

Chřipka

Zpracoval MUDr. Vladimír Plesník

Chřipka je jednou z nejvíce sledovaných a nejlépe prostudovaných infekcí nejen lidí, ale i zvířat. Přesto kontrola jejího výskytu se nedaří a pokroky její prevence jsou nevalné. Závažnost epidemií chřipky se posuzuje podle velikosti excessu úmrtnosti. Ale viry chřipky jsou také původci některých akutních respiračních infekcí (ARI), které jsou příčinou častého vyhledání lékařské pomoci i hospitalizace. Velkým problémem je vysoká potřeba lékařské péče, nahromaděná do poměrně krátkého trvání chřipkové epidemie. V posledních letech provází chřipkové epidemie také zvýšený výskyt nemocí vyvolávaných respiračním syncyciálním virem (RSV). To ještě více komplikuje opatření proti chřipce. Vzhledem k návrhům na očkování dětí ve věku 6-23 měsíců proti chřipce zorganizovalo Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) z Atlanty studii s názvem „New Vaccine Surveillance Network (NVSN)“. V letech 2002-4 prospektivně vyšetřovali etiologii ARI (hlavně chřipkovou) u hospitalizovaných dětí mladších 5 let. Infekci chřipkou prokazovali pomocí reverzní PCR a izolací viru. Incidence chřipky u dětí ve věku do pěti měsíců činila 4,5/1000, celková incidence u dětí ve věku do 5 let byla 1/1000. Zdálo by se, že chřipka u malých dětí není tak častá, ale výsledky této studie se týkají jen hospitalizovaných dětí dobře pojištěných rodičů. Rozumnější se jeví očkovat proti chřipce všechny školáky prostřednictvím školních lékařů. Ti pečují i o nepojištěné děti. Očkování školáků ve školách nejen zlepší opatření proti sezónním epidemiím chřipky, ale může také být cestou k rychlému proočkování populace před pandemií. Je prokázáno, že malé děti vylučují chřipkový virus ve vyšší koncentraci a déle než starší pacienti. Také terapie malých dětí zahájená ve 3. či 4. dnu po začátku infekce může aspoň omezit přenos viru na kontaktní osoby. (Glezen WP: Influenza Control. N Engl J Med 355:1 July 6, 2006, s. 79-81)

Větší rozšíření virů ptačí chřipky A H5N1, které v současnosti cirkulují v jihovýchodní Asii může vyvolat chřipkovou pandemii. Bohužel současné licencované chřipkové vakcíny jsou subtypově specifické a neposkytují ochranu před viry chřipky H5N1. Až dosud velká většina infekcí člověka virem chřipky H5N1 vznikla po přímém styku s nakaženou drůbeží, možný mezilidský přenos byl zjištěn jen ojediněle. Genetické přeskupení lidského a ptačího H5N1 viru chřipky, nebo mutace genomu viru ptačí chřipky H5N1, může vést ke vzniku viru s novým hemaglutininem subtypu 5 (H5). Ve vnímavé lidské populaci může tento virus získat schopnost trvalé cirkulace mezi lidmi a stát se původcem nové chřipkové epidemie. Dosavadní výroba inaktivovaných, subjednotkových H5N1 vakcín závisí na množství kuřecích embryí, které mají výrobci k dispozici. Pro výrobu dostatečného množství vakcíny pro případ epidemie (tj. pro 1,2 miliardy vysoce ohrožených lidí na světě) je zapotřebí mít 4 miliardy kuřecích embryí. Virus H5N1 je navíc pro drůbež vysoce virulentní, takže zajištění vajec by bylo velmi nejisté až nemožné.

Pracovníci Centra kontroly a prevence infekcí (CDC) z Atlanty a Veterinárního ústavu při univerzitě Purdue ve West Lafayette vyvinuli nový typ chřipkové vakcíny. Nosičem antigenu chřipkových virů se stal adenovirus. K výrobě vakcíny tak už nebude třeba kuřecích zárodků, kterých by byl v případě hrozící epidemie velký nedostatek. Připravili vakcínu proti chřipkovému hemaglutininu H5, jehož gen vložili do genomu

lidského adenoviru. Tato vakcína (HAd-H5HA) vyvolávala v pokusech na myších jak humorální, tak buněčnou imunitní reakci proti kmenům ptačí chřipky H5N1 izolovaným od lidí. Imunizace vnímavých myšek touto novou vakcínou vedla k významné ($p < 0,0001$) ochraně před onemocněním, úhynem i primární replikací antigeně odlišných H5N1 chřipkových virů. Na rozdíl od rekombinantní H5HA vakcíny, vyrobené pomocí tradičních postupů přípravy subjednotkové vakcíny, vakcína HAd-H5HA vyvolává troj- až osminásobné zvýšení ($p = 0,01$) počtu CD8 T-buněk, secernujících γ -interferon, specificky zaměřený proti epitopu HA-518. Autoři poukazují na přednosti výrobního postupu chřipkové vakcíny na adenovirovém nosiči. Mezi ně patří jak nezávislost na dodávce kuřecích embryí, tak dobrá imunogenita i bez přídavku adjuvans a navíc možnost výroby vakcíny do zásoby před vznikem pandemie. (Hoelscher MA, Gang S, Bangari DS, Belser JA a ost.: Development of adenoviral-vector-based pandemic influenza vaccine against antigenically distinct human H5N1 strain in mice. LANCET 2006; Vol.367, č. 9509, s. 475-81).

Emerging infectious diseases: vybrané informace o chřipce

Ptačí chřipka (avian influenza – AI) stále nabývá většího významu. Ve srovnání s počty hlášených případů v posledních 40 letech, v posledních pěti letech počet epizod AI značně vzrostl. Množství ptáků postižených v epizodách AI je stonásobně větší, ze 23 milionů v letech 1959-1998 na víc než 200 milionů v době od 1999-2005. Nejzávažnější epizodie AI postihly v letech 1999-2000 Itálii, roku 2003 Dánsko, roku 2004 Kanadu a současná epizodie v Euroasii může být ještě nebezpečnější. Pro lidstvo stoupá riziko vzniku nového pandemického chřipkového viru, který se může vyvinout z viru AI.

Chřipkové viry, které infikují drůbež, lze podle průběhu nákazy dělit do dvou skupin. Nejvirulentnější viry jsou původci vysoce patogenní ptačí chřipky (highly pathogenic avian influenza – HPAI). Tato systémová infekce může mít u některých vnímavých druhů ptáků 100 % letalitu. Až dosud původci HPAI patřili ke kmenům subtypu H5 a H7 majícím v prekurzoru molekuly hemaglutininu štěpný lokus. Vyvolávají letální infekci některé domácí drůbeže (kuřat, krocánů), u jiných ptáků, jako je vodní drůbež nebo divoce žijící ptáci, má infekce celé spektrum závažnosti, od asymptomatického průběhu až po úhyn. Divoce, nebo na vodě žijící ptáci, byli uvedeni jako možný rezervoár kmenů HPAI jen pro asijský HPAI virus H5N1.

Naopak v populacích divoce žijících ptáků neustále cirkulují viry všech známých subtypů (H1-H16), kterým však chybí štěpný lokus. Zejména volně žijící vodní ptactvo je přirozeným hostitelem těchto virů a je proto považováno za jejich stálý rezervoár. Po proniknutí do chovů domácí drůbeže vyvolávají u ní málo patogenní ptačí chřipku (low-pathogenicity avian influenza – LPAI). Zdá se, že HPAI viry vznikly mutací nebo rekombinací H5 a H7 LPAI předchůdců. K této změně nejspíš došlo při přenosu viru od přirozených hostitelů – divoce žijících ptáků na drůbež.

Od dubna 1999 do dubna 2003 uhynulo nebo bylo utraceno pro infekci HPAI v Evropské unii víc jak 50 milionů ptáků. Velké ekonomické škody naznačují, že je třeba zlepšit epizootologická opatření a nezůstávat jen u represe. Viry chřipky typu A se domácí drůbež nakazí hlavně při přímém, či nepřímém styku s infikovanými ptáky. K dalšímu přenosu pak dochází při přesunech nakažené drůbeže, kontaminovaných posad a dalšího vybavení, dopravními prostředky nebo odpadky a při styku s kontaminovaným organickým materiálem. Přenos vzduchem na větší vzdálenost nebyl dosud prokázán. To znamená, že nákaze drůbeže chřipkou typu A lze zabránit dodržováním epizootologických opatření v chovech na farmách.

Velké epizootie ptačí chřipky vznikají po proniknutí infekce do oběhu obchodování s drůbeží. Proto první a nejdůležitější preventivní opatření spočívají v likvidaci a izolaci drůbeže podezřelé z nákazy. Bohužel tato opatření nejsou řádně dodržována. Je třeba mít systém časného varování a využít i jiných možností kontroly chřipky A, například očkování drůbeže. Až donedávna ptačí chřipku typu A jen zřídka vyvolávaly subtypy H5 a H7, proto se primárně doporučovala likvidace napadených chovů a o jejich očkování se neuvažovalo. S ohledem na velice rozdílné terénní podmínky je však třeba zvážit všechny možnosti úspěšného boje s chřipkou.

Očkování může být v kombinaci s dalšími preventivními protiepidemickými opatřeními důležitou součástí eradikačních programů. Očkování drůbeže prokazatelně zvyšuje její odolnost vůči akviraci infekce v terénních podmínkách, snižuje množství vylučovaného viru a omezuje frekvenci jeho přenosu. K eradikaci chřipky A je nutné, aby očkovací program umožňoval zjištění, že očkované hejno bylo exponováno viru. To je možné, užije-li se k očkování konvenční inaktivovaná, nebo rekombinovaná vakcína. Pomocí detekce anti-NS1, které jsou syntetizovány jen při aktivní replikaci viru, lze pak zjistit, že očkovaná drůbež prožila infekci.

K odlišení infikovaných od očkovaných živočichů slouží systém DIVA („differentiating infected from vaccinated animals“), vyvinutý během eradikačních programů při několika epizootiích, působených LPAI viry subtypu H7. V podstatě jde o očkování vakcínou obsahující virus se stejným hemagglutininem, ale s jinou neuraminidázou než má epizootický virus. Nález protilátek proti neuraminidáze viru H7N1 je pak důkazem akutní infekce zvířete, očkovaného vakcinálním virem H7N3.

Mezi odborníky se nyní diskutuje o tom, do jaké míry může mít očkování drůbeže vliv na ochranu lidí. Na jedné straně očkovaná drůbež vylučuje méně viru, na druhé však nemá příznaky nemoci a může být nepoznaným vektorem viru. Na nákaze lidí ptačí chřipkou se podílí několik významných faktorů: špatné hygienické poměry, vlastnosti viru a možnost nákazy takovou dávkou viru, která vede k infekci člověka. Nedávné zkušenosti z terénu potvrdily, že očkovaná drůbež nevylučuje množství viru postačující k nákaze lidí. Vietnam dokončil na začátku roku 2006 celonárodní očkovací kampaň drůbeže. Ukázalo se, že zatím co v době od ledna do listopadu 2005 bylo prokázáno 61 onemocnění lidí, od prosince 2005 nebylo tam zjištěno žádné nové onemocnění člověka.

Mimořádné očkovací akce drůbeže mohou být, spolu s dalšími represivními opatřeními, přijatelným postupem proti šíření ptačí chřipky A. Může nahradit preventivní porážky chovů drůbeže ohrožených nákazou, které představují velký problém i z hlediska výživy obyvatelstva. Na druhé straně jsou však potíže s výrobou dostatečného množství vakcíny o potřebném složení, s její včasnou distribucí do chovů i s aplikací (o ceně nemluvě).

Profylaktické očkování drůbeže proti viru chřipky subtypu H5 a H7 je zcela nový koncept boje s chřipkou. Je vhodné pro oblasti, kde jsou zjevné náznaky ohrožení chovů drůbeže těmito viry (např. od migrujících ptáků, při zjištění infekce u drůbeže v tržní síti).

(Capua Ilaria, Maragon Stefano: „Control of Avian Influenza in Poultry“. *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 12, No. 9, September 2006, pp. 1319-1324).

Vysoce patogenní virus ptačí chřipky H5N1 se během roku 2005 a počátku roku 2006 velmi rozšířil jak co do svých hostitelů, tak co do oblastí výskytu. Rezervoárové ptáky představuje vodní drůbež a migrující ptáci, jejichž role v zavlékání viru do dalších oblastí je však omezena letalitou této infekce. Situace se však může změnit po té, co se tento virus rozšířil v Eurasii a pronikl do Evropy a Afriky. Při migraci, náhodném zablouzení, nebo importovanými ptáky může být zavlečen i na Západní

polokouli. Nejpravděpodobnější je však import infikované drůbeže a oblíbených ptáků. Vznikne-li mutací nebo přeskupením adaptovaný virus ptačí chřipky rychle se šířící mezi lidmi, ptáci se stěží budou na jeho dalším přenosu podílet. Důvodem je zásadní rozdíl v mechanismu přenosu mezi ptáky (gastrointestinální trakt) a lidmi (respirační trakt). Dalším výsledkem přeskupení může být vznik méně letální formy ptačí chřipky, kterou budou ptáci roznášet mnohem častěji.

(Rappole JH, Hubálek Zd.: „Birds and Influenza H5N1 Virus Movement to and within North America“ EID, Vol. 12, No. 10, October 2006, pp. 1486-92).

V prospektivní studii sledovali přínos a význam každoročního očkování dětí bez většího zdravotního rizika proti chřipce inaktivovanou nebo živou vakcínou. Pomocí analýzy účinnosti vakcinace podle vynaložených nákladů (cost-effectiveness) zjistili, že u těchto dětí mají oba typy vakcíny téměř shodný efekt. Vyšší zdravotní riziko bylo závažnějším důvodem pro každoroční očkování, než samotný věk. Výsledky ukazují, že rutinní očkování všech dětí je asi méně ekonomicky přínosné, než očkování všech dětí ve věku 6-23 měsíce spolu s ostatními dětmi s větším zdravotním rizikem při onemocnění chřipkou.

(Prosser LA, Bridges CB, Uyeki (tm) a ost.: „Health Benefits, Risks, and Cost-Effectiveness of Influenza Vaccination of Children“, EID, Vol.12, No. 10., October 2006, pp. 1548-58).

Ve druhé polovině roku 2005 se z centrální Asie rychle rozšířil do východní Evropy vysoce patogenní virus chřipky A H5N1. Stále nejasný je podíl migrace divoce žijících ptáků a chovů domácího ptactva na tomto šíření, neboť jen málo se dosud ví o spektru možných hostitelů tohoto viru, o přesných trasách migrace ptáků, nebo o ilegálních přesunech při obchodu s drůbeží. Autoři studie se zabývali šířením viru ptačí chřipky v závislosti na klimatu a specifických migračních trasách čeledi vrubozobých ptáků (husy, kachny, labutě). Usoudili, že šíření vysoce patogenního viru A H5N1 z Ruska a Kazachstánu do oblasti Černého moře odpovídá časově i geograficky hypotéze, že čeleď vrubozobých ptáků rozvlekla tento virus podél jejich tras podzimní migrace.

(Gilbert M., Xiao X., Domenech J. a ost.: „Anatidae Migration in the Western Palearctic and Spread of Highly Pathogenic Avian Influenza H5N1 Virus“. EID, Vol.12, No.11., November 2006, pp. 1650-56).

Teoreticky se viry chřipky mohou přenášet aerosolem, kapénkami, nebo stykem s respiračními sekrety a s jimi kontaminovanými předměty. Autor zpracoval přehled publikovaných prací o přenosu viru chřipky aerosolem a ukázal, že aerosol může být významnou cestou přenosu viru. Toto zjištění je velmi důležité při plánování opatření proti chřipkové pandemii a k ochraně pracovníků, vyšetřujících a pečujících o nemocné. Zejména ukazuje na potřebu doplnit ochranu zdravotnického personálu o vysoce účinné respirátory N95. Obličejové roušky, ani chirurgické masky, k ochraně před aerosolem viru chřipky nestačí.

(Tellier R.: „Review of Aerosol Transmission of Influenza A Virus“. EID, Vol.12, No. 11, November 2006, pp. 1657-62).

Je prokázáno, že virus ptačí chřipky A H5N1 je schopný překročit druhovou bariéru a infikovat lidi i kočkovité šelmy. Autoři referují o letální H5N1 infekci psa, který se infikoval v době epizoozie Thajsku po sežrání kachny infikované tímto virem. S ohledem na stále šíření viru H5N1 z Asie do Evropy a Afriky je třeba při epizooziích sledovat zdravotní stav všech domácích zvířat.

(Songserm T., Amonsin A., Jam-on R. a ost.: „Fatal Avian Influenza A H5N1 in a Dog“. EID, Vol. 12, No. 11, November 2006, pp. 1744-47).

