

Chřipka – objasněné záhady

1. Cheung C Y, Poon L L M, Lau A S a jiní: Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease? *Lancet*, Vol.360, 2002, č. 9348, s. 1831-37;
2. Zambon Maria, Barclay Wendy: Unravelling the mysteries of influenza. *Lancet*, Vol.360, 2002, č. 9348, s.1801-02;
3. Weinstock D M, Gubareva Larisa V, Zuccotti Gianna: Prolonged shedding of multidrug-resistant influenza A virus in an immunocompromised patient. *N Engl.J Med*, Vol.348, 2003, č.9, s.867;
4. Piedra P A, Yan L, Kotloff Karen a jiní: Safety of the trivalent, cold-adapted influenza vaccine in preeschool-aged children. *Pediatrics*, Vol.110, 2002, č. 4, s. 662-672).

Zprac.: MUDr. Vladimír Plesník

„Ptačí chřipka“ H5N1, zjištěná roku 1997 v Hongkongu, byla prvním dokumentovaným případem respiračního onemocnění lidí a úmrtím, které způsobil ptačí kmen viru chřipky. Očekával se nástup pandemie. Průběh nemoci byl neobyčejně těžký, letalita dosáhla 33 %. Vyjma jediného, silně imunokompromitovaného pacienta, nebylo u ostatních pacientů nalezeno vysvětlení tak závažného průběhu chřipky.

Příčiny neobvykle těžkého průběhu infekce kmenem H5N1 nebyly objasněny. I když jsou hlavní determinanty choroboplodnosti chřipkových virů pro ptáky dostatečně definovány, pro savce jsou neznámé. Experimentální nákaza myší, fretok a makaků kmenem H5N1/97 vedla k rozporným výsledkům. U pokusně infikovaných myší klonu BALB/c způsobily některé lidské izoláty H5N1 diseminované onemocnění, jiné nikoliv. Tyto rozdíly se přičítaly mutacím 2. basického proteinu polymerázy (PB2) a genů hemagglutininu (HA). Rozdíl diseminace těchto kmenů viru však nebylo možné prokázat na pokusně infikovaných fretkách. Při několika pitvách pacientů, kteří zemřeli na infekci H5N1, nebyly nalezeny žádné známky produktivní replikace viru mimo respirační trakt. Totéž potvrdily negativní nálezy po experimentální infekci makaků i když vedla ke klinickým potížím, podobajícím se onemocnění lidí.

Pacienti s „ptačí chřipkou“ trpěli primární virovou pneumonií, komplikovanou syndromy akutní respirační tísně a mnohočetné dysfunkce orgánů. Nápadná byla lymfopenie a hemofagocytóza. Tyto symptomy bývají spojeny s poruchou cytokinů. Cheung aj. proto usoudili, že těžký průběh ptačí chřipky je shodný s narušením regulační funkce cytokinu. Svou hypotézu ověřovali *in vitro* na modelu lidských makrofágů po infekci kmeny viru chřipky H5N1/97 a pro srovnání také po infekci lidskými kmeny H1N1 a H3N2.

Ukázalo se, že viry H5N1/97 vyvolávaly mnohem větší transkripci genu prozánětlivých cytokinů než viry H3N2 a H1N1, zejména TNF α (tumor necrosis faktor- α) a interferonu β . Tato vlastnost může přispívat k neobvykle těžkému průběhu ptačí chřipky H5N1 u lidí (1).

Sekvence genomu chřipkového viru je známá již téměř 30 let, ale molekulární podstata patogenity viru pro lidi je stále nejasná. Na jeho virulenci se jistě podílí nejen nukleová kyselina. Výsledek každé virové infekce je dán vztahem mezi replikací viru a imunitní reakcí hostitele. Obecně se uznává, že smrtelnost a nemocnost na chřipku narůstá směrem k začátku a konci života, a že pohotový a účinný imunitní systém, kterým se obvykle vyznačuje zdravá dospělá osoba, je dostatečnou ochranou před chřipkou. Jak naivní je tento předpoklad ukázala pandemie Španělské chřipky v roce 1918, která si na světě vyžádala přes 20 milionů obětí, hlavně mezi mladými dospělými. Výstrahou další možné celosvětové katastrofy byl v roce 1997 výskyt ptačí chřipky v Hongkongu, při níž 6 z 18 pacientů infikovaných virem H5N1 zemřelo, z čehož bylo 5 dospělých a jedno dítě mladší 12-ti let.

Skupina výzkumníků vedená R. Websterem z Memphisu, USA, ukázala, že vysoce virulentní kmeny viru chřipky H5N1 jsou pozoruhodně odolné vůči inhibici cytokiny hostitele, jako jsou interferony a TNF- α . Klíčovým elementem tohoto letálního fenotypu chřipkového viru je asi jeho nestrukturální protein NS1. Byť je to malý protein vyznačuje se celou řadou funkcí a bývá považován za hlavní nástroj, který využívá virus k tomu, aby se vyhnul vrozené imunitě hostitele. Jedním z možných vysvětlení vysoké indukce cytokinů při infekci lidí virem chřipky H5N1 může být okolnost, že protein NS1 tohoto subtypu značně odolává působení interferonu lidí. Ostatně chřipkové viry typu A, jako je H5N1, jsou přizpůsobeny k životu u svého přirozeného ptačího hostitele, jehož vrozený imunitní systém je odlišný od lidského. Navíc je mezi kmeny subtypu H5N1, současně kolujícími u drůbeže v jihovýchodní Asii, něco neobvyklého.

Seo se spolupracovníky zjistil, že stačí změna jediné aminokyseliny v proteinu NS1, aby kmen získal rezistenci vůči cytokinu použitého zvířecího modelu. Význam NS1 je jistý, ale možná se uplatňují ještě další geny viru. Bude důležité objasnit jaký faktor evoluce vedl k selekci těchto zvláštních mutací NS1 u přirozených hostitelů viru chřipky mezi zvířaty a zda tyto mutace mohou, nebo existují u kmenů adaptovaných na přenos mezi lidmi (2).

Člověk může být nejen zdrojem, ale za určitých podmínek i rezervoárem chřipkového viru. Weinstock et al. publikovali případ 23-letého muže, trpícího akutní lymfocytární leukémií, pro kterou byl léčen ozařováním, protinádorovými chemoterapeutiky a globulinem proti thymocytům. Při horečnatém ARO s rýmou a s kašlem prokázali zduření sliznic v obličejových dutinách a z výtěru kultivovali virus chřipky typu A (H1N1). Léčen byl 21 dnů amantadinem, pak ještě 7 dnů oseltamivirem. Potíže trvaly, opakované kultivace viru byly stále pozitivní. Po čtyřech měsících trvání ARO byl pět dnů léčen oseltamivirem, v listopadu 2001 byl očkovan proti chřipce. Více než 40 výtěrů z nosohltanu, odebíraných v době od února 2001 do června 2002, prokázalo stále vylučování viru chřipky. Proto v květnu 2002 byl 21 dnů léčen rimantadinem a v červnu ještě 10 dnů zanamivirem. Pacient zemřel v srpnu 2002 na pneumonii vyvolanou plísní *Rhizopus*,

Pacient prokazatelně vylučoval virus chřipky A po dobu 18 měsíců a jeho variantu rezistentní vůči antivirotikům asi déle než rok. Díky přísným izolačním opatřením, nošení pláště, rukavic a masky, nedošlo k dalšímu přenosu viru. Jeho rezistence na rimantadin a oseltamivir, byla opakovaně prokázána v odběrech z února až června 2002. Sekvencováním genu neuraminidázy zjistili náhradu H274Y, která vedla k rezistenci viru H1N1 na oseltamivir. Zachována byla jen citlivost na zanamivir (3).

Resistence chřipkového viru na užívaná antivirotika se běžně nevyšetřuje. Lze soudit, že čím častěji budou k léčbě chřipky používány, tím častěji se objeví a budou šířit kmeny rezistentní na působení antivirotik. Proto vakcinace proti chřipce je stále základem její prevence.

Injekční aplikace inaktivovaných chřipkových vakcín má své nevýhody. Také u chřipky je mnohem účinnější a snad i pro očkovance přijatelnější aplikace živých atenuovaných vakcín. Platí to zejména o očkování dětí, ale příprava a výroba živých vakcín je složitější a vyžaduje další testy ověřující jejich bezpečnost. Piedra a spol. publikovali (4) výsledky prospektivní, kontrolované studie u dětí ve věku od 15 do 71 měsíců, očkovaných trivalentní chladově adaptovanou chřipkovou vakcínou (CAIV-T). Náhodně vybrané děti byly ve dvojité zaslepené studii očkovány intranasálně sprejí vakcíny, nebo sprejí placebo. Před chřipkovou sezónou 1996/97 zařadili do kohorty, která dostala 2 dávky spreje 1314 dětí a dalších 288 dětí tvořilo kohortu, která dostala jednu dávku spreje. V následné sezóně 1997/98 dostalo 1358 těchto dětí jednu dávku spreje vakcíny, nebo placebo, podle toho do které kohorty původně patřily. V dalších chřipkových sezónách 1998/99 a 1999/2000 studie pokračovala aplikací

další dávky příslušného preparátu u 642 a pak u 549 dětí z původní kohorty. Každou chřipkovou sezónu sledovali na zvláštních kartách vznik specifických respiračních, gastrointestinálních a systémových potíží a podané léky během prvních 10 dnů po očkování. Tamtéž poznamenali vznik akutní nemoci a její terapii v době mezi 11.-42. dnem po očkování a objevení se závažných nežádoucích reakcí během 42 dnů po očkování.

Po první dávce vakcíny se významně častěji než u kontrol objevila u očkovaných rýma, nebo „ucpaný“ nos, zvracení, svalová bolest a horečka. Po druhé dávce došlo jen k rýmě. Ve druhém, třetím a čtvrtém roce studie nedošlo po přeočkování k excesu specifických respiračních a gastrointestinálních symptomů. Asi 6 % očkovaných a 3,6 % příjemců placeba mělo zažívací potíže, nejčastěji se objevily druhý den po první dávce vakcíny. Zdá se, že CAIV-T způsobila jen malý exces bolestí břicha a zvracení a to jen po první dávce vakcíny. Statisticky významně častější užití analgetik/antipyretik bylo zjištěno u očkovaných než u příjemců placeba (23,5 % proti 16,6 %) jen po první dávce vakcíny. V dalších 11 – 42 dnech nevedlo podání vakcíny k častějšímu onemocnění, zánětu středouší, nebo k vyšší spotřebě léků. Po podání vakcíny nevznikla žádná závažná nežádoucí reakce.

Všechny případy ARO byly vyšetřeny kultivací chřipkového viru. Protekční efekt vakcíny činil v prvním roce 93 %, ve druhém roce 100 %. Opakované podání vakcíny, obsahující vždy aktuální kmeny viru, bylo velmi dobře tolerováno.

Originály prací jsou uloženy v archivu odd. epidemiologie KHS Ostrava

Poznámka překladatele

Když jsem před více než čtyřiceti lety byl nezapomenutelným šéfem- MUDr. Jiřím Nedvídkem pověřen sledováním problematiky chřipky, přijel do Ostravy pracovník IHE Praha, doc. Pečenka (tehdy ještě docentem nebyl). V té době „dělal“ chřipku a když slyšel, že budu mít stejnou pracovní náplň, svým charakteristickým stylem mne informoval: „S tou zk...nou chřipkou si nezačíněj, nikdo neví, co dokáže!“ Jeho dobře míněnou radu jsem tehdy nemohl uposlechnout a stalo se, že téměř celou dobu mé práce epidemiologa jsem více či méně často na chřipce „pracoval“. Jsou v tom čtyři pětiletky řešení celostátních výzkumných úkolů Prevence virových ARO, včetně profylaxe chřipky intranazální aplikací koňského séra s vysokým obsahem protilátek proti chřipce, ovlivňování nemocnosti a pracovní neschopnosti na ARO řadou různých, hlavně inaktivovaných, ale i živých atenuovaných chřipkových vakcín, aplikovaných injekčně, pak dermojetem, pak intranazálně, perorálně atd. V desítkách velkých terénních studií, kontrolovaných placebem, jsme s epidemiology SMK prokázali signifikantní protekční efekt vakcinace, ale i dobrý efekt intranazální aplikace minerálních roztoků na celé spektrum ARO. Nemohu pominout matematický model šíření chřipkové epidemie spolu s prognózou nemocnosti, úmrtnosti, nároků na hospitalizaci, pracovní absenci, včetně odhadu doby vyvrcholení a ukončení epidemie. Tento sovětský model, který jsme se pokoušeli přizpůsobit a dopracovat podle podmínek u nás, se však neuplatnil. Mohl fungovat jen za tehdejší životní situace v SSSR, s přesnou evidencí omezené migrace lidí, s „dobrovolnou“ účastí 100 % školáků, pracujících závodů, celých měst na očkování atd. Po letech musím uznat, že Pečenka měl naprostou pravdu.