

Předkládáme našim čtenářům soubor článků o brucelose, která se stala jedním ze závažných problémů našeho venkova. Brucelosa, jakožto zoonosa je ovšem doménou veterinářů. Ti také si vytkli smělý plán zcela zlikvidovat brucelosu na našem venkově do roku 1962. V tom jim ovšem musí pomáhat naši obvodní lékaři a okresní hygienici se všemi ostatními zdravotnickými pracovníky. Také my zdravotníci si musíme dát za úkol zlikvidovat v době co nejkratší onemocnění touto chorobou u osob, pracujících na postižených úsecích zemědělství. Brucelosa je typická choroba, která vyžaduje komplexního zásahu nejen hygieniků, epidemiologů, lékařů z léčebně preventivní sítě, veterinářů, ale i odborníků ze zemědělství. Jedine v této koordinaci za podpory pracovníků zemědělských samých lze očekávat úspěchy v krátké době.

616.981.42-036.22

Ústav pro lékařskou mikrobiologii a imunologii, Praha

## BRUCELOSA U LIDÍ A JEJÍ EPIDEMIOLOGIE

Dr C. John, prof. Dr F. Patočka

I když brucelosa u lidí je dnes studována jako jednotné onemocnění s jednotným souborem příznaků, zkušenosti řady autorů i zkušenosti naše vlastní potvrzují, že není možné nerespektovat některé charakteristické zvláštnosti sporadické brucelosity lidí (typu febris undulans Bang a f. u. Traum) a endemické brucelosity lidí (typu maltské horečky, f. u. Bruce).

Rozsáhlé přesuny hospodářského zvířectva v posledních letech způsobily, že 46. rovnoběžka (podle statistik Společnosti národů z let 1934—1938) již není pro Evropu hraniční linií oddělující severní sféru brucelosity sporadické od území zamořených maltskou horečkou.

Zvláštní zmínku nutno věnovat možnému výskytu f. u. Traum na území ČSR. Toto onemocnění vyvolané bruc. suis se uvádí v posledních letech jako převládající v západním světě, na př. ve Spojených Státech. Máme však řadu důvodů předpokládat, že tato anthropozoonosa přichází také u nás a klinicky zatím splývá s chorobou Bangovou. Příčiny jsou dvě. Serologické odlišení těchto dvou typů lidské brucelosity je prakticky nemožné, kultivační průkaz bruc. suis u člověka se v našich většinou chronických případech dosud nezdařil.

Na druhé straně nutno zdůraznit, že i snahy po studiu lidské brucelosity jako jednotného onemocnění s velmi mnohotvárným komplexem symptomů mají své oprávnění. Ukázalo se, že na infekci brucelami jsou citliví nejen téměř všichni domestikovaní ssavci, ale i ptáci. Mnohotvárnost hostitelů a s ní spojené prolínání základních kategorií lidského onemocnění způsobily, že dříve zdůrazňovaná důležitost typu etiologického agens, jež by se výrazně uplatňovala v klinickém průběhu lidské choroby, byla poněkud zatlačena do pozadí.

Brucelosu lidí charakterizuje několik specifických rysů, které jsou ostatně v různém stupni intenzity vyjádřeny u všech infekcí ze skupiny anthropozoonos.

Předně je to charakteristická afinita brucel k mesenchymálním buňkám, jejich potenciální biotropis-

mus a výrazná lymfotropnost, která je typická i pro některé mikroby s autonomní cirkulací v přírodě (původce moru, tularemie). Rada experimentálních prací ukázala vztah brucel k polymorfonukleárům, makrofágům, retikulárním elementům vnitřních orgánů a lymfatických uzlin, ale též k alveolárním buňkám plic, epitheliím Bowmanova pouzdra, buňkám ledvinných kanálků a intersticiálním buňkám v testes. Dlouhodobá nitrobuněčná persistence brucel je též příčinou nesterilní imunity a chrání organismus před superinfekcí.

Druhým znakem brucelosity je skutečnost experimentálně prokazovaná P. F. Zdrodovským, že alergická přestavba organismu je pathogenetickým mechanismem velmi podstatně se uplatňujícím při rozvoji jednotlivých fází brucelosity.

Třetí skutečnosti jsou si vědomi především imunobiologové, kteří svá kritéria konfrontují s nálezy serologickými. Při hodnocení serologických nálezů si u brucelosity neustále ověřujeme, že zde nelze vést přímé a úzké analogie mezi nalezenými titry kolujícími protilátky a stavem imunity organismu. Protilátky jsou zde jen ukazatelem zvýšené a určitým směrem zaměřené mesenchymální aktivity.

Těmito základními otázkami se zabývají experimentální práce řešící pathogenesu onemocnění, z rozboru uvedených skutečností vychází i moderní diagnostika, terapie a epidemiologie brucelosity.

V Československu má nesporně starší tradici studium brucelosity hospodářských zvířat. Lidských brucelos zachycuje statistika z let 1928 až 1938 pouze 57 (18 z Čech, 25 z Moravy, 13 ze Slovenska a 1 z nynější Zakarpatské Ukrajiny); z 57 zachycených nemocných bylo 27 veterinárních lékařů. Své vlastní onemocnění brucelosou u nás popsala řada veterinářů: první zprávu podal Zach (1929), po něm Havelka (1935), Cinek (1936), Tamáš (1937), Kořínek (1938), Domanský (1938) a další. Mezi prvními pracovníky zabývajícími se u nás klinikou, diagnostikou a terapií lidských brucelos je třeba uvést Kabelíka, Pelnáře, Patočku, Štefju, Stolze, Stolzo-

vou-Sutorisovou, Drb hlava a Zemana. Na Slovensku referoval o onemocnění veterinářů brucelou v roce 1943 Nižnanský. V letech 1945 až 1949 byla brucelosa uvedena v epidemiologických zprávách SZÚ pouze čtyřikrát. Podle rozsáhlého vyšetřování mezi 653 veterináři, které v letech 1947 až 1949 provedl Nižnanský se svými spolupracovníky, prodělalo 5,2 % z uvedeného počtu veterinářů klinicky výraznou brucelosu, protilátky však byly prokázány též u dalších 12,4 %, u nichž brucelosa nebyla udána v anamnése. Průzkum provedený týměž autorem v letech 1950 až 1951 u osazenstva 127 zamořených chovů státních statků v 17 okresech Bratislavského a Nitrianského kraje ukázal, že mezi 1129 vyšetřenými je 11,4 % pozitivních reagentů. Procento se zpaternásobilo při opakovaném serologickém vyšetření roku 1952.

Častý výskyt brucelosity lidí v ČSR v posledních letech souvisí především s některými jevy kolektivizace zemědělství, při nichž nebylo dbáno všech veterinárních zajištění. Musíme si však uvědomit, že statistiky jsou částečně skresleny i z jiného důvodu: chronické formy brucelosity jsme se u lidí naučili bezpečně diagnostikovat až v posledních pěti letech.

Onemocnění má na našem území charakter převážně profesionální. Největší nemocnost prokazuje v Čechách a na Moravě mezi zaměstnanci státních statků (především tam, kde jsou zřízeny brucelózní izoláty), stejně často ověřujeme brucelosu (s klinickými příznaky) veterinářů a jejich spolupracovníků, ojediněle i zaměstnanců na jatkách a v mlékárnách.

Na území Československa se převážně setkáváme se sporadickou brucelosou typu Bangovy choroby. Že nutno předpokládat i výskyt f. u. Traum, jsme již uvedli výše. Případy maltské horečky (jejichž původcem byl kmen atypických vlastností), které u nás byly diagnostikovány v letech 1954 až 1955, souvisely s brucelosou stáda importovaných ovcí anebo šlo o infekci laboratorní, prokázanou námi.

Naznačili jsme již, že stoupající frekvence lidské brucelosity souvisí s všesvětovou epizootologickou situací této choroby. Výklad lze hledat především ve skutečnosti, že v posledních desetiletích docházelo opětovaně k velkorýsým přesunům užitkových zvířat, zejména velkého skotu, a to jak v hranicích jednotlivých států, tak i mimo ně, při čemž zejména z počátku nebylo dbáno nutných diagnostických a epidemiologických kritérií, jež jsou zaváděna a dodržována až v posledních letech. S tím bezprostředně souvisí snaha o zintenzivnění živočišné produkce téměř všude na světě, což je druhá příčina zvětšení počtu brucelózních nemocných zvířat. Jak dalece se uplatňuje třetí možný důvod, t. j. biologická změna původců brucelosity, není dosud jasno. Máme za to, že ani tato příčina není zanedbatelná a je nutno studovat ji podrobně.

Sovětská epidemiologická zjišťují, že brucelami se může infikovat řada představitelů přírodní fauny. K infekci dochází přímým neb zprostředkovaným stykem divoce žijících zvířat se zvířaty domácími. Lze tedy v souvislosti s šířením brucelózní infekce u zvířat — a případně i u člověka — uvažovat též o její přírodní ohniskovosti, t. j. autonomní cirkulaci brucel ve vymezených biocenetických článcích přírodní fauny (Pavlovskij a Galuzo). Důvody vedoucí k této koncepci brucelosity jsou však spíše výsledkem

laboratorního experimentování než výzkumu prováděného v přírodě na dostatečně velkém materiálu. Ukázalo se, že je možno v laboratoři napodobením přirozených podmínek infikovat všemi běžnými cestami řadu hlodavců, zejména krys, myši a sýslů, z nichž poslední jsou zvláště citliví k infekci brucelou melitensis. Byla přenesena infekce na studenokrevné živočichy, a to na ještěrky, želvy, ryby (Voskresenskij, Studněcov, Omarov). Zdařila se i infekce členovců, především klíšťat, která ssála na infikovaných hlodavcích. Infikovaný Dermacentor marginatus udržel brucely během celého životního cyklu. Na rozdíl od výrazných laboratorních úspěchů jsou zprávy o průkazu brucel v klíšťatech nachytných v okresech brucelové infekce mnohem vzácnější (Samsonov, Remeneva).

Ještě dříve, nežli byla koncepce ohniskovosti brucelosity obecně uznána, množí se hlasy ji kritizující. Lorber potvrdil výsledky laboratorních pokusů, ale zdůraznil, že dva roky trvající pokusy o izolaci brucel melitensis z hlodavců i jejich ektoparasitů, žijících na pastvinách okrsků zamořených maltskou horečkou, byly negativní. Bezprostřední přenášení výsledků laboratorních pokusů na poměry v přírodě kritizuje též Zdrovskij. Konečně Balandin správně uvádí, že při výrazné ohniskovosti nákazy postupuje infekce z přírodní fauny k domácím zvířatům, kdežto zde je sled opačný. Potracené plody hlodavců, jež by mohly být zdrojem infekce v přírodě, zůstávají v norách, ne na povrchu pastvin. Bakteriémie u hlodavců brucelosity je krátkodobá a málo vydatná, takže stěží může vést k masivní infekci klíšťat, nepřihlížeje k tomu, že se v nich mění i virulence brucel. Tito členovci tedy nemohou mít v přírodě význam, jaký by jim náležel při infekcích ohniskového charakteru. Konečně nutno uvážit, že existence tří odlišných a relativně fixních typů brucel (Br. abortus, Br. melitensis, Br. suis) je výsledkem adaptivní diferenciaci těchto mikroorganismů. Tuto diferenciaci podmiňuje dlouhotrvající persistence a šíření v rámci přirozených rezervoárů brucel, jimiž jsou pro typ abortus velký skot, pro typ melitensis malý rohatý skot a pro typ suis vepřový brav.

Podstatný příspěvek k epidemiologii brucelosity přinesli pracovníci Státního vědec. veterin. ústavu v Bratislavě. Isoľovali na Slovensku v pěti krajích, třinácti okresech a 16 revírech ze 47 zajíců br. suis. Tyto nálezy Nižnanského a spolupracovníků se řadí k zachytům brucel u zajíců v Německu, Švýcarsku, Francii, Dánsku a Maďarsku.

Většina lidských brucelosity, alespoň v těch částech světa, kde jsou systematicky dodržována zdravotnická a hygienická opatření — má profesionální charakter, jak jsme již uvedli. Je prokázáno, že maximum infekčnosti zvířete a tedy i možnosti přenosu na člověka spadá do doby potratu nebo vrhu infikovaného plodu. Brucela, jak bylo ověřeno experimenty na laboratorních zvířatech, je zárodkem vysoce invazivním. K tomu, aby se člověk nakazil, není potřebí větší kožní léze; postačí prakticky vždy přítomné rhygády kolem nehtů. Chceme-li úplně analogisovat s pokusným zvířetem (pokusy Wellmannovy), musíme připustit (velmi vzácně) možnost infekce intaktní lidskou kůží. Takovýto způsob infekce s sebou nese proniknutí značného množství bakterií do lidského těla. Proto se také prokazuje, že tento druh nákazy — především akvirované při ošetřování infekčního zme-

tání má zpravidla o něco kratší inkubační dobu, výraznější charakter a tendenci k akutnímu průběhu. O něco vzácnější typ profesionální nákazy představuje vniknutí brucel do spojivkového vaku, nejčastěji aerogenní cestou, ať již prostřednictvím kapének infekční tekutiny ze zvířete nebo případně zvířením prachu obsahujícího brucely. Je obtížné odhadnout, jak často dochází při přirozené infekci ke dvěma posledně uvedeným typům nákazy. Nabízí se zde srovnání s analogickými možnostmi infekce rickettsiemi, jejichž invazivnost a infekciosita je ovšem ještě výraznější.

Zkušenosti s lidskou infekcí i laboratorní pokusy jasně prokázaly druhou možnost proniknutí infekce zaživacím traktem. V těch částech světa, kde je zdravotnické zákonodárství méně dokonalé nebo kde se běžné předpisy o hospodaření s mlékem a mléčnými produkty vůbec neprovádějí, byl a zůstává tento typ lidské nákazy nejčastější. Vzhledem k tomu, že u nás se veškeré konzumní mléko pasteurisuje a zničit brucely odborně prováděnou pasteurizací není problémem, byl počet brucelovými vyvolaných infekcí zaživacím traktem zredukován na minimum. Jsou to nemocní ze zemědělských kruhů, kteří mají (byť omezenou) možnost konzumu neošetřeného mléka a mléčných produktů. Jeden z našich nejtěžších případů vznikl podle vlastních pacientových údajů tímto způsobem při zemědělské brigádě.

Možnost infekce je pochopitelně rozšířena na řadu mléčných produktů vyrobených z mléka bez fermentace (sladký tvaroh, šlehačka). Větší potenciální nebezpečí z alimentární brucelosity skýtá mléko mléčné produkty malého skotu, jelikož se vymyká do značné míry z uplatňování zdravotních předpisů (bryza). Není u nás dosud jasné, jak se tento způsob infekce uplatňuje u dětí. Soudě podle cizích statistik bude častější nežli se má za to a bude nutno věnovat mu zvýšenou pozornost. Tvrdívá se, že na rozdíl od první kategorie kontaktních infekcí mají případy z kategorie druhé nápadně dlouhou inkubační dobu s protrahovaným průběhem.

Zvláštní kapitolou svědčící o neobyčejné invazivitě brucel do lidského organismu jsou poměrně četné laboratorní infekce. Dochází k nim buď jako při první kategorii přirozených nálezů, ale ještě častěji způsobem, jenž je v přírodě vzácnější, t. j. vniknutím brucel konjunktivální cestou nebo aerogenně. Jak je pravidlem i u jiných infekcí, bývají laboratorní nákazy vážného rázu. O zmíněné vstupní bráně infekce svědčí zejména dříve nerozpoznávaný obraz atypické pneumonie, pod níž může tato choroba ve svých počátcích probíhat. Pro úplnost musíme jako čtvrtou možnost nákazy uvést zatím jen theoreticky možný způsob lidské infekce přímo hmyzím vektorem.

Nejasné zůstávají některé epidemiologické problémy, spojené zejména s možností nákazy alimentární cestou. Tak na př. nelze popřít možnost alimentární infekce vodou čerstvě a masivně kontaminovanou brucelami. Podobně se tvrdí, že nedokonalé zpracování vepřového masa může mít za následek alimentární infekci brucelou suis, neboť septikemická fáze této zoonosy je na rozdíl od onemocnění, kde původcem je brucela abortus, dlouhodobá a masivní.

Podle našeho názoru základně důležitou, dodnes však zcela nejasnou, zůstává otázka interhumánního přenosu brucelosity. Sovětští autoři (Drobinskij, Veršilova) na základě velkých zkušeností se staví k této

možnosti skepticky, i když ji zásadně jako výjimečnou nepopírají. Opětovaně prokázali, že pacienti v kompenzované chronické fázi onemocnění, kteří zpravidla hostí brucely v lymfatických uzlinách nebo kostní dřeni, je výjimečně také vylučují močí, hnisem, sputem, potem i vaginálním sekretem. Vylučování močí, rovnající se dlouhodobostí nosičství salmonel, bylo prokázáno Pervušinou i 5 let po prodělané brucelose. Titíž autoři tvrdí, že na základě pozorování možných kontaktů lze jen naprosto vzácně potvrdit význam nosičů pro nákazu zdravého okolí, na př. pohlavním stykem. Tím více zdůrazňují význam vyměšovačů pro možnou infekci zvířat (ovce líží lidskou moč). I jinde na světě je prokázána lidská infekce kontaktem velmi vzácnou, a řada případů, uváděných dříve v této souvislosti, se objasnila dodatečně jako zprvu latentně probíhající infekce ze společného zvířecího zdroje. Ze zajímavých a přesně ověřených případů uvádíme Harrisem zaznamenaný případ gynekologa, jenž se infikoval při vyšetření brucely eliminující ženy. Jiný, velmi pravděpodobný, je případ lékaře, jenž se nakazil genitální cestou od své choti, nemocné akutní adnexitidou brucelového původu. Hardy popisuje případ ženy, ošetřující manžela v akutní fázi brucelosity, která v průběhu manželovy rekonvalescence onemocněla touž chorobou. Zdrojem nákazy byla nejpravděpodobněji stolice či moč nemocného. Možnost interhumánní infekce se uvádí jako relativně častá v Mexiku. Konečně Campbell na základě epidemiologických údajů ve státě Illinois uvažuje o možnosti interhumánního kontaktu jako možném vysvětlení vzrůstajícího počtu lidských brucelovými při dodržování povinné pasteurizace mléka a rychle klesajícího počtu zvířecích onemocnění. Obtíže důkazu lidských kontaktních infekcí jsou jasné; podle našeho soudu bude nutno sledovat tento problém soustavněji.

Značné pokroky byly učiněny v Sovětském svazu i některých jiných státech v diagnostice dětských brucelovými. Až do určité doby se pokládalo dětský věk za období, v němž organismus je k brucelose relativně nevnímavý. Přesná pozorování však ukázala, že ani děti nejsou vyňaty z možnosti infekce. Hagebush a Frei pozoroval 4 děti s relativně těžkou symptomatologií počínající od 3. do 8. dne po narození z infikované matky. Předpokládá se infekce přes placentu nebo při průchodu infikovaným genitálem. Řada jiných dětí byla pravděpodobně infikována mateřským mlékem, které obsahovalo brucely. Vcelku bylo různými autory sebráno kolem 200 případů dětí do 16 let, podezřelých z možnosti infekce; ve více než 90% u nich brucelosa byla serologicky potvrzena. Sokolova-Ponomareva popírá sice možnost infekce mateřským mlékem, ale jinak potvrzuje častost brucelosity, zejména ve školním věku. Procento nemocných dětí rychle s věkem stoupá. Sokolova-Ponomareva zdůrazňuje nesnáze klinické i laboratorní diagnostiky dětské brucelosity i při konstatování, že latentní formy této choroby jsou prakticky neznámé. Přesné statistiky soustředěné v monografii Sokolové musí být mementem zejména u nás, kde, soudě podle materiálu zasílaného na vyšetření, se na dětskou brucelosu vůbec nemyslí.

Otázkám nespécifické prevence brucelosity je věnováno samostatné sdělení Přivcovo. Budiž však dovoleno mikrobiologům říci závěrem několik slov o specifické prevenci u lidí.

Otázky specifické prevence brucelosity lidí nejsou

jednoznačně rozřešeny. K vakcinaci bylo většinou užito kmenů osvědčených při očkování domácích zvířat. Pro vyhledávání nových vakcinačních kmenů navrhli Jacotot a Vallée sledovat délku septikemie, vyvolané u experimentálního morčete po subkutánní aplikaci studovaného kmene. Imunizační metody Carréra a Quatrefages, při níž je vakcinační kmen B 112 injikován společně s anakulturou (G. Ramon), získanou formolisováním virulentního kmene, bylo užito ve Francii i u lidí. Kombinace anakultury s vakcinačním kmenem B 112 je ve Francii užíváno i v praxi veterinární. Tento způsob očkování zatlačuje starší metodu (Lisbonne, Ramon, Renoux, 1937) při níž byl současně s nepathogenním kmenem br. abortus injikován glucido-lipoidní antigen.

Theoretické zdůvodnění vakcinace živými brucelovými kmeny podala Veršilovová. Ukázala, že základním faktorem imunity je při brucelose fagocy-

tosa, která má podstatný podíl při obraně organismu v infekční i postinfekční fázi imunity. Statistický materiál několika pracovních skupin, řešících v SSSR otázky vakcinace lidí proti brucelose, mluví pro zavedení očkování ohrožených pracovníků v živočišné výrobě živou vakcinou BA. Není však dosud vyjasněno, jak dalece se sensibilisace organismu, vyvolaná vakcinací, může po delším časovém intervalu (v němž poklesla imunita) uplatnit v pathogenese onemocnění, k němuž dojde po infekci masivní dávkou virulentního kmene. Imunitu lze prodloužit intradermální re-vakcinací živým kmenem rok po první vakcinaci, dále pak po dvou i třech letech.

Velmi dobré výsledky specifické profylaxe brucelosy živými vakcinami přesvědčují o vhodnosti tohoto postupu a otázky specifické prevence lidské brucelosy vhodnou vakcinou posunují na první místo v problematice brucelosy jako problému světového.