

CHOLERA

(Cholera)

Sack DA, Sack RB, Nair GB, Siddique AK

Lancet, Vol. 363, 2004, č. 9404, s. 223-233

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Souhrn:

Infekce střev, vyvolaná *Vibrio cholerae*, je spojena s těžkým vodnatým průjmem a s následnou závažnou, rychle se zhoršující dehydratací a šokem. Bez vhodné a dostatečné rehydratace umírá na onemocnění cholera polovina pacientů. Cholerový toxin, který je účinným stimulem adenylcyklázy, vyvolává v tenkém střevě sekreci tekutiny bohaté na sodík, bikarbonát a draslík v množství daleko přesahujícím resorpční schopnost tlustého střeva. Cholera se šíří z indického subkontinentu, kde je endemická. V posledních 185 letech vzniklo v téměř celém světě sedm pandemií cholery. V posledních 35 letech proniklo *V. cholerae* séro skupiny O1, biotypu El Tor, z Asie a vyvolalo pandemii v Africe a Jižní Americe. Roku 1992 se v jižní Asii objevila nová séro skupina O139, která se tam stala endemickou a je nebezpečí, že vyvolá novou pandemii. Studium terapie cholery vedlo k vývoji rehydratační léčby pro všechny typy dehydratačních průjmů, včetně vypracování zásad pro aplikaci a složení intravenózních a orálních rehydratačních roztoků. Optimální ošetrovací postupy snížily, ve srovnání s 20 předchozími lety, počty zemřelých na průjmová onemocnění odhadem o 3 miliony ročně. Očkování se v prevenci cholery nepovažuje za významné, ale nové orální vakcíny jsou velmi slibné.

Existuje dostatek informací o historii cholery, proto zde je uveden jen stručný souhrn. Onemocnění, zvané někdy „Asijská cholera“, se již podle prvních doložených zpráv endemicky vyskytuje v jižní Asii, především v deltě řeky Ganga. Strach z této nemoci byl vždy veliký, protože její pravidelně se opakující epidemie provázela vysoká úmrtnost. V Kalkutě byl na ochranu před cholera postaven chrám Ola Beebe („naše Paní záplav“). Roku 1817 začala první pandemii cholery jejím šířením z Indického poloostrova podél obchodních cest na západ, do Jižního Ruska. Pandemii začala roku 1826 a počátkem 30. let 19. století postihla velká evropská města. Roku 1831 se pandemii dostala do Londýna., což tam vedlo ke zřízení zdravotních vývěsek a cholerových novin, využívaných ke zprávám o výskytu a šíření cholery v Londýně.

V té době se domnívali, že cholera se šíří „miasmata“ (jakousi párou) z řeky. Teprve klasická londýnská studie Johna Snowa v roce 1854 prokázala souvislost nemoci s kontaminovanou pitnou vodou a to dříve, než byla známa existence nějakých bakterií. Tři další pandemii, pokračující až do roku 1925, postihly Afriku, Austrálii, Evropu a obě Ameriky. Původce, *Vibrio cholerae*, byl zjištěn v Kalkutě r. 1884 až při páté pandemii. Neví se kdy začaly a proč skončily předchozí pandemii. Přítomnost cholery nepřetržovala v žádné nově postižené zemi, ale cholera se stále endemicky vyskytuje v deltě řeky Ganga.

S ohledem na velký počet nemocných a zemřelých při cholerových pandemiích byla tato nemoc pokládána za největší nebezpečí pro obyvatelstvo. K ochraně vydávaly úřady různá nařízení. Epidemie cholery v New Yorku vedla r. 1866 ke zřízení prvního ministerstva zdraví v USA a cholera se stala první, povinně hlášenou nemocí.

Současná (sedmá) pandemii se rozšířila téměř do celého světa. Začala spíše v Indonésii než v deltě Gangy a jejím původcem je biotyp *V. cholerae* séro skupiny O1, nazvaný El Tor. Poprvé byl zachycen 1905 od indonéských poutníků do Mekky na karanténě stanici vesnice El Tor v Egyptě. Opětovně byl zjištěn r. 1937 na ostrově Sulawesi v Indonésii. Od roku 1960 se tento kmen začal z nejasných příčin šířit do světa. Pronikl r. 1964 do Indie, r. 1970 do Afriky a na jih Evropy, roku 1991 do Jižní Ameriky. Dnes je cholera El Tor endemická na řadě dříve postižených míst, zejména v jižní Asii a v Africe. Roku 1973 se objevilo ložisko kmene *V. cholerae* El Tor, který je podobný, ne však identický s pandemickým kmenem,

v Mexickém zálivu USA. Přetrvává tam a působí v letním období sporadické případy cholery po požití mořských produktů.

Roku 1992 byl neobvyklým původcem epidemie cholery v Indii a Bangladéši nově popsán kmen *V cholerae* nepatřící do séroskupiny O1, pojmenovaný jako O139 Bengal. Před izolací tohoto kmene byly známy epidemie cholery vyvolávané pouze vibrii séroskupiny O1, takže sérotyp O139 je v podstatě „novým původcem cholery“. V současnosti existují séroskupiny O139 Bengal a O1 společně a jsou původci velkých epidemií cholery v Indii a Bangladéši. Séroskupina O139 se může stát původcem další (osmé) pandemie cholery. Na jaře 2002 způsobil sérotyp O139 asi 30 000 případů cholery v bangladéšské Dháce, což je množství převyšující ve stejném období počet případů cholery El Tor.

Epidemiologie

Cholera se často uvádí jako prototyp nemocí šířících se vodou, neboť její výskyt často souvisí s vodou. Tato představa však velice zjednodušuje přenos *V cholerae*, protože vibrio se může přenášet také kontaminovanými potravinami, v nichž se voda uplatní jako vehikulum. Ve vyspělejších státech se cholera obvykle šíří kontaminovanými potravinami (zvláště tepelně neopracovanými „dary moře“), kdežto v méně vyspělých zemích je častější přenos kontaminovanou vodou.

Výskyt cholery má výraznou sezonalitu. V Bangladéši, kde je výskyt cholery endemický, jsou každý rok dva vrcholy výskytu, odpovídající teplým obdobím před a po monzunových deštích. V Peru se epidemie cholery dostávají pouze v teplém období roku. Sezónní výskyt cholery asi souvisí se schopností vibrií rychlejší replikace v teplejším životním prostředí. Mimo ústřic a planktonu není jiného animálního rezervoáru. Také v endemických oblastech značně kolísá výskyt cholery, nejspíše následkem změn prostředí a klimatu. Hlubší poznání významu klimatu umožní úřadům lepší přípravu na epidemie cholery.

I když typickým projevem cholery je silný průjem, ve skutečnosti většina osob infikovaných *V cholerae* nemá žádné potíže, nebo jen nevelký průjem, který nelze klinicky odlišit od jiných, běžných průjmových onemocnění. Ze sta infikovaných onemocní jedna až tři osoby. Závažnost infekce závisí na řadě faktorů, zejména na střevní imunitě (po dřívějších přirozených expozicích, nebo po očkování), na velikosti požití infekční dávky vibrií, na úrovni kyselé bariéry žaludku a na krevní skupině pacienta. Z nejasných důvodů mají osoby s krevní skupinou 0 mnohem větší riziko těžkého průběhu cholery El Tor než osoby jiných krevních skupin. Tato vnímavost k onemocnění cholerou může být důvodem menšího podílu osob s touto krevní skupinou mezi osobami, které žijí v deltě Gangy.

Ke vzniku těžké cholery u zdravých dobrovolníků je třeba vysoká infekční dávka (10^8 vibrií), ale pokud je u nich neutralizována kyselost žaludeční šťávy antacidy stačí k tomu mnohem menší (10^5) dávka vibrií. V přirozených podmínkách může být infekční dávka k vyvolání cholery ještě menší, neboť řada pacientů trpí nižší produkcí žaludeční šťávy.

V endemických oblastech cholera nejčastěji postihuje děti ve věku 2-4 let. Jinde naopak je nemocnost cholerou ve všech věkových skupinách stejná. Zpravidla však jsou prvými nemocnými, následkem expozice kontaminovaným potravinám a vodě, dospělí muži. Rozdíly v zacházení s vodou v různých lokalitách mohou mít vliv na šíření infekce. V některých městech Peru se vibria šířila obecním vodovodem, což vedlo k vysokému postižení jejich obyvatel. Na venkově jsou jako zdroj pitné vody užívány povrchové vodoteče a volně přístupné studny. Výskyt cholery se za těchto podmínek vázal na místa s větším počtem osob užívajících kontaminovanou vodu. Ke kontaktním případům cholery dochází někdy po pohřebních obřadech. Příčinou jsou v místě tradiční, ale nehygienické pohřební zvyklosti.

Na rozdíl od infekce *Salmonella typhi* je dlouhodobé nosičství při infekci *V cholerae* velice vzácné a nemá větší význam pro šíření této nemoci.

Výskyt cholery může nabýt epidemických rozměrů, proto musí být vždy hlášen státním úřadům. Pokud je to možné mají být suspektní případy cholery potvrzeny bakteriologickým vyšetřením. Avšak i bez laboratorního důkazu by měly být hlášeny situace odpovídající definici WHO : podezření na cholera zakládá 1) případ těžké dehydratace nebo úmrtí na akutní vodnatý průjem u osob starších pěti let, 2) náhlý vzestup denního počtu pacientů s akutním vodnatým průjmem, zvláště má-li stolice podobu „rýžové polévky“, která je typická pro cholera.

Klinický obraz

Po inkubační době v délce 18 hodin až 5 dnů se zpravidla náhle objeví silný vodnatý průjem a zvracení. Nejcharakterističtějším příznakem cholery je nebolestivý, intenzivní průjem, při něm má stolice podobu rýžové polévky. Někdy se uvádí, že stolice páchne rybinou. Zvratky obvykle obsahují pouze vodnatou, alkalickou tekutinu. U dospělých s těžkým průběhem cholery může v krátké době množství průjmové stolice činit 0,5-1,0 litr/hodinu, což vede k závažné dehydrataci. Jejimi známkami jsou chybění nebo velmi slabý puls na periférii, neměřitelný krevní tlak, nízký turgor kůže, vpadlé oči a vráscitá kůže na dlaních a ploskách (jako po dlouhém máčení ve vodě). S počátku je pacient neklidný a velice žíznavý, ale jak šok pokračuje stává se apatickým a chvílemi ztrácí vědomí. Řada pacientů může mít také následkem metabolické acidózy respirační projevy se záchvatovitým dýcháním Kussmaulova typu. Většina pacientů až do účinné rehydratace nemočí. Ztráta tekutin může být tak rychlá, že pacientu hrozí smrt již za několik hodin od prvních potíží. Ke smrti dochází obvykle v prvním dnu nemoci. Pokud je však pacientovi podáno dostatečné množství rehydratačních roztoků může být úmrtí oddáleno i o několik dnů.

V průběhu cholery se mohou objevit komplikace, které jsou však zpravidla následkem nevhodné léčby. Patří mezi ně akutní selhání ledvin při delší hypotensi vyvolané nedostatečným přísunem tekutin. Většina pacientů má nízké koncentrace glukózy v krvi, někteří mají i těžkou hypoglykémii. Neadekvátní rehydratace může navodit nerovnováhu elektrolytů, zejména hypokalémii. U těhotných žen může dojít následkem šoku a menšího prokrvení placenty k potratu nebo k předčasnému porodu. Při přiměřené rehydrataci jsou tyto komplikace řídké, ale je třeba být na ně připraven. Časté jsou silné křeče rukou a nohou. Asi je působí nerovnováha elektrolytů, přesný důvod však znám není. Po zavodnění tyto křeče během několika hodin vymizí.

Terapie

Manifestní neléčená cholera má asi 50 % letalitu. Její terapie je však jednoduchá a velmi účinná. Spočívá v náhradě ztráty tekutin, při níž pacient má dostat takové jejich množství, jaké ztrácí při průjmu a zvracení. Složení rehydratačních roztoků má být co do obsahu a koncentrace elektrolytů stejné jako v průjmové stolici. S počátku je nutný k obnově objemu cirkulující krve dostatečně rychlý přísun tekutin. Příklad přísun tekutin musí hradit i jejich nově vznikající ztráty. Okamžité podání rehydratačního roztoku prakticky zabrání úmrtí pacienta. Bohužel, v mnoha odlehlých oblastech není vždy při výskytu cholery možnost zahájení účinné terapie, proto úmrtí na cholera jsou stále ještě častá.

Za účelem zhodnocení klinického stavu a včasného zahájení nevhodnějšího léčebného postupu byly stanoveny tři stupně dehydratace (tabulka 1). Dehydratace se projeví teprve až pacient ztratí asi 5 % své tělesné hmotnosti. Terapie se řídí stupněm dehydratace pacienta. Při velké dehydrataci je třeba okamžité infuze rehydratačních roztoků, k udržení vodní a elektrolytické rovnováhy pak zpravidla postačí jejich podání orálně (ORS = oral rehydration solution). Principy rehydratační terapie jsou: rychlá náhrada ztracených tekutin ; úprava

metabolické acidózy ; korekce nedostatku draslíku ; doplňování tekutin v množství odpovídajícím ještě trvajícím ztrátám tekutin. To vše se děje pomocí vhodného složení rehydratačních roztoků. Pokud jde o acidózu může být koncentrace draslíku v krevním séru normální, ba i vyšší a nedostatek draslíku nemusí být zjevný. Po úpravě acidózy však může hladina draslíku v séru klesnout, bez dalšího přísunu draslíku, na nebezpečně nízké hodnoty.

Tabulka 1 : Hodnocení stupně dehydratace pacienta

Nález	Dehydratace chybí	Mírná dehydratace (dva a více symptomů včetně jednoho, který je označen §	Těžká dehydratace (dva a více symptomů včetně jednoho, který je označen §
Stav pacienta	Dobrý, při vědomí	Nepokoj, dráždivost	Letargie, bezvědomí, kolaps
Oči	Normální	Vpadlé očníce §	Značně vpadlé a suché oči §
Slzy	Přítomny	Chybí §	Chybí §
Ústa a jazyk	Vlhké	Oschlé §	Velmi suché §
Žízeň	Není, pije normálně	Velká, dožaduje se nápojů	Pije málo, nebo nemůže pít
Vráska kůže	Po povolení stisku rychle mizí	Po povolení stisku pomalu mizí	Po povolení stisku velmi pomalu mizí

U osob starších pěti let patří ke známkám těžké dehydratace také chybění pulsu na a. radialis a nízký TK. U kachektických pacientů s těžkou podvýživou nebo kwashiorkorem, ale i u obézních osob, je test s kožní vráskou méně průkazný. Sledování slzí má význam jen u kojenců a malých dětí.

Zásady péče o pacienta se suspektní cholerou :

1. Zhodnocení velikosti dehydratace
2. U značně dehydratovaného rychlá rehydratace infuzí Ringerova roztoku, u méně dehydratovaného rehydratace podáním ORS. Kde je to možné, dáme přednost ORS z rýže
3. Těžce dehydratovaní pacienti potřebují během 2-4 hodin aplikaci tekutin v množství odpovídajícím 10% jejich tělesné hmotnosti.
4. Uložení pacienta na „cholerové lůžko“ má výhodu v tom, že tak lze sledovat velikost ztráty tekutin, monitorovat stav zavodnění a zaznamenávat frekvenci průjmových stolic
5. Až do skončení průjmů je třeba stále nahrazovat ztrátu tekutin.
6. Hned jak ustane zvracení podá se dehydratovaným pacientům doxycyklin. per os.
7. Realimentace začne hned (během několika hodin) jakmile pacient může jíst.

Nejčastější chybou při léčbě cholery je pomalé i.v. podávání tekutin, což prodlužuje dobu šoku. Nelze-li najít periferní žíly je možné zavést infuzi do femorální žíly. Většina pacientů je mírně dehydratovaných a postačí orálně jim podat vhodný roztok (ORS). Jeho množství by mělo s počátku odpovídat nejméně 5,0-7,5 % tělesné hmotnosti, později by mělo kompenzovat trvající ztráty.

K péči o těžce nemocné osoby jsou nezbytná „cholerová lůžka“. Mohou to být jednoduchá lehátka, pokrytá plastickou fólií, s otvorem uprostřed, který ústí do kýblu z plastu pod lůžkem. Na lůžku může pacient ležet i při průjmu, podle obsahu kbelíku lze jednoduše zjistit velikost ztráty tekutin, tedy i velikost potřebné náhrady.

Infúzní roztok by měl být isotonický. Z komerčních výrobků je nejlepší Ringerův laktát, k němuž se přidává draslík. Protože Ringerův roztok obsahuje jen 4 mmol/L draslíku, je třeba hned jak je pacient schopný pít přejít na ORS, který obsahuje 20 mmol draslíku na litr. V naléhavých případech při nedostatku infuzních roztoků je možné podávat fyziologický

roztok, ale ke kompenzaci acidózy a hypokalémie je nutné podávat co nejdříve ORS. Dextrosa nebo voda neuhradí nedostatek solí a jejich podávání není vhodné.

K alimentární rehydrataci se komerčně se vyrábí sáčky k přípravě ORS. Obsahují uhlovodany a soli. K léčbě cholery se lépe hodí ORS s rýžovým práškem než s glukózou, protože více tlumí frekvenci průjemových stolic. Obsah sáčků se jednoduše rozpustí ve vodě. ORS lze také připravit tak, že v litru vody rozpustíme 2,6 g NaCl, 2,9 g trisodium citrate, 1,5 g KCl a 13,5 g glukózy (nebo 50 g rýžového prášku, který byl povařen a ochlazen). K přípravě ORS má být užito co nejčistší dostupné vody, nevyžítý zbytek ORS má být po 24 hodinách zlikvidován.

Není třeba pacientům bránit v jídle nebo pití, kojenci mohou být dále kojeni. U žádného akutního průjmu není potřebný „klid střev“.

Pacienti se závažným průběhem cholery by měli k jejímu zmírnění dostávat 1-3 dny antibiotika. Ta nejen působí na původce, ale snižují také potřebu rehydratace a zkracují dobu hospitalizace. Většinou je lékem volby doxycyklin, který se dospělým podává v jedné 300 mg dávce. V průběhu epidemie je nutný sběr vzorků stolice od reprezentativní skupiny pacientů. Vyšetření je zaměřeno na citlivost vibrií k antibiotikům což umožní volbu nejvhodnějšího preparátu. Při epidemiích vyvolaných kmeny resistantními k tetracyklinům, lze užít další na vibria účinná antibiotika, k nimž patří erytromycin, ko-trimoxazol, ciprofloxacín a azitromycin. Pacienti s lehčím průběhem cholery antibiotika nepotřebují ani v době epidemie. Antibiotika se nedávají ani kontaktům s asymptomatickou nákazou. Profylaktické podávání antibiotik velice zvyšuje riziko vzniku resistance vibrií na ně a je i ekonomicky nevýhodné.

Resistance na antibiotika (vypuštěno)

Klinická mikrobiologie (zkráceno)

V cholerae je identifikováno pomocí biochemických testů a dále rozčleněno podle somatických O antigenů do čtyř séro skupin. Antigen O je velmi variabilní a sám má víc než 200 séro skupin. Epidemicky a pandemicky se šíří jen séro skupiny O1 a O139. Kmeny identifikované podle biochemických testů jako *V cholerae*, ale které nejsou aglutinovány antiséry O1 a O139, se označují jako non-O1 non-O139 *V cholerae*. Dříve se jim říkalo necholerová, nebo neaglutinující vibria. Tyto neepidemické séro skupiny mohou být také patogenní a zřídka působí i malé epidemie průjemových onemocnění. Příležitostně jsou původci různých závažných extraintestinálních infekcí, jako jsou kožní infekce a akutní sepse, zvláště u osob s jaterními chorobami nebo s imunosupresí.

Ve vlhkých vzorcích stolice *V cholerae* přežívá, ale trvá-li doba do zpracování vzorku déle než několik málo hodin, má se k transportu užít inokulace stolice do média Cary-Blair. V laboratoři se stolice naočkuje na TCBS agar, který obsahuje thiosulfát, citrát, žluč a sacharózu. Tato půda inhibuje růst většiny fekální mikroflóry a naopak podporuje růst vibrií. Dále má být vzorek také inokulován do alkalické peptonové vody, v níž se vibria, na rozdíl od jiných mikrobů, dobře množí. Předběžný výsledek kultivace lze získat po 24 hodinách, pozitivní vzorky musí být odeslány k potvrzení do referenční laboratoře.

Rychlý diagnostický test spočívá v mikroskopickém vyšetření vlhkého vzorku „v zástinu“. Typický je šubavý pohyb vibrií, který po přidání antisér O1 nebo O139 vymizí. Dnes jsou komerčně nabízeny také rychlé testy imunoanalýzy.

Subtypy *V cholerae* (zkráceno)

Kmeny *V cholerae* stejného biotypu a sérotypu lze dále rozlišit fagotypizací. Pro sérotyp O1 je 145 fagotypů, pro O139 je 5 fagotypů. Víceložisková enzymatická elektroforéza může

odlišit klasický kmen vibria od kmene El Tor. Toxigenní kmeny biotypu El Tor člení na čtyři hlavní klonální skupiny nebo elektroforetické typy (ET), vyskytující se v různých částech světa. Patří k nim Australský klon (ET1), Gulf Coast klon (ET2), klon sedmé pandemie (ET3) a Latinoamerický klon (ET4). Navíc lze pomocí standardní ribotypizace *V cholerae* O1 a O139 u klasických kmenů rozlišit sedm různých ribotypů, mezi kmeny El Tor 20 ribotypů a subtypů a mezi kmeny O139 šest odlišných ribotypů. Ribotypizace je zvláště užitečná pro účely molekulární epidemiologie. Na příklad molekulární analýza epidemických izolátů *V cholerae*, zachycených v Bangladéši mezi rokem 1951 až 1996, ukázala velkou klonální rozdílnost kmenů pocházejících z různých epidemií. Byla tak prokázána dočasná přítomnost a vymizení více než šesti ribotypů klasických vibrií, nejméně pěti ribotypů vibrií El Tor a tří ribotypů *V cholerae* O139. Molekulární analýza ukázala cirkulaci mnoha různých kmenů, ale většinu epidemií vyvolávalo jen několik klonů.

Klinická patofysiologie (vypuštěno)

Faktory virulence (zkráceno)

Na molekulární úrovni je patogeneze cholery multifaktoriální proces, založený na několika genech kódujících faktory virulence. Ty umožňují vibriím při kolonizaci hostitele koordinovanou expresi faktorů virulence a tvorby toxinu. Hlavní geny virulence vyvolávající patogenesi *V cholerae* vytváří klastry a zřejmě se mohou propagovat na povrchu vibria a přenášet na jiné kmeny. Genetická analýza odhalila přítomnost dvou důležitých genetických prvků, které odlišují patogenní kmeny *V cholerae* od nepatogenních. Jeden byl dříve pojmenován jako genetický prvek CTX, což je genom lysogenního bakteriofága CTX Φ , nesoucího geny pro kódování cholerového toxinu. Druhý je „vibrio pathogenicity island – (VPI) = ostrůvek patogenity vibria“, obsahující geny pro tvorbu faktoru ke kolonizaci fimbrií, označované jako TCP.

Typický genom CTX Φ má modulární strukturu skládající se ze dvou funkčně odlišných domén, a to „core“ a RS2. Původně byl CTX Φ považován za genetický prvek podobný transposonu. Doména „core“ kóduje choleroxín, dále čtyři geny kódující proteiny, které se podílí na sbalení fága a jeho uvolnění a jeden gen (Zot) nutný k sestavení CTX Φ . Doména RS2 kóduje geny nutné pro replikaci, integraci a regulaci CTX Φ .

Vývoj patogenních kmenů *V cholerae* je dán dvěma po sobě následujícími kroky. V prvním musí kmeny získat VPI, který většina kmenů v přírodním prostředí nemá. Druhý krok je nabytí receptoru CTX Φ , při čemž TCP-pozitivní kmeny jsou infikovány a lýzovány CTX Φ . Pokusy na zvířatech ukázaly, že střeva jsou prostředím, ve kterém si mohou kmeny nejnadhěji předávat tyto přenosné elementy.

V buňce *V cholerae* může genom CTX Φ existovat jak v podobě replikačního plasmidu, tak jako profág integrovaný do chromosomu. Za určitých podmínek mohou být toxigenní kmeny *V cholerae* podníceny k tvorbě mimobuněčných částic CTX Φ . Kultury *V cholerae*, obsahující replikační formu CTX Φ , produkují a uvolňují do supernatantu fág ve vysoké koncentraci. Netoxigenní kmeny ze zevního prostředí se mohou následkem transdukce fágem CTX Φ přeměnit na toxigenní, k čemž asi dochází v prostředí střeva.

Kolonizační faktor fimbrií TCP vede k bakteriální kolonizaci tenkého střeva tím, že usnadňuje vznik mikrokolonií prostřednictvím interakce fimbrií s vibrií a asi i přímou vazbu na povrch střevního epitelu. Typickým projevem evoluční adaptace fága CTX Φ při infekci hostitele je využití TCP jako receptoru. Předpokladem vzniku infekce a nakažlivosti je kolonizace střeva.

Nedávno byla popsána úplná sekvence genomu *V cholerae* O1 biotypu El Tor. Genom se skládá ze dvou cirkulárních chromosomů. Větší chromosom obsahuje většinu genů

potřebných k růstu a patogenitě. V menším chromosomu jsou další složky řídící některé metabolické a regulační pochody.

Ekologie *V cholerae*

Až donedávna se soudilo, že cholera přenáší na jiné vnímavé lidi jen infikované osoby a to fekální kontaminací vody a potravin, a že k rozšíření cholery po světě vedou velké přesuny lidí. Novější studie vodního prostředí však ukázaly, že *V cholerae*, včetně kmenů O1 a O139, je běžným mikroblem povrchových vod, zvláště poloslaných (brakických v deltách řek), kde přežívá a množí se v zooplanktonu a fytoplanktonu prakticky nezávisle na infikovaných lidech. Změny klimatu ovlivňují růst planktonu, takže množství vibrií, závislých na přítomnosti planktonu, změny klimatu také ovlivňují. Persistence vibrií na Indickém poloostrově a opakovaný výskyt cholery na jiných kontinentech zřejmě značně souvisí s faktory přírodního prostředí. Příčinou celosvětového výskytu vibrií může být jejich přenos v planktonu šířícím se lodní dopravou.

Životní cyklus *V cholerae* má dvě odlišné fáze. Ve vodním prostředí mimo hostitele lze volně plovoucí vibria nalézt přilehlá na povrch rostlin, vodních řas, koryšovitých a jiných organismů i na vajíčkách hlavonožců. Významnou pro přežívání vibrií v přírodním vodním prostředí se zdá schopnost překonávat období nedostatku živin tvorbou biofilmu a jejich přechod do sice živého, ale nekultivovatelného stádia. Stále je však ještě nedostatečně objasněna genetická podstata toho, co umožňuje soužití vibrií s planktonem, nebo ekologie vibrií v biofilmu na neživých površích.

I když je *V cholerae* součástí obvyklé mikroflóry říčních vod, bývají toxigenní kmeny většinou nalézány v zevním prostředí lokalit pravděpodobně kontaminovaných infikovanými osobami. Kmeny izolované ze zevního prostředí lokalit vzdálených od výskytu cholery obvykle nemají geny pro tvorbu cholera toxinu.

Vibrio cholerae je autochtonní mořská bakterie, která kolonizuje a množí se během infekce člověka v jeho střevě, kdežto v mezi-epidemickém intervalu jsou jejím přirozeným životním prostředím brakická a mořská voda

Prevence a vakcinace

Hlavní cestou přenosu *V cholerae* je voda a potraviny, proto se v prevenci nejvíce uplatní takové postupy, které minimalizují tuto možnost přenosu. Mezi ně patří zajištění dostatku nezávadné pitné vody (zvláště ve veřejných vodovodech), zdokonalení likvidace odpadních vod, řádná tepelná úprava potravin (zejména plodů moře) a zdravotní výchova prostřednictvím veřejných sdělovacích prostředků. V době epidemie je třeba klást důraz na dekontaminaci vody a plodů moře, na mytí rukou po defekaci a před přípravou jídla, na včasné zjištění prvních známek nemoci a na informace o místech, kde je pacientům poskytována pomoc.

Z dlouhodobé perspektivy vyžaduje prevence cholery budování a modernizaci vodárenských a čistírenských zařízení. Bohužel ve většině zemí s endemickým výskytem cholery je toto právě největší problém.

V osmdesátých letech 19. století byla vyvinuta inaktivovaná injekčně podávaná vakcína proti choleře, která se hojně užívala v celém světě. Toto očkování bylo dokonce povinné při cestách do zahraničí v mylné představě, že může zabránit mezinárodnímu šíření cholery. Tato vakcína mohla být užitečná pro lidi očkované na počátku 20. století, kdy ještě nebyla známá účinná terapie a úroveň sanitace a života většiny obyvatel byla nízká. Ochrana po očkování však byla jen krátkodobá (6 měsíců), vakcína působila bolestivé zánětlivé reakce v místě vpichu a očkování nezabraňovalo vylučování vibrií. Injekční aplikace byla nepraktická a příliš

nákladná pro ty, kteří by nejvíce potřebovali ochranu. Lidé, kteří si očkování mohli dovolit, je příliš nepotřebovali a pro postvakcinační reakce je ani nevyužívali. V současnosti se celovirionová injekční vakcína již nedoporučuje k jakémukoliv účelu, i když je ještě stále licenzovaná.

Nové orální vakcíny vedou k výrazné ochraně bez nežádoucích reakcí. Inaktivovaná orální vakcína (DUKORAL) obsahuje usmrcená cholerová vibria včetně subjednotky B a navozuje jak antibakteriální, tak antitoxickou imunitu. Podává se ve 2 dávkách s intervalem 1-6 týdnů. Další orální vakcína (OROCHOL) je lyofilizovaná, obsahuje avirulentní mutantu *V cholerae*, kmen CVD103HgR. Aplikuje se jedinou dávkou. Obě orální vakcíny jsou licenzovány v některých zemích, ne však v USA.

DUKORAL byl v terénních studiích v rozvojových zemích účinný a nyní se doporučuje k očkování v táborech uprchlíků, ohrožených cholerou. Stále však není jasné, zda by takové očkování bylo ekonomicky výhodné i v endemických oblastech cholery. OROCHOL měl ve studiích u dobrovolníků velký ochranný účinek, ale použití vakcíny v endemických oblastech je nejisté. Bylo vyvinuto ještě několik dalších živých a inaktivovaných orálních vakcín, které se mohou v budoucnu uplatnit. Hlavní potíží při vývoji těchto nových vakcín je potřeba aby byly levné a aby je bylo možné rychle podat ohrožené populaci. Pravděpodobně všechny nové orální vakcíny bude třeba podávat opakovaně. Proto je žádoucí aby jejich adjustace umožnila jednoduchou aplikaci, případně aby se ohrožená osoba mohla naočkovat sama.

Nové orální vakcíny nezabrání všem případům cholery, protože lokální imunita ve střevech může selhat při velké infekční dávce. Ale při správném užívání by měly snížit riziko nemoci až o 80 %. Očkovací programy by měly probíhat současně se sanitačními programy. To znamená, že k navození nemoci by mělo být třeba většího inokula vibrií, zatím co by se mělo snižovat množství patogenních vibrií, pronikajících do životního prostředí. Imunizace a sanitace nejsou dvě alternativy prevence cholery, naopak vzájemně se doplňují a snad i potencují.

Závěr

Ještě na počátku 21. století je cholera nemocí, vyskytující se ve velké části světa endemicky i epidemicky. Výzkum objasnil řadu otázek patogeneze a genetiky *V cholerae* a ukázal jednoduché a účinné způsoby terapie cholery. Je pravděpodobné, že dojde k evoluci nových epidemických kmenů vibrií a k jejich šíření. *V cholerae* nelze eradikovat, je součástí normální flóry a ekologie povrchové vody na naší planetě. Musíme se proto naučit žít s vibrií. Poznání jejich ekologie může lidstvu prospět v omezování expozice tomuto patogenu.

150 citací, kopie u překladatele

Poznámka překladatele

Velmi užitečné je přečíst si kapitolu o rodu *Vibrio* (strany 72 – 75) v knize Miroslava Votavy a kolektivu „Lékařská mikrobiologie speciální“, kterou roku 2003 vydalo nakladatelství Neptun. Čtivý text obsahuje všechny podstatné informace, nejen o *V cholerae*, ale i o dalších vibriích. Další informace obsahuje článek dr. Petráše ve Zprávách CEM, č.5/2002 na str. 214-5.

Užitečné je také připomenout si málo známé možnosti přenosu choleroových vibrií při stále častějším a rychlejším přesunu lidí a zboží z endemických choleroových oblastí do celého světa. Např. přeprava akvariálních rybek a vodních rostlin z Indického poloostrova do Evropy trvá dnes jen 24 hodin. Spíš než vášniví a movití akvaristé se na tomto možném importu podílí různé firmy, obchodující s takovým zbožím ve velkém. Jistě by se vyplatilo pokusit se o záchyt vibrií v čerstvě importovaném akvaristickém zboží, Možná, že se budeme divit !

Bez většího povšimnutí zůstal výsledek sledování ohnisek cholery v souvislosti s pěstováním cukrové třtiny (Lancet, Vol. 353, 1992, č. 9169, s. 2068; SMD č. 7.). Bylo zjištěno, že klidová forma cholerových vibrií přežívá v meziepidemickém období ve vodní flóře a fauně, nebo v biofilmu na povrchu sedimentů. Při dostatečném přísunu živin se klidová forma „probouzí“. Při sklizni třtiny se dostávají do zevního prostředí nezpracované části a odpadní vody z podniků zpracovávajících třtinu, obsahující potřebné živiny v podobě esenciálních aminokyselin a solí. Většina odpadů je vypouštěna do trativodů, potoků a řek, nebo je užita ke hnojivé zálivce. Analýza endemického výskytu cholery v USA podél Golského proudu jednoznačně prokázala, že epidemie cholery v této oblasti pěstování cukrové třtiny v letech 1973, 1978 a 1981 byly vždy vyvolány kmeny *V cholerae* podobného biotypu, hemolytické aktivity a stejných restričních fragmentů, což souvisí s jejich neměnným přežíváním v tomto prostředí. Indiští epidemiologové Manol Agarval a Gyaneshwer Shukla upozornili, že pro přežívání a aktivaci cholerových vibrií může mít význam nejen pěstování cukrové třtiny, ale i cukrovky. Naštěstí pro nás jsou teploty v době sklizně a zpracování cukrovky zcela odlišné od poměrů při sklizni třtiny, takže vibria u nás větší šanci nemají.

Vznik lokálních ohnisek cholery v místech sklizně a zpracování třtiny lze vysvětlit i nahromaděním velkého počtu sezónních dělníků, přicházejících z různých oblastí, kteří zde dočasně bydlí a pracují (často s celou rodinou) v primitivních podmínkách.