

Záškrt sa často používa ako príklad ochorenia, ktoré vymizlo vďaka očkovaniu a ktorého návrat údajne hrozí pri poklese zaočkovanosti. V našom seriáli sa pokúsime poodhaliť jeho tajomstvá a vyvrátiť populárne dezinformácie.

HOVORME O VEDE 25)

ZÁŠKRT 1 OCHORENIE A VAKCÍNA

OCHORENIE

Záškrt (diftéria) je infekčné ochorenie spôsobené aeróbnym gram-pozitívnym bacilom *Corynebacterium diphtheriae*. Šíri sa kvapôčkovou cestou alebo tekutinami z miesta infekcie. Inkubačná doba trvá 1 až 10 dní, najčastejšie 2 až 5 dní. Ochorenie zvyčajne napadne hltan, je zo začiatku mierne a podobá sa bežnému prechladnutiu. Prejavuje sa malátnosťou, nechutenstvom, začervenaním hrdla a mierne zvýšenou teplotou (do 38 °C). V prípade, že sa infekcia rozšíri do oblasti hrtanu, pribúda brechavý kašeľ. Niekedy infekcia prebieha len v nose, vtedy je nerozlišiteľná od nádchy spojenjej s hnisavým výtokom. [1 - 3]

Zriedkavo môže zasiahnuť iné sliznice tela alebo kožu, no táto forma sa vyskytuje prakticky len u sociálne vylúčených osôb. [1] Baktéria sa množí na povrchovej vrstve sliznice a nemá sklony prenikať do hlbších tkanív. [3] Ochorenie aj bez liečby väčšinou prejde do dvoch, len výnimočne až do štyroch týždňov. [1] [4]

TOXÍN = KOMPLIKÁCIE

Komplikácie ochorenia nastávajú, keď baktéria produkuje toxín. Toxín spôsobuje odumieranie tkanív (nekrózu), v prvom rade v mieste infekcie, čo spôsobuje zvýšenú krvácanosť. Napríklad v prípade nosovej infekcie výtok z nosa môže byť prifarbený krvou (to sa však stáva aj pri nachladnutí) a je charakteristický tvorbou bielej membrány. Pri infekcii hrdla sa po 2 až 3 dňoch na sliznici začne tvoriť modro-belavá membrána (pablana), ktorá neskôr naberie šedo-zelené zafarbenie, v prípade krvácania sliznice sčernie. Pablana je pevne prilepená k sliznici a nedá sa od nej odtrhnúť bez poranenia sliznice. [1 - 3]

Pablana zužuje dýchacie cesty a ak sa priveľmi rozrastie, začne prekážať dýchaniu, čo vo vzdialenej minulosti mohlo zapríčiniť až udusenie (odtiaľ ten hrôzostrašný a tajomný názov ochorenia). Ešte aj z tohto štádia sa pacient môže uzdraviť, a to dokonca aj bez liečby. Prípadnú obštrukciu dýchacích ciest dokáže súčasná medicína riešiť veľmi úspešne.

[1] [4]

Horšie je, že toxín sa narušenou sliznicou z miesta infekcie dostáva do krvného obehu. Rozsah prieniku závisí od miesta infekcie a od rozsahu poškodenia sliznice. Infekcia nosa je v tomto smere relatívne menej nebezpečná, lebo vstrebávanie je tu relatívne slabé. Nebezpečnejšie sú infekcie hrdla. Toxín sa krvným obehom dostáva do celého tela, spôsobuje celkovo vážny obraz stavu pacienta a poškodzuje tkanivá. Najčastejšou príčinou úmrtia je zlyhanie srdca, no často nie je priamo spôsobené iba samotným poškodením srdcového svalu, ale je skôr výsledkom spolupôsobenia poškodení funkcie ostatných dôležitých orgánov, akými sú obličky, pečeň, pľúca. Aj v prípade prežitia tu môžu zostať trvalé následky. Medzi časté komplikácie záškrtu patria poškodenia nervov spojené s lokalizovanými paralýzami alebo rozmazaným videním. Nastávajú do niekoľkých týždňov od začiatku ochorenia, ale sú dočasné (osoby, ktoré prežili, sa úplne uzdravili); spomedzi nich je životu nebezpečná paralýza dýchania, a to predovšetkým v rozvojových krajinách, kde nie je dostupný systém umelého dýchania. Ťažká forma záškrtu je charakteristická ešte výrazným opuchom krku, a to aj na jeho zadnej strane, čo spôsobuje „býčí vzhľad“. [1 - 3]

TAJOMNÝ TOXÍN

Záškrt bol ľahkým ochorením, nebyť produkcie toxínu, ktorý zodpovedá za komplikácie a úmrtnosť. Ba dokonca by sa možno ani nevolal „záškrt“, pretože aj za tvorbu pablán možno zodpovedá práve toxín; informácie v tomto smere sú nejednotné, pričom CDC tvrdí, že staršie výskumy, ktoré uvádzali opak, mali „možno“ problémy s laboratórnou diagnostikou.

Toxín záškrtu, nazývaný podľa ochorenia „difterický“, odhalili už pred vyše 100 rokmi, no až v druhej polovici minulého storočia dôkladnejšie preskúmali jeho povahu. Tento proteín s vlastnosťami proenzýmu nie je navonok na prvý pohľad ničím zvláštny, no napriek tomu je dodnes opradený tajomstvom. Do bunky sa dostáva nie celkom objasneným spôsobom. Je rozštiepený bežnými telesnými enzýmami, čím sa z molekuly uvoľní toxická časť, ktorá sa aktivuje ďalšími enzýmami. V bunke sa navyše na dôležitú molekulu EF-2 (elongačný faktor), ktorá je v enzymatickom procese nevyhnutná na syntézu proteínov, a tým ju zablokuje. Na zničenie bunky stačí

niekoľko molekúl toxínu; hoci bunka prežíva ešte niekoľko hodín, jej osud je už spečatený. V tom zároveň spočíva zákernosť záškrtu – v úvodnom nevýraznom štádiu nebýva ešte diagnostikovaný a v čase, keď nastúpia typické „toxické“ príznaky, podľa ktorých sa záškrt rozlišuje, sa už toxín niekoľko dní dostáva do obehu a do buniek tela, takže ani okamžitá liečba už nemusí zabrániť vážnym komplikáciám, v najhoršom prípade i úmrtiu. [3] A to napriek tomu, že samotná bakteriálna infekcia sa dá rýchlo a efektívne vyliečiť antibiotikami – penicilínom alebo erytromycínom. [1] [2]

KEĎ BACIL OCHORIE

Jednou z mnohých zvláštností záškrtu je, že baktérie tvoria smrtiaci toxín len vtedy, keď sú infikované vírusom nazývaným bakteriofág (skrátene *fág*). V podstate až fág donúti baktériu produkovať toxín, ba čo viac, je nositeľom genetickej informácie, ktorá zodpovedá za tvorbu toxínu, čiže nebyť vírusu, baktéria by toxín vôbec nemohla produkovať. Do epidemiológie baktérie, samo osebe ťažko predvídateľnej, tak vstupuje ďalší náhodný faktor – infekcia vírusom. [1] [3]

Napadnutá baktéria produkujúca toxín sa nazýva *toxigénna*, baktéria neproduktujúca toxín sa nazýva *netoxigénna*. Všetky kmene baktérie sa po napadnutí vírusom stávajú toxigénnymi, avšak jednotlivé kmene majú rôznu mieru produkcie toxínu. [1] [3] Situácia sa ešte viac komplikuje faktom, že patogénita nie je priamo úmerná toxigenite – napríklad vysoko toxigénny kmeň PW-8, ktorý sa používa na laboratórnú produkciu toxínu, nie je v praxi mimoriadne nebezpečný, pretože má nízku virulenciu (rýchlosť množenia). [3]

Tak ako pri iných infekciách, väčšina prípadov záškrtu pravdepodobne prebieha subklinicky alebo s miernymi príznakmi. Tieto prípady zrejme nebývajú spozorované, ani hlásené. Pozoruhodné je, že vytvorenie prirodzenej imunity (podľa Collier) nastáva aj pri relatívne ľahkom ochorení, z čoho vyplýva nielen to, že na vytvorenie imunity stačí malé množstvo toxínu, ale aj to, že ani infekcia toxigénnym kmeňom nemusí znamenať vážny priebeh; zrejme ak likvidácia infekcie nastane skôr než sa vyprodukuje nebezpečné množstvo toxínu. Z uvedených faktov, ako aj z historických skúseností môžeme usúdiť, že rozhodujúcim faktorom pre priebeh ochorenia nie je len patogénnosť baktérie, ale aj odolnosť slizníc, čo priamo súvisí s odolnosťou organizmu ako takého. [3] [4]

Ako uvidíme v budúcich častiach, tieto informácie majú veľký význam nielen pre epidemiológiu, ale aj pri hodnotení historických aspektov ochorenia a očkovania proti nemu.

SÉRUM A VAKCÍNA

Odhalenie toxínu ako príčiny komplikácií viedlo od roku 1890 k pokusom o liečbu ochorenia pomocou konského séra, ktoré obsahovalo protilátky. Tie však môžu len teoreticky zneškodniť toxín v obehu, nie v bunkách. [1] [4] Jeho účinnosť bola sporná a malo katastrofálnu mieru vážnych alergických reakcií (až 40 percent). [4] Sérum dnes v USA vydáva len CDC

na individuálnu žiadosť a používa sa v rovnakom režime ako experimentálne lieky. [1] Malá poznámka na okraj – difterický toxín sa experimentálne podarilo neutralizovať aj kyselínou askorbovou, avšak informácie o praktickej využiteľnosti tohto poznatku sú veľmi obmedzené, pričom je zrejmé, že ak v tomto smere teoreticky existuje nejaký potenciál, tak len pri udržaní veľmi vysokej plazmatickej koncentrácie vysokými častými injekčnými dávkami. Podrobnejšia diskusia – pozri zdroje. [5]

tych až tridsiatych rokov minulého storočia, [4] a na druhej strane sa definitívna podoba adsorbovanej vakcíny samostatne takmer nepoužívala, takže jej nežiaduce účinky sa vždy čiastočne kryli s tetanovou vakcínou. Vzhľadom na to, že samostatná vakcína je nedostupná, ide tak či onak o akademickú otázku.

Ďalšou zvláštnosťou je, že na vyvolanie požadovanej imunitnej odozvy, vakcíny pre malé deti obsahujú 3- až 15-krát vyššiu dávku anatoxínu, [6 – 9] čo ešte zvyrazňuje obrovský nepomer v relatívnej telesnej hmotnosti očkovaní detí a dospelých. Keďže navonok nie sú pozorované nadmieru časté nežiaduce účinky, predpokladá sa, že deti túto dávku z nejakého dôvodu „lepšie zvládajú“; zaočkovanie dospelého vakcínou určenou menším deťom by mohlo vyvolať výrazné nežiaduce účinky. Preto sa striktné rozlišuje vakcína pre deti do 7 rokov (DT), a vakcína pre väčšie deti a dospelých (Td resp. dT – malé písmeno d je kvôli zdôrazneniu nižšej dávky). V kombinácii s čiernym kašľom ide o vakcíny DTaP resp. Tdap. [1] [2]

V ČOM SPOČÍVA IMUNITA?

Vakcína dokáže vyvolať tvorbu protilátok proti difterickému toxínu; na to je stavaná a to je jej jediný cieľ. Vakcína neobsahuje žiadnu zložku, ktorá by vyvolávala imunitu voči baktérii ako takej. Očkovaný človek sa preto môže nakaziť baktériou záškrtu presne tak ako neočkovaný, avšak kým je v ochranej dobe vakcíny, hladina protilátok ho môže teoreticky uchrániť pred vážnymi komplikáciami ochorenia spôsobovanými toxínom. [3]

V prvom rade, aj netoxigénne kmene baktérie majú výbornú schopnosť infikovať, dokážu vyvolať (vcelku mierne) ochorenie a dokonca dlhodobejšie prežívať v dýchacom ústrojenstve. Inými slovami, baktéria na svoje šírenie toxín vonkoncom nepotrebuje. Ani vírus, ani vysoko toxigénny a virulentný kmeň baktérie nezískava žiadnu konkurenčnú výhodu tým, že produkciu toxínu zabije svojho hostiteľa. Teoreticky, mierne toxigénny kmeň baktérie sa môže ľahšie šíriť, ak toxín spôsobí spomalenie fagocytózy alebo poškodením sliznice zvýši dráždenie na kašeľ. [3]

V druhom rade, produkcia toxínu nie je cieľavedomou činnosťou baktérie, ale je dôsledkom zhody okolností (infekcia konkrétneho typu baktérie konkrétnym vírusom). Uvažuje sa, že netoxická časť molekuly možno predstavuje časť virionu (tela vírusu), čiže medziprodukt pri „montáži“ nových kópií množiaceho sa vírusu. Nenašiel sa však žiadny význam toxickej časti ani výslednej molekuly pre vírus, ani pre baktériu. Môžeme preto usudzovať, že toxín je zmätočný/vedľajší produkt replikácie vírusu a vzniká možno dôsledkom genetického defektu alebo zvláštnej zhody okolností v biochemických vzťahoch medzi baktériou a vírusom. Dokonca aj škodlivosť toxínu pre bunky živých organizmov nie je bezprostredná; stáva sa toxickým až po viacerých medzikrokoch závislých od vnútorných biochemických procesov hostiteľa. Z dostupných faktov nakoniec vyplýva, že toxicitu a ťažké formy záškrtu môžeme považovať najskôr za biologickú nehodu. [3]

V treťom rade, vďaka miernym príznakom u očkovaných by plošné očkovanie, naopak, mohlo teoreticky nepriamo podporovať šírenie toxigénnych kmeňov. Diskusii na túto tému sa budeme širšie venovať nabadúce.

ZÁVER

Záškrt je bakteriálna infekcia ktorá sa stáva závažnou v prípade, že baktéria napadnutá vírusom (fágom) začne produkovať toxín. Kvôli nemu má ochorenie pomerne vysokú smrtnosť, uvádza sa až 3 až 20 percent. Tento údaj však môže byť skreslený (umelo vysoký) okrem iného vďaka nevýrazným priebehom netoxických foriem záškrtu, ktoré sa podobajú na bežné prechladnutie alebo iné mierne ochorenia dýchacích ciest.

Vakcína môže prinajlepšom zabrániť ťažkým komplikáciám ochorenia u očkovanej osoby, no nebráni ochoreniu, infekcii ani jej prenosu.

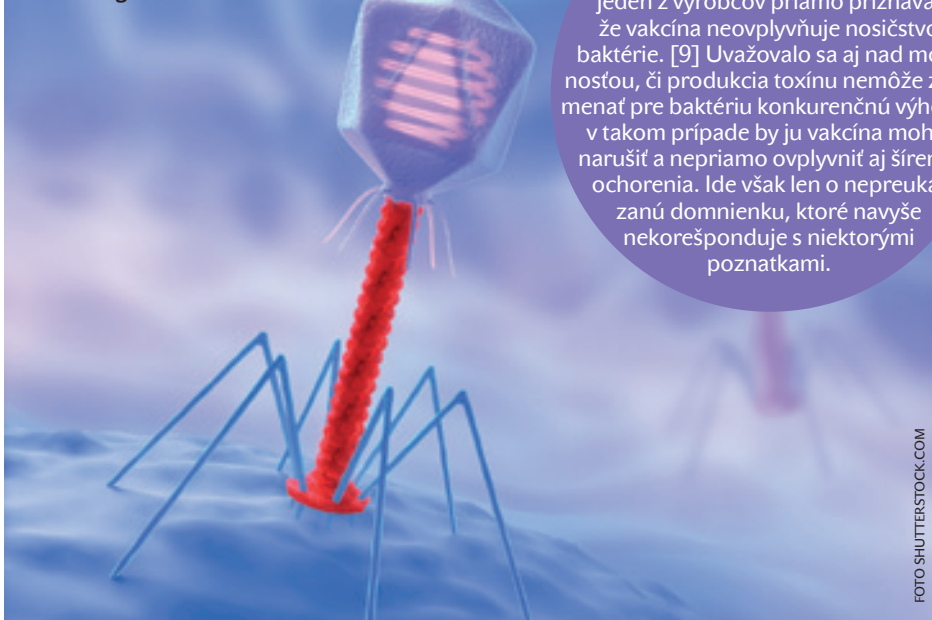
Tieto poznatky využijeme, doplníme a rozvineme v pokračovaní seriálu, v ktorom sa budeme venovať okolnostiam vplyvujúcim na výskyt a závažnosť ochorenia a historickým súvislostiam.

Spracoval Mgr. Peter Tuhársky
Iniciatíva pre uvedenie si rizík očkovania,
o.z.

Čo sa týka vakcíny, základný princíp jej výroby sa za 100 rokov prakticky nezmenil – fermentáciou (pestovaním baktérií záškrtu) vo Fentonovom médiu s „hovädzím extraktom“ sa získava toxín, ktorý sa filtruje a inaktivuje (znefunkční) formaldehydom, čím vzniká *toxoid*. Kvôli neuspokojivej účinnosti a častým nežiaducim účinkom sa v predvojnových rokoch skúšali rôzne úpravy a formulácie vakcín, až sa vývoj ustálil na vakcine, kde je inaktivovaný toxín adsorbovaný na hliníkový nosič (hydroxid hlinitý a fosforečnan hlinitý), čím vzniká *anatoxín*. [4] [6] [7] Táto „konečná“ podoba vakcíny sa čoskoro skombinovala s vakcínou proti tetanu, čím nečakane získala aj vyššiu účinnosť. Odtedy sa proti záškrtu už neočkuje samostatne, ale vždy v kombinácii aspoň s tetanom a často aj s čiernym kašľom a ďalšími vakcínami. [1]

Aj z tohto dôvodu sa dnes ťažko posudzujú nežiaduce účinky vakcíny proti záškrtu – na jednej strane sa dá ťažko opierať o katastrofy rozmanitých vakcín z „divokých“ dvadsiatich

Schematické zobrazenie bakteriofágu



Vakcína teda nemôže priamo zastaviť šírenie infekcie v spoločnosti, dokonca jeden z výrobcov priamo priznáva, že vakcína neovplyvňuje nosičstvo baktérie. [9] Uvažovalo sa aj nad možnosťou, či produkcia toxínu nemôže znamenať pre baktériu konkurenčnú výhodu; v takom prípade by ju vakcína mohla narušiť a nepriamo ovplyvniť aj šírenie ochorenia. Ide však len o nepreukázanú domnienku, ktoré navyše nekorešponduje s niektorými poznatkami.

ZDROJE

- [1] CDC: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. (The Pink Book) 13th ed. Chapter 7 – Diphtheria, p. 107. April 2015.
- [2] LO, B. M. – TAYLOR, J. P. et al.: Diphtheria. Medscape, WebMD LLC. Updated Dec. 11, 2013. <http://emedicine.medscape.com/article/782051>
- [3] COLLIER, R. J.: Diphtheria toxin: mode of action and structure. Bacteriol Rev. 1975 Mar;39(1):54-85. PMID:164179. PMID:PMC413884.

- [4] MAURICE BEDDOW BAYLY: The „Schick“ inoculation for immunisation against diphtheria. Taylor, 1934. ASIN: B0008A9R0G. Poznámka: kniha je značne kritická, no slúži ako zaujímavý zdroj referencií na málo známe informácie z dobových odborných publikácií.
- [5] TUHÁRSKY, P.: Vitamín C a megaskorbická liečba – zabudnutý poklad. 1. vyd. Bratislava: Vydavateľstvo Perfekt, 2014. ISBN 978-80-8046-662-6
- [6] Infanrix Hexa – Scientific Discussion. EMA/EPAR 2002. WC500032501. Procedure No.EMA/H/C/000296.

- [7] Boostrix Polio - súhrn charakteristických vlastností lieku. ŠÚKL kód 45409. Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.:2013/03731, 2013/03732. Revízia: december 2013.
- [8] Adacel - súhrn charakteristických vlastností lieku. ŠÚKL kód 88819. Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev. č.: 2012/08513-ZME. Revízia: Október 2013.
- [9] FDA/CBER. Tripedia Product Approval Information. Product information as of December 2005. 268.3105097. AHFS Category: 80:08. Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed.