

Co zatím nebylo v novinách o ptačí chřipce

Zprac.: MUDr. Vladimír Plesník

Přenos viru H5N1 na savce

Nákaza tímto virem postihuje především vodní drůbež a stěhovavé ptactvo. Podle SZO bylo od první prokázané infekce člověka v roce 2003 do poloviny února 2006 zjištěno jen 169 lidí s nepochybným onemocněním, vyvolaným tímto virem. Stoupají však obavy, že virus je schopný větší adaptace na člověka a může způsobit pandemii. Podkladem obav je zjištění, že H5N1 se stal původcem nemoci kočkovitých šelem, nebo experimentálně doložená infekce laboratorních krys živým, atenuovaným kmenem viru.

Přenos mezi savci, který představuje největší nebezpečí, není zcela jasný. Výzkum prokázal, že **H5N1 může po infekci pronikat do řady tělesných systémů a orgánů** savců. Postihuje dýchací i zažívací trakt, játra, ledviny, srdce, mozek i lymfatické uzliny. Objevily se zprávy o smrtelné nákaze domácích koček a v poslední době o nejméně třech případech přímého přenosu viru z ptáků na člověka. Poměrně vysoká úmrtnost lidí na ptačí chřipku (91 ze 169) však může být důsledkem existence nediodagnostikovaných lehčích průběhů infekce.

Výzkumníci z Univerzity v Rotterdamu exponovali 8 koček viru H5N1 třemi cestami přenosu viru: intratekálně, krmením infikovanými kuřaty, nebo těsným stykem s kočkami infikovanými respirační cestou. Ukázalo se, že bez ohledu na způsob expozice se virus vždy replikoval jak v respiračním traktu, tak v jiných orgánech koček. Jejich infikované tkáně, obsahující antigeny viru, vykazovaly zřetelné známky zánětu a nekrózy. Odlišný nález byl jen u koček, které byly krmeny infikovanými kuřaty: virus H5N1 byl u nich nalezen také v nervové tkáni střeva. To naznačuje, že virus je schopný proniknout do těla hostitele přes **nervovou tkáň střeva**. Mohla by to být u savců **nová brána vstupu** chřipkového viru do organismu. Všechny infikované kočky, bez ohledu na způsob expozice, vylučovaly virus dýchacími cestami a výkaly. Také u lidí bylo pozorováno **vylučování H5N1 stolicí**, je tedy třeba brát v úvahu i jeho **možný fekálně-orální přenos**. (*JAMA, Vol. 295, 2006, č. 10, s. 1107*)

Na šíření ptačí chřipky v Asii se nejspíš podílí také **přikrmování ryb** v chovných rybnících **trusem drůbeže**. Ve snaze zajistit dostatek bílkovin (ryb) pro stále se zvyšující počet tamního obyvatelstva bylo toto přikrmování dokonce doporučeno organizací FAO Spojených národů. Ovšem sběr, transport a používání neošetřeného trusu umožňuje velmi snadné šíření virů ptačí chřipky mezi domácími i divokými ptáky, navštěvujícími či žijícími na rybníku. Podle novějších propozic má být trus nejprve „řádně ošetřen“, nejlépe kompostováním. Výzkum se zaměřil na dobu přežití viru v prostředí rybníka. Ta souvisí s aciditou, teplotou a obsahem minerálů ve vodě. Nepochybně je však pro šíření patogenních virů ptačí chřipky mnohem významnější přesun infikované drůbeže a kontaminovaného materiálu než rybníční voda.

(*infection.thelancet.com, Vol. 6, February 2006, s. 76*)

Vznik pandemického kmene chřipkového viru

K pochopení vzniku pandemického kmene viru chřipky podstatně přispěly poznatky získané sekvenací genů viru španělské chřipky z roku 1918. Ukázalo se, že pět genů současného viru chřipky H3N2 pochází z viru , který způsobil pandemii 1918. Ke vzniku nového pandemického kmene chřipky vedou nejméně dvě cesty: **přeskupení genetického**

materiálu mezi zvířecím a lidským kmenem chřipkového viru za vzniku nového viru, **nebo přímý přenos** viru ze zvířat a jeho adaptace na lidi. Dnes obávaný virus H5N1 je zvláštní tím, že je schopný infikovat mnohem širší okruh ptáků a jiných tvorů.

Bylo zjištěno, že virus z roku 1918 má u myši stonásobně větší letalitu, než kterýkoliv jiný virus chřipky lidí. K nákaze stačí **malá infekční dávka**, replikace viru je rychlá, v plicích infikovaných myši rychle dosahuje vysokých titrů. Brzký vznik pneumonie a úmrtí souvisí s překotným **uvolňováním cytokinů**. Tento objev vede ke hledání látek specificky blokuujících cytokiny. Mohly by se stát léky, které sníží úmrtnost při chřipce.

Dosud nelze říci, zda se současný virus H5N1 dokáže adaptovat na lidi v takové míře, aby i při malých množstvích viru v aerosolu docházelo k jeho rychlému šíření a ke vzniku pandemie. Práce kolektivu, vedeného Taubenbergerem, vedla k odhalení některých genetických změn viru, které jsou k tomu potřebné. Zjistili **čtyři aminokyseliny**, obsažené v genech polymerázy viru chřipky lidí, chybící však u virů ptačí chřipky. Zdá se, že **tento rozdíl rozhoduje** o schopnosti viru adaptovat se na člověka. Podle frekvence změn aminokyselin odhadli, že polymerázové geny virů ptačí chřipky cirkulují mezi lidmi nejspíše od počátku 20. století. Pokud by tento odhad byl správný, pak by monitorování změn klíčových oblastí genomu kmenů virů, izolovaných v případech jejich přenosu z ptáků na lidi, umožnilo odhalit nebezpečný kmen o několik let dříve, než nabude schopnosti replikace a rychlého šíření mezi lidmi.

N Engl J Med, vol. 353, č. 21, November 2005, s. 2209-2211)

Patogenita viru ptačí chřipky H5N1

Dvě skupiny výzkumníků hledaly odpověď na otázky, proč infekce lidí tímto virem má tak vysokou smrtnost, ač se virus mezi lidmi téměř nešíří. Uvedly, že na rozdíl od lidských chřipkových virů **infikuje H5N1 především buňky dolních cest dýchacích**. Při této hluboké lokalizaci je množství viru vylučovaného při kašli a kýchní malá.

Pracovníci university ve Wisconsinu pátrali v různých tkáních dýchacích cest lidí po **receptorech**, na něž se chřipkový virus váže. Lidské viry chřipky se přednostně vážaly na tzv. α 2,6galaktose receptory, přítomné u lidí po celé délce dýchacích cest, od nosu až po plíce. Ptačí viry chřipky upřednostňují α 2,3galatose receptory, které jsou běžné u ptáků, ale u lidí skoro chybí a nalézají se jen v alveolech plic a okolo nich. Tento objev potvrdili výzkumníci Erasmovy university v Rotterdamu. Tím se vysvětlují sekční nálezy u zemřelých na ptačí chřipku, charakterizované velkým postižením plic a jen malými změnami na horních cestách dýchacích. Podobné vysvětlení platí i pro fakt, že izolace viru H5N1 z nosních výtěrů nemocných je daleko méně častá, než izolace z výtěru nosohltanu.

(SCIENCE, Vol 311, 24 March 2006, s. 1692)

Tým vědců kolem Claytona Naeva z Memphisu analyzoval RNK virů ptačí chřipky, izolovaných od 336 druhů volně žijících ptáků a drůbeže. Využili metodu typizace bílkovin („**proteotyping**“), které je podle nich přesnější než **genotypizace**. Všimli si hlavně genu NS, který kóduje nestrukturální bílkoviny NS1 a NS. **Bílkovina NS1** se tvoří až v infikované buňce a značně narušuje normální činnost buňky tím, že potlačuje její obranné reakce. Ptačí verze proteinu NS1 více poškozuje lidské buňky, než NS1 protein obvykle vyvolávaný lidskými kmeny viru chřipky. Ukázalo se, že rekonstruovaný virus „španělské chřipky“ z roku 1918 také tvořil ptačí verzi NS1, kdežto viry chřipky, izolované během epidemií s nízkou úmrtností v letech 1957 a 1968, obsahovaly lidskou verzi NS1, která tak buňky nepoškozuje. Pokud tento nálezy potvrdí další výzkum, uvažují o možnosti objevu inhibitorů NS1, které by mohly podstatně ovlivnit patogenitu virů ptačí chřipky.

(JAMA, Vol 296, March 8, 2006, č. 10, s. 1108)

Příprava vakcíny proti ptačí chřipce

Na přípravě této vakcíny se podílí několik výzkumných a firemních pracovišť. V nedávné době dva týmy ohlásily úspěšný vývoj vakcíny. Jejím principem je **použití apatogenního adenoviru**, který byl metodami genetického inženýrství **upraven tak, aby produkoval část, nebo celý gen hemaglutininu** chřipkového viru. Tento typ vakcín podněcuje výraznou reakci **buněčné imunity** (T-buněk), což může být velkou předností pro přetrvání ochrany před často mutujícími viry. Běžné chřipkové vakcíny navozují jen humorální imunitu, takže virus s poněkud pozměněnými antigeny na svém povrchu není protilátkami, které vznikají po očkování, postižitelný. A. Gambotto z university v Pittsburgu uvedla, že podle výsledků jejího týmu má v ochraně před chřipkou reakce T-buněk velkou roli, dokonce může stačit sama o sobě. V pokusu na kuřatech zjistili po expozici H5N1 do dvou dnů 100% úhyn kuřat. Ale kuřata očkováná před expozicí vakcínou s adenovirem, který produkoval celý gen chřipkového hemaglutininu, všechna přežila a neměla ani známky nemoci. Příprava vakcíny tohoto typu pro lidi je však zdlouhavá, potrvá 4-6 měsíců. Až pak bude možné začít se studii, zaměřenými na toxicitu, bezpečnost a dávkování této vakcíny.

(JAMA, Vol 296, March 8, 2006, č. 10, s. 1108)

Pravděpodobnost vzniku pandemie ptačí chřipky

Zatím malý, ale stále rostoucí počet vědců uvažuje o skutečné velikosti rizika, že vznikne pandemie. Uznávají, že k další pandemii jistě dojde (v posledním století byly tři větší či menší chřipkové pandemie) a že je třeba se na ni připravovat. Ptají se však, zda je dnes v Asii cirkulující virus H5N1 tak významný. Zda dokáže způsobit takovou úmrtnost jaká byla při pandemii španělské chřipky v roce 1918, nebo způsobí jen nevelké zvýšení počtu zemřelých na chřipku. Varují, že pokud v několika nejbližších letech nevznikne velká chřipková pandemie, může být současný poplach kontraproduktivní. Dojde ke zpochybnění snahy o přípravu na pandemii, včetně výroby a skladování dokonalejších vakcín a léků proti chřipce.

Virolog Peter Palese z New Yorku **pochybuje** podobně jako jiní **o tom, že H5N1 je nebezpečný** virus, vyžadující tolik pozornosti. Epizootii mezi drůbeží se v Asii nepodařilo udržet pod kontrolou. V bláhové představě, že se podaří do konce roku 2003 přerušit cirkulaci viru H5N1 zlikvidovali tam více než 150 milionů ptáků. Přesto se dnes virus vyskytuje též v Evropě a asi i v Africe. Zvláště hroživě vypadají zprávy o letalitě lidí na ptačí chřipku H5N1. Málo se však ví o lehčím, nebo asymptomatickém průběhu této infekce, což by letalitu mohlo výrazně snížit. Až na dvě výjimky všechna ostatní onemocnění lidí vznikla následkem velmi těsného styku s nemocnými ptáky. **Čím déle však virus cirkuluje, tím větší je nebezpečí jeho mutace**, která povede ke snadnějšímu šíření viru v lidské populaci.

Paul Offit, imunolog a virolog z Filadelfie, připomněl, že dokumentována je infekce lidí pouze ptačími chřipkovými viry s hemaglutininou subtypu H5, H7 a H9. Jejich šíření mezi lidmi nikdy nedosáhlo katastrofálních rozměrů. Uvedl, že přes nejméně osm let cirkulace viru H5N1 mezi drůbeží není náznaků, že by přenos z drůbeže na lidi byl častější. Ani za tuto dlouhou dobu se neobjevila pro lidi nebezpečná mutace viru, ani nedošlo k výměně genů s lidskými chřipkovými viry. Od konce 18. století bylo šest pandemií chřipky, které vyvolal opakující se výskyt subtypů H2, H3 a H1. Mezi opakovaným výskytem téhož subtypu byl interval okolo 68 roků. Hilleman soudí, že tato doba je nutná k vymření většiny lidí, kteří po prožití primoinfekce daným subtypem nabyli vůči němu imunitu. Nová generace je pak vnímavá což umožňuje opakovaný vznik

pandemie chřipky působené virem se stejným subtypem hemagglutininu. Offit vypočítal, že **nová pandemie** virem chřipky **subtypu H2** by mohla vzniknout **kolem roku 2025**.

Častější přenos H5N1 mezi lidmi nejspíše povede výraznému poklesu jeho virulence. Vždyť masová likvidace hostitele by popírala možnost existence viru samého. Ewald soudí, že dříve nevídaná letalita pandemie chřipky v roce 1918 byla dána poměry v první světové válce. Taková situace je však dnes nepravděpodobná. Nemocní vojáci, i když nebyli schopni pohybu, přicházeli do styku se stovkami jiných jak na třídících střediscích, tak v lazaretech a při odvozu přeplněnými vlaky do zázemí. V současných podmínkách i v přelidněných městech Asie by byli těžce nemocní izolováni doma, nebo v nemocnici a styk s dalšími osobami by nebyl tak veliký. Jeho oponenti však uvádí, že poměry na asijských trzích s živými zvířaty jsou hrozné a mohou splňovat podmínky pro vznik pandemie H5N1. Důkazem je to, že již vedly k šíření mezi lidmi smrtelně nebezpečného viru SARS.

Zatím je málo znalostí o vývoji virulence a patogenity viru H5N1. Velká většina chřipkových expertů se shoduje v tom, že **příprava na pandemii je nezbytná**. Přinejmenším je vhodné podporovat výzkum a připravit výrobní kapacity vakcín a léků tak, aby v případě vzniku pandemie mohly rychle reagovat.

(SCIENCE, Vol 310, 18 November 2005, s. 1112-1113)

Poznámka zpracovatele:

Nález deseti uhynulých labutí na jihu Čech, u nichž byla zjištěna infekce chřipkovým virem s hemagglutininem H5 a dosud nejméně v jednom případě přímo virem H5N1, spolu se zprávami o výskytu viru v Turecku, Rakousku, Německu, Polsku, Slovensku a Irsku (pravděpodobně když budete tuto poznámku bude výčet evropských států ještě větší) musí především znepokojit naše veterináře. Dosud nevelké riziko pro lidi zvolna narůstá, ale virus dosud nenabyl vlastností, které by umožňovaly jeho pandemické šíření. Nechci být falešným prorokem jeho dalšího osudu. Mezi nyní u nás cirkulujícími kmeny převažují viry chřipky typu B, tím je šance viru H5N1 na přeskupení genů s lidským chřipkovým virem malá. Ale vulgárně řečeno - náhoda je blbec (pardon !)