

Opětovné šíření pertuse je vyvoláno kmeny *Bordetella pertusis* s vyšší produkcí toxinu

(*Bordetella pertusis* Strains with Increased Toxin Production Associated with Pertusis Resurgence)

Mooi F.R., van Loo Inge H.M., van Gent Marjolein et al.
Emerging Infectious Diseases, Vol. 15, No. 8, August 2009, s. 1206 -1213
Volně přeložil a značně zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Původcem dávného kašle čili pertuse (dle jen **Per**) je *Bordetella pertussis* (dále jen **Bp**). Tato respirační infekce ohrožuje hlavně děti kojeneckého věku. Před zavedením očkování proti Per ve 40 letech minulého století byla tato nemoc na celém světě hlavní příčinou úmrtí kojenců. Široké očkování dětí snížilo incidenci nemoci i úmrtí na Per, přesto tato nemoc zůstala mezi prvými deseti příčinami úmrtí dětí ve světě. Navíc od 90 let minulého století došlo v některých zemích přes vysokou proočkovanost k opětovnému vyššímu výskytu Per. Ta se stala průmyslově vyspělých státech nejčastější nemocí, proti níž se očkuje. V Nizozemí byl v letech 1995-6 odhad roční incidence Per ve věkové skupině 3-79letých osob 6,6 %. Podobné procento zjistili také v USA. Zvláštností tohoto „návratu Per“ je posun převahy nemocných mezi starší osoby, u nichž dochází k poklesu imunity získané očkováním.

Opětovné šíření Per se přičítá různým faktorům, mezi něž patří zaměření pozornosti na tuto nemoc, lepší diagnostické možnosti, klesající proočkovanost populace, méně kvalitní vakcíny, mizení povakcinační imunity a adaptace bordetely. Tyto faktory mohou mít v různých zemích odlišný význam. Některá pozorování naznačují závažnost adaptačních změn patogena. Byla zjištěna antigenní odlišnost povrchových proteinů (pertusového toxinu /**Ptx**/, pertaktinu /**Prn**/ a fimbrií) u vakcinačních a od nemocných aktuálně izolovaných kmenů *Bp*. Na myším modelu byl prokázán vliv změny kmenů na účinnost vakcinace.

Má se za to, že pertusový toxin zvyšuje závažnost infekce. Autoři proto zjišťovali, zda u současných kmenů bordetel došlo ke změnám faktorů virulence následkem změn antigenního složení, nebo jejich regulace. Zaměřili se na změny promotoru pertusového toxinu (**ptxP**), který je významným faktorem virulence a složkou všech pertusových vakcín.

Trvalý a opětovný výskyt Per přes rozsáhlé očkovací akce je nečekaným jevem. Vždyť *Bp* je extrémně homogenní druh s malou schopností adaptace. Ukázalo se však, že promotor *Ptx* je poměrně hodně proměnlivý a že tím přispívá k persistenci *Bp* v očkované populaci. Mezi 1566 izolovanými kmeny *Bp* bylo nalezeno 11 odlišných alél *ptxP*, osm z nich u kmenů izolovaných v Nizozemí. Polymorfismus se týkal jen oblasti transkripce *ptx*. Neaktivní *ptx* geny byly také zjištěny u blízce příbuzných druhů *B. parapertussis* a *B. bronchiseptica*. Tvorba pertusového toxinu umožňuje patogenu potlačit obrannou reakci hostitele. Je důležitým antigenem mikroba a protilátky proti toxinu se užívají v diagnostice pertuse.

Celosvětově nejčastěji prevalují u *Bp* alély *ptxP1* a *ptxP3* promotoru pertusového toxinu. Během let 1989-2004 byly v Nizozemí kmeny *Bp* s alélou *ptxP1* téměř zcela nahrazeny kmeny s alélou *ptxP3*. Podobnou situaci pozorují v poslední době také v 11 asijských, evropských a amerických státech. Změnu provází přesun nemoci do starších věkových skupin a častější potřeba hospitalizace.

Předpokládá se, že produkce pertusového toxinu zhoršuje průběh nákazy *Bp*. Blízce příbuzná *B. parapertussis*, která netvoří *Ptx*, obvykle způsobuje méně závažnou infekci. Tento toxin také vyvolává u lidí leukocytózu tím, že brání úniku leukocytů z cévního řečiště.

Vysoká leukocytóza je u kojenců provázena vyšší úmrtností následkem plicní hypertenze. Šíření kmenů *sptxP3* může mít za následek vyšší nemocnost i úmrtnost. Tomu odpovídá šíření takových kmenů *Bp* v Nizozemí, spojené s častější potřebou hospitalizace nemocných a s jejich vyšší letalitou.

Závažnou otázkou však je, zda očkování nevedlo k selekci kmenů *Bp* s *ptxP3*. Naznačuje tomu fakt, že v prevakcinační éře tyto kmeny byly nalézány. I když byly zjišťovány od 90let minulého století v proočkováných populacích velmi často, nebyly dosud prokázány v Senegalu, kde bylo očkování proti pertusi zahájeno v roce 1987. Několik studií poskytlo důkazy, že vyšší úroveň imunity hostitele může vést k selekci kmenů s vyšší virulencí. Podle matematického modelu může vakcinace potlačující růst a/nebo toxicitu patogena navodit evoluci patogenů s vyšší virulencí.

Předpokládáme, že hlavní příčinou převahy kmenů s *ptxP3* nad kmeny s *ptxP1* je to, že imunizací kojenců došlo k podstatnému úbytku vnímavých jedinců, mezi nimiž se *Bp* především šířila. Proto se vyseletovaly kmeny, schopné přežít a dalšího šíření u hostitelů, kteří již byli ve styku s tímto patogenem. Pertuse u nedávno očkováných kojenců je vzácná, což ukazuje, že adaptace bordetely se uplatní jen osob, u nichž už dochází k poklesu imunity. Soudíme proto, že pro opětovný vyšší výskyt pertuse má největší význam postupný pokles postvakcinační imunity a adaptace *Bp*. Určitou roli má však také zvýšená pozornost věnovaná v současnosti této nemoci a její dokonalejší diagnostika.

Význam adaptace patogena, vedoucí k častějšímu onemocnění, může souviset také s proočkovností populace a s kvalitou použité očkovací látky. Tyto faktory se mezi státy mohou lišit. Poměrně „slabá“ vakcína, kterou očkují v Nizozemí, může podporovat výskyt kmenů s *ptxP3* a závažnost vzniklého onemocnění pertusí. Skutečně účinným opatřením ke kontrole pertuse je zlepšení současné očkovací látky tak, aby vyvolávala protilátky neutralizující pertusový toxin, které budou déle přetrvávat.

38 citací

Poznámka překladatele

Považuji za užitečné doplnit tento text o několik informací týkajících se situace v ČR. Výstižná je zpráva autorů Kateřiny Fabiánové a Čestmíra Beneše, uveřejněná v letošním 3. čísle Zpráv epidemiologie a mikrobiologie (str. 95-99). Po zahájení pravidelného (povinného) očkování v roce 1958 přes velký pokles počtu nemocných nikdy nebyl výskyt pertuse nulový. V posledních deseti letech se počet hlášených onemocnění pertusí za prvá pololetí roku pohyboval v rozmezí od 55 (r. 2007) do 206 (r. 2005), ale v roce 2009 je už hlášeno 499 nemocných pertusí (Zprávy EM, č.6/2009, s. 190). Za celý rok 2008 bylo hlášeno 767 nemocných, nejvíce od roku 1966, kdy bylo vykázáno celkem 1279 nemocných pertusí. Prakticky všechna onemocnění v loňském roce byla laboratorně potvrzena a u 90 % (693) nemocných bylo uvedeno, že byli očkováni. Dále cituji výše uvedené autory:

„Zvyšující se trend nemocnosti ve věkové skupině 10-15letých vedl k návrhu novelizovat Vyhlášku MZ ČR č. 537/2006 Sb. o očkování proti infekčním nemocem. Od 12. 3. 2009 vešla v platnost Vyhláška MZ ČR č. 65/2009 Sb., kde je stanoveno přeočkování proti dávivému kašli další, šestou dávkou: „od dovršení desátého do dovršení jedenáctého roku věku dítěte...“.

Je možné očekávat, že takto očkované osoby budou chráněny do svých 25 let. Podíl nemocných pertusí ve věkové skupině 25 a více let činil v roce 2008 10,3 %. S nemocnými mezi dospělými osobami pak musíme počítat nadále. Podstatnou změnu může způsobit jen imunizace vakcínou, která navodí dlouho trvající imunitu. Ale kde ji vzít ?

(Viz také SMS78)