well

podobny był genetycznie do szczepu, który ostatnio występował w Katmandu, stolicy Nepalu. Zakażenie najprawdopodobniej szerzyło się poprzez zakażoną wodę w rzece, nad którą stacjonowali żołnierze, być może nosiciele przecinkowca cholery. Ostatnio ponownie pojawiły się zachorowania na cholere, Zachorowania te nie rozprzestrzeniały się po całym terenie.

W ocenie aktualnej światowej sytuacji epidemiologicznej cholery ma znaczenie wystąpienie ognisk cholery zawleczonej z Iraku do Kuwejt, z ogniska zachorowań na cholere w 2015 roku (23). Cholera występuje endemicznie w krajach sąsiadujących z Irakiem. W Iraku, we wrześniu 2015 r. wystąpiły zachorowania wywołane przez *V. cholerae* O1 serotyp Inaba. Badania wykazały, że wyizolowane szczepy nie mają typowych cech El Tor, ale mają kombinację cech szczepów klasycznych i szczepu Haiti. Tego typu wariant ma szansę gwałtownego szerzenia się. Specjaliści rozważają czy takie szczepy mogłyby wymienić archetyp El Tor-jeżeli tak, to mogłyby stać się czynnikiem etiologicznym nowej, ósmej pandemii cholery. A więc nie można zapominać o wciąż pulsującej dynamice zmian w komórce przecinkowca, która może doprowadzić do narodzenia się nowego czynnika etiologicznego, koniecznego dla rozwoju nowej pandemii.

DYSKUSJA

Według aktualnej wiedzy dotyczącej epidemiologii szerzenia się cholery najskuteczniejszym zabezpieczeniem jest dobrze funkcjonujący i odpowiednio kontrolowany system zaopatrzenia w wodę i odprowadzania ścieków, a główną metodą leczenia chorych jest intensywne uzupełnianie płynów i elektrolitów, często poprzez podawanie ich dożylnie chorym odwodnionym (13). Nie sprawia to trudności w krajach rozwiniętych, o sprawnie działającej, ogólnie dostępnej opiece zdrowotnej, aczkolwiek nie wyklucza przypadków sporadycznych zgonów, o czym należy pamiętać. Śmiertelność wśród nieleczonych może sięgać 50%, wśród prawidłowo leczonych ok. 1% (24).

Stosowanie antybiotyków jest pomocne dla skrócenia okresu zdolności do produkcji toksyny przez przecinkowce i skrócenia okresu wymagającego uzupełniania płynów i elektrolitów, a przede wszystkim może skrócić okres zaraźliwości chorych.

Natomiast nadal nie jest rozwiązana sprawa skutecznych szczepień uodporniających. W badaniach prowadzonych na Haiti rozważano stosowanie szczepień, ale ostatecznie szczepień nie zalecono.(22). W Polsce jest dostępna, uprzednio zaakceptowana szczepionka, która jest dopuszczona do stosowania u osób udających się na tereny zagrożenia (24). Jednak pomimo szczepienia, pamiętając, że szczepienie nie musi być równoznaczne z uodpornieniem, należy

functioning health service available to everybody,. But even in such countries the accidental death may happen. For patients not treated the death rate may be even 50%, among treated ca 1% (24).

The administration of antibiotics may be helpful for shortening the period of toxin production by the bacteria, shorten the period when a lot of water and other fluids have to be injected and also the most important to shorten the period when the patient is infective for others.

There are still lack of protective vaccine against cholera. It was considered the use of vaccination for protection people on Haiti but finally it was not decided (22) The vaccination against cholera is available in Poland for people who are going to the countries where the danger of cholera exists(24). But it should be remembered that in spite of vaccination the person may be not protected for many reasons. And it is necessary to use all possible means to be protected from infection. Vaccinated should be the members of rescue charity organization who will go to help people from the endemic terrain of cholera in Africa and Asia, from travelers and soldiers these persons for whom the sanitary condition will be not available and who will have not possibility to drink the safe water and eat the safe, properly prepared food.

The change of climate for a warmer one make some authorities anxious. Especially as some *Vibrio* appeared in the surface waters of the countries of temperate zone in Finland and Sweden and the growing number of cases infected by *Vibrio*, some of them by *V.cholerae* as well were notified. These strains although don't have the CTX factor responsible for production of toxin but have other characters that are able to produce the illness of the infected person (20). Such infection, sometimes even deadly were observed also in Poland (19), but they are not centrally notified.. According to the ECDC instruction in Europe only cases infected with *V. cholerae* the toxic strain (CTX+) O1 or O139 should be notified.

CONCLUSIONS

The introduction of cholera to Poland do not seems dangerous as the ecological and economical situation is stable and all systems of epidemiological protection are working properly. But the notification of the cases should be done according to ECDC regulations and epidemiological surveillance and control of the environment should be done properly. It is rather impossible that the climate ,economical and social changes, with all observed problems of migration of people and tourists may change the epidemiological situation of cholera in our country for worse one but the epidemiological vigilance is always needed. The world problem may be ended. As the technical ability to control cholera is within our capabilities. After 50 years the seventh pandemic may be ended (25).

zawsze stosować wszystkie możliwe metody ochrony przez zakażeniem. Stosowanie szczepień przeciwko cholercie powinno być i jest zalecane osobom z organizacji charytatywnych, które niosą pomoc ludności w krajach endemicznych cholery w Afryce i Azji, podróżnikom i wojsku, którzy nie mają warunków do przestrzegania zasad higieny i korzystania z bezpiecznej żywności i wody.

Pewne zaniepokojenie budzi ostatnio, w związku z ociepleniem klimatu, pojawienie się doniesień o występujących w wodach powierzchniowych krajów o klimacie umiarkowanym m.in. Finlandii i Szwecji przecinkowców i rejestrowaniu wzrastającej liczby zachorowań wywołanych przez bakterie z rodzaju *Vibrio*, a w tym również *Vibrio cholerae*. Bakterie te, choć nie posiadają czynnika odpowiedzialnego za produkcję toksyny CTX, mają inne właściwości wystarczające, by wywoływać zachorowania ludzi (20). Podobne zachorowania obserwowano również w Polsce (18). Nie podlegają one centralnej rejestracji. ponieważ zgodnie z zaleceniami ECDC w Europie rejestruje się tylko zachorowania wywołane przez toksynogenną (CTX+) odmianę *V.cholerae* O1 i O 139.

WNIOSKI

W aktualnej sytuacji ekologiczno-ekonomicznej, przy prawidłowo funkcjonujących systemach zabezpieczenia przeciwepidemicznego, zawleczenie do Polski przecinkowca cholery nie zagraża społeczeństwu. Należy jednak przestrzegać rejestracji zachorowań zgodnie z wytycznymi ECDC i utrzymywać nadzór epidemiologiczny oraz kontrolę środowiska. Trudno przypuszczać, że w związku ze zmianami klimatycznymi, ekonomicznymi i społecznymi, w tym obserwowanymi „wędrownkami” ludzi oraz turystyką sytuacja epidemiologiczna cholery ulegnie niekorzystnym zmianom, ale należy nadal przestrzegać zasad „czujności” przeciwepidemicznej.

REFERENCES

1. Morabia A Ferrara 1855.Cholera without epidemiology. Eur J Epidemiol 2003;18: 595-597.
2. Van Heyningen W E, Seal R J. Cholera. The American Scientific Experience 1947-1980. Westview Press 1983
3. Yemen cholera outbreak. Daily epidemiology update. Epidemiol.Bull 2017-06-16 WHO-EMRO. Cholera cases in Yemen. WHO 2016-10-10 [dostęp 2017-06-26]
4. Clemens D. J, Balakrish Nair G., T.Ahmed, F.Qadri, Holmgren J., Cholera. WWW.thelancet.com

- Publisher online March 13,2017 [http://dx.doi.org/10.1016/50140-673\(17\)30559-7](http://dx.doi.org/10.1016/50140-673(17)30559-7)
5. Dzierżanowski B, Hewelke O, Jankowski W, Zawadzki J. Cholera, jej dawniejsze epidemie u nas, przyczyny, objawy, zapobieganie i leczenie. Warszawa 1892
 6. Mutermilch S. Epidemija cholery w Armii Polskiej i wśród jeńców bolszewickich w 1920-1921. *Przeegl Epidemiol* 1922;2(3): 92-105
 7. Sasaki S. Cholera azjatycka w wojsku na obszarze wojennym w roku 1920-1921. *Przeegl Epidemiol* 1922;2(3);339-345
 8. Karpus Z. Jeńcy i internowani rosyjscy i ukraińscy na terenie Polski w latach 1918-1924. Toruń: Wydaw. Adam Marszałek 1999
 9. Naruszewicz-Lesiuk D. Cholera. W: Choroby zakaźne i ich zwalczanie na ziemiach polskich w XX wieku. Red. J Kostrzewski, W Magdzik, D Naruszewicz-Lesiuk. Wyd.1.Warszawa: Wydaw.Lek. PZWL, 2001: 166-172.
 10. Okolska M. O tak zwanej epidemii w Baranowiczach w roku 1922. *Med. Dośw Społ* 1923(3-4): 353-359
 11. Naruszewicz-Lesiuk D. Rozwój siódmej pandemii cholery. *Epidemiol Rev* 1972;26(3): 340-345.
 12. Keusch G T, Derezewicz R J. Cholera i inne choroby wywołane przez przecinkowce.W: Interna Harrisona. Wyd. 14. Wydaw. Czelej T.2,Cz.7, 161, 1449-1456
 13. Stypułkowska-Misiurewicz H. Choroby wywołane przez *Vibrio cholerae* i inne gatunki *Vibrio* .W: Choroby zakaźne i pasożytnicze . Red. J. Cianciara , J. Juszczyk Wyd 2, Lublin Wydaw. Czelej Sp. 2012 t. II. : 894-898
 14. Załęska H, Stypułkowska-Misiurewicz H, Noworyta J. Modyfikacja suchego podłoża TCBS do diagnostyki cholery. *Med Dośw Mikrobiol* 1975;27(1):25
 15. Kicman-Gawłowska A. Nadzór nad chorobami zakaźnymi w świetle Międzynarodowych Przepisów Zdrowotnych. *Przeegl Epidemiol* 2008;62(4): 739-749.
 16. Noworyta J. Poszukiwanie różnej wrażliwości przecinkowców cholery biotypu klasycznego i El-Tor na polimyksynę E. *Med. Dośw Mikrobiol* 1978;30(4):233-242.
 17. Pancer K, Stypułkowska-Misiurewicz H. *Vibrio cholerae* non-01 strains isolated from the Bug River – phenotypic and genotypic virulence markers. *Med Sci Monitor* 2000;6 Suppl.3:137
 18. Roszkowska A, Stypułkowska-Misiurewicz H, Pancer K, et al.. The differentiation of *Vibrio cholerae* non-01 strains occurring in surface waters of southern-east Poland. W: III International Conference “Protection against bioterrorism”, Kazimierz Dolny, 13.09.2005. Abstract book, 59-60.
 19. Stypułkowska -Misiurewicz H, Pancer K, Roszkowiak A: Two unrelated casus of septicaemia due to *Vibrio cholerae* non-O1, non- O139 in Poland in July and August 2006, *Eurosurveillance* 2006;11,30:11-12.
 20. Kaper J B, Morris J G,Jr, Levine M M. Cholera. *Clin Microbiol Rev* 1995:48-86.
 21. WHO. Cholera, 2011. *Weekly Epidemiol Rec* 2012, 3;87(31-32): 289-304.
 22. Cholera outbreak in Haiti, PAHO. *Immunization Newsletter* 2011;33(1) February
 23. Cholera w Iraku i Kuwejcie -
 24. Naruszewicz-Lesiuk D. Cholera. W: Choroby zakaźne i pasożytnicze – epidemiologia i profilaktyka. Red.. A Baumann-Popczyk, M Sadkowska-Todys, A Zieliński. Wyd.7. Bielsko-Biała: alfa-medica press, 2014: 58-63.

Received: 17.07.2017

Accepted for publication: 27.09.2017

Otrzymano :17.07.2017 r.

Zaakceptowano do publikacji: 27.09.2017 r.

Address for correspondence:

Adres do korespondencji :

Prof.Hanna Stypułkowska-Misiurewicz

National Institute of Public Health

-National Institute of Hygiene

Department of Bacteriology

24 Chocimska Street, 00-791 Warsaw, Poland