

Virové hemoragické horečky – včera a dnes

RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.¹, MUDr. Jan Smetana, Ph.D.¹, doc. MUDr. Roman Chlábek, Ph.D.¹, prof. MUDr. Miroslav Špliňo, DrSc.¹, RNDr. Marie Vacková, CSc.¹, RNDr. Irena Hanovcová, CSc.¹, doc. MUDr. Pavel Boštík, Ph.D.²

¹Katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

²Centrum pokročilých studií, Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany, Hradec Králové

Virové hemoragické horečky jsou skupinou různorodých onemocnění vyvolávaných různými viry z několika odlišných virových čeledí. Skupina virových hemoragických horeček zahrnuje širokou škálu onemocnění od relativně nepříliš nebezpečných až po nemoci, které ohrožují lidské životy a jejichž smrtnost dosahuje vysokých čísel. Typické je poškození cévního systému provázené krvácením a rozvoj multiorgánového postižení s rozvojem poruchy funkce jater a ledvin.

Klíčová slova: virové hemoragické horečky, RNA viry, rezervoár, vektor.

Viral hemorrhagic fevers – yesterday and tomorrow

Viral hemorrhagic fevers represent a collection of illnesses caused by several distinct viral families. While some types of hemorrhagic fever viruses can cause relatively mild illnesses, many of these viruses cause life-threatening diseases. In general, the term „viral hemorrhagic fever“ describes a severe multisystem syndrome. Typical for this syndrome is a systemic damage of vascular system often accompanied by hemorrhages. Nevertheless the bleeding itself is rarely life-threatening.

Key words: viral hemorrhagic fevers, RNA viruses, reservoir, vector.

Interní Med. 2011; 13(2): 75–77

Běžná dostupnost mezikontinentálního cestování, migrace obyvatelstva, zrychlení přesunů velkého počtu lidí v důsledku rozšiřující se letecké dopravy otevřely nové možnosti šíření virů a tím i infekčních chorob do dalších zeměpisných oblastí. Nejčastěji celosvětově importovanou nákazou současnosti je malárie, včetně tzv. letištní formy, kdy onemocní obyvatelstvo žijící v blízkém okolí velkých letišť (Anglie a Francie). V reakci na to jsou zaváděna epidemiologicko-hygienická opatření, v první řadě dezinfekce letadel, přilétajících ze subtropických a tropických oblastí. Tento proces napomohl zabránit dovozu infikovaných komárů, a tím i šíření tohoto infekčního onemocnění.

Velkým problémem současnosti jsou virové hemoragické horečky – skupina infekčních onemocnění, s nimiž se běžně v České republice nesetkáváme. Jsou typické povětšinou horečnatým stavem s krvácením a vysokou mortalitou (1). Viroví původci této široké skupiny infekčních onemocnění pocházejí ze čtyř různých čeledí: Arenaviridae, Flaviviridae, Filoviridae a Bunyaviridae. I tím je dána velká pestrost této skupiny nemocí a obtížnost nalézt a specifikovat jejich společné obecné znaky (2, 3). Čeleď Arenaviridae zahrnuje africký virus Lassa a jihoamerické viry Machupo, Junin, Guanarito a Sabia vyvolávající bolívijskou, argentinskou, venezuelskou a brazilskou hemoragickou horečku (4). Čeleď Flaviviridae je zastoupena virem

Omské hemoragické horečky (střední Asie), virem horečky Kyasanurského lesa (Indie), žluté zimnice (Afrika, Jižní Amerika) a dengue (Afrika, Asie, Severní a Jižní Amerika, Pacifik) (5). Čeleď Filoviridae v sobě skrývá Ebola a Marburg viry, opět primárně typické pro Afriku a západní část Pacifiku (6). Krymsko-konžská hemoragická horečka (Afrika, východní Evropa, střední Asie), virus horečky Rift Valley (Afrika, Blízký Východ) a virus Hantaan (Asie, Afrika, Balkánský poloostrov) patří do čeledi Bunyaviridae (7).

Jednoznačně společné všem těmto virům je to, že se jedná o RNA viry, které jsou obaleny lipidovou membránou. Jejich životní cyklus (replikace) je plně závislý na přírodním rezervoáru. Typickým rezervoárem jsou hlodavci – krysa malá (*Mastomys natalensis*), křeček dlouhoocasý (*Peromyscus maniculatus*) nebo křeček bavníkový (*Sigmodon hispidus*) (5, 8). V nedávné době byly za rezervoár viru Marburg a Ebola označeny kaloni (savci příbuzní netopýrům), speciálně kaloň egyptský (*Rousettus aegyptiacus*). U některých hemoragických horeček byly jako rezervoár nalezeny primáty, ale i člověk (Dengue, žlutá zimnice). Vektorem, který pak přenese virus mezi nakaženým hlodavcem a člověkem, je buď klíště (Krymsko-konžská hemoragická horečka, Omská hemoragická horečka, horečka Kyasanurského lesa) nebo komár (Rift Valley Fever, Dengue, žlutá zimnice). Je ale možné nakazit se i přímo od rezervoáru – na-

příklad kontaktem s jeho slinami, močí, exkrementy či vdechnutím aerosolu s virovou náloží (Krymsko-konžská hemoragická horečka, Rift Valley Fever, hemoragická horečka Lassa). Stejně tak není vyloučen interhumánní přenos mezi lidmi (Ebola, Marburg, Lassa, Krymsko-konžská hemoragická horečka), nejčastěji kontaktem s tělními tekutinami infikovaných osob, opakovaným použitím injekčních stříkaček či jehel, které byly v kontaktu s infikovanými tělními tekutinami. V tomto případě představuje nejrizikovější skupinu ošetřující zdravotnický personál a rodinní příslušníci nemocných. Často jsou zmiňovány nákazy v souvislosti s tradicemi – ohrožení rodinných příslušníků infikovaných osob v souvislosti s rituálním omýváním zemřelých u domorodých afrických obyvatel. Viry se vyskytují v oblastech, kde žijí jejich přírodní rezervoáry. Klasickým příkladem jsou hantavírové infekce, způsobující buď hemoragické horečky s renálním syndromem (výskyt v Asii a Evropě), nebo hantavírový plicní syndrom (typické pro Nový svět) (9). Rezervoárem hantavířů jsou myši, nemoc u nich probíhá asymptomaticky. K infekci lidské populace dochází náhodně, v důsledku aerosolových přenosů (např. rozprášení vyschlých výmětů infikovaných hrabošů zemědělskými stroji). Naproti tomu hemoragickou horečku s ledvinovým syndromem lze získat kdekoli na světě, kvůli kosmopolitnímu rozšíření hlodavce, který je jejím rezervoárem (10, 11).

Pokud se zaměříme na vysoce nebezpečné viry hemoragických horeček Ebola, Marburg a Lassa, není bez zajímavosti podívat se na první epidemie, které vedly k jejich identifikaci. Virus Marburg z čeledi Filoviridae byl popsán v rámci importované nákazy. Příklad se odehrál v německém městě Marburg v roce 1967 a odtud také vzešel název tohoto viru. Tehdy došlo k nákaze laboratorního personálu, který se staral o opice a manipuloval se vzorky opičích tkání. Jak se později prokázalo, tyto opice byly nakaženy virem hemoragické horečky Marburg. Celá epidemie se týkala 31 lidí, z toho bylo 25 primoinfekcí a 6 sekundárních infekcí. Sedm primárně infikovaných lidí zemřelo (12).

První velká epidemie Eboly (virus pojmenován podle řeky Ebola v Zaire) byla popsána dr. Musholou v roce 1976 poté, co byly zaznamenány obdobné epidemie jak v Zaire, tak Kongu a západním Súdán. Bylo identifikováno 606 nemocných, z toho 397 nemoci podlehl. Sekvence virového genomu Eboly rozlišila dva divoké kmeny virů: Ebola – Zaire (EBO-Z) a Ebola-Súdán (EBO-S). Kmen EBO-S se vyznačuje nižší smrtností – okolo 50%, zatímco smrtnost EBO-Z je udávána okolo 90%. V roce 1990 byl identifikován Ebola virus s vysokou smrtností mezi opicemi z Filipín dovezenými do Restonu ve Virginii, USA. Tento kmen byl označen Ebola-Reston (EBO-R). Následovaly epidemie Eboly v Zaire a Kongu v letech 1995 a 2003, v Gabonu v letech 1994, 1995 a 1996 a v Ugandě v roce 2000. Další nový divoký kmen Eboly byl popsán u lidského případu v Pobřeží slonoviny (Republique Cote d'Ivoire) v roce 1994 a označen EBO-CI. Dosud bylo zachyceno okolo 1500 případů Eboly, z nichž dvě třetiny pacientů zemřely (13).

Ekonomický dopad vlivu těchto infekčních onemocnění v zemích původu je enormní. Byl zásadně zasažen turismus jak v Kongu, tak v Ugandě a Súdán. Zemřelo mnoho pracovníků ve zdravotnictví, a to převážně v důsledku nedostatečných hygienických opatření ve zdravotnických zařízeních. V současnosti je k dispozici velmi podrobný manuál – Infection Control for Viral Haemorrhagic Fevers in the African Health Care Setting, vydávaný a pravidelně doplňovaný pracovníky Special Pathogens Branch na CDC v Atlantě (<http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/vhfmanual.htm>). Zrovna tak byl zasažen výzkum na afrických opicích v opičích výzkumných centrech (Georgia, Wisconsin, California). Pro zajímavost tři ze čtyř japonských aerolinií odmítly zajišťovat transport opic kvůli nebez-

pečí Eboly. A cena za jejich přepravu, pokud se přeci jen realizuje, stoupla 3x.

Extrémně virulentní a velmi často fatální konc má virová hemoragická horečka způsobená virem Lassa. Tento virus patří mezi arenaviry a importovaná nákaza je známa jak z USA, tak Velké Británie, Holandska, Izraele, ale i Japonska. Virus získal své jméno po městě Lassa v Nigérii, kde byl poprvé zachycen v roce 1969. Klinické případy byly známy již zhruba deset let před identifikací viru, ale nebyly dávány do souvislosti s virovým patogenem. Infekce je endemicky rozšířena v zemích západní Afriky (Nigérie, Libérie, Sierra Leone, Guinea) a způsobila mnoho úmrtí. Podezření na přítomnost viru Lassa je v Kongu, Mali a Senegalu. Odhaduje se, že na účet Lassy umírá ročně zhruba 5000 lidí (14).

Předpovědět epidemii virové hemoragické horečky je takřka nemožné. Typicky se hemoragické horečky vyskytují sporadicky, a nebo propukají formou lokálních epidemií. Inkubační doby jednotlivých onemocnění jsou odlišné, v závislosti na typu viru, od několika dnů po tři týdny. Prodromální období je typické horečkou, bolestmi hlavy, bolestmi svalů, nevolností, závratěmi, pocitem vyčerpání a malátností, zmateností. U některých virů dochází k poškození CNS – jsou popisovány meningoencefalitické příznaky. Stejně tak byly zaznamenány poruchy gastrointestinální – nevolnost, zvracení, průjem, žloutenka, ale i poruchy kardiovaskulární. Při závažném průběhu dochází k rozvoji krvácivých komplikací (na počátku krvácení pod kůží, z úst, očí, uší, z vagíny), které mohou vyústit ve vážná poškození vnitřních orgánů, hlavně jater a ledvin. Může dojít k disseminované intravaskulární koagulopatii. Ve chvíli, kdy dojde k rozvoji krvácení a šokového stavu, je již velmi malá naděje na přežití pacienta. Obvykle dojde k rychlému selhání důležitých orgánů a smrti (5).

Pacienty je možné léčit hlavně podpůrnou terapií, tj. snažit se udržet a podpořit základní životní funkce. Důležité je zajistit dostatečnou hydrataci, objem krve, dodávat ionty, zavést protišoková opatření, pokud je na místě, zajistit umělou ventilaci. V některých případech je účinné antivirotikum Ribavirin, speciálně u nemocných horečkou Lassa (15).

Vzhledem k vysoké infekčnosti a patogenitě virů hemoragických horeček je velmi obtížné s těmito viry provádět laboratorní experimenty, a tak získávat nové, detailní informace o jejich replikaci, vlastnostech a chování. Veškerá práce s těmito živými viry musí probíhat na bezpečnostní úrovni BSL-4 (biosafety level 4). To je nejvyšší bezpečnostní hladina zajištění

laboratoří a pracovníků, která vyžaduje speciální školení včetně psychologické přípravy a zvláštní vybavení laboratoří (uzavřené laboratoře, podtlak, 24hodinový kontrolní monitoring pohybu, ochranné pomůcky typu skafandru s vlastním přístupem kyslíku, atd.). Existuje jen limitovaný počet pracovišť na světě, která disponují jak takto zabezpečenými laboratořemi, tak odborně vyškoleným a stále proškolovaným personálem. Ale i v případě takto vybaveného pracoviště jsou experimenty a výzkum velmi významně limitovány. Například doba, po kterou je možné provádět s těmito omezeními pokusy, je relativně krátká, což zpětně opět limituje možnosti, jaké pokusy vůbec lze provádět.

Právě zmiňovaným omezením lze přičíst na vrub to, že vývoj očkovacích látek proti virům hemoragických horeček není stále na uspokojivé úrovni. V současnosti neexistují vakcíny, kromě dvou, a to proti žluté zimnici a proti Argentinské hemoragické horečce. Původní idea vývoje „klasické“ vakcíny na bázi inaktivovaného viru se ukázala být naprosto neprůchozí. Proto jsou rozvíjeny a testovány nové molekulárně biologické metody. Snahou číslo jedna je vývoj DNA vakcín a vakcín na principu genového inženýrství. Příkladem je program NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), jehož virologická laboratoř vyvíjí vakcínu proti Ebole na bázi atenuovaného viru vezikulární stomatitidy, obsahující část sekvence určitého proteinu z genomu Eboly. Jde o rekombinantní vektorovou vakcínu, kde virový vektor stimuluje imunitní systém očkování. Testy s experimentální vakcínou prokázaly stimulační účinky u primátů. Na obdobném principu je vyvíjena vakcína proti viru Lassa. Jedná se opět o atenuovaný rekombinantní virus vezikulární stomatitidy, exprimující Lassa virový glykoprotein. Studie prokázala, že jedna intramuskulárně podaná dávka dostatečně chrání primáty. Ve fázi testů je i nazální sprej proti Ebole, který využívá model lidského parainfluenza viru typu 3. U morčat a opic tato experimentální vakcína navodila silnou imunitní odpověď (16).

V důsledku neexistence specifické ochrany je stále číslem jedna prevence zacílená na zabránění kontaktu s infikovanými zdroji nákazy. Je bezpodmínečně nutné znát a sledovat endemická místa výskytu těchto onemocnění a vyhýbat se jim. Důležitou roli sehrává ochrana proti komárům a klíšťatům (insekticidy, repelenty, moskytiéry, sítě na okna, ...) ruku v ruce s kontrolou populace hlodavců. Samozřejmostí je proškolení zdravotnického personálu, bezpečnostní opatření pro manipulaci s infekčním

materiálem, odběry vzorků, opatření k izolaci pacientů. Požadavky se týkají nejen jednorázových jehel a stříkaček, ale dnes už i jednorázově používaných teploměrů. Nesmírně důležitá je včasná a správná diagnostika, která by měla být podpořena kvalitními laboratorními testy, dnes jednoznačně na bázi molekulárně genetických metod (PCR, sekvenační techniky).

Literatura

1. Peters CJ, Jahrling PB, Khan AS. Patients infected with high-hazard viruses: scientific basis for infection controls. Arch. Virol. Suppl. 1996; 11: 141–168.
2. Marty AM, Jahrling PB, Geisbert TW. Viral hemorrhagic fevers. Clin. Lab. Med. 2006; 26: 345–386.
3. Peters CJ, Zaki SR. Overview of viral hemorrhagic fevers. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. Tropical infectious diseases: principles, pathogens and practice. Philadelphia: Churchill Livingstone 2006; 756–761.
4. McCormick JB, Fisher-Hoch SP. Lassa fever. Curr. Top Microbiol. Immunol. 2002; 262: 75–109.
5. Guerrant RL, Walker DH, Weller PF. Tropical infectious diseases: principles, pathogens and practice. Philadelphia: Churchill Livingstone 2006; 756–761.
6. Mupapa K, Massamba M, Kibadi, et al. Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusion from convalescent patients. J. Infect. Dis. 1999; S1: S18–S23.
7. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy. J. Infect. 2006; 52: 207–215.
8. Monath TP, Newhouse VF, Kemp GE, et al. Lassa virus isolation from *Mastomys natalensis* rodents during an epidemic in Sierra Leone. Science 1974; 185: 263–265.
9. Vapalahti O, Mustonen J, Lundkvist A, et al. Hantavirus infections in Europe. Lancet Infect. Dis. 2003; 3: 653–661.
10. Pejcoch M. Hantaviry a nákazy jimi vyvolané. Klin. Mikrobiol. Inf. Lek. 2003; 1(9): 4–11.
11. Khan AS, Sanchez A, Pflieger AK. Filoviral haemorrhagic fevers. Br. Med. Bull. 1998; 54(3): 675–692.
12. Lub M, Sergeev AN, Plankova OG, et al. Clinical-virological characteristics of disease in monkeys infected with the Marburg virus by an airborne route. Vopr. Virusol. 1995; 40(3): 119–121.
13. Leffell EK, Reed DS. Marburg and Ebola viruses as aerosol threats. Biosec. Bioterr.: Biodefense Strat. Pract. Sci. 2004; 2(3): 1–6.
14. Haas WH, Breuer T, Pfaff G, et al. Imported Lassa and management of contact persons. Clin. Infect. Dis. 2003; 36(10): 1254–1258.
15. Demby AH, Chamberlain J, Brown DW, Clegg CS. Early diagnosis of Lassa fever by reverse transcription PCR. J. Clin. Microbiol. 1994; 32(12): 2898–2903.
16. Jones SM, Feldmann H, Stroher U, et al. Live attenuated recombinant vaccine protects nonhuman primates against Ebola and Marburg viruses. Nat. Med. 2005; 11(7): 786–790.

Článek přijat redakcí: 26. 10. 2010

Článek přijat k publikaci: 7. 12. 2010

RNDr. Vanda Boštíková, Ph.D.

Katedra epidemiologie,
Fakulta vojenského zdravotnictví
Univerzity obrany, Hradec Králové,
Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové
vbostik@pmfhk.cz

