

PRACA REDAKCYJNA

Józef Piotr Knap^{1,2}, Anna Nowakowska³, Paul Heyman⁴, Waldemar Burzyński³, Alicja Rączka⁵, Jacek Dutkiewicz⁶, Jan Lech⁷, Teresa Brzostek⁸, Renata Kornasiewicz⁹, Waclaw Bentkowski¹⁰, Urszula Litarska¹¹, Małgorzata Witas³, Marek Marecki¹², Grzegorz Pitucha¹³

Środowiskowe i epidemiologiczne uwarunkowania infekcji hantawirusowej (Gorączki krwotocznej z zespołem nerkowym – HFRS) w województwie podkarpackim – pierwszej w Polsce epidemii 2007–2008 roku – oraz zachorowań endemicznych

¹Z Głównego Inspektoratu Sanitarnego w Warszawie

²Z Zakładu Higieny i Parazytologii Środowiska Instytutu Medycyny Wsi w Lublinie

³Z Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Rzeszowie

⁴Reference Research Laboratory for Vector-Borne Diseases, Brussels, Belgium

⁵Z Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

⁶Z Zakładu Biologicznych Szkodliwości Zawodowych Instytutu Medycyny Wsi w Lublinie

⁷Z Powiatowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Sanoku

⁸Z Oddziału Obserwacyjno-Zakaźnego i Chorób Wątroby Szpitala Zespołu Opieki Zdrowotnej w Dębicy

⁹Z Oddziału Obserwacyjno-Zakaźnego Szpitala Samodzielnego Publicznego Zespołu Opieki Zdrowotnej w Sanoku

¹⁰Z Oddziału Nefrologii i Dializoterapii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

¹¹Z Pracowni Leptospir Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej we Wrocławiu

¹²Z Regionalnej Dyrekcji Lasów Państwowych w Krośnie

¹³Z Katedry Zoologii Uniwersytetu Rzeszowskiego

Przedstawiono epidemiologiczne i środowiskowe uwarunkowania przypadków Gorączki krwotocznej z zespołem nerkowym (HFRS) – zoonozy wywoływanej przez hantawirusy – które po raz pierwszy w Polsce stwierdzamy od roku 2004 na terenie województwa podkarpackiego, a które w 2007 r. wystąpiły epidemicznie. Omówiono diagnostykę wirusologiczną i przebieg kliniczny zachorowań, wdrożone działania profilaktyczne i oświatowe na terenie województwa, oraz ich skuteczność.

Słowa kluczowe: zakażenia hantawirusowe (HVD), wirus Dobrava (DOBV), wirus Puumala (PUUV); „nowa choroba odzwierzęca”, występowanie na Rzeszowszczyźnie (południowo-wschodnia Polska).

**Environmental and epidemiologic determinants of hantavirus infection
(hemorrhagic fever with renal syndrome) in the Podkarpacie – first epidemic in Poland
in 2007-2008 – and endemic incidences of diseases**

These researches presented epidemiological and environmental conditions of cases of haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) – a zoonoses caused by hantaviruses which were found for the first time in Poland in 2004 in the Sub Carpathian (voivodhship) and an epidemic of which occurred in 2007. Virological diagnostics and clinical courses of diseases, prophylactic and educational actions taken in the area and their effectiveness were discussed.

Key words: hantavirus diseases (HVD), Dobrava virus (DOBV), Puumala virus (PUUV), “emerging zoonotic diseases”, the occurrence in Rzeszowszczyzna region in the southeast Poland

WSTĘP

Gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym (HFRS – ang. *Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome*) to zbiorcza nazwa wprowadzona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w roku 1983 dla ostrej wirusowej zoonozy przenoszonej przez drobne gryzonie o zróżnicowanym obrazie klinicznym, wywołanej przez kilka serotypów hantawirusów (RNA wirusy; Rodzina: *Bunyaviridae*; Rodzaj: *Hantavirus*). Ciężkość choroby zależy w głównej mierze od wywołującego ją serotypu wirusa [1], tworząc niejako jej dwie biegunowe postaci: najcięższą wywołują serotypy: Hantaan (HTNV, śmiertelność 15–20%, nie występuje w Europie) i Dobrava (DOBV, śmiertelność 12–15%, powoduje najcięższą postać choroby w Europie) – zaś postaci o najłżejszym przebiegu powodują europejskie serotypy: Puumala (PUUV) (śmiertelność 0,1%, tzw. *nephropathia epidemica*, występuje głównie w Skandynawii, także w Europie Środkowej) i Saaremaa (SAAV -Europa Środkowo-Wschodnia). Azjatycki serotyp Seoul (SEOV) cechuje umiarkowana patogenność dla człowieka. Gryzonie, które są rezerwuarem wirusa w przyrodzie, są też ich naturalnymi przenosicielami (wektorami). Występując na określonym terenie geograficznym, wyznaczają zasięg poszczególnych postaci zakażeń. Gryzonie te, na półkuli wschodniej, należą do 2 rodzin: *Murinae* (*Myszowate*), przenosiciele HTNV, SEOV, DOBV, SAAV oraz rodziny *Arvicolinae* (*Nornicowate*) – przenosiciele PUUV, TULV i innych. Rezerwuarem i wektorem PUUV są: nornica ruda (ang. *bank vole*, *Myodes glareolus* s. *Clethrionomys glareolus*) i mysz domowa, zaś dla wirusa DOBV – mysz leśna. Zakażone bezobjawowo gryzonie długotrwale (całe życie?) wydają wirusy z wydaliniami i wydzielinami do środowiska. Infekcja ludzi jest głównie następstwem inhalacji/wdychania pyłu środowiska skażonego odchodami gryzoni, rzadziej przeniknięcia przez skórę moczu lub kału tych zwierząt.

Komórki pęcherzyków płucnych są miejscem docelowym wnikania hantawirusów do organizmu człowieka (*target cell*). W efektywnym rozprzestrzenianiu się wirusa w przyrodzie człowiek stanowi „ślepe ogniwo” (*dead end*) przypadkowego zakażenia.

Występują na wszystkich zamieszkałych kontynentach (poza Australią), także i w całej Europie. Polska była ostatnim krajem kontynentu, w którym nie wykryto HFRS. Pierwszy przypadek w Polsce opisaliśmy w roku 2004, właśnie w województwie podkarpackim [2, 3], zaś w roku 2007 pojawiło się na południowo-wschodnim obszarze województwa ognisko epidemiczne [4, 5, 6] a kolejne zachorowania w 2008 i początku roku 2009, świadczą o utrzymywaniu się na tym terenie endemii u ludzi i epizootcji (u drobnych gryzoni) choroby, o niewątpliwym charakterze tzw. ogniska przyrodniczego. W niniejszej pracy przedstawiono epidemiologiczne i środowiskowe – ekologiczne uwarunkowania HFRS u ludzi na terenie Podkarpacia, województwa będącego – jak dotąd – głównym rejonem występowania infekcji hantawirusowej w kraju.

MATERIAŁ I METODY

Analizie poddano wszystkie przypadki HFRS jako choroby, oraz przypadki wykazujące obecność przeciwciał swoistych anty-Hantavirus, które zarejestrowano na terenie województwa podkarpackiego w latach 2004, 2007, 2008 i do 28 II 2009 r. (w latach 2005 i 2006 nie prowadzono badań). Ponieważ nie istnieje dotąd definicja UE tzw. potwierdzonego przypadku HFRS, przyjęto definicję roboczą przyjętą przez Europejskie Centrum Kontroli Chorób (ECDC) w Sztokholmie na podstawie badań międzynarodowego zespołu UE [7, 8] oraz obszernej definicji Instytutu Roberta Kocha z roku 2007 [9]. Ogólnie przyjęta definicja ECDC przyjmuje za pewny przypadek HFRS, kliniczny przypadek choroby wraz z obecnością przeciwciał swoistych dla hantawirusów w klasie

IgM w teście ELISA, przy czym wyniki badań serologicznych winny być zgodne w międzylaboratoryjnych testach kontrolnych [10]. Powyższe kryteria zaostrzyliśmy, wykonując w każdym przypadku odczyn mikroaglutynacji (MAT) z 16 serowarami *Leptospira* wg metodyki przyjętej w kraju [11], a zgodnej z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)[12]. Ponadto uwzględniliśmy w każdym przypadku kryterium epidemiologiczne czynników ryzyka infekcji hantawirusowej przyjęte we wzorowej metodycznie pracy epidemiologicznej o typie *case-control*, a opracowane w trakcie dużej epidemii HFRS w Belgii i Francji w latach 1995–96 [13]: *zamieszkiwanie w odległości mniejszej niż 50 m od lasu oraz spostrzeganie obecności gryzoni w otoczeniu swego domu*. Już na wstępie należy dodać, że wszyscy chorzy na HFRS (= 19) oraz wszyscy zbadani z otoczenia chorych i podejrzani o HFRS, a wykazujący obecność przeciwciał anty-hantawirus w klasie IgG – spełniali powyższe kryteria. Do badań przesiewowych (*screening*) wykorzystano zarówno metodę immunoblottingu, jak i testy immunoenzymatyczne (ELISA). Obecność swoistych przeciwciał monowalentnych w klasach IgG i IgM przeciw serotypom HTNV, SEOV, DOBV i PUUV, badano metodą immunoblottingu [14, 15]. Po wykryciu przez nas w roku 2005 pierwszego przypadku HFRS w woj. podkarpackim [2, 3], w rutynowych badaniach serologicznych, które rozpoczęły się od października 2007 r. – zastosowano test: – *recomLine Bunyavirus IgG/IgM-Strip Immunoassay* (SIA), firmy MIKROGEN GmbH, Neuried, Germany, wykorzystujący wysokooczyszczzone rekombinowane białka N nukleokapsydu wirionów poszczególnych serotypów: Hantaan, Seoul, Dobrava, Puumala, które naniesione na błonę nitrocelulozową wiązały przeciwciała obecne w surowicy pacjentów. W 2008 i 2009 roku dołączono do stosowanego testu SIA testy skriningowe: ELISA IgG/IgM Hantavirus (Hantaan) oraz ELISA IgG/IgM Hantavirus (Puumala) – firmy PROGEN Biotechnik GmbH Heidelberg, Germany, także oparte na antygenach rekombinowanych – a także test immunofluorescencji pośredniej (IFA) Anti-Hantavirus IIFT IgG/IgM firmy EUROIMMUN AG GmbH, Lubeck, Germany, w którym pola reakcyjne zawierały tkankę zakażoną odpowiednimi 6 serotypami: HTNV, DOBV, PUUV, SEOV, SAAV i Sin Nombre, przy czym test SIA traktowano jako najbardziej swoisty dla wykrywanych przeciwciał. Identyfikacja przeciwciał anty-Hantavirus w trzech podanych wyżej testach była oznaczeniem

jakościowym wykrywającym obecność lub brak obecności swoistych przeciwciał, a ze względu na występujące naturalnie reakcje krzyżowe pomiędzy blisko spokrewnionymi serotypami uwzględniano w interpretacji wyników tylko ogólne odniesienie do rodzaju Hantavirus i możliwość przynależności identyfikowanego czynnika do serogrupy: Hantaan/Dobrava/Seoul (posiadającej wspólne determinanty antygenowe) i serogrupy: Puumala. Jak wspomniano, równoległe do badania zakażeń hantawirusowych, surowice chorych testowano w kierunku *Leptospira*, zakażeń całkiem różnych etiologicznie, lecz rozpowszechnionych przez ten sam rezerwuuar i przenosicieli (drobne gryzonie), a także o wręcz zbliżonym obrazie klinicznym [1, 12]. Badania te wykonywano metodą MAT, wykorzystując 16 serowarów *Leptospira interrogans*: Icterohaemorrhagiae, Canicola, Grippotyphosa, Javanica, Bellum, Celledoni, Sejroe, Autumnalis, Australis, Bataviae, Cynopteri, Hebdomadis, Tarassovi, Pomona, Mini, Pyrogenes w krajowym ośrodku referencyjnym (WSSE Wrocław).

Wszystkie wykryte przypadki, zarówno zachorowań (HFRS), jak i obecności przeciwciał swoistych w klasie IgG u zdrowych (świadczące o przebyciu – objawowym lub bezobjawowym – zakażenia hantawirusowego), poddano interdyscyplinarnej analizie uwarunkowań epidemiologicznych i środowiskowych (ekologicznych) oraz klinicznych i etiologicznych. Przypadki z obu grup przedstawiono pod względem miejsca i czasu zachorowania, zawodu, ryzyka narażenia wg Crowcrofta i wsp. [18]. Kryteria te uściślano na podstawie obszernej ankiety opracowanej przez Nowakowską [6]. Miejsce – mezoregion fizjograficzny, klasyfikowano według ogólnie przyjętego podziału Kondrackiego [17]. Inne fizjograficzne cechy środowiska, jak klimat (temperatury roczne, opady, wilgotność powietrza), analizowano według danych dostępnych dla województwa. Metodę badań elementów środowiska przyrodniczego (np. kartowanie roślinności) weryfikowano według [18]. Działania z zakresu epidemiologii terenowej dostosowano do zaleceń zawartych w podstawowej pracy [19], zaś cechy ekologii konkretnego środowiska-krajobrazu (*landscape ecology*) przyjęto wg [20]. Z danych Regionalnej Dyrekcji Lasów Państwowych w Krośnie, ustalono tzw. „lata nasienne” (*mast years*), pod którym to pojęciem rozumiemy lata, w których drzewa produkują więcej nasion będących pokarmem dla gryzoni, co wpływa na zwiększenie ich populacji [7, 8], a więc i wzrostu puli źródła zakażenia. Dlatego rok następny po nasiennym przyjęto

nazywać umownie w piśmiennictwie – „rokiem mysim”. Ogólnie przyjęte zależności między klimatem, obfitością pożywienia i dynamiką populacji gryzoni, wykazano precyzyjnie także w kraju [21].

Wszystkie analizowane przypadki rejestrowano na terenie województwa podkarpackiego (powierzchnia: 17 846 km², ludność: 2,126 mln w roku 2005)). Jego obszar leży na terenie następujących makroregionów fizyczno-geograficznych: od północy jest to Makroregion Północne Podkarpacie zaś na południe od niego obszar górski tworzą: Makroregion Zewnętrzne Karpaty Zachodnie, przez który przebiega granica polsko-słowacka oraz – od wschodu – przechodzący na teren Ukrainy Makroregion Zewnętrzne Karpaty Wschodnie. Granica tych makroregionów, przebiegająca od Przełęczy Łupkowskiej (640 m n.p.m.) i rzeki Osławy, rozdziela Beskid Niski i Bieszczady. Zarówno na terenie Polski, jak i Słowacji można wyróżnić wymienione obszary górskie i podgórskie o bardzo zbliżonych warunkach fizjograficznych, a więc i klimatycznych. W trakcie rozległych prac nad ekologicznymi uwarunkowaniami występowania bąblowca wielojamowego (*Echinococcus multilocularis*), zespół słowacko-polski [22] wyróżnił w badanym obszarze dwie strefy: górską (I) i podgórską (II). Granica między nimi przebiega niemal dokładnie według granicy Makroregionu Podkarpacie i Karpaty. Ze względu na jej sprawdzoną użyteczność, została przyjęta również w tej pracy. Powierzchnia strefy I po stronie polskiej liczy 4953 km² (powiaty: jasielski, krośnieński, sanocki, leski, bieszczadzki), zaś po słowackiej 2925 km² (powiaty: Svidnik, Stropkov, Medzilaborce, Humenne, Sni-na). Strefa ta (i Makroregiony górskie) przecięte są odwieczną granicą Polski, przebiegającą z reguły głównym grzbietem Beskidu Niskiego i Bieszczadów [po stronie słowackiej jest to Laborecka Vrchovina i Ondavska Vrchovina (Pogórze Ondawskie) i Bukovske Vrchy] oraz działem wodnym zlewisk Morza Bałtyckiego i Czarnego. Tożsama jest budowa geologiczna. Wysokość nad poziomem morza waha się od 600–1350 metrów. Całą graniczną strefę I charakteryzuje niska średnia temperatura roczna (4–6°C), niskie średnie temperatury aktywnej powierzchni gleby (3–5°C) wraz z dużą jej wilgotnością, wysoką ilością opadów (90–1300 mm) oraz wysoką średnią dni wietrznych (22, 23). Krajobraz jest głównie górski, z rozległymi kompleksami lasów mieszanych (tzw. „buczyna karpacka”) oraz łąk i pastwisk

WYNIKI

górskich. Lasy te pod względem różnorodności biologicznej są najbogatszymi w Polsce; są też jedynymi w kraju z przewagą gatunków liściastych (buk – *Fagus sylvatica*; dąb – *Quercus robur*; jawor – *Acer pseudoplatanus*; jesion – *Fraxinus excelsior*), a więc takich, które w sposób naturalny dostarczają pożywienia zwierzętom, w tym drobnym gryzoniom, których gęstość populacyjna jest kluczowa w przenoszeniu zakażeń hantawirusowych na ludzi. Występuje również szereg gatunków drzew iglastych, jak modrzew polski (*Larix decidua ssp. polonica*), cis (*Taxus baccata*), jodła (*Abies alba*), oraz inne – jak świerk, sosna, etc. [23, 24]. Konsekwencją, okresowego przynajmniej, bogactwa pożywienia jest obfitość gatunków gryzoni. Na stanowisku Zava-da-Ruska Poruba, położonym w pobliżu granicy z Polską na Pogórze Ondawskim, znanym od lat niemal 60 ognisku przyrodniczym zakażeń hantawirusowych [25], naliczono ich 16 gatunków [23]. Wyrywkowe i okazjonalne badania zespołu drobnych ssaków prowadzone od wielu lat w południowej części województwa podkarpackiego potwierdzają wysoką różnorodność gryzoni na tym terenie. Zamieszkują one wszystkie rodzaje dostępnych siedlisk: od piętra połonin, poprzez różne typy lasów, zarośli łąk, brzegi cieków wodnych i miejsca wilgotne, po siedliska antropogeniczne. Różnorodność i jakość siedlisk sprawiają, że do tej pory spośród drobnych ssaków *Micro-mammalia* udało się potwierdzić występowanie aż 19 gatunków z rzędu gryzoni (*Rodentia*) i 9 gatunków ssaków owadożernych (*Insectivora*). Potencjalna rola tych ostatnich w rozprzestrzenianiu się hantawirusów w środowisku jest w ostatnich latach intensywnie badana. Całość ugrupowania stanowi ¾ wszystkich gatunków z omawianej grupy stwierdzanych w Polsce. Gatunkami panującymi, spotykanymi we wszystkich biotopach, są nornica ruda *Myodes glareolus*, mysz leśna *Apodemus flavicollis* oraz ryjówka aksamitna *Sorex araneus* [26]. Strefa II, podgórska (wysokość od poniżej 200 do 560 m n.p.m.), ma po stronie polskiej powierzchnię 6544 km², klimat jest łagodniejszy (temp. roczna 7–9°C, roczne opady mniejsze – 450–650 mm), zaludnienie gęstsze, dominanta terenów rolniczych [22].

Przeprowadzone badania nie noszą więc charakteru przesiewowych (*screening*) ani seroepidemiologicznych, lecz – zrazu – interwencyjnych, a następnie prowadzonych w ramach aktywnego nadzoru epidemiologicznego (*epidemiological surveillance*).

Na terenie województwa podkarpackiego rozpoznano, po raz pierwszy w Polsce, łącznie 19 przypadków spełniających podane wyżej kryteria [7–11] ostrej gorączki krwotocznej z zespołem nerkowym (HFRS) u ludzi. Ich rozmieszczenie przedstawia **Ryc. 2 Mapa 1 i 2**. Byli to następujący chorzy:

- 2004 r. – 42 l. kobieta, pielęgniarka mieszkająca i pracująca w tej samej wsi (gmina Brzostek, powiat Dębica); przypadek indeksowy, którego rozpoznanie [2] spowodowało wdrożenie rutynowych badań serologicznych i rozpoczęcie szerokiej akcji informacyjnej na terenie województwa [1, 3–6]. Pacjentka była narażona na wszystkie czynniki ryzyka, co zasługuje na przykładowe omówienie. Wieś (230–267 m n.p.m.) leży w północnej części Pogórza Strzyżowskiego (ok. 900 km²) mezoregionu będącego częścią makroregionu Karpaty Zachodnie Zewnętrzne (pogranicze strefy I i II), w północnej swej części będącego wyżyną o żyznych glebach, pokrywających skały krzemionowe [17]. Dom i zabudowania gospodarcze chorej stoją na południowym stoku wzgórza pokrytego łąkami i kępami lasów mieszanych. Odległość od stodoły do lasu nie przekracza 50 metrów [**zdjęcia 1–2**]. Na południe od zabudowań chorej, za potokiem, znajduje się górujący nad okolicą (wysokość do 421,6 m n.p.m.) kompleks lasu bukowo-jodłowego o powierzchni ok. 2 km², zwany Kamerą [**zdjęcie 3**]. Mąż chorej precyzyjnie rozróżnia występowanie w najbliższym otoczeniu myszy i nornicy rudej. Nagłe zachorowanie 26 maja 2004 r., poprzedzone było sprzątnięciem stodoły opróżnionej z siana;
- 2005–2007 r. = ? (nie prowadzono serologicznych badań diagnostycznych);
- 2007 r. – 13 przypadków (6 kobiet, 7 mężczyzn, w wieku 17–52 lata; średnia 34,7 lat). Przypadki te wystąpiły w postaci epidemii (**Ryc. 1, Tabele 1 i 2**), którą omawiamy poniżej. U jednego chorego stwierdzono również obecność przeciwciał anty-*Leptospira interrogans* serowar Australia w mianie 400;
- 2008 r. – 3 przypadki (2 mężczyzn, 1 kobieta);
- 2009 r. (do 28 lutego) – 2 przypadki (mężczyźni).

Ponadto w roku 2007 wykryto obecność przeciwciał anamnesticznych anty-Hantavirus w klasie IgG u 3 osób z rodziny/otoczenia chorych, a więc pozostających w tej samej grupie ryzyka.

Wykrycie, potwierdzone dynamiką odpowiedzi serologicznej w klasach IgM i IgG w omówionym przypadku indeksowym, stało się powodem uruchomienia diagnostyki serologicznej hantawirusów w WSSE Rzeszów i zarazem rozpoczęcia szerokiej akcji uświadamiającej o istnieniu „nowej” choroby zakaźnej – uwarunkowanej środowiskowo, zarówno w środowisku służby zdrowia województwa (między innymi nawiązano kontakt i wymieniono informacje z 25 szpitalami), jak i w grupach ryzyka zawodowego (leśnicy, rolnicy). Wykonane badania serologiczne nie miały więc charakteru badań przesiewowych (screening), ani seroepidemiologicznych. Były to badania spowodowane rozwijającą się sytuacją epidemiczną jesienią 2007 roku oraz narastającą liczbą próbek nadsyłanych ze szpitali z podejrzeniem HFRS, a więc były to badania interwencyjne łącznie z badaniem otoczenia chorego (*ring investigation*).

Podsumowując badania serologiczne wykonane w okresie od października 2007 do końca lutego 2009 r. – przebadano serologicznie 94 osoby w kierunku zakażeń hantawirusowych (*hantavirus diseases* HVD), w następujących grupach:

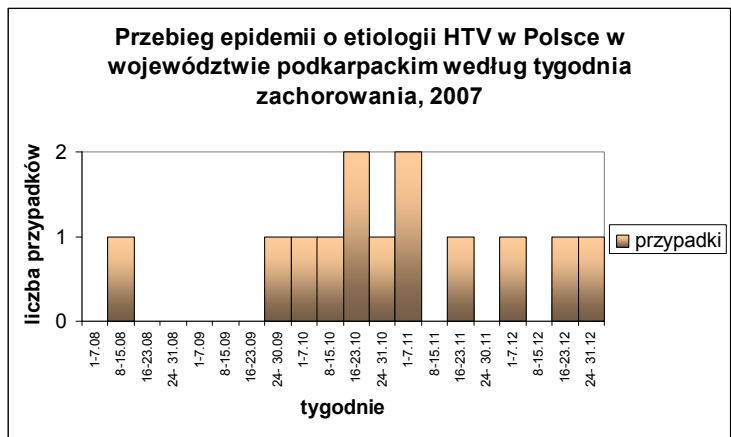
I. grupę 54 osoby – stanowiły osoby hospitalizowane, które zakwalifikowano do badania w kierunku HVD w czasie prowadzonej diagnostyki z powodu objawów klinicznych; w tej grupie osób:

- u 35 osób nie stwierdzono przeciwciał IgM i IgG anty-Hantavirus
- u 18 osób stwierdzono przeciwciała klasy IgM oraz IgG anty-Hantavirus
- u 1 osoby stwierdzono przeciwciała tylko klasy IgG anty-Hantavirus

II. grupę 29 osób – stanowiły osoby zakwalifikowane do badania w kierunku HVD z powodu narażenia na podobne warunki zakażenia (domownicy chorych, u których potwierdzono laboratoryjnie HVD), bez objawów klinicznych; w tej grupie osób:

- u 3 osób stwierdzono przeciwciała tylko klasy IgG anty-Hantavirus;

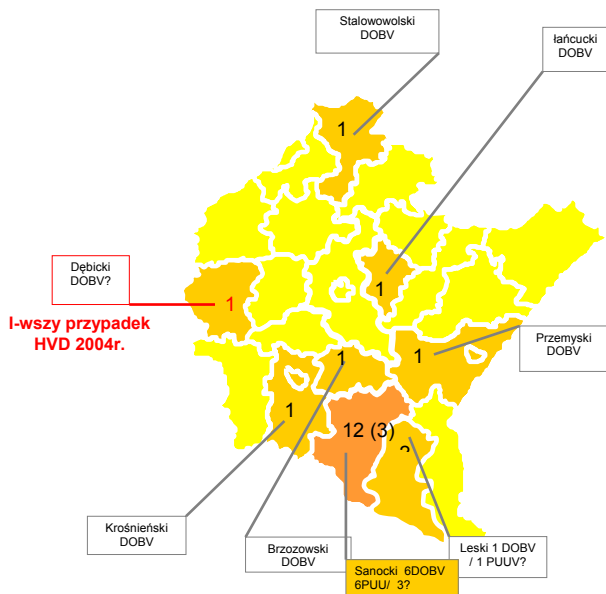
III. grupę 11 osób – stanowiły osoby zakwalifikowane do badania w kierunku HVD – retrospektywnie z powodu wcześniejszych podejrzeń lub z racji podejrzenia narażenia na zakażenie (w tym było 6 osób potencjalnie narażonych na leptospirozę, 3 osoby mające niewyjaśniony epizod chorobowy przypominający HVD, 1 osoba – domownik osoby podejrzanej o zachorowanie, 1 osoba – zoolog odławiający gryzonia), wszystkie badane osoby były bez objawów klinicznych; w tej grupie osób:



RYC. 1. Przebieg epidemii HFRS w województwie podkarpackim, 2007r.
 FIG. 1: The course of the epidemic hantavirus infection in the Sub Carpathian region, 2007.



RYC. 2: Mapa 1. Obszar występowania zakażeń hantawirusowych na Podkarpaciu (strzałka – wskazuje region w Polsce).
 FIG. 2: The map 1. The hantavirus infection occurrence in the Sub Carpathian region (the arrow marks the area of the region in Poland).



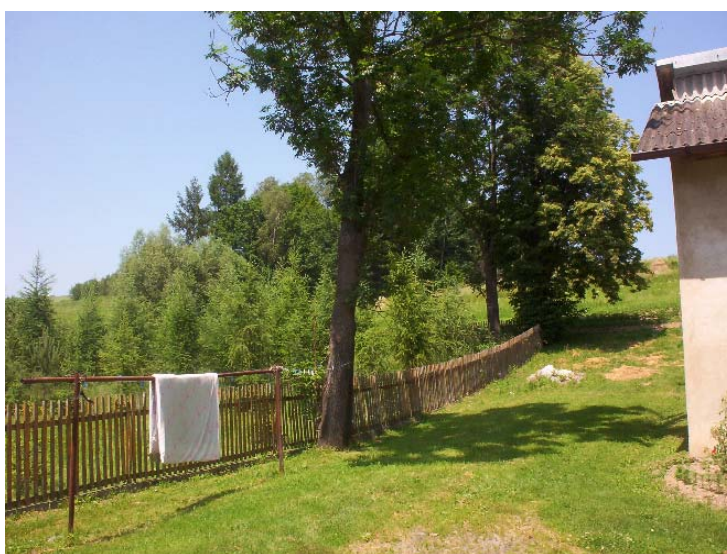
RYC. 3: Mapa 2. Mapa identyfikacji przypadków zakażeń hantawirusowych występujących na Podkarpaciu od X 2007 do końca II 2009.
 FIG. 3: The map 2. The map of identification for hantavirus infection cases occurred since X to II 2009 in the Sub Carpathian region.



Zdjęcie 1. Otoczenie miejsca zamieszkania chorej – I przypadek HVD 2004 r. na Podkarpaciu



Zdjęcie 2. Otoczenie miejsca zamieszkania chorej, otwarte pomieszczenia gospodarcze – I przypadek HVD 2004 r. na Podkarpaciu.



Zdjęcie 3. Kompleks lasu bukowo-jodłowego, zwany Kamerą, w otoczeniu zamieszkania chorej – I przypadek HVD 2004 r. na Podkarpaciu

TABELA 1: Wyniki badań serologicznych w zależności od metody określenia specyficznych przeciwciał anty-hantawirusowych

TABLE 1: Serological tests results list according to the method of hantavirus specific antibodies typing.

Płeć Sex	Lp.	Nr próbek	Oznaczenie przeciwciał metodą immunoblot (test jakościowy) ^a			Oznaczenie przeciwciał metodą ELISA (test jakościowy) ^b dla monospecyficznego antygeny				wiek inicjały	Położenie geograficzne miejsca zamieszkania w m.n.p.m.
			IgM	IgG	obecność przeciwciał dla grupy serotypów:	HTNV		PUUV			
						ratio: OD sample/OD reference serum					
					IgM	IgG	IgM	IgG			
K	1.	232, hosp ^c	+	+	DOBV/HTNV/SEOV	2,48 ^{pos}	2,48 ^{pos}	0,88 ^{neg}	0,85 ^{neg}	32 LCC	440
M	2.	234, hosp ^c	+	+	DOBV/HTNV/SEOV	2,53 ^{pos}	2,37 ^{pos}	0,64 ^{neg}	1,00 ^{neg}	18 BR	340
K	3.	236, hosp ^c	+	+	DOBV/HTNV/SEOV	2,52 ^{pos}	2,43 ^{pos}	0,84 ^{neg}	0,46 ^{neg}	37 KI	520
M	4.	237, hosp ^c	+	+	PUUV	1,59 ^{neg}	1,06 ^{neg}	5,27 ^{pos}	1,93 ^{pos}	25 LT	560
M	5.	238, hosp ^c	+	+	DOBV/HTNV/SEOV	2,71 ^{pos}	2,36 ^{pos}	1,84 ^{neg}	0,48 ^{neg}	30 LW	ok.600
M	6.	241, hosp ^c	+	+	DOBV/HTNV/SEOV	2,49 ^{pos}	2,45 ^{pos}	0,54 ^{neg}	1,07 ^{neg}	47 WA	320
K	7.	268, hosp ^c	+	+	PUUV	0,98 ^{neg}	0,73 ^{neg}	4,57 ^{pos}	1,78 ^{pos}	30 NS	560
M	8.	282	+	+	DOBV/HTNV/SEOV	nt	nt	nt	nt	52 BA	580
K	9.	320, hosp ^c	+	+	PUUV	nt	nt	nt	nt	34 MK	540
M	10.	338, hosp ^c	+	+	DOBV/HTNV/SEOV	nt	nt	nt	nt	40 ZD	157
K	11.	341, hosp ^c	+	+	DOBV/HTNV/SEOV	nt	nt	nt	nt	50 HI	420
K	12.	343, hosp ^c	+	+	DOBV/HTNV/SEOV	nt	nt	nt	nt	17 BE	ok. 600
M	13.	281, hosp ^c	+	+	DOBV*)	nt	nt	nt	nt	39 LM	500
M	14.	374, hosp ^c	-	+	PUUV	nt	nt	nt	nt	69 GA	ok. 600 Smolnik
K	15.	305, fam ^{d238}	-	+	PUUV	nt	nt	nt	nt	27 LA	ok. 600
K	16.	307, fam ^{d238}	-	+	PUUV	nt	nt	nt	nt	65 GA	ok. 600
M	17.	377, fam ^{d341}	-	+	DOBV/HTNV/SEOV	nt	nt	nt	nt	50 HJ	420

^a – oznaczenie swoistych przeciwciał dla hantawirusów wykonano w Laboratorium Mikrobiologiczno-Serologicznym i Parazytologii, Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Rzeszowie

+ – stwierdzono obecność swoistych przeciwciał dla hantawirusów w danej klasie przeciwciał

(-) – nie stwierdzono obecności swoistych przeciwciał dla hantawirusów w danej klasie przeciwciał

^b – oznaczenie swoistych przeciwciał dla hantawirusów wykonano w Research Laboratory for Vector-borne Diseases, National Reference Laboratory for Hantavirus Infections, Brussels, Belgium

Kryteria odczytu oznaczeń:

–^{pos} – pozytywny dla IgM – powyżej 1,00, ^{neg} – negatywny dla IgM – poniżej 1,00

–^{pos} – pozytywny dla IgG – powyżej 1,00, ^{neg} – negatywny dla IgG – poniżej 1,00

hosp^c – chory hospitalizowany

fam^d – osoba z rodziny chorego^{Nr}

nt – nie badano

m.n.p.m. – wysokość w metrach nad poziomem morza

*) obecne przeciwciała anty- *Leptospira interrogans* serowar Australis w mianie 400.

TABELA 2: Charakterystyka kliniczna 13 chorych na HFRS zdiagnozowanych na Podkarpaciu w okresie od IX 2007 r. do I 2008 r.

TABLE 2: Clinical characteristics of 13 hantavirus disease cases diagnosed in the Sub Carpathian region since IX 2007 to I 2008.

Objawy kliniczne ^a	Numer próbek/surowicy badanej pochodzącej od osoby chorej												
	232	234	236	237	238	241	268	282	320	338	341	343	281
nagły początek z objawami grypopodobnymi	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
biegunka	+	+	-	+	+	nd	+	+	+	+	+	+	nd
podwyższenie AlAT, AspAT w surowicy	nd	nd	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
Trombocytopenia	+ ^b	nd ^c	+	-	+	nd	+	+ ^d	+	-	+	+	nd
Objawy skazy krwotocznej	+ ^b	+ ^c	+	nd	+	nd	+	+	+	nd	+	+	nd
Kaszel	^e	-	+	+	^e	-	+	-	-	-	-	-	+
Białkomocz	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+
Krwiomocz	+	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	+
Podwyższenie kreatyniny w surowicy	+	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+
Zaburzenia wodno-elektrolitowe	+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+
				1 dzień									
Oliguria	+	-	+	-	+	+	-	+	-	-	-	+	+
Hemodializa	+	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-	-	+
Czynnik etiologiczny ^f	DOBV	DOBV	DOBV	PUUV	DOBV	DOBV	PUUV	DOBV	PUUV	DOBV	DOBV	DOBV	DOBV
Określenie ciężkości przebiegu zachorowania	ciężki	średnio ciężki	ciężki	średnio ciężki	ciężki	ciężki	łagodny	ciężki	łagodny	ciężki	łagodny	średnio ciężki	ciężki

^a – wszystkie osoby chore podały kontakt z gryzoniami w obejściu swojego domostwa

^b – wybroczyny na kończynach dolnych

^c – obfite krwawienie z nosa

^d – fusowate wymioty

^e – duszność związana z obecnością płynu w jamie opłucnej

^f – Serotyp hantawirusa na podstawie porównania wyników przeprowadzonych testów metodą immunoblottingu i ELISA, wskazujący prawdopodobny udział wirusa w zakażeniu

nd– brak danych

+– w przebiegu zachorowania wystąpiły objawy

(-)– nie wystąpiły objawy

- nie stwierdzono przeciwciał IgM i IgG anty-Hantavirus.

Zgodne wyniki oznaczeń przeciwciał metodą ELISA tych samych próbek w krajowych laboratoriach w Rzeszowie, Warszawie (2 ośrodki) i Wrocławiu oraz w ośrodku referencyjnym w Brukseli (Belgia), spełniają wymogi jakościowego standardu diagnostyki zakażeń hantawirusowych [8, 10].

Przedstawiamy ponadto podsumowanie wyników badań serologicznych przeprowadzonych kierunku *Leptospira spp.* w okresie X.2007-28.II.2009 r. (WSSE Wrocław, WSSE Rzeszów). Równolegle, na badania serologiczne w kierunku *Leptospira* skierowaliśmy (dla diagnostyki różnicowej i/lub wykrycia współistnienia zakażenia krętkami pochodzącymi z tego samego rezerwuaru) – 56 osób, (w tym od 18 osób z obecnością

przeciwciał IgM i IgG anty-Hantavirus, od 4 osób ze zidentyfikowaną obecnością IgG anty-Hantavirus, od 33 osób hospitalizowanych, ale anty-Hantavirus ujemnych i od 1 zoologa, także bez stwierdzonych przeciwciał anty-Hantavirus). W tej grupie osób:

- u 1 osoby stwierdzono przeciwciała w mianie 400 dla *Leptospira interrogans* serowar Australis wraz z obecnością przeciwciał klasy IgM oraz IgG anty-Hantavirus (przypadek: chory ML, nr 13). Spełnia kryteria współistnienia dwóch zakażeń;
- u 1 osoby stwierdzono przeciwciała w mianie 100 dla *Leptospira interrogans* serowar Australis bez obecności przeciwciał anty-Hantavirus;
- u 1 osoby stwierdzono przeciwciała w mianie 100 dla *Leptospira interrogans* serowar Cynopteri bez obecności przeciwciał anty-Hantavirus;
- u 1 osoby stwierdzono przeciwciała w mianie 100 dla *Leptospira interrogans* serowar Sejroe bez obecności przeciwciał anty-Hantavirus.

Miana 400 i więcej traktuje się w metodzie MAT jako potwierdzające aktywną leptospirozę, miana poniżej 100 – traktuje się jako ujemne, miana 100 i 200 wymagają do potwierdzenia zachorowania powtórnego badania poziomu przeciwciał i stwierdzenia znamiennej dynamiki wzrostu przeciwciał.

Mapa nr 2 ukazuje miejsce zamieszkania (a z reguły i zatrudnienia) chorych na HFRS i zakaźnych anamnestycznie hantawirusami. Jak z niej wynika, tylko 1 z 19 przypadków HFRS wystąpił w północnej części województwa (Nr 10, mężczyzna, l. 40, pow. Stalowa Wola, wieś Dąbrówka, gmina Radomyśl nad Sanem, 157 m n.p.m., na zachodnim skraju wielkiego kompleksu lasów mieszanych: Lasów Janowskich i Puszczy Solskiej)¹. Pozostałe zachorowania wystąpiły w środkowej, a zwłaszcza w południowej części województwa – na górskich terenach Beskidu Niskiego i Bieszczadów. Najwięcej przypadków, zarówno w trakcie epidemii 2007, jak i łącznie z latami 2008–2009, stwierdzono na terenie graniczącego ze Słowacją powiatu sanockiego (12 chorych, w tym 7 w okresie epidemii), oraz sąsiadujących powiatów granicznych: leskiego i brzozowskiego oraz graniczącego z Ukrainą

¹ Badając ostatnio surowice ponad 100 leśników Roztoczańskiego Parku Narodowego (Zwierzyniec), około 60 km w linii prostej od przypadku Nr 10, na wschodzie tego samego kompleksu wielkich lasów, u czterech osób wykryto przeciwciała anamnestyczne w klasie IgG – monospecyficzne zarówno dla serotypów PUUV jak i DOBV.

powiatu przemyskiego. Okres zachorowania (liczony od pojawienia się pierwszych objawów HFRS) przedstawia się dla wszystkich chorych następująco: luty: 1 chory, maj – 1, czerwiec – 2 przypadki, sierpień – 1, wrzesień – 1, październik – 5, listopad – 3 przypadki, grudzień – 5 chorych. Ryc. 1 ukazuje dynamikę epidemii 2007 r. Pierwsze zachorowanie wystąpiło 12 sierpnia zaś ostatnie – 21 grudnia 2007 r. Najwięcej zachorowań wystąpiło pomiędzy 8–31 października 2007 r. Przez cały czas trwania epidemii, łącznie z grudniem 2007 roku, utrzymywały się ciepłe dni, nietypowe jak na tę porę roku dla regionów górskich. W bezpośredniej bliskości granicy ze Słowacją, która przebiega głównym grzbietem Karpat, wystąpiło w roku 2007 – 7 zachorowań, zaś w roku 2008 – kolejne dwa. W bezpośredniej granicy z Ukrainą wystąpiły w r. 2007 – 4 zachorowania (3 z nich dotyczyły Gór Słonnych, wysokości: 580, 520 i około 600 m n.p.m.). Będący głównym ogniskiem zachorowań górski, graniczny powiat sanocki ma 1 186 km² powierzchni, jego populacja liczy – bez miasta Sanok stanowiącego powiat miejski – 55.338 mieszkańców. Zapadalność spowodowana epidemią 2007 r. wynosi więc: dla województwa podkarpackiego – 0,6/100 000, zaś dla powiatu sanockiego – 12,6/100 tys. mieszkańców. Wyraźny kontakt z gryzoniami zarówno zawodowy, jak i domowy wystąpił zarówno u wszystkich chorych, jak i u osób seropozytywnych w klasie IgG. Intensywne kontakty występowały praktycznie całą dobę (zamieszkiwanie w pobliżu lasu, sprzątanie stodoły po uprzątnięciu siana, sprzątanie piwnic zaszczerzonego magazynu piekarni, boiska szkolnego – z reguły badani podawali – w unoszącym się pyłe). W strefie podgórskiej (II) wystąpiły tylko 2 zachorowania (powiaty: Stalowa Wola i Łańcut), jedno na pograniczu stref I i II (powiat Gorlice), pozostałe wystąpiły w górach (Beskid Niski, Bieszczady, górne partie Gór Słonnych). 95% bogatych lasów, dominujących w tej strefie, podlega różnym formom ochrony przyrody, zaś mieszkańcy wsi, żyjący na obrzeżach lasów, są w bliższym sąsiedztwie – zarówno domowym, jak i zawodowym (leśnicy, pracownicy obróbki drewna, rolnicy, etc.) z naturą – niż w innych częściach kraju, a nawet niż w strefie II. Przebieg zachorowań – epidemii 2007 r. przedstawiono gdzie indziej (2,4–6), należy jednak podkreślić, że zgodnie z danymi z piśmiennictwa HFRS, wywołana przez wirus Dobrava przebiegała ciężko aż w 7 z 10 przypadków o tej etiologii (5 przypadków wymagało terapii nerkostępczej – hemodializ, u 8 wystąpiła małopłytk

kowość i/lub objawy skazy krwotocznej), zaś u 3 chorych o etiologii DOBV przebieg był średnio ciężki. U 2 chorych z HFRS – PUUV, przebieg choroby był lekki, ale u jednego – średnio ciężki. 32 l. kobieta (Nr 1) zachorowała w 10 tygodniu ciąży z etiologicznymi cechami wirusa DOBV. Mimo bardzo ciężkiego przebiegu (m.in. jawna skaza krwotoczna i ostra niewydolność nerek wymagająca powtarzanych hemodializ), ciąża została utrzymana, a poród klinicznie zdrowego chłopca odbył się siłami natury, o czasie. Pobrano krew pępowinową oraz łożysko do badań serologicznych, histopatologicznych i immunomorfologicznych (w toku). U 16 z 17 chorych (u dwóch kolejnych chorych z roku 2009 – oczywisty brak czasu obserwacji), w okresie obserwacji katamnesticznej nastąpiła pełna normalizacja czynności nerek, także u chorych hemodializowanych. Ewolucja w przewlekłą niewydolność nerek wystąpiła tylko u 1 chorego (Nr 8) 52 l. mężczyzny B.A., bez wcześniejszych dowodów na patologię nerkową, zatrucie chemiczne, etc. Przebieg HFRS był ciężki, etiologia – DOBV. Chory nadal jest hemodializowany – w badaniach obrazowych nerki małe, o wyglądzie marskich. Przyjęty do kliniki w Warszawie (doc. J. Imiela) w celu wykonania biopsji nerek i badań immunomorfologicznych. U 39-letniego chorego (Nr 13, zachorowanie 2 XI 2007 r.), ciężka postać HFRS – DOBV – wymagająca terapii nerkozastępczej, współistniała z zakażeniem *Leptospira interrogans* – serowar Australis. Chory pracował jako kierowca ciężkiego samochodu ciężarowego zwożącego pnie drzew z lasu, zgłaszał przejazdy po dnie potoków, w trakcie których wychodził z pojazdu do wody.

DYSKUSJA

Epidemiologia hantawirusów jest ściśle związana z ekologią ich zasadniczych gospodarzy – drobnych gryzoni – będących zarówno rezerwuarem jak i przenosicielem zarazki. HFRS (we wszystkich swych postaciach) jest bowiem saproozoozą, a więc taką chorobą odzwierzęcą, w której do infekcji dochodzi za pośrednictwem zakażonego środowiska. Epidemia 2007 roku wystąpiła na niewątpliwym terenie endemicznym. Niepodważalnymi dowodami istnienia tej endemii są zarówno dane słowackie wskazujące na istnienie w bezpośredniej bliskości granicy z Polską (i w tych samych warunkach fizjograficznych Beskidu Niskiego) ogniska przyrodniczego zakażeń hantawirusowych potwierdzonego wykryciem wirusów u gryzoni – jak i polski przypadek z roku

2004 w gminie Brzostek. Wdrożenie przez WSSE w Rzeszowie rutynowych badań serologicznych w roku 2007 „wyprzedziło” o kilka miesięcy rozpoznanie pierwszego przypadku epidemii (sierpień 2007 r.). Można zadać pytanie, czy epidemia roku 2007 jest prawdziwym wzrostem zachorowań ponad przeciętne (a nieznane nam dotąd) tzw. tło endemiczne zachorowań ludzi – czy też rzeczywistym wzrostem zachorowań – czyli epidemią *sensu stricto*? Data rozpoznania pierwszego przypadku w połowie sierpnia 2007 r. wyznacza więc dość istotne ograniczenie co do rozpoznania rzeczywistego początku epidemii, a więc nakazuje ostrożność w precyzyjnym epidemiologicznym opracowaniu ogniska – np. dotyczącego współczynnika zapadalności, krzywej przebiegu, etc. Dalszy przebieg oraz szereg wymienionych poniżej dowodów wskazuje, iż mimo naszej niewiedzy – czy pierwszy rozpoznany przypadek jest rzeczywiście początkiem epidemii – jej dalszy przebieg jest epidemiologicznie bezdyskusyjny [19]. Przedstawiamy więc epidemiologiczne, wirusologiczne, środowiskowe oraz kliniczne opracowanie niewątpliwie pierwszej potwierdzonej laboratoryjnie epidemii choroby hantawirusowej (HFRS), która wystąpiła na terenie endemicznym. Niewątpliwie, zarówno „uzbrojenie” w możliwość diagnostyki swoistej, jak i akcja uświadamiająca rozpoczęta w roku 2005 wpłynęła na możliwość właściwego rozpoznawania HFRS. Jednak do tego czasu lekarze pierwszego kontaktu ze szpitali z terenu powiatów sanockiego, bieszczadzkiego i leskiego, zgłaszali liczne przypadki zachorowań wśród pracowników wsi i leśnictwa rozpoznawane dotąd jako: „ostrą niewydolność nerek o nieznannej etiologii”, „infekcję z uszkodzeniem nerek i wątroby”, lub „ostry niezżyt żołądkowo-jelitowy – podejrzenie salmonellozy, z ostrą przednerkową niewydolnością nerek”. W roku 2007 przeprowadzono badania seroepidemiologiczne leśników z Kampinoskiego Parku Narodowego w pobliżu Warszawy. Obecność przeciwciał w klasie IgG przeciw PUUV stwierdzono tylko u 47-letniego leśnika, który poprzednio szereg lat pracował na omawianym terenie Podkarpacia [27]. Należy przypuszczać, że wystąpienie latem i jesienią 2003 roku, na omawianym górskim terenie, zwłaszcza Bieszczadów, licznych (kilkadziesiąt ?) zachorowań wśród pracowników leśnych o obrazie rzekomo grypowym z białkomoczem i zespołem wątrobowo-nerkowym można odnieść do epidemii HFRS, podobnie – jak nierozpoznane etiologicznie – przypadki ostrej niezapalnej niewydolności nerek,

TABELA 3. Lata wzrostu zakażeń hantawirusowych (HVD) a lata nasienne (mast years)
 – na przykładzie owocowania buka, jednego z podstawowych składników pożywienia drobnych gryzoni

TABLE 3. Mast years preceding the years of hantavirus infection increase
 - based on the fructification of beech, one of the basic ingredients of small rodents' diet

lata nasienne dla buka w woj. podkarpackim ^{a, c, d}	1992	1995	1998	2000	2003	2006
lata wzrostu przypadków HVD w Europie ^b	1993	1996	1999	2001, 2003, 2005		2007

^a – dane na podstawie informacji z Wydziału Hodowli Lasów Krośnieńskiej Regionalnej Dyrekcji Lasów Państwowych.

^b – dane na podstawie publikacji (Heyman P. i wsp., 2007, Clement i wsp., 2008)

c. – Republika Słowacji: zachorowania na HFRS u ludzi: 2003 r. – 2 (= 0,04/100.000), 2004 roku – 37 (0,69/100.000), 2005 r. – 10 (0,15/100.000).

d. Wschodnia Słowacja (teren naturalnego ogniska przyrodniczego): wielkość zagęszczenia populacji drobnych gryzoni w badanych obszarach w latach: w 2001r. – 120,6 okazów na 100 pułapek; w 2003 r. – 32,9 okazów na 100 pułapek (Stanko i wsp., 2005)

które od lat trafiają do oddziałów nefrologicznych województwa. Planujemy wykonanie retrospektywnych badań w dostępnych przypadkach chorych z 2003 roku. Wdrażamy obecnie badania seroepidemiologiczne w gminach Baligród, Komańcza i Lutowiska, korzystając między innymi z surowic zgromadzonych w roku 2006 przy poszukiwaniu zarażeń bąblowcem wielojamowym. Pojedyncze zachorowania w roku 2008, gdy służba zdrowia województwa miała już doświadczenia roku poprzedniego, jest kolejnym dowodem, że wybuch epidemii 2007 roku był rzeczywistym wzrostem zachorowań uwarunkowanych cyklicznym wystąpieniem czynników biotycznych i abiotycznych, które doprowadziły do wzrostu liczby zakażonych bezobjawowo gryzoni. Rok 2006 był rokiem „nasiennym”, zaś 2007 – był rokiem „mysim”. Tabela 3 ukazuje „lata nasienne” dla Podkarpacia i, porównawczo, dla Europy Zachodniej.

Oprócz narażenia zawodowego i wynikające go z miejsca stałego zamieszkania, czynnikiem ryzyka są również – dla ludności miast – przyjazdy sezonowe na tereny wiejskie do letnich domków („daczki”), zwłaszcza zaś ich sprzątanie po zimie. Publicystka ukazuje te czynniki wyraziście: *Szkoda, że na sprzątanii po zimie cały dzień zejdzie. Wilgoć, zgnilizna, bobki po myszach w szufladach, dwa kilo trupów muszych i kilo pajęczyny. Ale za to na bzach pewnie są już małe pączki (...). Tylko ogród niechybnie zryty przez krety i nornice. Trzeba by się zabrać i zrobić kiedyś porządny trawnik. Zostałby człowiek w Warszawie, poszedł do kina, do teatru. Odpocząłby sobie, bez korków, bez palenia w piecach i wymiatania po myszach [28].* Jedno, badane przez nas, podejrzenie HFRS dotyczyło właśnie kobiety z miasta, która po pracach porządkowych w domku letniskowym w maju zachorowała gwałtownie

z gorączką i ostrą niewydolnością nerek wymagającą hemodializowania. Badania serologiczne w kierunku hantawirusów były ujemne w klasie IgG i IgM. Bioptycznie rozpoznano toczniowe zapalenie nerek (*lupus nephritis*). U innego chorego, 69 l. mężczyzny (Nr 14) z ostrym gorączkowym przebiegiem, wykluczyliśmy HFRS wobec braku przeciwciał w klasie IgM, a przy obecności jedynie przeciwciał IgG, będących świadectwem zakażenia hantawirusowego w przeszłości. Przypadki te wskazują na konieczność różnicowania obrazu klinicznego HFRS z szeregiem innych schorzeń – infekcyjnych, internistycznych (w tym układowych) i chirurgicznych („ostry brzuch”) oraz urologicznych [1,23]. Współistnienie ostrego ciężkiego HFRS o etiologii DOBV z leptospirozą (Nr 13), potwierdza słuszność przyjętego przez nas badania tej choroby w każdym przypadku podejrzenia HFRS, także każdy chory podejrzewany o żółtaczkową lub bezzółtaczkową postać leptospirozy powinien być badany w kierunku HFRS. Ścisły związek z gospodarzami – gryzoniami, znaczne rozpowszechnienie na obu półkulach, zbliżone drogi szerzenia się i bardzo podobny obraz kliniczny wyznaczają daleko idące podobieństwa epidemiologiczno-ekologiczno-kliniczne z inną grupą najszerzej rozprzestrzenionych zoonoz – z leptospirozami – mimo ich całkiem odmiennej etiologii (krętkowice bakteryjne) [1]. Opisano współistnienie bezobjawowego zakażenia HFRS i leptospirozy u nornicy rudej [29].

Górski okres wystąpienia 13 przypadków sąsiaduje ze Słowacją (9 chorych) i Ukrainą (4 chorych), gdzie występują takie same warunki fizjograficzne i ekologiczne. Sześć przypadków choroby, które wystąpiły we wsiach przygranicznych, leżą o 20–30 km w linii powietrznej od słowackiego ogniska przyrodniczego krążenia hantawiru-

sów w przyrodzie (Ruska Poruba-Zavada). W ognisku tym opisano już w latach 1951–1955 dwa pierwsze na Słowacji przypadki HFRS u ludzi [25]. Oba były śmiertelne. Na terenie ogniska zidentyfikowano co najmniej 16 gatunków drobnych gryzoni tak *Murinae*, jak i *Arvicolinae*. W latach 1955–56 odłowiono w Ruskiej Porubie 1189 osobników drobnych gryzoni, z których najliczniejsze to: *Microtus arvalis*, *Apodemus flavicollis* i *Apodemus agrarius*, *Mus musculus* i *Clethrionomys glareolus*. W latach następnych w ognisku tym (i innych zlokalizowanych w pobliżu) zidentyfikowano różnymi metodami – łącznie z wykorzystaniem metod genetyki molekularnej – obecność hantawirusów w odłowionych na miejscu drobnych gryzoniach [23, 30]. Rozległe badania [np. 31, 32] wykazały, iż na Słowacji najczęstszym hantawirusem jest DOBV, którego wektorem są myszy *Apodemus sp.*, występują jednak także wirusy PUUV i TULV (Tula virus). Dobrava występuje natomiast w 2 różnych molekularnie postaciach (A-a i A-f). Mimo że nie mamy przeprowadzonych badań laboratoryjnych potwierdzających wprost udział DOBV i PUUV w zakażeniach (takich jak test zahamowania neutralizacji *focus reduction neutralization test* FRNT), właśnie te serotypy można przyjąć za obecne na badanym przez nas terenie Podkarpacia i południowej Lubelszczyzny, ze względu na dodatnie wyniki w badaniach serologicznych, identyfikujących swoiste przeciwciała w obu klasach IgG i IgM, stosując także testy monospecyficzne dla obu wirusów. Przedstawione dane wskazują na współistnienie na granicznym ze Słowacją, górskim terenie Karpat zarówno wirusów PUUV jak i DOBV, przy czym ten ostatni może być dominującym dla omawianego obszaru. Wyniki badań słowackich oraz ciężkość przebiegu klinicznego naszych przypadków, są dodatkowym argumentem na rzecz tej hipotezy. Sibold i wsp. [33], badali 19 chorych z HFRS o etiologii DOBV (potwierdzonej testem neutralizacji FRNT) z terenu północno-wschodnich Niemiec i Słowacji. Mimo obecności skazy krwotocznej, konieczności hemodializ u 4 chorych i obecności zespołu płucnego, przebieg był jednak lżejszy niż w naszym materiale HFRS o etiologii DOBV.

Epidemia roku 2007 przyniosła dla terenu województwa zapadalność 0,6/100 tys. mieszkańców. Jest to prawie tyle samo (0,69/100 tys.), co dla terenu epidemicznego na Słowacji w roku 2004, a więc kraju, gdzie diagnostyka zakażeń hantawirusowych stoi na znacznie wyższym poziomie. Dla porównania, w epidemicznym dla Europy Za-

chodniej roku 2005 zapadalność wynosiła: Belgia – 33,8/100 tys., Niemcy – 0,59/100 tys., Luksemburg – 0,22/100 tys. mieszkańców [8], chociaż ekologii i epidemiologii zakażeń hantawirusowych w Europie Zachodniej (z dominantą serotypu PUUV), nie można *stricte* porównywać z warunkami Polski [6, 8, 34], a zwłaszcza regionu podkarpackiego. Na tym tle zapadalność w trakcie epidemii dla powiatu sanockiego należy uznać za wysoką.

Opisana przez nas epidemia HFRS wystąpiła na terenie endemicznym zakażeń hantawirusowych – niewątpliwie nie jedynym w kraju – lecz w świetle własnych badań lat ubiegłych [1, 35], pierwszym potwierdzonym – i zapewne – hiperendemicznym. Sprzyjający krążeniu hantawirusów w przyrodzie biotop Karpat jest bowiem jednym z najbogatszych w Polsce i w Europie Środkowej, będąc rezerwuarem szeregu czynników patogennych dla człowieka (wirusów, riketsji, bakterii, pasożytów – w tym geohelminatów). Są one poznane jedynie wycinkowo, pozostajemy w tyle z rozpoznaniem zoonoz z sąsiadującym terenem Słowacji. Od wielu lat nie prowadzi się bowiem w tym kierunku wielopoziomowych i zespołowych badań terenowych – mimo pionierskich dokonań lat 50. XX wieku [36] na obszarze Bieszczadów. Konieczne są szeroko zakrojone i interdyscyplinarne badania kliniczne oraz terenowe, wraz z próbą izolacji hantawirusów od drobnych ssaków i kleszczy oraz z ewentualną charakterystyką molekularną i genetyczną izolatów. Pyłowo-aerozolowa droga zakażenia ludzi hantawirusami jest obecnie uznana za główną drogę zakażenia, zaś przenoszenie choroby przez wektory (kleszcze), wręcz nie jest uznana za realną (dowodem takiego rozumienia transmisji hantawirusów jest ekologiczne (nietaksonomiczne!) określenie ich jako robowirusów (od ang. *rodent – borne viruses*), a więc wirusów przenoszonych przez gryzonię – przy czym nazwa ta miała niejako kontrastować z inną wielką grupą ekologiczną wirusów – arbowirusów, dla których wektorem są stawonogi (od ang. *arthropod – borne viruses*). Jednak już wiele lat zespół słowacki starannie opracowuje stawonogi – ektopasożyty gryzoni zakażonych naturalnie hantawirusami, nie mogąc wykluczyć ich potencjalnej roli jako wektorów tych wirusów [23]. Jeden z nas (J.D.), na podstawie wieloletnich badań szeregu patogenów człowieka w kleszczach, wysunął hipotezę o udziale kleszczy w transmisji hantawirusów i obecnie przystępujemy do jej weryfikacji. Wykrycie sekwencji wirusa Puumala w ślinie i moczu chorych na HFRS zi-

dentyfikowane w Skandynawii, nakazuje nam odmienne spojrzenie na możliwości zakażenia człowieka od człowieka, także w odniesieniu do hantawirusów Starego Świata [36].

WNIOSKI

1. Obszar województwa podkarpackiego i (co najmniej) przylegającej części województwa lubelskiego jest terenem endemicznym zakażeń hantawirusowych (RNA wirusów, rodzaju Hantavirus) u ludzi. Na terenie endemicznym w roku 2007 wystąpiła epidemia HFRS.
2. Teren endemii zakażeń hantawirusowych u ludzi jest zarazem obszarem tzw. ogniska przyrodniczego (ang. *natural focus*, *nidality focus*), w którym głównym rezerwuarem i zarazem przenosicielem (wektorem) wirusa są drobne gryzonie.
3. Skojarzone badania serologiczne wskazują na krążenie na badanym terenie co najmniej 2 grup antygenowych hantawirusów – serotypu Puumala i serotypu Dobrava, biegunowych odnośnie do ciężkości przebiegu klinicznego HFRS u ludzi.
4. Przypadki HFRS wykazywały dobrze zarysowaną zależność – zgodną z danymi z piśmiennictwa – chorzy wskazujący na udział etiologiczny serotypu Dobrava charakteryzowali się znacznie cięższym przebiegiem choroby, niż chorzy o etiologii HFRS – Puumala.
5. Istnieje pilna potrzeba kompleksowych i interdyscyplinarnych (ekologicznych, teriologicznych, wirusologicznych z zastosowaniem genetyki molekularnej) badań drobnych gryzoni, jako rezerwuaru i wektora hantawirusów, a także kleszczy – jako potencjalnego wektora.
6. Niezbędna jest izolacja hantawirusów i ich analiza filogenetyczna metodami genetyki molekularnej. Badania takie prowadzą od lat Słowacy w sąsiadujących ogniskach HFRS, na obszarach z tymi samymi uwarunkowaniami fizjograficznymi i ekologicznymi.
7. Wdrożona na terenie endemii akcja szkoleniowa dla służby zdrowia oraz informacyjna dla ludności, przynosi nadspodziewane efekty we wczesnej diagnostyce przypadków; winna też skutkować w postaci efektów profilaktycznych. Stała się ona podstawą do wdrożenia w roku 2007 na terenie województwa podkarpackiego aktywnego nadzoru epidemiologicznego nad zakażeniami hantawirusowymi ludzi.

Podziękowanie. Pani Katarzynie Cioch z Laboratorium Mikrobiologiczno-Serologicznego i Para-

zytologii Wojewódzkiej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Rzeszowie wyrażamy wdzięczność za znakomitą pomoc techniczną.

PIŚMIENNICTWO

1. Knap J.P., Trybusz A.: *Artykuł Redakcyjny. Gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym – zakażenie Hantawirusem występujące w Polsce*, Pol. Merk. Lek. 2006, XXI, 125, 411–417.
2. Knap J.P., Brzostek T., Rączka A., Burzyński W., Litarcka U.: *Przypadek gorączki krwotocznej z zespołem nerkowym (HFRS)*, Pol. Merk. Lek. 2006, XXI, 125, 474–476.
3. Główny Inspektorat Sanitarny. Stan sanitarny kraju w roku 2005. GIS, Warszawa 2006, 1–104.
4. Burzyński W., Witas M., Nowakowska A.: *Podejrzenie pięciu przypadków zespołu nerkowego wywołanego hantawirusem w woj. podkarpackim*, Meldunek Epidemiologiczny GIS/PZH 11/A 07, 6.
5. Knap J.P.: *Gorączka Krwotoczna z Zespołem Nerkowym (HFRS) – „nowe” zagrożenie zdrowia publicznego w Polsce*, Postępy Higieny i Epidemiol. 2008, 89, supl. 1, 3–4.
6. Nowakowska A., Heyman P., Knap J.P., Burzyński W., Witas M.: *The first epidemic focus on Hantavirus infections in Poland*, 2007. Ann. Agricult. Environm. Med. 2009, 16, 1, 79–85.
7. Mailles A., Abu Sin M., Ducoffre G., Heyman P., Koch J.: *Larger than usual increase in cases of hantavirus in Belgium, France and Germany*, June 2005. Eurosurveillance. 2005, 10, 7–9, 198–200.
8. Heyman P., Cochez C., Ducoffre G., Mailles A., Zeller H., Abu Sin M.: *Haemorrhagic Fever with Renal Syndrome: an analysis of the outbreaks in Belgium, France, Germany, The Netherlands and Luxembourg in 2005*. Eurosurveillance. 2007, 12, 3–6, 167–171.
9. Falldefinitionen des Robert Koch-Instituts zur Übermittlung von Erkrankungen – oder Todesfällen und Nachweisen von Krankheitserregern – Ausgabe 2007, 20, *Hantavirus (Hantavirus-Erkrankung – virales hamorrhagisches Fieber)*. Robert Koch Institut. Berlin 2007, 64–65.
10. Biel S.S., Donoso M.O., Lemmer K., Vaheri A., Lundkvist A., Emmerich P. i wsp.: *Quality control measures for the serological diagnosis of hantavirus infections*, J. Clin. Virol. 2003, 28, 248–256.
11. Litarcka U., Knap J.P., Zięba J.: *Pracownia leptospiroz WSSE we Wrocławiu (1947–2005). Uwagi na tle jej działalności*, Przegł. Epid. 2006, 60, 213–224.
12. WHO. *Human leptospirosis: guidance for diagnosis, surveillance and control*, WHO/ILS. Geneva, 2002, 1–110.
13. Crowcroft N.S., Infuso A., Illef D., LeGuanno B., Desenclos J.-C., Van Loock F., Clement J.: *Risk factors for human hantavirus infection: Franco-Belgium collaborative case-control study during 1995–96 epidemic*, Brit. J. Med. 1999, 318, 1737–1738.
14. Hjelle B., Jenison S., Torrez-Martinez N., Herring B., Quan S., Polito A. i wsp.: *Rapid and specific detection of Sin Nombre virus antibodies in patients with Hantaan Pulmonary Syndrome by a Strip Immunoblot Assay suitable for field diagnosis*, J. Clin. Microbiol. 1997, 35, 3, 600–608.

15. Schilling S., Emmerich P., Klempa B., Auste B., Schnaith E., Schmitz H. i wsp.: *Hantavirus disease outbreak in Germany: limitations of routine serological diagnostic and clustering of virus sequences of human and rodent origin*, J. Clin. Microbiol. 2007,45,9,3008–3014.
16. Nowakowska A.: *Zakażenia hantawirusowe (HFRS, NE). Ankieta wypełniana przez lekarza na podstawie wywiadu/historii choroby – uzupełniana przez prowadzącego zbieranie informacji*, WSSE Rzeszów, 2008.
17. Kondracki J.: *Geografia Polski. Mezoregiony fizyczno-geograficzne*, PWN. Warszawa 1994.
18. Richling A. (red.): *Geograficzne badania środowiska przyrodniczego*, PWN. Warszawa 2007.
19. Gregg M. (ed.): *Field Epidemiology*, Oxford University Press. USA. 3 wydanie. 2008.
20. Ryszkowski L. (ed.): *Landscape ecology in agroecosystems management*. CRC Press, Boca Raton. London, New York, Washington D.C. 2002, 1–366.
21. Pucek Z., Jędrzejewski W., Jędrzejewska B., Pucek M.: *Rodent population dynamics in primeval deciduous forest (Białowieża National Park) in relation to weather, seed crop and predation*, Acta theriologica. 1993, 38, 199–232.
22. Dubinsky P., Malczewski A., Miterpakova M., Gawron J., Reiterova K.: *Echinococcus multilocularis in the red fox Vulpes vulpes from the East Carpathian region of Poland and the Slovak Republic*, J. Helminthology. 2006, 80, 243–247.
23. Gresikova M. (red.): *Hemoragicka horucka s renalnym syndromom*, Veda. Bratislava, 1988, 1–128.
24. Wojewoda K.: *Leśne Podkarpacie. 30 lat Regionalnej Dyrekcji Lasów Państwowych w Krośnie*, RS DRUK. Rzeszów 1–286.
25. Plank I., Režucha M., Rojković D.: *Prve dva diagnostikovane pripady hemoragické nefroso-nefritidy na uzemi našej republiky*, Čas. Lek. Českých (Praha). 1955, 94, 1078–1084.
26. Górecki A., Ćwikowski C., Gryc A., Jabłońska I.: *Drobne ssaki Bieszczadów*, Monografie Bieszczadzkie. 2000. Tom 9, 71–90.
27. Czerniawska-Ankiersztejn M., Lejbrandt E., Płońska E., Krszyna J.: *Badania pracowników Kampinoskiego Parku Narodowego w kierunku zakażenia hantawirusem serotyp Puumala. Dwutygodniowy Meldunek Epidemiologiczny*, Główny Inspektorat Sanitarny/Państwowy Zakład Higieny-Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. 2007, No. 12/A/07.
28. Bojańczyk J.: *Uroczy weekend na wsi*, Rzeczpospolita. 4 maja 2008, 103 (8004).
29. Cvetko L., Turk N., Markotic' A., Milas Z., Margaletic' J., Miletic'-Medved M. i wsp.: *Short report: dual infections with Puumala virus and Leptospira interrogans serovar Lora in a bank vole (Clethrionomys glareolus)*. Am. Trop. Med. Hyg. 2006, 74, 4, 612–614.
30. Stanko M., Mosansky L., Fricova J., Schniererova E., Cislakova L.: *Long-term survey of natural focus in the East Slovakia. Proceedings of the International Conference: Zoonoses, their Agents and Vectors*. 4–6 April 2005. Smolenice, Slovakia, 27 pp.
31. Sibold C., Meisel H., Lundkvist A., Schulz A., Cifire C., Ulrich R. i wsp.: *Simultaneous occurrence of Dobrava, Puumala and Tula Hantaviruses in Slovakia*, Am. J. Trop. Med. Hyg. 1999, 61, 409–411.
32. Klempa B.: *Dobrava and Tula hantaviruses from Central Europe: molecular evolution and pathogenic relevance*. Dissertation (DR rer. Nat.) Humboldt Universitat. Berlin 2004.
33. Sibold C., Ulrich, Labuda M., Lundkvist A., Martens H., Schutt M. i wsp.: *Dobrava hantavirus causes hemorrhagic fever with renal syndrome in Central Europe and is carried by two different Apodemus mice species*, J. Med. Virol. 2001, 63, 158–167.
34. Clement J., Vercauteren J., Verstraeten W., Ducoffre G., Barrios J.M., Vandamme A-M. i wsp.: *Relating increasing hantavirus incidences to the changing climate: the mast connection*. Intern. J. Health Geographics. 2008, 8, 1; <http://www.pubmedcentral.nih.gov>.
35. Knap J.P., Rączka A., Dutko S., Litarska U., Klich K., Grabowski M.L. i wsp.: *Badania wstępne nad występowaniem i kliniką gorączki krwotocznej z zespołem nerkowym (HFRS) w Polsce. „Zoonozy”*. Materiały Sympozium PTM/PTMW. Warszawa 2006, 61.
36. Parnas J., Mazurek Z., Szmunes W., Koślak A., Umiński J., Zwolski W. i wsp.: *Forschungen uber Krankheitsherder Anthroozoonosen im Bieszczady-Gebiet (Karpaten)*. Archiv fur Veterinarmedizin. 1962, XVI, 6, 1091–1099.
37. Petterson L., Kingstrom J., Hardestam J., Lundkvist A., Ahim C., Evander M.: *Hantavirus RNA in saliva from patients with hemorrhagic fever with renal syndrome*. Emerg. Infect. Dis. 2008, 14, 3, 406–411.

Prof. dr hab. n. med. Józef Piotr
Knap
Zakład Higieny Środowiska
i Parazytologii
Instytut Medycyny Wsi w Lublinie
ul. Jaczewskiego 2, 20-090 Lublin
P.O.Box 185
Tel. 081 71 84 565

Praca wpłynęła do Redakcji: 18 marca 2009
Zaakceptowano do druku: 17 czerwca 2009