

MOR – nákaza s přírodní ohniskovostí (*Yersinia pestis* as a telluric, human ectoparasite-borne organism)

Drancourt M., Houhamdi L., Raoult D.
Lancet Infect Dis, Vol.6, April 2006, s. 234-41
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Souhrn:

Podle klasické epidemiologické představy je mor infekcí hlodavců, kterou na lidi přenáší ektoparaziti hlodavců. Tato představa odpovídá zjištěním při sporadických případech, nebo při malých epidemiích. Stěží však může vysvětlit několika tisíciletou persistenci ohnisek moru, nebo epidemiologické zvláštnosti obsažené v popisech dávných pandemií moru. Zevrubný přehled publikovaných údajů, včetně odborných statí publikovaných ve Francii v letech 1920 až 1940, umožňuje doplnit řetěz šíření moru o půdu jako rezervoár původce nákazy, o hlodavce vyhrabávající si nory jako první článek řetězce a ektoparazity lidí jako hlavní šířitele pandemií. K potvrzení této moderní představy je zapotřebí dalšího studia a vyhodnocení relativního významu všech jednotlivých článků při všech formách výskytu moru. Ukáže-li se nový model správným bude jej třeba zohlednit při aktualizaci veřejně zdravotnických předpisů a při novelizaci opatření proti bioteroristickým akcím, zvláště mezi osobami, které jsou infestovány ektoparazity.

Úvodem

Soudí se, že během posledních dvou milénií zemřely při třech pandemiích, vyvolaných *Yersinia pestis*, miliony lidí. Záznamy o průběhu horečnatých nemocí s tvorbou hnisavých hlíz souhlasí s čerstvými důkazy molekulární epidemiologie, že pandemie v 6.-8. století a ve 14.-18. století způsobila *Y. pestis*. Dvě na sobě nezávislé skupiny odborníků identifikovaly DNA *Y. pestis* v pozůstatcích zubní dřevě osob zemřelých s podezřením na mor. Další skupině se však nepodařilo tyto nálezy opakovat. Nicméně typický explosivní začátek, velikost epidemií a jejich rychlé šíření uprchlíky z ohniska epidemie, to vše odpovídá klasické představě o moru. Mor je popisován jako zoonotická infekce primárně postihující hlodavce, s následným přenosem původce moru na lidi prostřednictvím blech hlodavců. U blech, které nasají krev s *Y. pestis* od zvířat s bakteriemií, vznikne lokalizovaná nákaza jejich zažívacího traktu. Říká se, že mor může přetrvávat v tzv. enzootických cyklech neomezeně dlouho díky tomu, že u hlodavců vyvolává jen malý úhyn a k přenosu původce blechami dochází mezi částečně odolnými hlodavci. Náhodně může dojít k přenosu na vnímavější zvířata, označovaná jako šířitelé nebo epizootičtí hostitelé, jejichž hynutí často vede k vyhasnutí ohniska epizoozie. Antropofilní blechy hlodavců mohou přenést *Y. pestis* na lidi, což bylo prokázáno na počátku pandemie v Hong Kongu již roku 1894.

Není prokázáno, že by klasická epidemiologická představa platila i pro historicky doložené pandemie moru. Jejich vznik byl pouze odvozen podle pozorování mnohem menších epidemií a sporadických případů moru v 19. a 20. století. Spekulovalo se, že pandemie vznikly následkem narůstající frekvence přenosu moru blechami z potkanů na lidi ve městech. K častějšímu mezilidskému přenosu mohla také přispívat inhalace kapének slin a hlenu od kašlajících pacientů. Nesrovnalosti mezi klasickou představou epidemiologie moru a historickými popisy moru vedly některé autory k odmítnutí *Y.*

pestis jako původce v historii zaznamenaných pandemií moru. Za alternativní původce těchto pandemií považují viry hemoragických horeček, původce antraxu, tuberkulózy a břišního tyfu. Klasická představa epidemiologie moru také těžko vysvětlí přetrvávání ohnisek moru v geograficky ohraničených ohniscích a periodické opakování moru hlodavců v nich.

Dále uvádíme poznatky nasvědčující alternativní představě epidemiologie moru, založené na hypotéze, že rezervoárem *Y. pestis* je půda a že vektory jsou ektoparazité lidí. Ukazují, že proniknutí *Y. pestis* do skupin lidí běžně infestovaných ektoparazity, např. mezi bezdomovce, může také vést ke vzniku epidemie moru.

Význam půdy v epidemiologii moru.

Pro přírodní ohniska je typické, že i po několik desítek let nedochází v něm k onemocnění lidí, i když tam stále na nízké úrovni pokračuje cirkulace *Y. pestis* v populacích hlodavců. Teprve změna prostředí, vedoucí také ke změnám v populaci hlodavců a vektorů, včetně intenzivnějších styků lidí s hlodavci, pak může vést k novému výskytu moru u člověka. Jsou však i ohniska s dlouhými inter-epizootickými periodami. *Y. pestis* nelze během těchto období prokázat ani u hlodavců, ani u přenašečů. Tento jev nelze vysvětlit klasickou představou o bleše jako vektoru původce moru. Naopak vedl k hypotézám o „tellurickém“ (saprofytickém, saprozoickém) moru, nebo o dlouhodobém nosičství morových zárodků u hlodavců. Tyto hypotézy vychází ze současné existence relativně rezistentních druhů, které se uplatňují jako enzootická rezervoárová zvířata, a z přítomnosti relativně vnímavých zvířat, která jsou enzootickými hostiteli. U zvířat nevnímavých k onemocnění morem může vzniknout dlouhodobá subklinická bakteriémie a mohou být dlouhodobým rezervoárem infekce. Avšak pozorování a experimenty v terénu vedly odborníky k názoru, že rezistentní druhy zvířat nestačí k udržování cirkulace moru v přírodním ohnisku.

Význam půdy jako rezervoáru *Y. pestis* je stále sporný. Po prvních zprávách Yersina se některým odborníkům nepodařilo izolovat *Y. pestis* z půdy, ale Mollaret prokázal její přežití v experimentálně inokulovaném, autoklávovaném vzorku půdy po šestnácti měsících. Další zprávy referují o přežití *Y. pestis* v půdě po dobu 1700 dnů, ve sterilizované říční vodě při 20 °C po 400 dnů a po 114 dnů v nesterilizované říční vodě při 18 °C. Před experimentální inokulací půdy *Y. pestis* je k jejímu přežití nutné půdu provlhčit. Práce z naší laboratoře ukázaly, že *Y. pestis* může přežít nejméně šest měsíců v autoklávovaném, vlhčeném písku. Tento mikrob byl také izolován z prostředí hnízda gerbil (malí, myšovití hlodavci) ještě 7 měsíců po úhynu jednoho zvířete na mor, ačkoliv tam nezůstala zvířata, ani jejich živé, či mrtvé blechy. Stejný nález byl i po 10 a 11 měsících od izolace hnízda. Podle Tana a spol. může disperze ložisek moru úzce souviset s půdou mající vyšší obsah vápníku a železa. To odpovídá známé úloze vápníku při regulaci faktorů virulence *Y. pestis*.

Přítomnost *Y. pestis* v půdě naznačuje, že některá zvířata se mohou infikovat při vyhrabávání nor a hnízda v kontaminované půdě. Tím může začínat nový koloběh přenosu *Y. pestis* mezi hlodavci a jejich blechami. Prvé pokusy Indické morové komise ukázaly, že morčata volně se pohybující čerstvě (do 24 hod.) kontaminovanou půdou, mohou být takto nakažena. Další experimenty prokázaly, že hlodavci mohou být infikováni inhalací nebo ingescí kontaminované půdy. K moru vnímavá zvířata (myši a kočky) hynula po inhalaci či ingesci inokula *Y. pestis*. Genomové a molekulární analýzy ukázaly, že tyto kmeny *Y. pestis* jsou úzce příbuzné kmenům ze zevního prostředí, které po nabytí cizí DNA získávají nové vlastnosti (t.j. invazivnost do tkání a navození bakteriémie) a stále prochází vývojem genomu.

Cesty přenosu moru během dřívějších pandemií

Výskyt moru u lidí může být sporadický, izolovaný, v malých ložiscích, epidemický nebo pandemický. Mor je zoonóza, takže sporadická onemocnění lidí bubonovým (hlíznatým) morem obvykle vznikají po poštipání blechou z divoce žijících zvířat. K nákaze může také dojít přímým stykem s infikovanými tkáněmi. Ojedinelé sporadické případy plicní formy moru souvisely s inhalací sekretů infikovaných koček. Dobře je znám mezilidský přenos plicního moru cestou kapének slin a hlenu, ale není příliš častý. Je k němu třeba přímý styk (do 2 metrů) s kašlajícím pacientem a i pak je attack rate jen 8 %. Bylo popsáno onemocnění skupin osob, které porážely a stahovaly kůže ze zjevně nemocné kozy a velblouda. Pět onemocnění souviselo s konzumací syrových jater nemocného velblouda. Byl popsán také nozokomiální přenos moru.

Epidemiologická depistáž malé epidemie moru v padesátých letech 20. století zjistila velký počet infikovaných městských potkanů (*Rattus rattus*) a jejich ektoparazitů a potvrdila významný podíl blech (*Xenopsylla cheopis*) potkanů na vzniku sporadických případů lidského moru.

Popisy dřívějších pandemií obsahují zprávy především o bubonické formě moru. Ta naznačuje přenos ektoparazity a inokulaci *Y. pestis* do kůže. Je však i několik zvláštností, které svědčí proti této hypotéze přenosu moru. Především, ač potkani žili v Evropě ve starověku i středověku, chybí archeologické důkazy přítomnosti *X. cheopis* v Evropě. Tato blecha nemusela být ve středověku adaptována na evropské klima. Evropská blecha potkanů, *Nosopsyllus fasciatus*, jen velmi zřídka přechází na lidi a je tedy velmi nepravděpodobným vektorem dřívějších pandemií. Další odlišností je velmi rychlé šíření těchto pandemií, mnohem rychlejší, než jaké bylo ve třetí pandemii, přenášené blechami potkanů. A konečně až 80 % attack rate, uváděný v dřívějších pandemiích, je mnohem vyšší než 5 % attack rate, uváděný při přenosu blechami hlodavců. Na příklad epidemie moru v anglickém městě Penrith z let 1597-98 měla explozivní průběh, při němž 40 % populace zemřelo během 15 měsíců.

Hypotéza uvažující o větší virulenci středověkého kmene *Y. pestis* než kmene, který vyvolal třetí pandemii moru, si zasluhuje pozornost. Molekulární analýza kmenů z poslední epidemie však tuto hypotézu nepotvrdila, ale srovnáváno bylo jen několik kmenů izolovaných ve Francii a Německu, takže je třeba dalšího studia.

Alternativní hypotéza o významu lidských ektoparazitů při vzniku dřívějších pandemií moru se však opírá o některé důkazy : (1) archeologické nálezy svědčí o dlouhodobé přítomnosti blechy *Pulex irritans* v Evropě. Masivní infestace blechami byla běžná až do konce 18. století. Podobně lze vystopovat již před 10 000 lety infekce přenášené vši dětskou (*Pediculus humanus capitis*). Sami jsme zjistili ve 4 000 let starém vzorku lidské tkáně přítomnost vešmi přenášené *Bartonella quintana*. (2) přenos moru oděvem byl odhalen již 1665 holandským lékařem Diemberbroeckem. Předpokládanými vektory byly vši a lidské blechy, proto městské úřady nařizovaly spálení oděvu a ložního prádla všech zemřelých na mor. Je řada zpráv o vzniku ohnisek bubonického moru ve vsích a městech, kam přišly osoby mající blechy, nebo vši. Retrospektivní analýza epidemie bubonického moru v Iráckém Kurdistánu z 19. století vedla k závěru, že tyto epidemie nevznikaly přenosem od hlodavců, ale že hlavní roli při přenosu měli ektoparazité lidí. (3) Různé zprávy a pokusy prokázaly význam těchto ektoparazitů pro vznik epidemie moru. Například ve 40. letech 20. století byly při rodinném výskytu moru v jižním Maroku získány od septikemických pacientů infikované *P. irritans* a *Pediculus humanus corporis*. Blechy byly infekční po 21 dnů a jejich výkaly zůstávaly nakažlivé nejméně 5 dnů. Podobná pozorování byla učiněna při vyšetřování epidemií moru v Sýrii, Iráku a Turecku během 50. let 20. století. Všichni šatní od pacientů s bubonickým morem bez nálezu *Y. pestis* v krvi, tohoto mikroba

neobsahovaly, ale vši od pacientů se septikémií jej přenášely na pokusná morčata. Přirozeně infikované vši byly infekční 7-10 dnů, jejich výkaly byly nakažlivé po 9 dnů.

Alternativní model epidemiologie moru

Výše uvedené poznatky umožňují poněkud limitovaný klasický model rozšířit a doplnit o začlenění půdy jako konečného rezervoáru *Y. pestis* a lidských ektoparazitů jako jedné z podmínek pro vznik velkých epidemií moru. Baltazar uvedl šest možných scénérií pro vznik moru u člověka:

1. mor mezi divoce žijícími hlodavci a v nepřítomnosti ektoparazitů lidí vede jen vzácně ke sporadickým případům moru přeneseného na člověka blechami;
2. mor mezi divoce žijícími hlodavci a přítomnost ektoparazitů lidí vede k ojedinělým, malým ohniskům moru, přenášeného těmito ektoparazity;
3. mor mezi divoce žijícími hlodavci a potkany má za následek stálý, pomalu se šířící výskyt moru mezi zvířaty, při němž zpravidla v každém takovém ohnisku vznikne i několik onemocnění lidí (situace v Indii ve 20. století);
4. mor mezi divoce žijícími hlodavci a potkany v lokalitách, kde žijí lidé infestovaní ektoparazity, vede ke vzniku více případů několika onemocnění lidí, jejichž počet stále narůstá šířením do vsí a měst (jako v Maroku ve 40. letech 20.stol.);
5. mor pouze mezi potkany (krysami), který bývá pozorován v přístavech, vede k epidemii mezi lidmi, omezené co do místa a času ;
6. mor mezi potkany (krysami) v prostředí, kde žijí lidé infestovaní ektoparazity, vyvolá velkou epidemii moru u lidí (jako v severoafrických přístavech roku 1944) ;

Tvrdíme, že je ještě další, sedmý scénář, odvozený ze šestého. Týká se populačních skupin lidí silně infestovaných ektoparazity, což vysvětluje vznik a průběh velkých morových pandemií v minulosti.

Nedořešené otázky

Konečným rezervoárem *Y. pestis* nemusí být samotná půda, ale v ní přítomný edafon, čili všechny živé organismy rostlinné, či živočišné povahy. Analýza genomu *Y. pestis* ukázala, že genom zahrnuje v sobě některé komplexy Enterobacteriaceí, včetně *Photorhabdus luminescens*, který je střevním symbiontem zemní hlístice *Heterorhabditis bacteriophora*. To naznačuje, že ve střevním traktu půdních hlístic může docházet k přenosu laterálních genů mezi prekurzory *P. luminescens* a *Y. pestis*. Nízké teploty navozují u blízce příbuzné *Yersinia enterocolitica* insekticidní aktivitu těchto genů. To by mohlo mít význam pro přenos bakterie bez souvislosti se savci. Někteří výzkumníci říkají, že *Y. pestis* může přežívat intracelulárně v půdních prvocích. Další výzkum by se měl zaměřit na zjištění skutečného rezervoáru *Y. pestis* v půdě, kterým může být bakterie volně žijící v půdě, nebo bakterie, žijící fakultativně intracelulárně v jednobuněčných eukaryontech.

Je také třeba doložit přenos moru vší *P. humanus*, neboť starší práce neprokázaly možnost přirozeného přenosu moru lidskými ektoparazity. Jejich nevýhodou však byla volba morčat jako modelového zvířete. Lidská veš se na morčatech neživí. Důkaz přenosu lidskými vešmi je z hlediska prevence zavlečení moru do zavšivených populačních skupin ve vyspělých státech, např. bezdomovců, velmi důležitý.

Závěr

Důkladné objasnění epidemiologie moru vyžaduje nezaujaté srovnávání výsledků vědeckých pozorování epidemií moru v 19. a 20. století, včetně nevelkého počtu experimentálních dat, získaných v minulosti a nového přehodnocení starších prací. Naše práce se může stát modelem, který je komplexnější než dosud převládající dogma

o přenosu moru blechami mezi hlodavci. Snaha o lepší pochopení epidemiologie moru je dána opětovným výskytem této závažné infekce a potřebou přizpůsobit preventivní opatření novým poznatkům o ní. Možná bude nutné mezi protiepidemická opatření zařadit dezinfekci infestovaných populačních skupin, především běženců a ve velkých městech bezdomovců. Nedávno nabyté zkušenosti u běženců a bezdomovců ve Rwandě potvrdily katastrofální možnost šíření lidských transmisivních infekcí v těchto podmínkách, i velkou účinnost likvidace zavšivení při represí moru.

73 citací, kopie u překladatele

Poznámka překladatele

Nemálo čtenářů se asi podivuje nad výběrem tohoto tématu do SMS. Jistě nejméně jeden (M.P.) si však řekne, že konečně je v SMS něco rozumného. Té většině ostatních však chci připomenout, že o intenzitě a počtu zblešených, zavšivených a svrabem postižených, čili „infestovaných“ osob u nás, či v Evropě, nemáme spolehlivější informace. I tak seriózní zdroj epidemiologických dat, jakým jsou Zprávy CEM, nám nepomůže, protože velká většina případů není zjištěna, natož diagnostikována i hlášena.

Zkušenosti ze záchytných stanic pro běžence u nás svědčí o jejich infestaci, nabyté během strastiplného, často pokoutního transportu. Hromadné odvšívování osob a jejich propriet v Dezinfekčních stanicích, jak si je ještě pamatuji ze začátku mé práce epidemiologa, už dnes nemá takové rozměry, ale stále patří mezi základní hygienická opatření u nově příchozích běženců.

Stavy zavšivení a zblešení u bezdomovců, mezi nimiž je také nemálo cizinců, prakticky neznáme. Tu a tam se objeví lokalizovaná ohniska svrabu, která dokazují, že infestované osoby jsou nejen mezi běženci či bezdomovci, ale i mezi starými lidmi při přijetí k hospitalizaci, nebo mezi navrátilci z dobrodružných cest v cizině. Nelze přejít ani rostoucí rezistenci ektoparazitů na používané insekticidní preparáty, včetně jejich nevalného výběru a přemrštěných cen, které ještě více odrazují od jejich použití.

Všechna tato rizika jistě nejsou ještě důvodem k úvahám o očkování vybraných populačních skupin proti moru. Nechybí nám však zkušenosti s tímto očkováním, které bylo povinné pro osoby odjíždějící na velké stavby v některých oblastech SSSR. Živá vakcína, obsahující atenuované zárodky moru, často vyvolávala nepříjemné reakce, takže jsem v duchu litoval např. vojáky (nebyli to naši, aspoň pokud vím), kteří museli být očkovaní proti moru. Myslím však, že jsou dostatečným důvodem k zamyšlení nad rizikem vzniku moru třeba i v Evropě.

(Malý dárek k 18. červnu 2006)