

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2021

Helena Medunová

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

*Vibrio cholerae*  
Bakalářská práce

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2020/2021

## ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Helena Medunová**  
Osobní číslo: **C18177**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Klinická biologie a chemie**  
Téma práce: ***Vibrio cholerae***  
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

### Zásady pro vypracování

1. Prostudování odborné literatury a vypracování rešerše zaměřené na mikroorganismus *Vibrio cholerae*.
2. Charakteristika rodu *Vibrio*.
3. Patogeneze onemocnění vyvolaného *Vibrio cholerae*.
4. Epidemiologická situace spojená s *Vibrio cholerae* – od minulosti po současnost.
5. Laboratorní průkaz *Vibrio cholerae* a citivost na antibakteriální léčiva.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **RNDr. Markéta Vydřalová, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2020**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **2. července 2021**

L.S.

---

**prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.**  
děkan

---

**prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.**  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 26. února 2021

Prohlašuji:

Práci s názvem *Vibrio cholerae* jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 12. 07. 2021

Helena Medunová

## **PODĚKOVÁNÍ**

Ráda bych poděkovala paní RNDr. Markétě Vydržalové, Ph.D. za odborné vedení práce, cenné rady, trpělivost a ochotu, kterou mi v průběhu zpracování věnovala.

## **ANOTACE**

Ve své bakalářské práci se zabývám bakterií *Vibrio cholerae*, nejznámějším zástupcem rodu *Vibrio*, která způsobuje závažné onemocnění cholera. V mé práci se věnuji nejen charakteristice a patogenезi *V. cholerae*, ale i cholerovým pandemiím, minulým a současným. Dále se zde věnuji prevenci a léčbě v rizikových oblastech, jako je vakcinace nebo léčba antibiotiky. Zaměřila jsem se také na využití probiotik a fágové terapie.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

cholera, *Vibrio cholerae*, infekce, cholerový toxin, orální rehydratační terapie, pandemie

## **TITLE**

*Vibrio cholerae*

## **ANNOTATION**

In my bachelor's thesis I deal with the bacterium *Vibrio cholerae*, the best known member of the genus *Vibrio*, which causes serious cholera disease. In my work I deal not only with the characteristic and pathogenesis of *V. cholerae*, but also with cholera pandemics, past and present. I also deal with prevention and treatment in high-risk areas, such as vaccination or antibiotic treatment. I also focused on the use of probiotics and phage therapy.

## **KEYWORDS**

cholera, *Vibrio cholerae*, infection, cholera toxin, oral rehydration therapy, pandemic

## **OBSAH**

<b>SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....</b>	<b>10</b>
<b>SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK .....</b>	<b>11</b>
<b>TERMINOLOGIE.....</b>	<b>12</b>
<b>ÚVOD.....</b>	<b>13</b>
<b>1. CHARAKTERISTIKA <i>VIBRIO CHOLERAE</i>.....</b>	<b>14</b>
1.1 Taxonomie .....	14
1.2 Morfologie a biochemické vlastnosti.....	14
1.3 Antigenní struktura a biotypy .....	14
1.4 Faktory virulence .....	15
1.5 Stresová reakce .....	15
<b>2. CHOLERA .....</b>	<b>16</b>
2.1 Zdroj infekce.....	16
2.2 Patogeneze .....	16
2.3 Klinické příznaky.....	17
<b>3. LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA .....</b>	<b>18</b>
3.1 Kultivace.....	18
3.2 Průkaz <i>Vibrio cholerae</i> v klinickém materiálu .....	20
3.3 Průkaz <i>Vibrio cholerae</i> ve vzorcích vody.....	21
<b>4. LÉČBA.....</b>	<b>21</b>
4.1 Orální rehydratační terapie .....	21
4.2 Antibiotická léčba .....	22
<b>5. PREVENCE .....</b>	<b>23</b>
5.1 Vakcinace.....	23
5.2 Probiotika.....	25
5.3 Fágová terapie.....	26
<b>6. EPIDEMIOLOGIE.....</b>	<b>27</b>
6.1 Historie objevení cholery .....	27
6.2 Pandemie cholery.....	28
6.3 Současný výskyt cholery .....	28
6.3.1 Afrika .....	32
6.3.2 Střední východ .....	33
6.3.3 Asie .....	33
6.3.4 Severní a Jižní Amerika .....	33



<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>34</b>
<b>POUŽITÁ LITERATURA.....</b>	<b>35</b>

## SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

<b>Obrázek 1:</b> Kultivace <i>V. cholerae</i> na TCŽS agaru.....	18
<b>Obrázek 2:</b> Kultivace <i>V. cholerae</i> na MacConkey agaru .....	19
<b>Obrázek 3:</b> Hemolýza <i>V. cholerae</i> na krevním agaru .....	19
<b>Graf 1:</b> Roční případy cholery a úmrtnost hlášená mezi lety 1989–2019 .....	29
<b>Graf 2:</b> Případy cholery hlášené WHO podle roku a podle kontinentu 1989–2019 .....	30
<b>Mapa 1:</b> Země hlásící úmrtí na cholery a importované případy v roce 2019 .....	30
<b>Tabulka 1:</b> Počet případů a úmrtí na cholery hlášených WHO v roce 2019 .....	31

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

APW	Alkalická peptonová voda
CFR	Míra úmrtnosti
CT	Cholerový toxin
CTB-WC	Celobuněčná vakcína s přidavkem rekombinantních B podjednotek cholerového toxinu
KDR	Demokratická republika Kongo
OCV	Orální cholerová vakcína
OMV	Kombinovaná vakcína vnějších membránových váčků
ORT	Orální rehydratační terapie
PCR	Polymerázová řetězová reakce
RDT	Rychlé diagnostické testy
SCFA	Mastné kyseliny s krátkým řetězcem
TCP	Toxinem regulovaný pilus
TCŽS	Vysoce selektivní agar s přidavkem thiosulfátu, citrátu, žlučových solí a sacharózy
WC	Celobuněčné vakcíny
WHO	Světová zdravotnická organizace

## **TERMINOLOGIE**

Antigen – imunogenní molekula, tj. látka schopná vyvolat imunitní reakci

Borgorygmus – zvuk vznikající v břiše při pohybech plynu a tekutiny ve střevech („kručení v břiše“)

Brakická voda – voda, jejíž salinita je vyšší než u sladké vody, ale ne tak vysoká jako u vody mořské, může být důsledkem míchání mořské vody s vodou sladkou

Fakultativně anaerobní bakterie – za přítomnosti kyslíku rostou lépe

Inkubační doba – interval mezi proniknutím infekčního zárodku do lidského organismu a rozvojem příznaků nemoci

Patogenita – schopnost mikroorganismu vyvolat chorobu

Virulence – míra schopnosti choroboplodného patogenního zárodku vyvolat onemocnění

## ÚVOD

*Vibrio* je rod sdružujících se bakterií vyskytujících se v široké škále sladkovodních a mořských prostředí. Nejznámějším zástupcem tohoto rodu je *Vibrio cholerae*, které způsobuje závažné průjmové onemocnění cholery. Ačkoli je cholera ve světě ve vyspělých zemích vzácná, nadále představuje celosvětově hlavní příčinu morbidity a mortality, zejména v rozvojových zemích, jako je Asie, Afrika a Latinská Amerika, kde se *V. cholerae* vyskytuje endemicky, hustota obyvatelstva je vysoká, hygiena je špatná a přístup k nezávadné pitné vodě je omezený.

Cholera může být při neléčení rychle smrtelná. Zdrojem infekce je nejčastěji kontaminovaná voda, nemocný člověk nebo nosič. Ohniska cholery mohou být způsobeny přírodními katastrofami nebo jinými událostmi, které vedou ke kontaminaci zdrojů pitné vody. V oblastech, kde je cholera endemická, se výskyt onemocnění řídí sezónním výskytem, který koreluje s klimatickými změnami.

Naštěstí intervence, jako je orální rehydratační terapie, antibiotika a vakcíny, zachránily nespočet lidí postižených cholerou. Využití probiotik a fágové terapie je slibným přístupem v účinnější léčbě cholery.

# 1. CHARAKTERISTIKA *VIBRIO CHOLERAE*

## 1.1 Taxonomie

*Vibrio (V.) cholerae* je zařazeno do domény *Bacteria*, kmene *Proteobacteria*, třídy *Gammaproteobacteria*, řádu *Vibrionales* a do čeledi *Vibrionaceae*, do které spadají rody *Vibrio* a *Photobacterium* (Ruggiero et al., 2015). Tato čeleď slučuje fermentující bakterie, které mají polární bičíky a pozitivní oxidázovou reakci. Díky této klasifikaci bylo možné oddělit *Vibrionaceae* od úzce příbuzné čeledi *Enterobacteriaceae*, jejíž členové mají peritrichálně umístěné bičíky a negativní oxidasovou reakci (Votava, 2003, s. 71).

## 1.2 Morfologie a biochemické vlastnosti

*V. cholerae* je vysoce pohyblivá gramnegativní bakterie s jediným polárním bičíkem (Ojeda Rodriguez, 2020). Vytváří krátké zakřivené nesporulující tyčinky ve tvaru typografické čárky o průměru 0,5–0,8 µm a délce 1,4–2,6 µm (Beneš, 2009, s. 246). Patří mezi fakultativně anaerobní bakterie, mají fermentativní a respiratorní metabolismus a jsou oxidasa a katalasa pozitivní. Dále jsou laktosanegativní a citlivé k vibriostatiku O/129. *Vibria* jsou velmi citlivá k desinfekčním prostředkům a zvýšené teplotě (Bednář, 1996, s. 273).

Jak již bylo zmíněno, *V. cholerae* patří do čeledi *Vibrionaceae*, vyskytující se ve slaných pobřežních vodách a ústí řek, často ve spojení se zooplanktonem a měkkýši (Kirn, 2005). Tyto organismy mohou vstoupit do životaschopného, ale nekultivovatelného stavu uvnitř biofilmu v reakci na nedostatek živin, ale mohou se množit během kvetení zooplanktonu v reakci na vyhovující podmínky prostředí. Pro *V. cholerae* je chitin převládajícím zdrojem uhlíku a dusíku (Clemens et al., 2017).

## 1.3 Antigenní struktura a biotypy

Na základě tepelně stabilního povrchového somatického antigenu „O“ je *V. cholerae* klasifikováno do více než 200 séro skupin, které zahrnují patogenní a nepatogenní kmeny (Clemens et al., 2017). Se séro skupinou O1 jsou spojeny dva biotypy, které způsobují onemocnění u lidí. Je to biotyp El Tor a klasický typ, které se liší průběhem onemocnění. Biotyp El Tor způsobuje více asymptomatických případů, lépe přežívá v prostředí a na krevním agaru tvoří hemolýzu. Klasický typ hemolýzu netvoří. Oba biotypy se mohou vyskytovat jako sérotypy Ogawa, Inaba nebo Hikojima, které mají společný antigen A. Ogawa nese ve svém složení antigeny A a B, Inaba antigeny A a C a Hikojima, která se vyskytuje vzácně, nese všechny antigeny A, B a C (Votava, 2003, s. 73). Předpokládalo se, že

klasický biotyp je zapojen do prvních šesti pandemií, které byly zaznamenány mezi lety 1817 a 1961 (Clemens et al., 2017). Původcem pokračující sedmé pandemie cholery, která začala v roce 1961, je biotyp El Tor, který nahradil klasický biotyp. V roce 1992 se na indickém subkontinentu objevila nová séroskupina *V. cholerae* O139 synonymum Bengal, která se rozšířila po asijských zemích (Ramamurthy et al., 2020). *Vibria* jiná než tyto dvě séroskupiny se označují jako non-O1/O139, jsou to *vibria* neaglutinující (NAG) neboli necholerová, která jsou neaglutinovatelná antisérem proti antigenu O1 (Alam et al., 2006). Pouze *vibria*, která vylučují cholerový toxin, mohou způsobit epidemii. Geny pro toxin jsou kódovány vláknitým bakteriofágem, který se mezi klasickými biotypy a biotypy El Tor mírně liší (Clemens et al., 2017).

Kmeny El Tor byly rozděleny do čtyř hlavních klonálních skupin: australský klon, klon amerického pobřeží Mexického zálivu, sedmý pandemický klon a latinskoamerický klon. Epidemiologické mapování je stále více nahrazováno identifikací polymorfismů. Tento vývoj vedl k identifikaci variant biotypu El Tor, které sdílejí fenotypové vlastnosti jak El Tor, tak klasických biotypů. Tyto varianty kmenů biotypu El Tor mají fenotypové vlastnosti, které je klasifikují jako El Tor, ale vylučují enterotoxin klasického typu (Clemens et al., 2017). Od roku 2002 tyto alternativní kmeny vytlačily typický biotyp El Tor v Bangladéši a na několika dalších místech v Asii a Africe. Kmeny, které v roce 2010 způsobily vypuknutí cholery na Haiti a pocházejí z Asie, rovněž vykazují rysy variantních kmenů (Chin et al., 2011). Zdá se, že některé variantní kmeny biotypu El Tor způsobují závažnější onemocnění než typické kmeny biotypu El Tor, pravděpodobně kvůli zvýšené sekreci cholerového toxinu (Siddique et al., 2010).

#### **1.4 Faktory virulence**

Dva hlavní faktory virulence *V. cholerae* O1 a O139 jsou cholerový toxin (CT), odpovědný za hojný rýžově vodnatý průjem typický pro toto onemocnění a toxinem regulovaný pilus (TCP) typu IV, který zprostředkovává adheenci a tvorbu mikrokolonií a je nezbytný pro střevní kolonizaci. Pro patogenitu je také důležitá přítomnost polárního bičíku poháněného hnací silou sodíku (SMF) (Silva, 2016).

#### **1.5 Stresová reakce**

*V. cholerae* je přizpůsobeno ke kolonizaci tenkého střeva bohatého na živiny a vodní prostředí. Ve vodním prostředí musí *vibria* odolávat různým fyzikálním, chemickým a biologickým faktorům, mezi něž patří omezení živin, extrémní teploty, oxidační stres, predace

bakteriofágů a potrava prvoků. V gastrointestinálním traktu jsou vibria vystavena nízkému pH, žlučovým kyselinám, zvýšené osmolaritě, omezení železa, antimikrobiálním peptidům a občasnému nedostatku živin (Louis, 2010). Obě prostředí tedy představují společné a specifické výzvy pro růst a množení bakterií. Lidské tenké střevo nicméně poskytuje vynikající množství živin ve srovnání s vodním prostředím. Ať už jde o lidského hostitele nebo o vodní prostředí, bakterie využívají běžné strategie přežití. Pro přežití *V. cholerae* v ústí řek je zvláště důležitá jeho schopnost vyskytovat se samostatně (planktonický růst) nebo ve formě biofilmu v reakci na chemické a fyzikální změny v extracelulárním prostředí (Morris, Jr., 2011).

## 2. CHOLERA

### 2.1 Zdroj infekce

Cholera se přenáší prostřednictvím kontaminované vody nebo potravin, zejména ve zranitelných komunitách postižených přírodními katastrofami, válkami a hladomory. Lidé jsou jediným přirozeným hostitelem pro *V. cholerae* a přenos probíhá fekálně-orální cestou. *V. cholerae* se však také vyskytuje jako volně žijící organismus v brakických vodách a může přežít ve sladké nebo slané vodě, což vysvětluje občasné infekce měkkýši (Rodriguez, 2020).

### 2.2 Patogeneze

Kolonizace tenkého střeva je ovlivněna pohyblivostí *V. cholerae* a snadnou adhezí ke střevní stěně. Tato bakterie má speciální faktory přilnavosti, které jí umožňují adherovat k povrchu mikroklků. Jakmile se vibrio adhezuje, uvolní jeden ze dvou antigeně příbuzných, ale odlišných forem cholerového toxinu (CT-1 nebo CT-2) do střevní epitelální buňky. Cholerový toxin způsobuje, že adenylátcykláza je uzamčena v „zapnutém režimu“, což vede k přebytku cAMP a následné hypersekreci chloridů a hydrogenuhličitanů následované vodou (Rodriguez, 2020).

*V. cholerae* vyžaduje poměrně vysokou infekční dávku ( $10^8$ ). Cholerový toxin je poté vylučován a nakonec endocytován buňkami střevního epitelu, což mění elektrolytové kanály a vede ke ztrátě endoluminální tekutiny bohaté na chlorid, hydrogenuhličitan, sodík a draslík (Rodriguez, 2020). Při vylučování do životního prostředí bylo zjištěno, že bakterie procházejí po dobu 24 hodin hyperinfekční aktivitou a je pravděpodobnější, že budou přenášeny z člověka na člověka, což vysvětluje explozivní povahu epidemií cholery (Dutta et al., 2013). Dalším důležitým patofyziologickým rysem *V. cholerae* je to, jak citlivost hostitele ovlivňuje riziko pacienta. Například bylo zjištěno, že u jedinců s krevní skupinou O je větší



pravděpodobnost vzniku závažné cholery než u jiných krevních skupin, zatímco u osob dříve infikovaných *V. cholerae* nebo očkovaných, bylo často zjištěno dočasné získání imunity (Czerwiński, 2015). V posledních letech došlo ke zvýšení počtu non-O1 a non-O139 infekcí, které se projevují jako omezená gastroenteritida po koupání ve znečištěných rekreačních vodách nebo po požití syrových a nedovařených mořských plodů (Keukeleire, 2018).

### 2.3 Klinické příznaky

*V. cholerae* je extrémně virulentní bakterie. Inkubační doba cholery může být velmi krátká a trvá několik hodin až 5 dnů (Azman, 2013). Celkově trvá obvykle 1 až 2 dny. Přestože se u většiny lidí infikovaných *V. cholerae* neobjeví žádné příznaky, patogen lze detekovat ve vzorcích stolice po dobu 1–10 dnů po infekci a poté se dostane zpět do životního prostředí. Jedná se o důležitý problém z důvodu možnosti infikování dalších lidí (Kuna, 2017).

U symptomatických pacientů se může objevit mírná infekce nebo silný vodnatý průjem, který může být smrtelný během několika hodin (*Cholera gravis*). Po požití musí bakterie překonat kyselé žaludeční prostředí, a pokud přežijí, kolonizují epitel tenkého střeva. Jakmile se *V. cholerae* naváže na povrch tenkého střeva, začne produkovat CT, který je odpovědný za sekreční vodnatý průjem (Harris et al., 2012).

Malátnost, křeče, břišní diskomfort, borborygmy a zvracení jsou běžné doprovázející časné příznaky infekce. Horečka, silné bolesti břicha, tenesmus jsou neobvyklé. Pacienti se zvýšenou teplotou mají pravděpodobně koinfekci nebo komplikace (Lippi, 2016).

Charakteristickým znakem cholery je rychlý průchod velkého množství stolice, charakterizováno jako „rýžová voda“, někdy včetně hlenu. Průjem je obvykle bezbolestný, může mít rybí zápach nebo je bez zápachu. Komplikace jsou spojeny s masivním vyčerpáním tekutin a elektrolytů (sodíku, draslíku, hydrogenuhličitanu a chloridu) (Kuna, 2017). V závažných případech může dojít k hypovolemickému šoku způsobeného ztrátou obrovského objemu elektrolytů. Taková významná ztráta tekutin je u jiných průjmových infekcí neobvyklá. U dospělých pacientů to může být až 1 litr za hodinu. Vysoká koncentrace sodíku ve stolici charakterizuje cholera před jinými průjmovými chorobami (Lippi, 2016). Příznaky pacientů s hypovolemickým šokem může zahrnovat: snížený výdej moči, studenou a vlhkou pokožku, snížený kožní turgor, propadlé oči, Kussmaulovo dýchání (acidóza), tachykardii a hypotenzi. Nerovnováha elektrolytů může způsobit svalové křeče a slabost s těžkou acidózou

(Rodriguez, 2020). Bakteriémie je vzácná. Pokud není léčba zahájena okamžitě, úmrtnost se uvádí až 70 % (Harris et al., 2012).

*Cholera sicca* (suchá cholera) je vzácná forma onemocnění. K úmrtí může dojít během několika hodin v důsledku oběhového kolapsu. Kvůli hromadění tekutiny ve střevech chybí průjem – typický příznak cholery. Pokud je cholera řádně léčena, nezpůsobuje žádné známé dlouhodobé komplikace (Kuna, 2017).

### 3. LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA

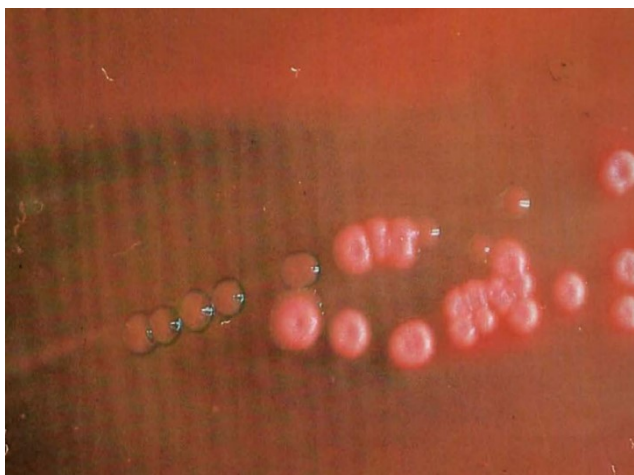
#### 3.1 Kultivace

*Vibria* rostou na běžných kultivačních půdách při 20 °C, ale také při 30–37 °C. *V. cholerae* roste při pH 10, čehož se hojně využívá v selektivních půdách, na rozdíl od ostatních vibrií, které rostou při pH 6,5–9. Růst můžeme stimulovat přidávkem 0,5–3% NaCl, vibria jsou totiž halofilní (Bednář, 1996, s. 273).

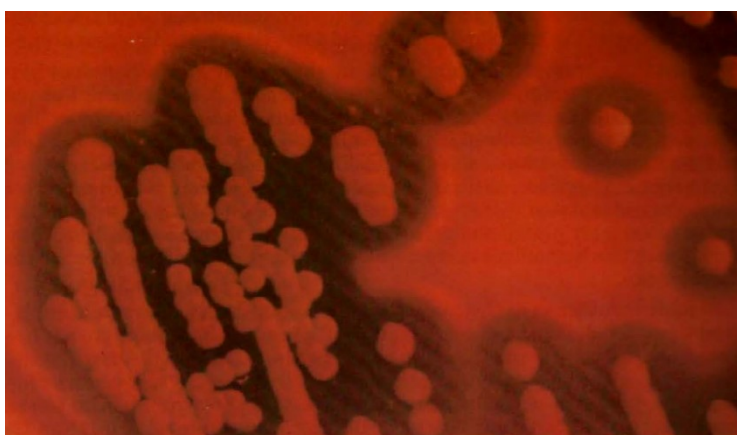
Speciální půdou pro růst vibrií je selektivně diagnostický agar TCŽS, na kterém *V. cholerae* již za 10 hodin vytváří žluté neprůhledné kolonie díky štěpení sacharózy (obrázek 1). Dále roste na Endově nebo na MacConkey agaru (obrázek 2). Rychle se množí v alkalické peptonové vodě, která obsahuje 1% NaCl s pH 8,5 a již za 6 hodin vytváří na jejím povrchu viditelnou blanku. Biotyp El Tor na krevním agaru hemolyzuje (obrázek 3) (Votava, 2010).



**Obrázek 1:** Kultivace *V. cholerae* na TCŽS agaru (Microrao, 2009)



**Obrázek 2:** Kultivace *V. cholerae* na MacConkey agaru (Laboratory methods for the diagnosis of *Vibrio cholerae*, 2020)



**Obrázek 3:** Hemolýza *V. cholerae* biotypu El Tor na krevním agaru (Laboratory methods for the diagnosis of *Vibrio cholerae*, 2020)

Potvrzení cholery spočívá v průkazu *V. cholerae* ve vzorcích stolice, polymerázové řetězové reakci (PCR) a rychlých testech. Vzhledem k morbiditě a mortalitě spojené s onemocněním se však léčba nikdy neodkládá na diagnostické testování, protože diagnózu lze stanovit na základě klinických příznaků (Harris et al., 2012). Kultivace vzorků stolice je zlatým standardem v průkazu *V. cholerae*. Obvyklé kultivační metody pro izolaci a identifikaci mohou trvat tři nebo více dní a vyžadují dobrou laboratorní infrastrukturu a kvalifikovaný personál. Zpožděná detekce ohnisek cholery vede k šíření choroby a zvýšení morbidity a mortality. Včasné odhalení případů cholery a jejich potvrzení je zásadní pro okamžitý zákrok. Tato technika je však pro rychlou diagnostiku nedostatečná (Ramamurthy et al., 2020).

Nicméně rychlé diagnostické testy (RDT) vzbudily větší pozornost. Díky jejich snadnému použití v terénu a nízké ceně mají potenciál v epidemicko-preventivním dohledu (Ontweka et al., 2016). Většina RDT je nastavena tak, aby dodržovala principy

imunochromatografických testů–měrky, která je ponořena do zkumavky obsahující vzorek, nebo kazety, kde je vzorek nanesen do jamky a kde dojde k navázání na specifická činidla, aby došlo k viditelné změně (Debes, 2016). RDT představují slibné nástroje pro včasnou detekci patogenu *V. cholerae* O1/O139 i ve vzdálených oblastech, kde jsou laboratoře nedostatečně vybavené. Vzhledem k jeho důležitosti byly sady RDT zahrnuty do soupravy pro vyšetřování cholery WHO organizací. Pro účely epidemiologie je u podezřelých vzorků vody/potravin povinný test na *V. cholerae* (Ramamurthy et al., 2020). Vzhledem k důležitosti, kterou připisuje Světová zdravotnická organizace (WHO) rychlejším, snadnějším a levnějším diagnostickým testům, se nové RDT vyvíjejí pravidelně. Nedávno se dokonce ukázalo, že obohacené RDT mají diagnostický výkon ekvivalentní kulturám (Sayeed et al., 2018). Ovšem v ohniscích, jako byla událost po zemětřesení na Haiti, představovaly nevýhody to, že existuje příliš mnoho diagnostických RDT s významnými odchylkami, což je činí neoptimálními jako testy v místě péče, ale jsou užitečné pro reakci na ohnisko epidemie a dohled (Matias et al., 2017).

Onemocnění cholera je diagnostikována dle klinických příznaků již na počátku onemocnění. Různé faktory ji odlišují od jiných průjmových onemocnění. Biochemicky lze prokázat hypokalemii, hypokalcémii, metabolickou acidózu a isonatremickou dehydrataci (Ojeda Rodriguez, 2020). U dětí může následovat těžká hypoglykémie spojená se změněným duševním stavem, záchvaty a kómatem. Jinak neexistují žádné přísné laboratorní nebo rentgenové nálezy vyžadované pro diagnostiku a/nebo péči o pacienty s cholerou (Dube, 2017).

### **3.2 Průkaz *Vibrio cholerae* v klinickém materiálu**

K potvrzení cholery je zapotřebí izolace a identifikace *V. cholerae* ze vzorků stolice nebo jiných vzorků. Správný transport stolice do laboratoře je zásadní pro zvýšení pravděpodobnosti správné identifikace. V případě očekávaného zpoždění mohou být fekální vzorky nebo rektální výtěry umístěny do transportního média Cary-Blair. *V. cholerae* zůstává v tomto médiu životaschopné až čtyři týdny při teplotě okolí. Protože počet buněk *V. cholerae* ve vzorcích stolice je velmi vysoký, stačí použít jen několik kapek k inokulaci přímo na vysoce selektivním agaru s přísadkou thiosulfátu, citrátu, žlučových solí a sacharózy (TCŽS) nebo na želatina-taurocholát-telluritovém agaru (médiu Monsur) (Ramamurthy et al., 2020).

Chromogenní médium, jako je CHROMID Vibrio, se také dá využít pro izolaci a identifikaci vibrií. Rektální výtěry jsou upřednostňovány před vzorky stolice z důvodu nižšího

rizika kontaminace vzorku, a aby se omezila manipulace se stolicí klinickým personálem. Mnoho laboratoří používá jako obohacující krok před kultivací pomnožení v alkalické peptonové vodě (APW, pH 8,0), zejména v chronických případech, kdy se očekává, že počet *V. cholerae* bude nízký. Po krátké inkubaci (4–6 hodin při 37 °C) musí být inokulum naočkováno na agarové plotny. Dále je nutné provést další testy pro potvrzení a bližší charakterizaci *V. cholerae* (Ramamurthy et al., 2020).

### **3.3 Průkaz *Vibrio cholerae* ve vzorcích vody**

Přestože jsou *V. cholerae* a další vibria obyvateli vodních ploch, jejich množství při testování bývá nízké. Aby se zvýšila pravděpodobnost získání dostatečného počtu bakteriálních buněk, musí být testovány velké objemy vody. Alternativně lze použít techniku membránové filtrace vzorků vody (200–500 ml) přes 0,22 $\mu$ m filtry ve vakuu. Membrána může být ponořena do APW pro obohacení kultury po dobu šesti hodin až přes noc při 37 °C. Následující kroky jsou stejné jako u klinických vzorků (Ramamurthy et al., 2020).

## **4. LÉČBA**

### **4.1 Orální rehydratační terapie**

Orální rehydratační terapie (ORT) má dlouhou a zajímavou historii v oblasti medicíny jako terapie k léčbě akutní průjemové infekce. Na základě předchozích znalostí, že glukóza je nezbytná pro usnadnění absorpce vody ze střeva (Kühn et al., 2014), byla myšlenka ORT poprvé vyzkoušena v roce 1964, kdy kapitán amerického námořnictva Robert Phillips použil orální fyziologický roztok glukózy k úspěšné léčbě cholery u dvou pacientů na Filipínách (Bhattacharya, 1994). ORT se od té doby stala nejpoužívanější typickou léčbou cholery. Před ORT měla cholerová infekce úmrtnost vyšší než 50 %. ORT vyléčila miliony jedinců a zachránila miliony životů nahrazením ztracených tekutin a elektrolytů během infekce (Kühn et al., 2014). Tato léčebná strategie se opírá o skutečnost, že cholera je sebeomezující infekce. Pokud tedy pacient dokáže přežít masivní ztrátu tekutin vyvolanou CT, infekce nakonec vymizí během několika dní. ORT snížila úmrtnost na cholera o více než 97 % a více než 99 % pacientů na ORT přežije infekci *V. cholerae* (Weil, 2018). Protože infekce *V. cholerae* způsobuje, že střevní epitelální buňky ztrácejí velké množství esenciálních elektrolytů, konvenční ORT předepsaná Světovou zdravotnickou organizací (World Health Organization, WHO) obsahuje několik životně důležitých iontů (sodík, chlorid a draslík) a zdroj uhlíku (glukóza) (Hsueh, 2019).

Složky ORT byly od počátku studovány a upravovány. Glukóza, jedna ze složek ORT, totiž může zvýšit produkci CT, hlavní příčinu závažných symptomů spojených s onemocněním. Kühn et al. (2014) zjistili, že ORT na bázi rýže nebo škrobu by toto dilemma obcházelo. Glukóza stimuluje absorpci  $\text{Na}^+$  rychleji než rýžový škrob v tenkém střevě, takže je možné, že ORT na bázi glukózy bude rychlejší a nákladově efektivnější. Avšak i při pomalejší rychlosti absorpce  $\text{Na}^+$  snížila ORT na bázi rýže objemy stolice o 36 % ve srovnání s glukózovou ORT (Butler, 2017). ORT byla na bázi rýže úspěšně testována v terénu k léčbě cholery na Haiti (Kühn et al., 2014). Současně ORT na bázi škrobu je rezistentní vůči metabolické degradaci v tenkém střevě, přetrvává déle než glukóza a významně neindukuje produkci CT (Butler, 2017). ORT na bázi škrobu má další výhodu stimulace syntézy mastných kyselin s krátkým řetězcem (SCFA), které mohou zmírnit výskyt průjmu aktivací retence iontů buňkami epitelu tlustého střeva. Tyto SCFA se vyrábějí ze škrobu fermentací uhlohydrátů, které nejsou rychle absorbovány nebo degradovány v tenkém střevě střevním mikrobiomem. Kromě toho, že glukóza zvyšuje absorpci iontů v tenkém střevě, tyto dvě přísady by mohly mít synergický účinek na snížení cholery příznaků (Binder, 2014). Ačkoliv tyto alternativní ORT na bázi uhlíku dosud nebyly schváleny WHO, vykazují potenciální výhody při léčbě cholery a mohly by nahradit ORT na bázi glukózy jako hlavní léčbu cholery (Hsueh, 2019).

Ačkoliv modifikace složek ORT k dosažení optimální absorpce  $\text{Na}^+$  a vody ve střevech snižuje příznaky, zůstávají případy, kdy ORT nedokázala udržet příznaky cholery pod kontrolou. Například při těžké dehydrataci se vyžaduje podání intravenózní rehydratace. Vzhledem k tomu, že ORT není stoprocentně účinná, může být k udržení snížení symptomů cholery zapotřebí souběžná léčba, jako jsou antibiotika a očkování (Hsueh, 2019).

## 4.2 Antibiotická léčba

Cílem antibiotik k léčbě cholery infekcí je snížit jak čas a závažnost onemocnění, tak přenos na jiné jedince. Akutní infekce s těžkou dehydratací se léčí ORT a antibiotiky, aby se dosáhlo synergické účinnosti (Wierzba, 2019). Účinnými antibiotiky k léčbě cholery jsou doxycyklin, azithromycin a tetracyklin. Podání opakovaných dávek 12,5 mg tetracyklinu po dobu 3 dnů může snížit trvání příznaků u dospělých ze 4 na 2 dny a průměrný objem stolice z 21 litrů na 8 litrů (Butler, 2017). Jedna dávka doxycyklinu (300 mg pro dospělé a 6 mg pro děti) je stejně účinná jako několik dávek tetracyklinu (Williams, 2018). Na druhou stranu analýza značně většího počtu studií s nepřímým srovnáním tetracyklinu s doxycyklinem zjistila, že pacienti, kteří dostávali tetracyklin, měli kratší trvání průjmu (o 1 den), zatímco

snížení objemu stolice bylo významně vyšší (Hsiao, 2018). Podobně může jedna dávka 20 mg azithromycinu zastavit průměrné příznaky za méně než 48 hodin, o 24 hodin dříve než u ciprofloxacinu (Leibovici-Weissman, 2014) a snížit frekvenci zvracení, přičemž umožňuje průchod průměrně 36 stolic s průměrným objemem 5 litrů (Williams, 2018). Azithromycin se doporučuje těhotným ženám a malým dětem, zatímco tetracyklin je vhodný pro dospělé. Oba jsou výhodnější než ciprofloxacin a erythromycin (Leitner, 2015).

Jednou z nevýhod antibiotické terapie je to, že kmeny *V. cholerae* O1 a O139 si vyvinuly rezistenci vůči většině používaných antibiotik. Například ciprofloxacin, který se běžně používal na počátku 90. let kvůli svému dlouhému poločas rozpadu a vysoké aktivitě in vitro, byl neúčinný ve více zemích s vysokou zátěží infekce cholerou, jako je Haiti a Bangladéš (Khan, 2015). Je to proto, že O1 a O139 jsou také rezistentní na kyselinu nalidixovou, která má mechanismus podobný mechanismu ciprofloxacinu, a tento mechanismus poskytuje zkříženou rezistenci na ciprofloxacin (Williams, 2018). Kmeny rezistentní na tetracyklin byly izolovány v několika rozvojových zemích, jako je Bangladéš, Indie, Thajsko a severní Vietnam (Weil, 2018), a na základě sekvenční analýzy je rezistence na tetracyklin zprostředkována plazmidem, což naznačuje, že se může i nadále rychle šířit v populaci *V. cholerae*. Aby se zabránilo rozvoji rezistence na tyto látky, Khan (2015) doporučil užívat tyto léky pouze v případě, že rezistentní kmeny nepřevládají. Modely, které předpovídají vznik nových pandemických kmenů v zasažených oblastech, mohou být rozvojovým zemím užitečné pro plánování budoucích strategií léčby antibiotiky, včetně správného přidělování léků a pro objasnění epidemiologie kmenů rezistentních vůči antibiotikům (Hsueh, 2019).

Ačkoli tyto skupiny antibiotik mohou dosáhnout pozitivních terapeutických účinků, je důležité vzít v úvahu nepříznivé vedlejší účinky těchto léčení. Reakce z přecitlivělosti jsou nejčastějším život ohrožujícím vedlejším účinkem antibiotické léčby cholery, zatímco stav nepravidelného srdečního rytmu je běžný pouze u ciprofloxacinu a azithromycinu (Williams, 2018). Funkce ORT a antibiotické léčby k léčbě cholerových infekcí však nebrání pacientům v získání cholery. Proto další intervencí jsou vakcíny (Hsueh, 2019).

## **5. PREVENCE**

### **5.1 Vakcinace**

WHO obhajuje použití orálních cholerových vakcín (OCV), včetně živě oslabených a inaktivovaných orálních celobuněčných (whole cell, WC) vakcín, v endemických oblastech

nebo během propuknutí epidemie jako přechodnou ochranu, protože se ukázalo, že jsou účinné v kombinaci s jinou korelační léčbou, včetně antibiotik, ORT a zdravotní péče. OCV zásadně stimulují slizniční imunitu zprostředkovanou protilátkami, zejména IgA, proti patogenu. Tyto protilátky jsou namířeny proti antigenům, jako je O1-specifický polysacharid a CT (Harris, 2018). Ačkoliv má IgA omezenou systémovou cirkulaci (asi 6 měsíců), paměťové B buňky, které jsou odpovědné za prevenci infekce cholerou, přetrvávají a mohou se rychle rozšířit a diferencovat na plazmablasty a případně na plazmatické buňky, které mohou při aktivaci kontaktem s antigenem znovu použít ochranné protilátky. Kromě toho by OCV mohly poskytnout kolektivní imunitu neočkovaným dospělým, ale účinek u neočkovaných dětí nebyl dosud potvrzen (Hsueh, 2019).

Jednou široce používanou kmenovou vakcínou WC je Dukoral (CTB-WC), která obsahuje inaktivovaný/mrtvý *V. cholerae* O1 (El Tor a klasické biotypy) s přidavkem rekombinantních B podjednotek CT (CTB) (Cabrera, 2017). Účinnost přípravku Dukoral se pohybuje mezi 55–88 % (Hsiao, 2018) a je určen pro lidi cestující do rizikových oblastí, ale vzhledem ke krátkému období použitelnosti, vysokým nákladům a jeho požadavkům na skladování za studena, není vhodný pro populace v endemických regionech (Leibovici-Weissman, 2014). Dukoral může poskytnout ochranu před infekcí po dobu 2 let u očkovaných jedinců ve věku nad 5 let, ale je účinný pouze po dobu 6 měsíců ve věku od 2 do 5 let a pro účinnost vyžaduje alespoň dvě dávky (Wierzba, 2019). Na rozdíl od Dukoral, Shanchol a Euvichol jsou WC vakcíny složené z inaktivovaných kmenů O1 Inaba, O1 Ogawa a O139, ale tyto vakcíny neobsahují CTB (Wierzba, 2019). Účinnost přípravku Shanchol je přibližně 65% ochrana na základě pětileté studie (Hsiao, 2018). V klinických studiích na Filipínách byl přípravek Euvichol účinný u dospělých a dětí. Shanchol a Euvichol jsou určeny pro všechny pacienty, starší než 1 rok. Nejsou určeny pro těhotné ženy (Russo et al., 2018). Kromě toho existují dvě variace Euvicholu (s nebo bez konzervační látky thimerosal), obě nevykazují žádný významný rozdíl v ochraně. Tyto předem kvalifikované inaktivované vakcíny WHO mohou poskytovat ochranu před cholerou po dobu nejméně 3 let (Somboonwit, 2017).

Kromě inaktivovaných vakcín proti *V. cholerae* je perorální živě oslabená vakcína Vaxchora (CVD 103-HgR) jednorázovou vakcínou schválenou americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv, která chrání proti sérotypu Inaba nebo Ogawa a obsahuje CTB z obou klasického a biotypu El Tor (Chen et al., 2016). Vzhledem k silné a rychlé buněčně zprostředkované ochraně Vaxchory se její účinnost proti choleře odhaduje na přibližně 90% po očkování a 80% 3 měsíce po očkování u cestujících do vysoce rizikových oblastí cholery



(Rabaan, 2019). Další vývoj vakcíny zahrnuje vyhodnocení její bezpečnosti a účinnosti u cholerově endemických populací a optimalizace přípravy, aby vyhovovala požadavkům na skladování za studena, což je problematické pro distribuci v některých endemických nebo narušených oblastech (Levine et al., 2017).

Vyvíjí se několik alternativních forem vakcín, mezi něž patří kombinovaná vakcína vnějších membránových váčků (outer membrane vesicle, OMV) *V. cholerae* a *Escherichia coli*, u nichž bylo prokázáno, že indukují silnou imunogenní odpověď (Leitner, 2015). Geneticky manipulovaná forma živých *V. cholerae* bez faktorů virulence, zprostředkujících probiotickou ochranu před cholerou (Hubbard et al., 2018) a antimikrobiální glykokonjugáty, zejména lipopolysacharidové epitopy napříč různými sérotypy (Ogawa a Inaba). Tyto alternativní formy vakcín ještě nejsou v klinických studiích (Micoli, 2018).

Účinné používání vakcín k prevenci nebo omezení ohnisek cholery do značné míry závisí na epidemiologickém výzkumu, protože různé endemické oblasti potřebují rozlišovat vakcíny, aby se zaměřily na odlišné cirkulující kmeny. Mimo to, ideální vakcíny proti choleře by neměly být závislé na skladování při nízkých teplotách. Kromě těchto tří léčebných postupů, které se v současnosti používají, se objevují nové přístupy k prevenci nebo léčbě cholerových infekcí (Hsueh, 2019).

## 5.2 Probiotika

Objevujícím se konceptem v mikrobiologii je schopnost hostitelského mikrobiomu předcházet nebo omezovat infekce. Tato myšlenka je relativně nová a je zkoumána možnost využití v léčbě nebo prevenci infekcí cholery. V důsledku nadměrné akumulace tekutin vyvolává *V. cholerae* během infekce závažné narušení střevního mikrobiomu, takže většina bakterií nalezených v charakteristické vodnaté rýžové stolici je *V. cholerae* (Hay, 2014). Kromě toho sekreční systém *V. cholerae* typu VI může dodávat efektorové toxiny do střevního mikrobiomu nebo modulovat samotné hostitelské buňky, které mění střevní mikroflóru a usnadňují tak kolonizaci. Z těchto důvodů je obnova střevního mikrobiomu nebo prevence kolonizace pomocí probiotické léčby slibným novým přístupem k léčbě cholerových infekcí (Logan et al., 2018).

Bylo prokázáno, že několik bakteriálních druhů snižuje pravděpodobnost vzniku cholery. *Ruminococcus obeum* bývá prokazován po infekci *V. cholerae* v myších a omezuje kolonizaci *V. cholerae* narušením jeho systému quorum sensing. Je zajímavé, že *R. obeum* je jedním z druhů v lidském střevním mikrobiomu, jehož hojnost pozitivně koreluje se

zotavením z cholery. Společný výskyt druhů *V. cholerae* s *Lactobacillus rhamnosus GG* nebo *Bifidobacterium longum* snižuje produkci CT in vitro (Reyes-Robles et al., 2018). Ve studii Mao a kol. (2018) byl připraven probiotický kmen *Lactococcus lactis*, který po detekci signálů *V. cholerae* quorum sensing zvyšuje produkci kyseliny mléčné, čímž se snižuje pH okolního média, aby se během společné kultivace snížil výskyt *V. cholerae*. V další studii Kaur a kol. (2018) byl vytvořen kmen *E. coli* k napodobení gangliozidu vázajícího CT na jeho povrchu a tento kmen snížil příznaky infekce *V. cholerae* snížením volného CT. Byl použit supernatant kultury fekálního kmene *Lactobacillus sp.* k narušení biofilmu *V. cholerae* zvýšením pH, aby se potenciálně snížil stres ve střevě. Dále bylo prokázáno, že *E. coli* snižuje kolonizaci *V. cholerae* při společné kultivaci s glukózou snížením pH. Toto zjištění je zajímavé, protože naznačuje možný synergický účinek mezi probiotiky a ORT na bázi glukózy (Nag, 2018).

Probiotika se často užívají s antibiotiky a různými jinými léčivými, včetně protizánětlivých adjuvans, ale nepříznivý vedlejší účinek těchto léků na probiotika vyžaduje další testování (Kaur et al., 2018). Probiotika mohou omezit kmeny *V. cholerae* rezistentní na antibiotika, díky snížení množství podaných antibiotik. Probiotika by navíc mohla sloužit jako lepší léčba v regionech, kde není možné využití vakcíny a kde není k dispozici dodávka čisté vody (Mao, 2018).

### 5.3 Fágová terapie

Nový typ léčby cholery zahrnuje terapeutické použití lytických bakteriofágů. Fágová terapie se po celá desetiletí používá ve východní Evropě a v Rusku a se vznikem bakterií rezistentních na antibiotika byla vyvinuta a používána k léčbě infekcí způsobených kmeny rodu *Pseudomonas*, *Salmonella* a *Staphylococcus*. Fágová terapie má oproti antibiotikům mnoho výhod. Fágy jsou například schopné zabíjet bakterie rezistentní na antibiotika, množství fágů se zvyšuje úměrně s počtem bakterií a fágy mají minimální dopad na rezidentní mikrobiom (Cisek, 2017). Tato léčebná strategie je inspirována přirozeným životním cyklem *V. cholerae*, ve kterém po vypuknutí následuje rozmnožování bakterií následkem expanze lytických bakteriofágů, primárně ICP1, ICP2 a ICP3, které nakonec snižují populaci životaschopných bakterií (Silva-Valenzuela, 2019).

Studie na modelu myšího mláděte ukázala, že koktejl tří ICP virulentních bakteriofágů by mohl účinně snížit dávku *V. cholerae*. Ačkoliv studie ukazuje slibné výsledky na zvířecích modelech, vyžaduje fágová léčba cholery větší optimalizaci její účinnosti a načasování, aby

bylo možné pokročit v klinických studiích. Fágová terapie by mohla být také použita k omezení šíření z člověka na člověka, protože i malé množství těchto lytických fágů by se mohlo rychle rozšířit během infekcí *V. cholerae* (Yen, 2017).

Ačkoliv má fágová terapie mnoho slibných charakteristik, má také potenciální nevýhody. Během fágové terapie může adaptivní imunitní systém hostitele generovat protilátky neutralizující fágy, které by mohly inhibovat jejich schopnost lyzovat cílové bakterie in vivo nebo zabránit následným léčbám (Cisek, 2017). Stejně jako u antibiotik bude i *V. cholerae* vyvíjet rezistenci na fágovou infekci, a tedy nejvíce pravděpodobné použití fágů by vyžadovalo koktejl lytického fága, který by vyžadoval několik nezávislých mutací pro rezistenci. Kvůli složitému spojení mezi *V. cholerae* a lytickými fágy kóduje tato bakterie mechanismy molekulární obrany omezující fágovou infekci (O'Hara, 2017). Díky specifčnosti hostitele, která má významný dopad na vývoj a testování léčby, masová produkce a distribuce fágové terapie dosud není možná. Než bude fágová terapie validována, musí být provedeno posouzení imunologické odpovědi na fágy a účinnosti během propuknutí cholery (Lin, 2017).

## 6. EPIDEMIOLOGIE

### 6.1 Historie objevení cholery

John Snow, slavný anesteziolog, který je považován za jednoho ze zakladatelů moderní epidemiologie, se domníval, že *V. cholerae* se množí v lidském těle a šíří se kontaminovanou vodou. John Snow (1813-1858) žil v Londýně, kde byl kanalizační systém velmi nedokonalý a všudypřítomný zápach zvířecích a lidských výkalů v kombinaci s hničícím odpadem podporoval jeho teorii miasmatu (Lippi, 2014). Navzdory pokusům však Snow neprokázal původce cholery a všichni nadále věřili, že cholera je chorobou přenášenou vzduchem (Fine et al., 2013).

*V. cholerae* bylo prvně identifikováno italským lékařem Filippo Pacinim v roce 1854, kdy jeho mimořádná odbornost v používání mikroskopu mu umožnila připravit cestu pro výzkum v oblasti infekčních nemocí. Díky tomu při epidemii ve Florencii identifikoval ve střevní sliznici bakterie, které nazval vibria. V roce 1884 lékař a zakladatel bakteriologie Robert Koch izoloval *V. cholerae*, vysvětlil způsob přenosu a potvrdil tak vědecké poznatky Filippa Paciniho (Tognotti, 2011).

## 6.2 Pandemie cholery

Podle prvních doložených zpráv z 6. století př. n. l. v Indii se cholera endemicky vyskytovala v jižní Asii, zejména v oblasti delty řeky Gangy, a proto se jí někdy říkalo „Asijská cholera“. V roce 1817 začala první pandemie cholery rozšířením nemoci mimo indický subkontinent podél obchodních cest na západ až k jižnímu Rusku a trvala až do roku 1823 (Sack et al., 2004). Tato pandemie se objevila v období rostoucí globalizace v důsledku technologického pokroku v dopravě. Nástup parníků a železnic skutečně umožnil dramatický pokles doby trvání cest a vzestup obchodu (Tognotti, 2013). Druhá pandemie probíhala mezi lety 1826 a 1837 a do hlavních evropských měst dorazila počátkem 30. let 19. století. V roce 1831 pandemie dorazila do Velké Británie a došlo ke zřízení místních zdravotnických orgánů. „Cholera Gazette“ sloužila jako centrální organizace pro sledování epidemie (Sack et al., 2004). Třetí pandemie, která trvala od roku 1846 do roku 1862, zahrnovala mnoho asijských, evropských a amerických zemí (Tognotti, 2011). Dále následovala čtvrtá pandemie v letech 1864–1875, poté pátá v letech 1883–1894, během které bylo *V. cholerae* poprvé izolováno. Tato pandemie značně zasáhla Jižní Ameriku (Hu et al., 2016). A šestá pandemie v letech 1899–1923. Předpokládá se, že těchto prvních šest pandemií způsobil klasický biotyp séro skupiny O1 (Ramamurthy et al., 2020).

Sedmá pandemie cholery, která začala v roce 1961 v Indonésii, je nejrozsáhlejší z hlediska geografického šíření a trvání (Hu et al., 2016). Příčinou je biotyp El Tor, který nahradil klasický biotyp. V roce 1992 se na indickém subkontinentu objevila nová sérologická skupina *V. cholerae* O139 Bengal, která se rozšířila napříč asijskými zeměmi (Ramamurthy et al., 2020). Pravidelně způsobovala velké epidemie, například v Zimbabwe (2008), Haiti (2010), Sierra Leone (2012), Mexiku (2013), Jižním Súdánu a Ghaně (2014) a Jemenu (2016) (Piret, 2021).

## 6.3 Současný výskyt cholery

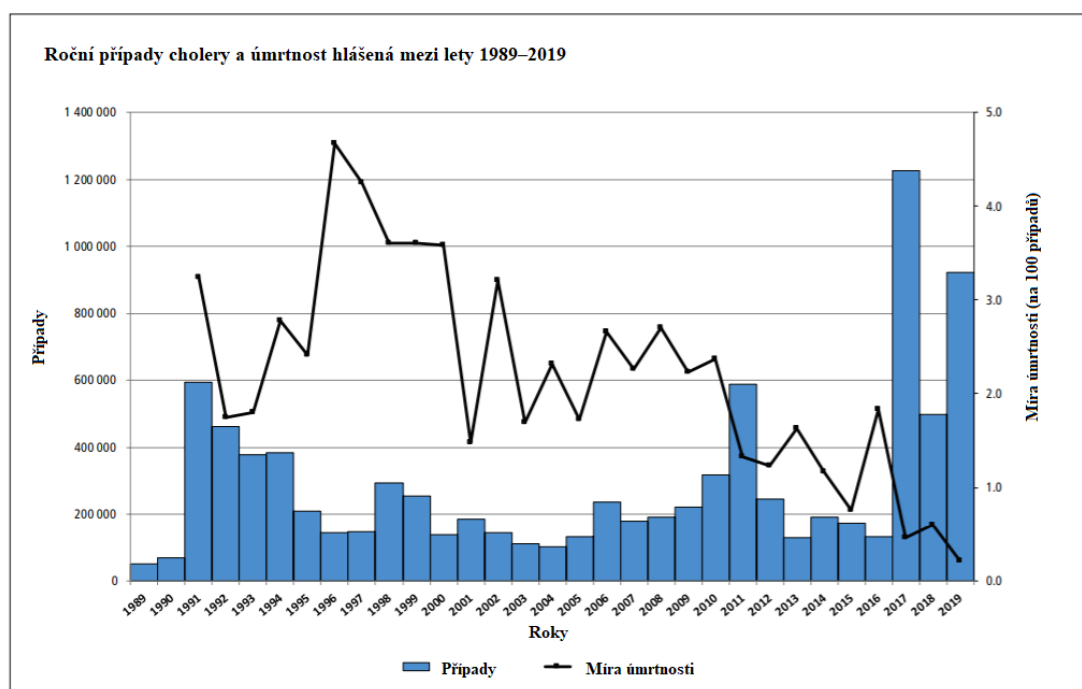
Na webové stránce Světové zdravotnické organizace (WHO) byla zveřejněna data o choleře získaná k roku 2019 v Týdenním epidemiologickém záznamu (Weekly epidemiological record), z čehož byla čerpána data a grafy (Weekly epidemiological record, 2019).

Téměř zdvojnásobení globálního počtu případů cholery hlášené WHO během roku 2019 (923 037) oproti roku 2018 (499 447) se může zdát jako krok zpět do strategie kontroly cholery, nicméně velmi pozitivní zprávou je, že celkový počet hlášených úmrtí na cholera

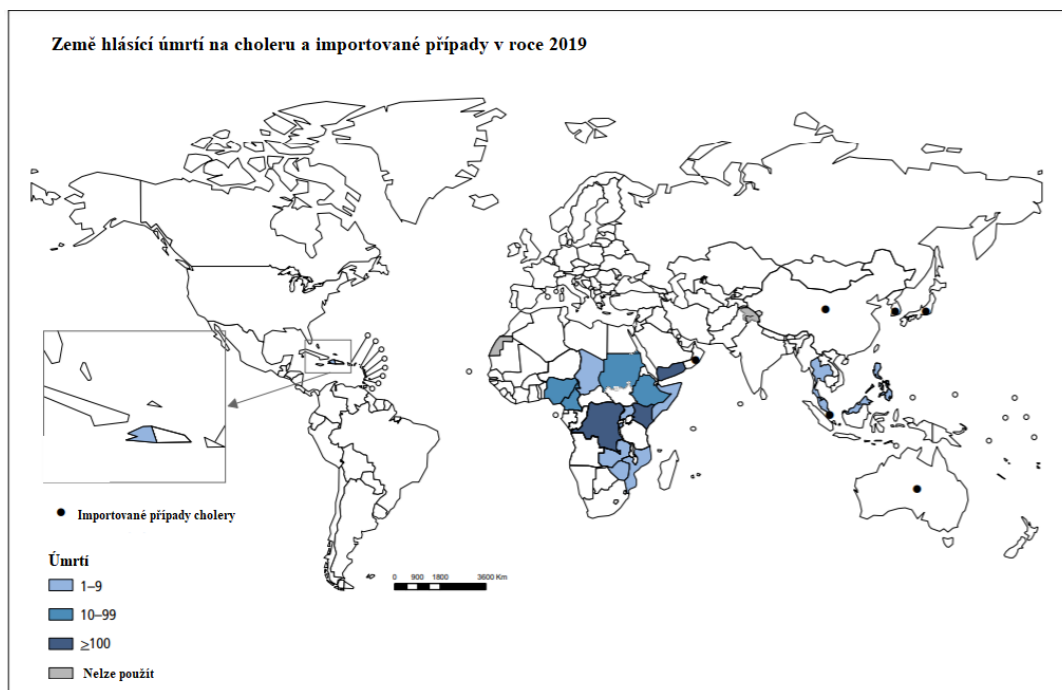
poklesl o 36 % z 2990 v roce 2018 na 1911 v roce 2019. Afrika uvedla nejmenší roční počet případů a úmrtí v 21. století a Amerika uvedla nejméně případů a úmrtí od té doby, co se cholera objevila na Haiti v roce 2010.

Prudký nárůst hlášených případů cholery je způsoben nárůstem počtu případů v Jemenu, kde 861 096 případů činilo 93 % hlášených případů globálně v roce 2019.

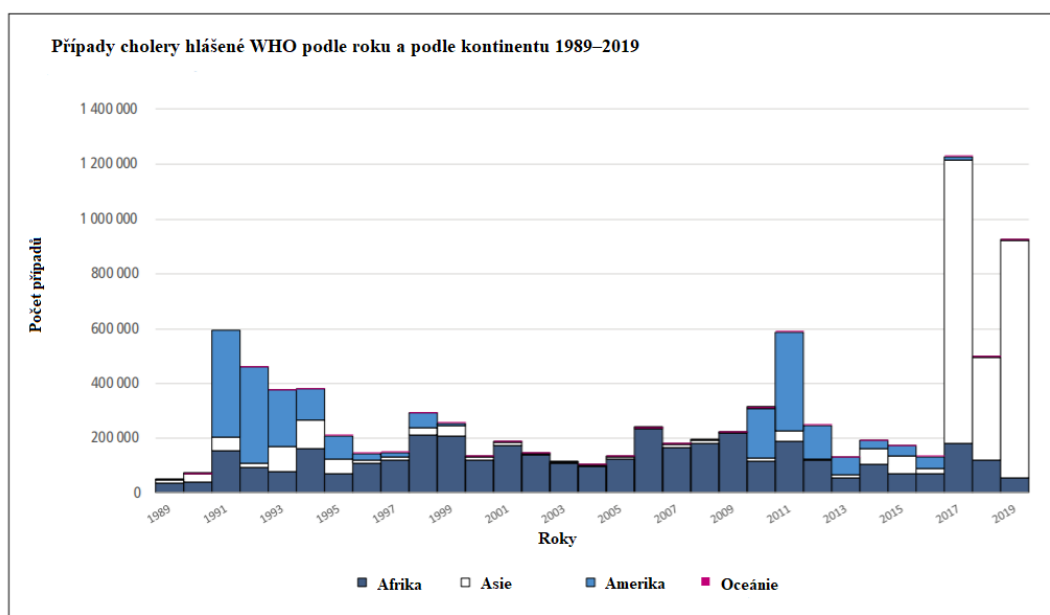
V roce 2019 dobrovolně hlásilo 55 zemí údaje o choleře pro WHO, z nichž většina má současnou nebo nedávnou historii cholery. Ostatní mají pouze importované případy. Z 55 zemí 31 hlásilo celkem 923 037 případů a 1911 úmrtí, a míra úmrtnosti (CFR) činila 0,2 % (graf 1, Mapa 1 a tabulka 1). Ostatních 24 zemí hlásilo 0 případů za rok. Po vyloučení případů v Jemenu, celkový počet případů a úmrtí hlášených globálně v roce 2019 bylo 61 941, tedy 52% pokles počtu případů a počet úmrtí se snížil o 64 % od roku 2018.



**Graf 1:** Roční případy cholery a úmrtnost hlášená mezi lety 1989–2019 (Weekly epidemiological record, 2019)



**Mapa 1:** Země hlásící úmrtí na cholera a importované případy v roce 2019 (Weekly epidemiological record, 2019)



**Graf 2:** Případy cholery hlášené WHO podle roku a podle kontinentu 1989–2019 (Weekly epidemiological record, 2019)

Region	Země	Celkový počet případů včetně importovaných případů a úmrtí	Importované případy	Úmrtí	Míra úmrtnosti (%)
Afrika	Benin	50		0	0
	Burundi	1145		9	0,8
	Kamerun	1840		93	5,1
	Čad	93		4	4,3
	KDR	30 304		514	1,7
	Etiopie	2615		36	0,2
	Ghana	1		0	0
	Keňa	5208		141	2,7
	Malawi	23		0	0
	Mosambik	7010		8	0,1
	Nigérie	2486		43	1,7
	Somálsko	3100		4	0,1
	Súdán	346		11	3,1
	Uganda	358		5	1,4
	Zambie	447		9	2
	Zimbabwe	61		3	4,9
	<b>Celkem</b>	<b>55 087</b>	<b>0</b>	<b>872</b>	<b>1,6</b>
Amerika	Dominikánská republika	13		0	0
	Haiti	720		3	0
	<b>Celkem</b>	<b>733</b>	<b>0</b>	<b>3</b>	<b>0,4</b>
Asie	Afghánistán	2	0	0	0
	Bangladéš	503	0	—	—
	Čína	16	1	0	0
	Írán	2	0	0	0
	Japonsko	5	5	0	0
	Malajsie	81	0	2	2,5
	Omán	4	4	0	0
	Filipíny	5491	0	8	0,2
	Korejská republika	1	1	0	0
	Singapur	2	2	0	0
	Thajsko	12	0	1	8,33
	Jemen	861 096	0	1025	0,12
		<b>Celkem</b>	<b>867 215</b>	<b>13</b>	<b>1036</b>
<b>Evropa</b>	Žádné hlášení v roce 2019				
Oceánie	Austrálie	2	2	0	0
	<b>Celkem</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Celkový součet</b>		<b>923 037</b>	<b>15</b>	<b>1911</b>	<b>0,2</b>

Tabulka 1: Počet případů a úmrtí na cholery hlášených WHO v roce 2019 (Weekly epidemiological record, 2019)

### 6.3.1 Afrika

V africkém regionu v roce 2019 nahlásilo 16 zemí 55 087 případů cholery a 872 úmrtí (CFR = 1,6 %). Ostatních 13 zemí hlásilo 0 případů. Cholerová zátěž na kontinentu v průběhu roku proto klesla oproti roku 2018 (graf 2), s 55% poklesem počtu případů a 64% poklesem počtu úmrtí. CFR byla snížena z 2,0 % na 1,6 %. Velké snížení zátěže cholerou lze částečně přičíst kontrole velkého ohniska v Nigérii v roce 2018 a relativně stabilní situaci v jiných zemích, zejména v Demokratické republice Kongo (KDR). KDR ohlásila podobný počet případů v roce 2019 (30 304) a 2018 (30 768), ale úmrtnost poklesla z 972 v roce 2018 na 514 v roce 2019 a CFR se snížila z 3,2 % na 1,7 %. Téměř 90 % případů v KDR v roce 2019 se vyskytlo v endemických provinciích ve východní oblasti Velkých jezer. Jelikož tato oblast KDR představovala téměř 50 % všech případů hlášených v Africe během roku, bude důležité posílit práci vlády KDR a jejich partnerů při potlačování cholery v těchto endemických zónách. V Jižním Súdánu bylo hlášeno 0 případů již druhý rok po sobě, zatímco v jižní Africe (Malawi, Zambie a Zimbabwe) bylo hlášeno relativně málo případů po velkých ohniscích v roce 2018. Mosambik byl však zasažen po sobě následujícími cyklóny se silnými dešti a vysídlením obyvatelstva, což vedlo k podmínkám, které přispěly k více než 7000 případům, ve srovnání s 910 případy v roce 2018.

Kmen *V. cholerae*, který v posledních letech zasáhl Jemen je stejný, jako se dříve objevil ve východní Africe a na Somálském poloostrově. Téměř 1 milion případů v Jemenu v roce 2019 a tisíce případů v Etiopii, Keni a Somálsku v průběhu roku by proto měly být považovány za důsledky jediného ohniska v subregionu. To ilustruje obtížnost kontroly cholery v jedné zemi bez koordinované práce, zejména v regionech, kde pravidelně dochází k velkým pohybům populace v souvislosti s mnoha humanitárními krizemi, konflikty a přírodními katastrofami.

Orální cholerová vakcína (OCV) byla v roce 2019 široce zavedena v 11 zemích: Kamerun, KDR, Etiopie, Mozambik, Nigérie, Somálsko, Jižní Súdán, Súdán, Uganda, Zambie a Zimbabwe. Více než 23,7 milionu dávek bylo odesláno pro použití v těchto zemích v průběhu roku 2019 ve srovnání se 17,8 miliony dávek v roce 2018.

Dodávka OCV do Mosambiku byla připravena, když cyklón Kenneth stále ohrožoval obyvatelstvo na pobřeží a vytvářel podmínky pro propuknutí cholery. Takové očekávání umožnilo zahájit očkovací kampaň proti choleře po zasažení cyklónem a týden po zjištění prvních případů. Míra cholery začala dramaticky klesat jeden týden po dokončení prvního



kola očkování, což odráží přínos časně mobilizace OCV v případě přírodní katastrofy, a to ještě před hlášením prvních případů.

### **6.3.2 Střední východ**

V roce 2019, stejně jako ve dvou předchozích letech, zaznamenal Jemen zdaleka nejvíce případů cholery ze všech zemí, s nárůstem na 861 096 případů a 1025 úmrtí (CFR = 0,12 %) z 371 326 případů a 505 úmrtí v roce 2018. Vypuknutí cholery, které začalo v roce 2017, pokračuje v kontextu prodloužené humanitární krize. Situaci zhoršily silné deště a rozsáhlé škrtky v zásobování vodou kvůli palivové krizi v důsledku probíhajícího konfliktu. V roce 2019 bylo v kampaních v prvním a druhém kole podáno 3 177 000 dávek OCV.

Sousední Omán nahlásil během roku 4 importované případy, ale žádný sekundární přenos. Saudská Arábie v roce 2019 nehlásila WHO žádný případ cholery.

### **6.3.3 Asie**

Filipíny v roce 2019 oznámily téměř 5500 případů ve srovnání s 2100 případy v roce 2018, po 3 letech období relativního klidového stavu. Naštěstí CFR byla velmi nízká a v polovině roku nedošlo k žádnému nárůstu, které byly hlášeny v minulosti.

Bangladéš hlásil 503 potvrzených případů, nicméně Indie nehlásila údaje o choleře za rok 2019. Bangladéš i Indie mají silně osídlené regiony s endemickým výskytem cholery. Počet případů je vyšší než tyto země uvádí, což podstatně mění globální data a regionální distribuci cholerové zátěže.

### **6.3.4 Severní a Jižní Amerika**

720 případů hlášených z Haiti bylo téměř výlučně podezřelých. Vzorek pro laboratorní analýzu byl odebrán od > 95 % pacientů a 32 případů bylo potvrzeno kultivací v Národní laboratoři veřejného zdraví. Poslední potvrzený případ nastal koncem ledna 2019. Haitské ministerstvo zdravotnictví a partneři zahájili formální proces dokumentování a ověřování přerušení přenosu cholery v zemi. Dominikánská republika, se 13 případy v roce 2019, je také na dobré cestě k eliminaci cholery.

## ZÁVĚR

*Vibrio cholerae* je známo od 19. století a nadále infikuje a zabíjí velké množství lidí ve velmi krátké době. Ještě na počátku 21. století je cholera nemocí vyskytující se ve velké části světa endemicky i epidemicky. Z posledních zveřejněných dat za rok 2019 bylo zaznamenáno 923 037 případů cholery ve světě, s 1911 úmrtími a mírou úmrtnosti 0,2 %. Mezi příznivé podmínky pro šíření patogenu patří přeplněné osady bez sanitační infrastruktury a tekoucí vody, jako jsou příměstské slumy nebo uprchlické tábory.

Největší výzvou při léčbě cholery jsou inherentní komplikace v endemických nebo narušených regionech, včetně ekonomiky, přírodních katastrof, válek a špatné infrastruktury. Kvůli těmto výzvám je při léčbě cholery zapotřebí mnohostranný přístup, který je flexibilní podle konkrétních požadavků současného ohniska. ORT byla a nadále bude obranou první linie při záchraně pacientů již infikovaných *V. cholerae*, protože je nákladově efektivní a snadno použitelná. Kombinace antibiotik s ORT jasně snižuje závažnost onemocnění.

Zda probiotika nebo fágová terapie mohou pracovat synergicky s ORT, antibiotiky nebo vakcínami k léčbě nebo nejlépe k prevenci choleroých infekcí, je třeba ještě ověřit v terénu.

Globální závazek ke snížení pandemie cholery vyžaduje výzkum účinnějších metod pro rychlou identifikaci kmene v ohnisku nákazy a vývoj nových terapií, které nezávisí na systémech skladování za studena nebo čisté vodě. Kombinace současné léčby s novými terapiemi má významný potenciál pro další boj proti této staleté lidské pohromě.

## POUŽITÁ LITERATURA

- ALAM, Munirul a Nur A HASAN, 2006. Seasonal cholera caused by *Vibrio cholerae* serogroups O1 and O139 in the coastal aquatic environment of Bangladesh. *Applied and environmental microbiology* [online]. 72(6) [cit. 2020-5-13]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16751520>
- ALI, Mohammad, Allyson R NELSON, Anna Lena LOPEZ a David A SACK, 2015. Updated global burden of cholera in endemic countries. *PLOS Neglected tropical diseases* [online]. [cit. 2021-5-30]. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pntd.0003832
- AZMAN, Andrew S. Azman, Kara E. RUDOLPH, Derek A.T. CUMMINGS a Justin LESSLER, 2013. The incubation period of cholera: A systematic review. *Journal of infection* [online]. 66(5) [cit. 2021-5-29]. Dostupné z: doi:<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2012.11.013>
- BAKER-AUSTIN, Craig, et al., 2017. Non-Cholera Vibrios: The Microbial Barometer of Climate Change. *Trends in microbiology* [online]. [cit. 2021-04-03]. Dostupné z: doi:10.1016/j.tim.2016.09.008
- BAKER-AUSTIN, Craig, et al., 2018. *Vibrio* spp. infections. *Nature reviews disease primers* [online]. [cit. 2021-04-02]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30002421/>
- BEDNÁŘ, Marek, 1996. Lékařská mikrobiologie: bakteriologie, virologie, parazitologie. Praha: Marvil. ISBN 80-238-0297-6.
- BENEŠ, Jiří, 2009. Infekční lékařství. Galén. ISBN 978-80-7262-644-1.
- BHATTACHARYA, S K, 1994. History of development of oral rehydration therapy. *Indian journal of public health* [online]. [cit. 2021-5-4]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7530695/>
- BINDER, Henry J, Ian BROWN, B S RAMAKRISHNA a Graeme P YOUNG, 2014. Oral rehydration therapy in the second decade of the twenty-first century. *Current gastroenterology reports* [online]. [cit. 2021-5-5]. Dostupné z: doi:10.1007/s11894-014-0376-2
- BLEVINS, Steve M a Michael S BRONZE, 2010. Robert Koch and the 'golden age' of bacteriology. *International journal of infectious diseases* [online]. [cit. 2021-04-09]. Dostupné z: doi:10.1016/j.ijid.2009.12.003

- BUTLER, Thomas, 2017. Treatment of severe cholera: a review of strategies to reduce stool output and volumes of rehydration fluid. *Transaction of royal society of tropical medicine and hygiene* [online]. [cit. 2021-5-5]. Dostupné z: doi:10.1093/trstmh/trx041
- CABRERA, Adriana, Jayne E LEPAGE, Karyn M SULLIVAN a Sheila M SEED, 2017. Vaxchora: A Single-Dose Oral Cholera Vaccine. *The annals of pharmacotherapy* [online]. [cit. 2021-5-15]. Dostupné z: doi:10.1177/1060028017698162
- CISEK, Agata Anna, Iwona DĄBROWSKA, Karolina Paulina GREGORCZYK a Zbigniew WYŻEWSKI, 2017. Phage Therapy in Bacterial Infections Treatment: One Hundred Years After the Discovery of Bacteriophages. *Current microbiology* [online]. [cit. 2021-5-16]. Dostupné z: doi:10.1007/s00284-016-1166-x
- CLEMENS, John D, G Balakrish NAIR a Tahmeed AHMED, et al., 2017. Cholera. *Lancet* [online]. [cit. 2021-5-18]. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(17)30559-7
- CZERWIŃSKI, Marcin, 2015. [Blood groups - minuses and pluses. Do the blood group antigens protect us from infectious diseases?]. *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej* [online]. [cit. 2021-5-28]. Dostupné z: doi:10.5604/17322693.1158795.
- DEBES, Amanda K, Jerome ATEUDJIEU a Etienne GUENOU, 2016. Clinical and Environmental Surveillance for *Vibrio cholerae* in Resource Constrained Areas: Application During a 1-Year Surveillance in the Far North Region of Cameroon. *The American journal of tropical medicine and hygiene* [online]. [cit. 2021-6-14]. Dostupné z: doi:10.4269/ajtmh.15-0496
- DUBE, Annie, Madeline MOFFATT, Colleen DAVISON a Susan BARTELS, 2017. Health Outcomes for Children in Haiti Since the 2010 Earthquake: A Systematic Review. *Prehospital and disaster medicine* [online]. [cit. 2021-6-14]. Dostupné z: doi:10.1017/S1049023X17007105
- DUTTA, Devarati, et al., 2013. *Vibrio cholerae* Non-O1, Non-O139 Serogroups and Cholera-like Diarrhea, Kolkata, India. *Emerging infectious diseases* [online]. [cit. 2021-04-09]. Dostupné z: doi:10.3201/eid1903.121156
- FINE, Paul, et al., 2013. John Snow's legacy: epidemiology without borders. *The Lancet* [online]. [cit. 2021-04-09]. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(13)60771-0

- HARRIS, Jason B, Regina C LAROCQUE a Firdausi QADRI, et al., 2012. Cholera. *Lancet* [online]. [cit. 2021-5-29]. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(12)60436-X
- HAY, Amanda J a Jun ZHU, 2014. Microbiota talks cholera out of the gut. *Cell Host & Microbe* [online]. [cit. 2021-5-16]. Dostupné z: doi:10.1016/j.chom.2014.10.011
- HSIAO, Amber, Angela H HALL, Vittal MOGASALE a Wilm QUENTIN, 2018. The health economics of cholera: A systematic review. *Vaccine* [online]. [cit. 2021-5-5]. Dostupné z: doi:10.1016/j.vaccine.2018.05.120
- HU, Dalong, Bin LIU a Lu FENG, et al., 2016. Origins of the current seventh cholera pandemic. *Proceeding of the national academy of science of the United States of America* [online]. [cit. 2021-6-15]. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1608732113
- HUBBARD, Troy P, Gabriel BILLINGS a Tobias DÖRR, et al., 2018. A live vaccine rapidly protects against cholera in an infant rabbit model. *Science translational medicine* [online]. [cit. 2021-5-15]. Dostupné z: doi:10.1126/scitranslmed.aap8423
- HSUEH, Brian Y a Christopher M WATERS, 2019. Combating Cholera. *F1000Research* [online]. [cit. 2021-5-5]. Dostupné z: doi:10.12688/f1000research.18093.1
- CHEN, Wilbur H, Mitchell B COHEN a Beth D KIRKPATRICK, et al., 2016. Single-dose Live Oral Cholera Vaccine CVD 103-HgR Protects Against Human Experimental Infection With *Vibrio cholerae* O1 El Tor. *Clinical infectious diseases* [online]. [cit. 2021-5-15]. Dostupné z: doi:10.1093/cid/ciw145
- CHIN, Chen-Shan, Jon SORENSON a Jason B HARRIS, et al., 2011. The origin of the Haitian cholera outbreak strain. *The new England journal of medicine* [online]. [cit. 2021-6-14]. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMoa1012928
- KAUR, Sumanpreet, Preeti SHARMA a Namarta KALIA, et al., 2018. Anti-biofilm Properties of the Fecal Probiotic Lactobacilli Against *Vibrio* spp. *Frontiers in cellular and infection microbiology* [online]. [cit. 2021-5-16]. Dostupné z: doi:10.3389/fcimb.2018.00120
- KEUKELEIRE, Steven De, Paul HOSTE, Mies CRIVITS, Naïma HAMMAMI a Anne PIETTE, 2018. Atypical manifestation of *Vibrio cholerae*: fear the water! *Acta clinica belgica* [online]. [cit. 2021-5-28]. Dostupné z: doi:10.1080/17843286.2018.1483563
- KHAN, Wasif Ali, Debasish SAHA, Sabeena AHMED, Mohammed Abdus SALAM a Michael Louis BENNISH, 2015. Efficacy of Ciprofloxacin for Treatment of Cholera

Associated with Diminished Susceptibility to Ciprofloxacin to *Vibrio cholerae* O1. *PLOS One* [online]. [cit. 2021-5-5]. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0134921

KIRN, Thomas J, Brooke A JUDE a Ronald K TAYLOR, 2005. A colonization factor links *Vibrio cholerae* environmental survival and human infection. *Nature* [online]. [cit. 2021-5-18]. Dostupné z: doi:10.1038/nature04249

KÜHN, Juliane, et al., 2014. Glucose- but not rice-based oral rehydration therapy enhances the production of virulence determinants in the human pathogen *Vibrio cholerae*. *PLOS Neglected tropical diseases* [online]. [cit. 2021-5-3]. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pntd.0003347

KUNA, Anna a Michał GAJEWSKI, 2017. Cholera - the new strike of an old foe. *International maritime health* [online]. [cit. 2021-5-29]. Dostupné z: doi:10.5603/IMH.2017.0029

Laboratory Methods for the Diagnosis of *Vibrio cholerae*, 2020. In: *Centers for disease control and prevention* [online]. [cit. 2021-6-14]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/cholera/pdf/laboratory-methods-for-the-diagnosis-of-vibrio-cholerae-chapter-4.pdf>

LEIBOVICI-WEISSMAN, Ya'ara, Ami NEUBERGER, Roni BITTERMAN, David SINCLAIR, Mohammed Abdus SALAM a Mical PAUL, 2014. Antimicrobial drugs for treating cholera. *The Cochrane database of systematic reviews* [online]. [cit. 2021-5-5]. Dostupné z: doi:10.1002/14651858.CD008625.pub2

LEITNER, Deborah R, Sabine LICHTENEGGER, Philipp TEMEL, Franz G ZINGL a Desiree RATZBERGER, 2015. A combined vaccine approach against *Vibrio cholerae* and ETEC based on outer membrane vesicles. *Frontiers in microbiology* [online]. [cit. 2021-5-5]. Dostupné z: doi:10.3389/fmicb.2015.00823

LEVINE, Myron M, Wilbur H CHEN a James B KAPER, et al., 2017. PaxVax CVD 103-HgR single-dose live oral cholera vaccine. *Expert review of vaccines* [online]. [cit. 2021-5-15]. Dostupné z: doi:10.1080/14760584.2017.1291348

LIN, Derek M, Britt KOSKELLA a Henry C LIN, 2017. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics* [online]. [cit. 2021-5-16]. Dostupné z: doi:10.4292/wjgpt.v8.i3.162

- LIPPI, D a E GOTUZZO, 2014. The greatest steps towards the discovery of *Vibrio cholerae*. *Clinical microbiology and infection* [online]. [cit. 2021-04-07]. Dostupné z: doi:10.1111/1469-0691.12390
- LIPPI, Donatella, Eduardo GOTUZZO a Saverio CAINI, 2016. Cholera. *Microbiology spectrum* [online]. [cit. 2021-5-29]. Dostupné z: doi:10.1128/microbiolspec.PoH-0012-2015
- LOGAN, Savannah L, Jacob THOMAS a Jinyuan YAN, et al., 2018. The *Vibrio cholerae* type VI secretion system can modulate host intestinal mechanics to displace gut bacterial symbionts. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. [cit. 2021-5-16]. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1720133115
- LOUIS, Petra a Conor P O'BYRNE, 2010. Life in the gut: microbial responses to stress in the gastrointestinal tract. *Science progress* [online]. [cit. 2021-5-28]. Dostupné z: doi:10.3184/003685009X12605525292307
- MAO, Ning, Andres CUBILLOS-RUIZ, D Ewen CAMERON a James J COLLINS, 2018. Probiotic strains detect and suppress cholera in mice. *Science translational medicine* [online]. [cit. 2021-5-16]. Dostupné z: doi:10.1126/scitranslmed.aao2586
- MATIAS, Wilfredo R, Fabrice E JULCEUS a Cademil ABELARD, et al., 2017. Laboratory evaluation of immunochromatographic rapid diagnostic tests for cholera in Haiti. *PLOS One* [online]. [cit. 2021-6-14]. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0186710
- MICOLI, Francesca, Paolo COSTANTINO a Roberto ADAMO, 2018. Potential targets for next generation antimicrobial glycoconjugate vaccines. *FEMS Microbiology Reviews* [online]. [cit. 2021-5-16]. Dostupné z: doi:10.1093/femsre/fuy011
- MICRORAO, 2009. Yellow colored (sucrose-fermenting) colonies of *Vibrio cholerae* on TCBS agar. In: *wikipedia.org* [online]. Karnataka, India [cit. 2021-6-14]. Dostupné z: [https://en.wikipedia.org/wiki/Vibrio\\_cholerae#/media/File:Vibrio\\_cholerae\\_on\\_TCBS\\_agar.jpg](https://en.wikipedia.org/wiki/Vibrio_cholerae#/media/File:Vibrio_cholerae_on_TCBS_agar.jpg)
- MORRIS, JR., J. Glenn, 2011. Cholera – Modern Pandemic Disease of Ancient Lineage. *Emerging infectious diseases* [online]. [cit. 2021-5-28]. Dostupné z: doi:10.3201/eid1711.111109
- NAG, Dhruvajyoti, Paul BREEN, Saumya RAYCHAUDHURI a Jeffrey H WITHEY, 2018. Glucose Metabolism by *Escherichia coli* Inhibits *Vibrio cholerae* Intestinal Colonization of

- Zebrafish. *Infection and immunity* [online]. [cit. 2021-5-16]. Dostupné z: doi:10.1128/IAI.00486-18
- O'HARA, Brendan J, Zachary K BARTH, Amelia C MCKITTERICK a Kimberley D SEED, 2017. A highly specific phage defense system is a conserved feature of the *Vibrio cholerae* mobilome. *PLOS genetics* [online]. [cit. 2021-5-16]. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pgen.1006838
- OJEDA RODRIGUEZ, JA a CI KAHWAJI, 2020. *Vibrio Cholerae*. *StatPearls* [online]. [cit. 2021-5-18]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526099/#article-31153.s5>
- OLIVER, J. D., 2005. Wound infections caused by *Vibrio vulnificus* and other marine bacteria. *Epidemiology and infections* [online]. [cit. 2021-04-03]. Dostupné z: doi:10.1017/s0950268805003894
- ONTWEKA, Lameck N, Lul O DENG a Jean RAUZIER, 2016. Cholera Rapid Test with Enrichment Step Has Diagnostic Performance Equivalent to Culture. *PLOS One* [online]. [cit. 2021-6-14]. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0168257
- PIRET, Jocelyne a Guy BOIVIN, 2021. Pandemics Throughout History. *Frontiers in microbiology* [online]. [cit. 2021-6-15]. Dostupné z: doi:10.3389/fmicb.2020.631736
- RABAAN, Ali A, 2019. Cholera: an overview with reference to the Yemen epidemic. *Frontiers of medicine* [online]. [cit. 2021-5-15]. Dostupné z: doi:10.1007/s11684-018-0631-2
- RAMAMURTHY, Thandavarayan, Bhabatosh DAS, Subhra CHAKRABORTY, Asish K MUKHOPADHYAY a David A. SACK, 2020. Diagnostic techniques for rapid detection of *Vibrio cholerae* O1/O139. *Vaccine* [online]. [cit. 2020-04-13]. ISSN 0264-410X. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X19310205?via%3Dihub>
- REYES-ROBLES, Tamara, Rebecca S DILLARD a Lynne S CAIRNS, et al., 2018. *Vibrio cholerae* Outer Membrane Vesicles Inhibit Bacteriophage Infection. *Journal of bacteriology* [online]. [cit. 2021-5-16]. Dostupné z: doi:10.1128/JB.00792-17
- RODRIGUEZ, Jafet A. Ojeda a Chadi I. KAHWAJI, 2020. *Vibrio Cholerae*. *StatPearls NCBI* [online]. [cit. 2021-5-28]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30252355/>
- RUGGIERO, Michael, A, et al., 2015. Correction: A higher level classification of all living organisms. *PLOS One* [online]. [cit. 2021-4-25]. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pone.0130114



- RUSSO, Paola, Antonio D. LIGSAY a Remigio OLVEDA, et al., 2018. A randomized, observer-blinded, equivalence trial comparing two variations of Euvichol®, a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine, in healthy adults and children in the Philippines. *Vaccine* [online]. [cit. 2021-5-15]. Dostupné z: doi:10.1016/j.vaccine.2018.05.102
- SACK, David A, R Bradley SACK, G Balakrish NAIR a A K. SIDDIQUE, 2004. Cholera. *The Lancet* [online]. 363(9404) [cit. 2020-04-20]. ISSN 01406736. Dostupné z: <https://search.proquest.com/docview/199017327/22E6EAC7FE3243C5PQ/1?accountid=17239>
- SAHA, Amit, Andrew HAYEN a Mohammad ALI, 2017. Socioeconomic risk factors for cholera in different transmission settings: An analysis of the data of a cluster randomized trial in Bangladesh. *Vaccine* [online]. [cit. 2021-5-30]. Dostupné z: doi:10.1016/j.vaccine.2017.07.021
- SAYEED, Md Abu, Kamrul ISLAM a Motaher HOSSAIN, et al., 2018. Development of a new dipstick (Cholkit) for rapid detection of *Vibrio cholerae* O1 in acute watery diarrheal stools. *PLOS Neglected tropical diseases* [online]. [cit. 2021-6-14]. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pntd.0006286
- SIDDIQUE, A K, G B NAIR a M ALAM, et al., 2010. El Tor cholera with severe disease: a new threat to Asia and beyond. *Epidemiology and infections* [online]. [cit. 2021-6-14]. Dostupné z: doi:10.1017/S0950268809990550
- SILVA, Anisia J a Jorge A BENITEZ, 2016. *Vibrio cholerae* Biofilms and Cholera Pathogenesis. *PLOS Neglected tropical diseases* [online]. [cit. 2021-5-28]. Dostupné z: doi:10.1371/journal.pntd.0004330
- SILVA-VALENZUELA, Cecilia A a Andrew CAMILLI, 2019. Niche adaptation limits bacteriophage predation of *Vibrio cholerae* in a nutrient-poor aquatic environment. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [online]. [cit. 2021-5-16]. Dostupné z: doi:10.1073/pnas.1810138116
- SOMBOONWIT, Charurut, Lynette J MENEZES, Douglas A HOLT, John T SINNOTT a Paul SHAPSHAK, 2017. Current views and challenges on clinical cholera. *Bioinformatics* [online]. [cit. 2021-5-15]. Dostupné z: doi:10.6026/97320630013405

- TOGNOTTI, Eugenia, 2011. The dawn of medical microbiology: germ hunters and the discovery of the cause of cholera. *Journal of medical microbiology* [online]. [cit. 2021-04-09]. Dostupné z: doi:10.1099/jmm.0.025700-0
- TOGNOTTI, Eugenia, 2013. Lessons from the history of quarantine, from plague to influenza A. *Emerging infectious diseases* [online]. [cit. 2021-6-15]. Dostupné z: doi:10.3201/eid1902.120312
- VEZZULLI, Luigi, Rita R COLWELL a Carla PRUZZO, 2013. Ocean warming and spread of pathogenic vibrios in the aquatic environment. *Microbial ecology* [online]. [cit. 2021-04-03]. Dostupné z: doi:10.1007/s00248-012-0163-2
- VOTAVA, Miroslav, 2003. *Lékařská mikrobiologie speciální*. Brno: Neptun. ISBN 80-902-8966-5.
- VOTAVA, Miroslav, 2010. *Lékařská mikrobiologie vyšetřovací metody*. Brno: Neptun. ISBN 9788086850047.
- Weekly epidemiological record, 2019. *World health organization* [online]. [cit. 2021-6-16]. Dostupné z: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/334241/WER9537-eng-fre.pdf?ua=1>
- WEIL, Ana A a Edward T RYAN, 2018. Cholera: recent updates. *Current opinion in infectious diseases* [online]. [cit. 2021-5-4]. Dostupné z: doi:10.1097/QCO.0000000000000474
- WEIL, Ana A, Rachel L BECKER a Jason B HARRIS, 2019. Vibrio cholerae at the Intersection of Immunity and the Microbiome. *MSphere* [online]. [cit. 2021-04-07]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31776240/>
- WIERZBA, Thomas F, 2019. Oral cholera vaccines and their impact on the global burden of disease. *Human vaccines & immunotherapeutics* [online]. [cit. 2021-5-5]. Dostupné z: doi:10.1080/21645515.2018.1504155
- WILLIAMS, Phoebe C M a James A BERKLEY, 2018. Guidelines for the management of paediatric cholera infection: a systematic review of the evidence. *Paediatrics and international child health* [online]. [cit. 2021-5-5]. Dostupné z: doi:10.1080/20469047.2017.1409452

YEN, Minmin, Lynne S. CAIRNS a Andrew CAMILLI, 2017. A cocktail of three virulent bacteriophages prevents *Vibrio cholerae* infection in animal models. *Nature communications* [online]. [cit. 2021-5-16]. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/ncomms14187>