

CHŘIPKA – STÁLÁ HROZBA PRO LIDSTVO

prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc.

Emeritní profesor 1. infekční kliniky 2. LF UK a FN Na Bulovce, Praha

Chřipka je vysoce nakažlivé virové onemocnění, které se přenáší kapénkovou nákazou a postihuje především dýchací cesty. Téměř každý rok dochází v zimních měsících k epidemiím a v delších časových intervalech nový subtyp viru způsobí pandemii, která různě závažným průběhem postihne až 50% populace. Od roku 1997 došlo v mnoha zemích jihovýchodní Asie k rozsáhlé zhoubné epizootii ptačí chřipky u drůbeže způsobené subtypem A H5N1, při níž onemocnělo přes 100 osob, z nichž více než polovina chorobě podlehl. Panuje obava, aby nedošlo k humanizaci uvedeného viru, který by mohl způsobit pandemii.

Klíčová slova: chřipka, ptačí chřipka, epidemie, pandemie.

AN INFLUENZA – A PERMANENT THREAT FOR MANKIND

Influenza is a highly contagious viral disease that is transmitted by air-borne infection and involves predominantly respiratory airways. Almost every year epidemics occur in winter involving more than 50% of population to a various extent. Since 1997 several epidemics of avian influenza of a different size occurred by a subtype A H5N1 involving more than 100 patients with more than 50% mortality. There is fear about humanization of the virus that could cause a pandemic.

Key words: influenza, avian influenza, epidemic, pandemic.

Interní Med. 2006; 2: 74–75

Téměř každému onemocnění, které je provázeno rýmou, zvýšenou teplotou nebo i kašlem, říkáme chřipka. Bývá to zvláště často v zimních měsících, ale může to být kdykoliv během roku. Většinou to však chřipka není – takové příznaky mohou způsobit různé respirační viry, ale i některé bakterie. Chřipka je vysoce nakažlivé virové infekční onemocnění, které šíří při kašli kapénkami akutně nemocní na vnímavé jedince ve svém okolí. Patologické změny jsou při chřipce především v dýchacích cestách a virus lze na začátku onemocnění snadno izolovat ze steru z nosohltanu. V České republice dochází prakticky každý rok mezi prosincem a březnem k různě rozsáhlé chřipkové epidemii, která během 6 týdnů projde celou republikou. Původce nemoci pak z populace téměř úplně vymizí, aby se za rok znovu objevil a vyvolal nová hromadná onemocnění. Pro chřipku způsobenou lidskými subtypy viru je typický náhlý začátek s vysokou horečkou, dráždivým kašlem a pocitem těžké nemoci. Rýma nepatří k běžným příznakům chřipky. Viry chřipky jsou známy nejméně 100 let, víme, že jsou tři typy – A, B a C, že první dva jsou původci hromadných nákaz a že jejich subtypy se téměř každý rok mění. O chřipce se stále zjišťují nové, někdy překvapující poznatky. Největší problémy způsobují viry chřipky A. Pro patogenезu chřipky jsou rozhodující dva povrchové antigeny: hemaglutinin (H) a neuraminidáza (N). Hemaglutinin zajišťuje uchycení viru na povrchu vnímavé buňky a proniknutí do ní, kde se množí na úkor svého hostitele. Neuraminidáza umožňuje uvolnění nových zralých virů z buňky a napadání dalších vnímavých buněk. Zatím je známo 16 hemaglutininů a 9 neuraminidáz, které se vyskytují v mnoha různých kombinacích v zažívacím traktu migrujícího vodního ptactva, zvláště divokých kachen a racků. U nich však

nedochází k onemocnění, jsou to nosiči uvedených virů. Svým trusem kontaminují vodu nebo i krmivo ptáků a zvířat. K onemocnění s příznaky může dojít jen u těch živočichů, kteří mají v dýchacích cestách epitelální buňky, jejichž povrch umožňuje uchycení virů chřipky A, ale jen s určitou kombinací hemaglutininů a neuraminidáz. U člověka to jsou kombinace H1N1, H2N2, H3N2. Jiné kombinace H a N antigenů – které vesměs mají původ od ptáků – mohou vést k závažným onemocněním zvířat (norci, koně, tuleni, kytovci) nebo ptáků (hrabavá drůbež, krůty, pštrosi aj.). U vepřů domácích mohou onemocnění vyvolat jak subtypy lidské, tak i ptačí. Člověk tedy není vnímavý na ptačí chřipkové viry a zdrojem nákazy pro něj jsou vždy pouze nemocní lidé. Pokud zatím k lidským nákazám ptačími chřipkovými viry došlo, pak šlo o osoby, které byly v úzkém styku s nemocnými ptáky. Infekci však ve svém okolí dále nešířily, i když byly popsány ojedinělé pravděpodobné interhumánní přenosy. Epidemiologicky nejzávažnější problémy způsobují chřipkové viry A. Téměř každý rok dochází u nich ke změnám v chemické struktuře některého antigenu. I když jde o malé změny v některých aminokyselinách, označované jako antigenní drift, mění se imunogenní vlastnosti viru. Proto je nutné každý rok nově upravovat složení protichřipkových vakcín. V různých dlouhých časových intervalech (za 9, ale i 40 let) dochází ke změně jednoho nebo obou antigenů. Taková velká změna se nazývá antigenní shift. V populaci nikdo nemá protilátky proti tomuto novému viru, všichni jsou tedy vnímaví k nákaze a dosud používané vakcíny před onemocněním nechrání. Vzhledem k vysoké nakažlivosti a velmi krátké inkubační době se infekce během krátké doby rychle šíří z místa prvního výskytu do okolních zemí, ale i z kontinentu na kontinent –

dochází k pandemii. K pandemii může dojít v kterémkoliv ročním období, může probíhat ve dvou i více vlnách a postihne až 50% obyvatel všech věkových skupin. Průběh chřipky způsobené novým subtypem viru může být různě závažný v závislosti na virulenci původce. Pandemie vznikla v roce 1957 (A H2N2) měla průběh závažný, následující po 11 letech (A H3N2) středně těžký a poslední, která začala 1977 (A H1N1), lehký. V posledních letech se při driftových změnách subtypu A H1N1 z poslední pandemie pozoruje jistá atypie při zimních epidemiích chřipky – jsou současně zachycovány dva subtypy – A H1N1 a H3N2 a často i typ B. Nejhorší pandemií v minulém století byla tzv. španělská chřipka, při níž během tří vln v letech 1918–19 zahynulo více než 50 milionů většinou mladých osob. Po vzniku pandemie dochází v následujících letech téměř každý rok k epidemiím (na severní polokouli v zimních měsících), při nichž onemocní 10–30% obyvatel. Protože nákaza je způsobena driftovou variantou viru, který vyvolal epidemii předchozí rok, jsou postiženy děti a ti, kteří v minulém roce chřipku neprodělali. V mezipandemickém období bývá průběh chřipky zpravidla mírnější než na začátku pandemie a jen zřídka dochází k často smrtícím chřipkovým pneumoniím. Prognóza chřipky je vždy závažná u rizikových skupin obyvatel. Jsou to osoby starší než 65 let, lidé s chronickým onemocněním plic a srdce, ale i těhotné ženy, lidé s cukrovkou či se sníženou funkcí jater a ledvin. U pacientů s uvedenými chronickými chorobami dochází mnohem častěji ke komplikacím a nezřídka nákaze podléhají. Mnohdy dochází k úmrtí až po skončení chřipkové epidemie, protože dojde k selhání funkcí nemocných orgánů. Z osob jinak zdravých podléhá chřipce 1–2 ze 100 000, ale až 800 z těch, kteří mají současně chronické one-

mocnění srdce a plic! Statistická sledování ve více zemích prokázala, že v zimních měsících, tedy v době chřipkových epidemií, ale i dalších respiračních infekcí, je počet zemřelých zřetelně vyšší než na jaře a v létě. V České republice umírá měsíčně v pětiletém průměru od prosince do konce března více než 1000 osob, než je průměr počtu úmrtí v ostatních měsících. Všechny pandemie v minulých 100 letech začaly v Číně, stejně jako poslední v roce 1977. To je již více než 30 let, proto se očekává, že v nejbližších letech přijde nová pandemie. S obavami se sleduje hrozivé šíření ptačí chřipky u drůbeže způsobené vysoce patogenním subtypem A H5N1, které začalo v Hongkongu 1997 a od roku 2002 se šíří v jihovýchodní Asii. Při těchto epizootických drůbeže však již došlo k nákazám lidí a téměř polovina skončila smrtí postižených. Ptačí chřipka se v posledních letech vyskytuje stále častěji v mnoha zemích a je způsobena různými subtypy chřipky A. Jde o dvě skupiny těchto virů: v první jsou vysoce patogenní označované HPAI (Highly Pathogenic Avian Influenza). Tam jsou např. subtypy A H5N1 a A H7N7, které způsobují rychle smrtící infekce u hrabavé drůbeže a vzácně způsobují i závažná lidská onemocnění. Ve druhé skupině jsou méně patogenní subtypy označované LPAI (Low Pathogenic Avian Influenza), kam jsou zařazeny např. subtypy A H9N2, H5N2 a další, které sice také vedou k závažným infekcím u drůbeže, ale jen zřídka vedou i k méně závažným lidským infekcím. Při epizootii ptačí chřipky maligním subtypem A H5N1 v roce 1997 v Hongkongu onemocnělo také 18 osob, které byly ve styku s nakaženou drůbeží, a 6 z nich nemoci podlehl. Aby se zabránilo dalšímu šíření nemoci a možným onemocněním lidí, bylo v Hongkongu tehdy vybito více než 1,5 milionu kuřat a kachen. Během dalších let však zřejmě došlo ke genetickému driftu tohoto subtypu A H5N1, který se stal malignějším. Od roku 2002 se ve Vietnamu, Thajsku, jižní Číně začala rychle šířit infekce drůbeže uvedeným subtypem A H5N1. Do poloviny roku 2005 postihla řadu zemí jihovýchodní Asie – nejhůře Vietnam a Thajsko. Postiženy byly nejen velké drůbeží farmy, ale i drobná hospodářství. Aby se omezilo šíření nákazy, byly vybity desítky milionů kusů drůbeže, což vedlo ke značným ekonomickým ztrátám, nezaměstnanosti a bídě místních obyvatel. Současně byl v těchto zemích pozorován úhyn divokého ptactva, holubů, ale i v zajetí chovaných tygrů a leopardů, kteří byli krmeni uhynulou drůbeží. Do července 2005 došlo ke 108 ověřeným onemocněním dětí i dospělých – z nichž 58 zemřelo, většinou na virový zápal plic, ale často i na zánět spojivek

a průjem. Všichni onemocnělí byli ve styku s nemocnou drůbeží, někteří ji zabíjeli, upravovali k jídlu nebo i jedli syrová játra nebo puding z čerstvé drůbeží krve. Na začátku druhé poloviny roku 2005 se ptačí chřipka způsobená subtypem A H5N1 rozšířila na drůbeží chovy v Indonésii (kde došlo i k lidským smrtelným nákazám), ale i do Mongolska, Kazachstánu a Ruské federace východně od Uralu. V říjnu byla ověřena ložiska této infekce u drůbeže v Rumunsku v močálovitě oblasti dunajské delty a v centrální části Turecka. Lidská onemocnění ptačí chřipkou mají poměrně odlišný průběh od chřipky způsobené humánními subtypy. K přenosu nákazy nedochází jen vzdušnou cestou, ale patrně i konzumací nedostatečně tepelně zpracovaného masa a vnitřností infikované drůbeže. Onemocnění mají horečku, dýchací potíže, ale často i průjem a z jejich stolice byl opakovaně izolován virus chřipky. Dosud nedošlo k mezilidským nákazám, ale je obava, aby nedošlo k další mutaci viru, který by umožňoval přenos nákazy z člověka na člověka. To by vedlo k možnému vzniku pandemie, jejíž důsledky nelze odhadnout. Účinná očkovací látka, která by chránila před touto infekcí, je zatím ve vývoji. Vakcíny proti chřipce se dosud připravují z virů množených na kuřecích zárodkách a výroba do konečného přípravku trvá 3–6 měsíců. Roční produkce chřipkových vakcín je přibližně 300 milionů dávek – což je pro více než 6 miliard obyvatel naší planety zlomek potřebného množství. Perspektivou by byla možnost množení viru na tkáňových kulturách, což by jednak urychlilo výrobu, jednak umožnilo přípravu velkého množství vakcín – což se však dosud nedaří. Amantadin a rimantadin byly léky účinné na lidské viry chřipky A, jsou však neúčinné na ptačí virus A H5N1. Na všechny známé viry chřipky – tedy včetně ptačích – jsou však vysoce účinná nová antivirotika, tzv. inhibitory neuraminidáz. Tyto léky znemožňují funkci neuraminidázy a zralé viry chřipky nemohou opustit hostitelskou buňku a šířit nákazu do okolí. Zatím do praktického používání byl uveden zanamivir – Relenza firmy GlaxoSmithKline (v ČR registrován od roku 2003) a oseltamivir – Tamiflu firmy Roche (v ČR registrován od roku 2004). Zanamivir se aplikuje inhalačně při inspiriu, proto je vhodný pouze pro

terapii pacientů starších než 12 let a pro ty, kteří se mohou intenzivně nadechnout. Oseltamivir je ve formě tablet a ve formě prášku pro přípravu sirupu pro děti. Proto je možné ho použít jak v terapii, tak i v prevenci. Při léčbě se podává jedna tableta (nebo příslušné množství suspenze) každých 12 hodin po pět dní. Preventivně jedna tableta denně po dobu rizika nákazy. Mnohé země včetně ČR si vytvářejí rezervu tohoto léku pro případ, že by došlo k pandemii způsobené tímto virem. Virus chřipky se množí nesmírně rychle – replikační čas je pouhé 4 hodiny a jeho množství vrcholí během dvou dnů od nákazy. To je také limitní čas, kdy může oseltamivir nebo jiný inhibitor neuraminidáz zkrátit trvání nemoci a zabránit vzniku komplikací. Podá-li se později, pak průběh nemoci neovlivní, nezabrání komplikacím a neléčí mnohdy smrtelný zápal plic. Chřipka – především pokud by došlo k pandemii – představuje celosvětový zdravotnický problém. Proto Světová zdravotnická organizace (SZO) vytvořila tzv. Světový protichřipkový pandemický plán. Ten je vzorem a pobídkou pro přípravu národních pandemických plánů. Ten byl v ČR vytvořen již v roce 2001 a podle doporučení SZO byla poslední úprava provedena v roce 2005. V něm jsou uvedena protiepidemická opatření, systém prevence i profylaxe během chřipkové pandemie. Je počítáno s rezervou očkovacích látek i účinných protichřipkových antivirotik. Tak by mělo být minimalizováno negativní působení chřipky na populaci za pandemie.

Není známo, zda k chřipkové pandemii dojde letos, příští rok nebo později. Neví se také, který subtyp tuto pandemii vyvolá. V celém světě jsou obavy, aby ji nezpůsobil humanizovaný subtyp ptačí chřipky A H5N1. Ale do současné doby nebylo s jistotou ověřeno, že by došlo k přenosu nákazy od nemocného s ptačí chřipkou na dalšího člověka. Jako prevence chřipky pro zdravou populaci, ale především pro rizikové skupiny obyvatel, je stále nejvhodnější očkování vakcinou, která chrání před infekcí dosud běžnými lidskými subtypy chřipkových virů.

prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc.
1. infekční klinika 2. LF UK a FN
Na Bulovce, Praha
e-mail: jiri.havlik@vakcinace.cz

Literatura

1. Beran J. Očkování proti chřipce: nejlepší forma prevence. *Practicus* 2005; 4/7: 258–260.
2. Havlík J, Beran J. Chřipka – klinický obraz a léčba. *Maxdorf Jesenius*, Praha 2002: 147 s.
3. Polanecký V, Tůmová B. Plán opatření při pandemii chřipky vyvolané novou variantou viru (Národní pandemický plán). 1. vyd. Praha. říjen 2001: 1–67.
4. Ungchusak K, Auewaraku P, Dowell SF, et al: Probable person-to person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med* 2005; 352 (4): 333–340.
5. Writing Committee of the World Health Organization (WHO) consultation on human influenza A/H5: Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N J Engl Med* 2005; Sep. 29: 353 (13): 1374–1385.