



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Ústav epidemiologie

Jan Bílek

Ptačí chřipka – globální problém
Avian influenza – global challenge

Diplomová práce

Praha, říjen 2008

Autor práce: Jan Bílek

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **Doc.MUDr.Alexandr Martin Čelko, CSc.**

Pracoviště vedoucího práce: **Ústav epidemiologie 3.LF**

Datum a rok obhajoby: 8.6.2009

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracoval samostatně a použil jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 28.října 2008

Jan Bílek

OBSAH

A. Úvod

1.	Chřipka	7
1.1.	Chřipkový virus	7
1.2.	Proměnlivost viru chřipky	9
1.3.	Chřipková epidemie/pandemie	12
1.4.	Historie výskytu viru	13
1.5.	Chřipková sezóna	15
1.6.	Epidemiologie	16
1.7.	Klinické údaje	16
1.8.	Prevence	18

2.	Ptačí chřipka	22
2.1	Úvod	22
2.2	Vir ptačí chřipky	23
2.3	Způsob přenosu na člověka	24
2.4	Historie výskytu ptačí chřipky od prvního zaznamenaného přenosu na člověka	27
2.5	Klinické údaje	30
2.6	Způsob šíření	33
2.7	Hrozí pandemie?	34
2.8.	Fáze pandemie	35
2.9.	Národní pandemický plán	36
2.10	Diagnostika	38

3.	Léčba	39
----	-------	----

B. Diskuse	42
------------	----

C. Závěrečné shrnutí	44
----------------------	----

Summary	45
---------	----

Seznam použité literatury	46
---------------------------	----

Cílem mé práce bylo poskytnout ucelené informace o chřipkovém onemocnění, o jeho původcích, formách, možnostech prevence a léčby. Především jsem se ale zaměřil na problematiku ptačí chřipky. Pokusil jsem se zde shromáždit veškeré informace nutné k tomu, aby si každý komu se tato práce dostane do rukou byl schopen vytvořit vlastní fundovaný názor na toto onemocnění, na možnost vzniku pandemie a s tím spojené připravenosti ČR na danou situaci zareagovat.

A. Úvod:

Pro laiky je chřipka synonymem banálního onemocnění, kterému není nutné věnovat příliš velkou pozornost a lze ho “přechodit“.Jednou příčinou tohoto všeobecného přesvědčení je častá záměna běžného nachlazení za chřipku. Druhou příčinou je pak zkušenost – minimum obtíží a jejich snadné “zvládnutí“ nejrůznějšími široce dostupnými “moderními“ přípravky v obalech zářivých barev. Ve většině případů lze skutečně chřipku považovat za běžné onemocnění, které každoročně postihne značnou část populace celého světa a jehož průběh není nikterak dramatický. Avšak pro řadu osob se může stát velmi závažným a obtížně zvládnutelným onemocněním. Příčiny jsou dvě. Tou první je snížená obranyschopnost organismu. V této skupině osob je chřipka každoročně příčinou desítek tisíc úmrtí na celém světě. Druhá příčina souvisí s obrovskou heterogenitou chřipkového viru. V tomto případě je úmrtnost nepřímo úměrná podobnosti nového subtypu chřipky se subtypy s nimiž se daný jedinec setkal během dosavadního života. V tomto druhém případě může být chřipka příčinou úmrtí až několika desítek milionů osob na celém světě. Jednou z potenciálních příčin, která se však v současné době zdá být nejaktuálnější, této druhé možnosti se zabývá následující diplomová práce.

Překvapivý by pro někoho mohl být fakt, že výskyt chřipkových epidemií resp. pandemií není fenoménem moderní doby, tak jak by se mohlo zdát z množství zpráv, kterými nás v posledních letech zahrnují veškerá možná media. První zprávy o chřipkových pandemiích pocházejí již z doby před naším letopočtem.Ve 20. století bylo zaznamenáno několik větších epidemií chřipky. Nejznámější a nejvíc smrtelná byla pandemie Španělské chřipky (chřipka typu A, kmen H1N1), která trvala od roku 1918 do 1919, podleho jí zřejmě víc lidí než padlo v 1.světové válce. Většími chřipkovými epidemiemi byly v roce 1957 Asijská chřipka (typ A, kmen H2N2) a v roce 1968 Hongkongská chřipka(typ A, kmen H3N2). Rovněž současná situace týkající se Mexické (prasečí) chřipky pravděpodobně vstoupí do historie.

1. Chřipka

V současné době je chřipka patrně nejčastější infekcí, která postihuje člověka. Každý rok onemocní chřipkou 10-30% světové populace. Jde o vysoce nakažlivé onemocnění s náhlým začátkem, horečkou, celkovou únavností a katarrem dýchacích cest. Mohou však být postiženy i jiné systémy. Infekce vyvolaná jinými respiračními viry může připomínat chřipku, ale tyto viry nevyvolávají epidemie postihující všechny věkové kategorie. U jinak zdravých osob proběhne zpravidla benigně, ale u tzv. rizikové skupiny je průběh horší – do této skupiny můžeme zařadit osoby starší 65 let, osoby s chronickými chorobami dýchacích cest a srdce. U těchto osob dochází častěji k bakteriálním komplikacím a také se zhoršuje základní onemocnění, dochází k hospitalizacím, ale i úmrtím. Ovšem i u mladších způsobuje chřipka pracovní neschopností v zaměstnání, ať už pro vlastní onemocnění nebo pro hlídání nemocných dětí, značné ekonomické ztráty.

1.1 Chřipkový virus

Chřipkový virus patří mezi RNA viry, do čeledi Orthomyxoviridae. Virová RNA sestává z 8 separátních segmentů jediného vlákna. Nukleokapsida je obalena lipidovou membránou jejímž zdrojem je cytoplasmatická membrána hostitelské buňky. Z povrchu virionu ční glykoproteinové výběžky ze kterých sestávají, pro danou variantu chřipkového viru, charakteristické povrchové antigeny. Viry chřipky se dělí do tří rodů. Viry typu A a typu B reprezentují dva druhy rodu Influenzavirus. Virus chřipky typu C, jehož RNA má pouze 7 segmentů, se liší i některými morfologickými a biologickými vlastnostmi od virů chřipky A a B a je proto považován za zvláštní rod. Poslední skupina je reprezentována Thogovirem.

Výše zmíněnými povrchovými antigeny virů chřipky jsou hemagglutinin-H (sestavující ze dvou glykoproteinů, HA1 a HA2, spojených disulfidickou vazbou) a neuraminidáza-N. Hemagglutinin a neuraminidáza jsou proměnlivé a podmiňují rozlišování antigenních subtypů a variant. U virů chřipky C jsou povrchové

antigeny relativně stabilní. Uplatňují se buď jako hemaglutinin, nebo jako enzym destruující receptory (RDE), který však nemá povahu neuraminidázy, ale neuraminát-O-acetylerázy. Pro chřipkový vir typu A bylo identifikováno 15 podtypů H a 9 podtypů N Jen 1 podtyp H a 1 podtyp N byly identifikovány pro chřipkový vir typu B. V současnosti jsou nejrozšířenějšími antigenními variantami chřipkového viru typu A variace H1N1 a H3N2.

Existují ještě další variace a proto specifické chřipkové kmenové oddíly jsou identifikovány standardním názvoslovím specifikujícím typ viru, geografickou polohu prvního výskytu viru, rok izolování, pořadové číslo izolování, a subtypy HA a NA (např. názvy A/Moscow/10/99 (H3N2) a B/Hongkong/330/2001)

Protein nukleokapsidy (NP) a membránové proteiny (M1 a M2) jsou druhově specifické a relativně neměnné. Jsou společné všem subtypům a variantám příslušného druhu a podle jejich povahy lze navzájem rozlišovat viry chřipky A,B,C. Helikoidální kapsida obsahuje kromě segmentované virové RNA 3 proteiny, fungující jako RNA-transkriptáza. NP antigen je v průběhu virové replikace inkorporován též do cytoplasmatické membrány infikovaných buněk, indukuje specifickou buňkami zprostředkovanou imunitní odpověď a je terčem interakce cytotoxických lymfocytů s membránou infikovaných buněk.

Viry chřipky A a B aglutinují erytrocyty morčecí, kuřecí nebo lidské krvinky skupiny O. Vlivem neuraminidázy (nebo RDE) dochází po určité době k rozrušení receptorů na krvinkách, které pak nejsou aglutinabilní viry stejného subtypu.

Viry chřipky jsou destruovány éterem a jinými tukovými rozpouštědly. Nejstabilnější jsou při pH 7-8. Jsou inaktivovány teplem. Poměrně dobře odolávají účinkům pokojové teploty v sekretech nebo v zaschlých kapénkách hlenu. Pro dlouhodobé uchování aktivity virů chřipky je optimální teplota -70°C.

Adsorbce viru je zprostředkována vazbou hemaglutininu na receptory vnímavých buněk. Jako receptory se uplatňují glykoproteiny nebo gangliosidy obsahující kyselinu sialovou. Po adsorbci dochází k endocytóze virionu. Nízké pH (5,0) v endosomu vede ke konformační změně HA 2 a jeho interakci se stěnou endosomu. To vede k fúzi virového obalu s membránou endosomu a uvolnění

nukleokapsidy do cytoplasmy. Nukleokapsida migruje do jádra a NP je rozložen buněčnými proteázami. Jednotlivé složky virové RNA polymerázy ve vzájemné spolupráci zabezpečují přepis genomu do komplementárních RNA dvojího druhu: polyadenylované slouží jako iRNA, nepolyadenylované jsou matricí pro novotvořené virové genomy. Jednotlivé segmenty virové RNA jsou přepisovány a překládány separátně do příslušných polypeptidů. Hemaglutinin vzniká jako jediná molekula, která je dodatečně štěpena na HA1 a HA2. Nově vznikající proteiny nukleokapsidy jsou transportovány do jádra, kde se připojují k novotvořeným genomům. Protein M a povrchové glykoproteiny se začleňují do buněčné membrány. Nukleokapsidy opouštějí jádro a připojují se na vnitřní straně cytoplasmatické membrány k proteinu M. Pučením na povrch buňky získávají viriony lipoproteinový obal.

1.2.Proměnlivost virů chřipky

U lidských virů chřipky A je v různých intervalech zaznamenána zásadní změna povahy povrchových antigenů kmenů cirkulujících v populaci. Takovým změnám, týkajícím se buď jenom hemaglutininu nebo i neuraminidázy se říká antigenní zlom (shift). Šíření infekce novým subtypem má zpravidla pandemický charakter a bývá provázeno výrazným vzestupem mortality obyvatelstva.

Původ a příčiny antigenního shiftu nejsou dosud beze zbytku vysvětleny. Předpokládá se, že jde o výsledek rekombinace zvířecích a lidských virů chřipky A. Jejich výsledkem je pak vytvoření nového RNA-segmentu.

K antigennímu shiftu dochází tehdy, jestliže je nahrazena část genetické informace, kódující povrchové glykoproteiny. Shift je zvláštností viru chřipky A.

Jedna z hlavních teorií vzniku antigenního shiftu je opřena o několik základních pozorování. Ptačí chřipkové viry nejsou schopny, až na naprosto vzácné výjimky, vyvolat onemocnění u člověka. Je to dáno nekompatibilitou hemaglutininu ptačího chřipkového viru a receptoru na buňkách slizničního epitelu respiračního traktu člověka. Totéž platí i obráceně. Lidský chřipkový virus není schopen replikace přímo v intestinálním traktu vodního ptactva. Dalším

studium bylo zjištěno, že společným prostředím, kde mohou existovat oba typy chřipkového viru vedle sebe, je respirační trakt prasat. Buňky této sliznice mají totiž receptory jak pro hemaglutinin ptačího chřipkového viru, tak i pro jeho humánní varianty.

V buňkách respiračního traktu prasat však s největší pravděpodobností dochází ke koinfekci nebo následné infekci ptačím a lidským chřipkovým virem. V rámci replikace dochází k přeskupení genetické informace, a tak se např. do humánního genomu chřipkového viru dostává genetická informace kódující hemaglutinin ptačího chřipkového viru.

Obr.1 Schematické znázornění antigenního shiftu

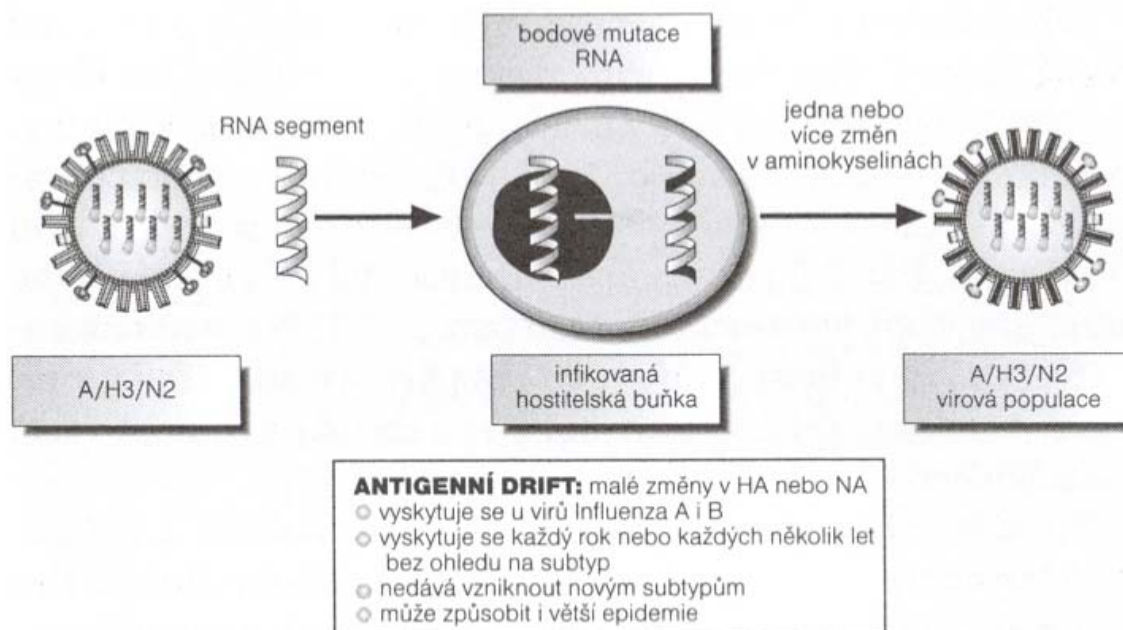


Ve třech ze čtyř chřipkových pandemií, které vznikly od roku 1900, došlo s největší pravděpodobností k vnesení části genomu ptačích chřipkových virů do genomu humánní chřipky.

Antigenní drift je naproti tomu vytvářen prostřednictvím mnohonásobných lokalizovaných změn v oblastech genomu hemaglutininu a neuraminidázy.

Nedochází však k náhradě genetické informace, ale k postupným změnám v pořadí aminokyselin. Drift vzniká totiž v důsledku nedokonalé virové replikace ve spojitosti s přirozenou selekcí nejvíce virulentních variant viru chřipky. Tento typ změny je velmi častý u chřipky A.

Obr.2 Schematické znázornění antigenního driftu



U chřipkových virů typu B nedochází k antigennímu shiftu především proto, že tento typ viru nemá živočišný rezervoár, a proto nemůže dojít k vnesení zvířecího chřipkového genomu do lidského chřipkového viru. Epidemie chřipky B se vyskytují přibližně jednou za čtyři až pět let, nemají však charakter pandemie, protože nedochází k dramatickým změnám genetické informace kódující jeden nebo oba povrchové antigeny viru. Nejčastěji se tento typ viru podílí na malých lokalizovaných epidemiích mezi osobami s velmi úzkým kontaktem, jako jsou internáty, vojenská ubytovací zařízení, domovy důchodců.

Drift se u virů chřipky vyskytuje s vysokou frekvencí, a proto každý subtyp existuje jako heterogenní směs geneticky příbuzných virů různých vlastností. To samozřejmě komplikuje konečný výběr viru a přípravu vakcíny proti chřipce na následující sezonu. Bodové mutace a následující změny sekvencí

aminokyselin v epitopu povrchových antigenů, na které se váže protilátka, vedou k selekci těch variant, které nejsou specifickou protilátkou neutralizovány. Proto i v období mezi vznikem nových pandemických subtypů dochází plynule k menším antigenním změnám virů chřipky A a B. Driftové změny pak umožňují reinfekci osob, které již prodělaly chřipkové onemocnění způsobené předchozím (nemutovaným) subtypem.

1.3.Chřipková epidemie/pandemie

Epidemií (resp. epidemickým výskytem choroby) rozumíme větší koncentraci onemocnění v časových a místních souvislostech. Epidemie extrémně velkého rozsahu zahrnující většinu světa se nazývá pandemie.

Obecně rozlišujeme epidemie explozivní s náhlým prudkým nárůstem počtu případů, krátkým trváním a rychlým odezněním, které jsou typické pro nemoci s krátkou inkubační dobou a epidemie kontaktní s pomalým vzestupem incidence případů, dlouhým průběhem nemoci a dlouhodobým přetrváváním epidemie, které jsou typické pro nemoci s dlouhou inkubační dobou (hepatitida AIDS). Zmíněné typy jsou ovšem pouze teoretické ideální modely, existují i epidemie, které se nacházejí někde mezi a nedají se jednoznačně zařadit ani do jedné skupiny.

Epidemie je charakterizována náhlým výskytem chřipky, která je však místně lokalizována a v populaci se dále nešíří. Má také časové omezení, protože probíhá tak dlouho, dokud nedojde k významnému promoření lokální populace patřičným subtypem chřipkového viru. To se děje v naší republice většinou po Novém roce mezi 4-12 kalendářním týdnem – tzv. chřipková sezóna (viz. dále).

Naproti tomu pandemie není omezena místně a tak se při ní šíří zcela nový chřipkový virus rychle z kontinentu na kontinent a promořuje během krátké doby populaci celého světa.

Chřipkové pandemie se neobjevují tak často, protože jejich vznik je vždy spojen s antigenním shiftem), který se objevuje přibližně jednou za 35 – 40 let. K antigennímu shiftu dochází tehdy, jestliže je nahrazena část genetické informace chřipkového viru. Shift je typický pro virus chřipky A. Ve třech pandemiích

minulého století došlo k vnesení části genetické informace ptačích chřipkových virů do lidského viru chřipky.

Epizoocie (obdoba epidemie u lidí) je nakažlivé onemocnění zvířat postihující velký počet jedinců na velkém území (kraje, celý stát) v určitém časovém období. Charakteristickými rysy epizoocie je rychlý nástup, rychlé šíření a vysoká nemocnost. Extrémní formou epizoocie je panzoocie (obdoba pandemie), kdy infekční nemoc zasáhne celé kontinenty. Formou epizoocie nebo panzoocie probíhají vysoce virulentní (nakažlivá) onemocnění virového původu. Mimo ptačí chřipky lze zmínit slintavku či kulhavku. Tato onemocnění se velmi rychle šíří a při nedodržení veterinárních opatření se často během několika dní mohou rozšířit do více států.

1.4.Historie výskytu viru

Již před naším letopočtem se s největší pravděpodobností vyskytovaly chřipkové epidemie. Epidemie byla charakterizována náhlým výskytem akutních respiračních infekcí, které však byly místně lokalizovány a v populaci se dále nešířily. Epidemie chřipky přicházely často v nepravidelných intervalech, a tak se učenci dříve domnívali, že jejich vznik ovlivňují hvězdy (italsky influenza = vliv).

Dle dobových záznamů Hippokrata, si chřipková epidemie odbyla svou premiéru v roce 412 př. n. l. Od této doby virus v pravidelných intervalech vyvolává v různých částech světa epidemie a pandemie. Avšak první podrobně popsaná pandemie této choroby pochází z roku 1580. Tehdy během několika měsíců zpustošila téměř všechny kontinenty. Původem z Asie se nejdříve rozšířila do Afriky a poté do Evropy, kde zanechala následky na zdraví desetitisíců obyvatel. Chřipkové epidemie tudíž nejsou moderním jevem, spíš naopak.

Největší a nejstrašnější byla pandemie tzv. španělské chřipky (H1N1), která propukla na konci první světové války a zahubila desítky miliónů lidí. Je považována za jednu z největších epidemií v historii, někteří vědci jí přisuzují absolutní rekord v počtu mrtvých lidí. Onemocnělo více než 500 milionů lidí a 50-100 milionů zemřelo.

Předpokládá se, že zrod pandemie byl v Číně, odkud se v roce 1918 mnoho lidí stěhovalo za prací do Spojených států amerických. V březnu téhož roku byla chřipka již na více místech amerického západu a rychle se šířila východním směrem. Zastihla vojenské bojové kontingenty z USA určené pro evropská bojiště. Po vylodění v Bordeaux již bylo mnoho těžkých onemocnění mezi mladými americkými vojáky a došlo k přenosu nákazy i na příslušníky britského expedičního sboru, který byl vyslán do severního Ruska. V dubnu 1918 chřipková epidemie těžce postihla Itálii a Španělsko (odtud "španělka"), v červnu Velkou Británií a zle zasáhla vojáky britského expedičního sboru vyslaného do Murmanska. Současně již chřipka těžce postihla střední Evropu včetně českých zemí. Se značnou pravděpodobností šlo o virus původně prasečí. Po této pandemii následovalo dlouhé 39 let trvající období, během něhož vždy sezónně dominovaly epidemie se shodným sérotypem, ale s mnoha driftovými odchylkami. V třicátých letech, tedy v průběhu této pandemie, došlo k poznání prvního chřipkového viru. Tehdy bylo zjištěno, že onemocnění z nachlazení ("common cold") lze přenést sekretem z nosu nemocných na osoby zdravé a podobně, že je možné přenést chřipku prasat na zdravá selata. V roce 1933 probíhala v Londýně větší epidemie chřipky. Wilson Smith se pokusil přenést tuto infekci filtrátem z výplachu z krku nemocných intranazální aplikací na fretky. Ty onemocněly a byly imunní vůči nové nákaze. Později jedna z nemocných fretek naprskala hlen na nově přijatého zaměstnance, který onemocněl typickou chřipkou. Z jeho krku byl izolován shodný virus, kterým byla infikována fretka, a stouply mu protilátky proti izolovanému viru. Tak byl vlastně nehodou splněn Kochův postulát a ověřeno, že chřipka je virové onemocnění. Přesto ještě nějaký čas panovala domněnka, že mohou být i epidemie "chřipky" bez chřipkového viru - teprve časem se ukázalo, že původcem takových epidemií byly adenoviry nebo jiné respirační viry.

Jediným pozitivem epidemie španělské chřipky, dále se to tak vůbec nazvat, bylo, že zastavila chystanou ofenzívu německé armády v I. světové válce, neboť chorobě podlehly tisíce německých vojáků na frontě

Mezi roky 1889-1890 se rozšířila Ruská chřipka (H2N2) na níž zemřelo asi 1 milion lidí.

Dále pak v letech 1957-1958 to byla Asijská chřipka (H2N2), která si připsala 1-1,5 milionu mrtvých. Tato pandemie začala v jižní Číně - Junanu, odkud se chřipka rychle rozšířila do celé Číny, přes Hongkong na Tchaj-wan, do Singapuru a Japonska. V zimě 1957 již byla jak na severní, tak i jižní polokouli a během půl roku postihla na 40 % obyvatelstva celého světa. Nejdříve docházelo k onemocněním dětí, zatímco výskyt u starších osob byl nižší. Průběh byl poměrně těžký, byly časté sekundární pneumonie, které byly nejčastější příčinou smrti

A konečně Hongkongská chřipka (typ H3N2) mezi lety 1968-1969 byla příčinou úmrtí asi 1 milionu osob. Opět propukla v Číně, během půl roku onemocnělo na 500 000 osob. V srpnu již byl zaznamenán hromadný výskyt na Tchaj-wanu, Filipínách a ve Vietnamu, v září byla postižena Indie, Irán i Austrálie. Američtí vojáci bojující ve Vietnamu zavlekli v témže roce odtud chřipku do USA, kde se šířila až do konce prosince 1968.

I přes vzniklou paniku v New Jersey v roce 1976 (prasečí chřipka), celosvětově v roce 1977 (ruská chřipka) a v Hongkongu a jiných zemích Asie v roce 1997 (ptačí chřipka), nebyly od roku 1969 zaznamenány velké epidemie s vysokou mírou smrtelnosti.

Současné období neodpovídá dlouhodobé předchozí zkušenosti o zásadní prevalenci jediného subtypu viru chřipky A v intervalu mezi pandemiemi. V roce 1977 se po dvaceti letech znovu objevil v populaci subtyp viru chřipky A H1N1 (od r. 1956 driftově nezměněný) a rychle se rozšířil po celém světě při paralelním výskytu subtypu H3N2. Od té doby vznikají každoročně menší epidemie s prevalentním výskytem jednoho z obou subtypů virů chřipky A nebo viru chřipky B při sporadickém výskytu ostatních dvou druhů viru chřipky. Přestože tyto epidemie lze podle kritéria excesu mortality označit jako mírné, některé dlouhodobé studie ukázaly, že každoročně je infikováno virem chřipky 33 % obyvatel, z nichž 26 % zjevně onemocní, 1 % musí být hospitalizováno a 8 % hospitalizovaných zemře.

1.5.Chřipková sezóna

Chřipka má hlavní výskyt v zimě, a protože severní a jižní polokoule mají zimu v různém čase v roce, existují každý rok dvě chřipkové sezóny. Hope-Simpson v roce 1981 objevil, že propuknutí chřipky jsou globálně všudypřítomná a vyskytují se trvale 6 měsíců po době maximálního slunečního záření v oblasti. Proto Světová zdravotnická organizace(WHO) podporuje každý rok výrobu dvou vakcinačních přípravků, jeden pro severní a druhý pro jižní hemisféru.

I když většina výskytů chřipky na severní hemisféře vrcholí v lednu nebo v únoru, nemusí tomu tak být vždy. Například chřipková pandemie v létech 1918-19 dosáhla vrchol celosvětově během konce jara a léta, tehdy ale hrály roli také oslabení a podvýživa lidí způsobená první světovou válkou

Není zcela jasné, proč intenzita výskytu chřipky je sezónní a ne rovnoměrná během roku. Jedno možné vysvětlení je, že lidé jsou v zimě méně venku, jsou častěji v blízkém kontaktu, a to je příčinou nákazy. Další možné vysvětlení je, že chlad oslabuje imunitní systém.

1.6.Epidemiologie

Pro epidemie chřipky je charakteristická vysoká nakažlivost, explosivní šíření infekce a hromadný výskyt horečnatých onemocnění ve všech věkových kategoriích. Přicházejí nejčastěji na jaře nebo na podzim. Nejdříve bývají zpravidla postiženy dětské a vojenské kolektivy. Nejzávažnější bývají pandemie spojené s náhlým výskytem nového subtypu viru chřipky A. Nový subtyp ve velmi krátkém časovém intervalu vytěsňuje dosud se vyskytující kmeny a stane se celosvětově dominantním. Posun antigenních vlastností (antigenní drift) je příčinou cyklicky vznikajících méně závažných epidemií chřipky A nebo B.

1.7.Klinické údaje

Zdrojem nákazy způsobené viry chřipky A jsou téměř výlučně lidé, výjimečně někteří živočichové, jako vepří a drůbež. Virem chřipky B onemocní

pouze lidé, viry chřipky C mohou způsobit lehký zánět dýchacích cest jednak lidí, ale i vepřů. Různé subtypy virů chřipky A lze izolovat od mnoha druhů ptáků, ale i savců. Rezervoárem snad všech známých subtypů s pestrými kombinacemi dosud 16 známých hemagglutininů a 9 neuraminidáz jsou někteří vodní migrující ptáci, jako divoké kachny, rackové aj. U nich však jde zpravidla o bezpříznakové nosičství virů v zažívacím traktu, které šíří svými exkrementy na vnímavé živočichy. Přenos nákazy může být jednak jejich trusem, jímž kontaminují krmivo drůbeže, ale i mořskou nebo i sladkou vodu. K manifestním onemocněním dojde jen u těch živočichů, jejichž epitelální buňky dýchacích cest mají receptory pro přichycení jen určitých subtypů virů chřipky A a jejichž metabolismus umožní replikaci těchto virů

Onemocnění začíná náhle z plného zdraví po krátké inkubační době celkovými příznaky: horečka 38-40 °C, zimnice, intenzivní bolesti hlavy, bolestivý pohyb očních bulvů, někdy i s retrobulbární bolestí, myalgie, zejména v oblasti dolních končetin a zad, bolesti kloubů, nápadná je celková únavnost a vyčerpanost. Mohou být i gastrointestinální potíže, nechutenství, zácpa a nauzea. Není vzácný ani meningeální syndrom. Postupně, obvykle během jednoho až dvou dnů, se objevuje postižení dýchacích cest: suchý, dráždivý kašel, často s pálením za sternem, později se kašel zvlhčuje s vykašláváním vazkého hlenovitého sputa. Mohou být bolesti na hrudníku, stupňující se při kašli. Poslechový náález na plicích bývá většinou normální nebo zjišťujeme ojediněle pískoty, vrzoty či drobné chrůpky. Dále můžeme pozorovat kongesci nosní sliznice, někdy zánět spojivek s fotofobií. U nekomplikovaných případů ustoupí celkové příznaky do 3-4 dnů, ostatní příznaky do týdne až 10 dnů. Nápadná únavnost může přetrvávat až měsíc.

Komplikace: mohou být vyvolány samotným virem, mluvíme o komplikacích primárních, nebo se může jednat o bakteriální superinfekci, komplikaci sekundární. Z hlediska postižení systémů mluvíme také o komplikacích plicních a mimoplicních.

Mezi primární můžeme zařadit laryngitis acuta, laryngotracheobronchitis acuta, pneumonia interstitialis, myositida, karditida, encefalopatie, encefalitida,

Reyeův syndrom. Mezi sekundární bronchopneumonie, sinusitida, otitida, exacerbující chronická bronchitida, syndrom toxického šoku.

Primární chřipková pneumonie se rozvíjí obvykle krátce po počátečních příznacích, kašel se zhoršuje, objevuje se dušnost a cyanóza a rozvíjí se akutní dechová nedostatečnost. I při včasné intenzivní terapii přežívá jen asi polovina pacientů. Je však poměrně vzácná. Sekundární pneumonie (bakteriální) se rozvíjí o něco později, obvykle až při ústupu celkových příznaků chřipky. Je nejčastější komplikací chřipky a bývá častější u dospělých. Vyvolávají ji většinou *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*, vzácněji *Klebsiella pneumoniae* a *M. pneumoniae*. Onemocnění se projeví novým vzestupem teploty nebo může na horečnaté období přímo navazovat. Projeví se kašlem s mohutnou expektorací sputa, které má hnisavý charakter, je jasný poslechový nález pneumonický s typickým rentgenologickým nálezem. Tyto komplikace zhoršují prognózu onemocnění. V průběhu chřipky byly popsány i akutní psychózy.

Diagnóza: v průběhu epidemie je diagnóza snadná. Proti ostatním respiračním virovým onemocněním u chřipky obvykle chybějí katarální příznaky. Určení specifické diagnózy je možné průkazem virového antigenu ze sputa, resp. záchytem viru z faryngu nebo sérologicky průkazem vzestupu titru protilátek reakcí KFR, HIT, 1FT nebo metodou ELISA.

1.8.Prevence

Proti chřipce existuje možnost imunoprevence, ale pro vysokou schopnost změny viru mutací jsou jednotlivé chřipkové vakcíny aktuální jen asi jeden rok. Světová zdravotnická organizace koordinuje složení kmenů vakcíny každý rok tak, aby obsahovala nejpravděpodobnější kmeny virů.

Inaktivovaná vakcína proti chřipce byla vyvinuta během druhé světové války k ochraně bojeschopnosti amerického vojska. V letech 1943-69 provedli vojáci celou řadu kontrolovaných studií v nichž prokázali 70-90% protekční efekt (PE) vakcín před laboratorně ověřeným onemocněním chřipkou, pokud vakcinační virus byl příbuzný cirkulujícímu viru. Současné chřipkové vakcíny

mají stejný PE i při vyšší potenci (imunogenitě) a menším počtu nežádoucích vedlejších účinků.

Chřipková vakcína je obvykle doporučována osobám s vyšším rizikem vzniku komplikací souvisejících s chřipkovým onemocněním. Do této rizikové skupiny počítáme osoby starší 65 let, osoby s chronickými nemocemi srdce, plic, jater, ledvin, osoby s chronickými metabolickými onemocněními a dále osoby s nedostatečností imunitního systému. Přičemž účinek tohoto očkování starších osob byl až donedávna zpochybňován. Studie uskutečněné v devadesátých letech dokázaly významnou ochranu očkovaných 65-tiletých a starších osob před potřebou nemocniční péče a před úmrtím. Dokázaly, že očkování starších osob je díky snížení počtu hospitalizovaných a nákladů souvisejících s hospitalizací i ekonomicky prospěšné. Chřipka častěji postihuje mladší osoby, ale protože komplikovaný průběh chřipky není u nich častý, nepovažovalo se jejich očkování za nezbytné. Celá řada velkých podniků však, aby snížila absenci, umožňuje očkování svých zaměstnanců.

Ač očkováním zdravých dospělých lze prokazatelně předejít onemocnění chřipkou, stále se diskutuje o ekonomice této formy prevence. Výsledky různých studií jsou často nejednoznačné, což bývá vysvětlováno jak rozdílnou intenzitou epidemií chřipky, tak nedostatečně dlouhým sledováním osob do studie zapojených. Největší prospěch z očkování zdravých dospělých osob nespočívá ve snížení výskytu nákladně léčených komplikací, ale ve snížení pracovní absence pro vlastní onemocnění, nebo pro potřebu péče o nemocné členy rodiny. Toto bylo prokázáno v několika studiích.

Např. v r.1994 v pečlivě připravené studii v USA se ukázalo, že očkování vedlo k úspoře ve výši 46,85 USD/očkovance. Dále při vyhodnocení jiné, dvojitě slepé, kontrolované studie trvajících po dvě chřipkové sezóny u více než 1150 zdravých dělníků ve věku od 18-64 let z jedné továrny bylo konstatováno, že očkováním pracujících mladších 65-ti let se dosáhne menší pracovní neschopnosti, snížení absence v práci a snížení počtu návštěv lékaře v roce, kdy v populaci cirkuluje kmen viru podobný vakcinačnímu kmeni. Ale že toto očkování zpravidla není ekonomicky výhodné. Rozdíly v závěrečném hodnocení uvedených studií jsou dány odlišnou metodikou provedení. Výsledky prvé jsou

založeny na telefonické anketě u očkovaných a kontrolních dělníků, zda prožili ARO (akutní respirační onemocnění). Zatímco druhá vycházela z virologicky potvrzené dg chřipky. Chřipková vakcína nemusí chránit jen proti chřipce samotné: vezme-li se v úvahu nemocnost na všechna ARO je rozdíl mezi očkovanou a kontrolní skupinou jen přibližným obrazem PE vůči chřipce. Ve skutečnosti musí být PE nižší, neboť vakcína není 100% účinná a některá onemocnění očkovanců jsou vyvolána chřipkovým virem odlišným od kmene proti němuž je vakcína určena. Je také třeba přihlížet k efektu očkování v následujících letech. S ohledem na nepředvídatelnost rozsahu každoročně očekávané epidemie chřipky by bylo třeba očkovat každý rok. Pokud se však vakcinací nezabrání velkému počtu onemocnění, náklady na očkování převýší úspory dosažené očkovaním.

Cílem jiné studie bylo zjistit zda očkování dětí z kolektivů omezí riziko přenosu chřipky v rodinách. Do studie bylo na dobu pěti měsíců zapojeno 127 dvou až pětiletých dětí z předškolních zařízení a jejich 328 rodinných příslušníků. Polovina dětí a jejich rodin dostala dvě dávky inaktivované chřipkové vakcíny, druhá polovina (kontrolní) dostala vakcínu proti VH-A. Výsledky ukázaly, že očkování dětí z kolektivů chřipkovou vakcínou sníží výskyt chřipky v jejich rodinách, zejména mezi sourozenci školního věku. Z řady pracovišť tak na základě těchto poznatků zaznívá, že právě z hlediska zpomalení šíření viru by při pandemii mělo největší efekt, pokud by se nejdříve naočkowały děti ve školním věku a teprve poté vysoce rizikové osoby. Toto se však netýká běžné sezónní chřipky, kdy děti nemohou suplovat očkování prioritních skupin populace. O jejich případném rozsáhlejší očkování je možné uvažovat až když bude zajištěna adekvátní proočkovanost klasických rizikových skupin.

Obecně lze říci, že ačkoliv je již jasně prokázán význam očkování proti chřipce, bývá sezónní vakcinace v některých zemích opomíjena. Průměr EU činí 22%, což je o 11% méně než kolik doporučuje WHO.Avšak proočkovanost v ČR dosahuje pouhých 7%. Na opačném pólu stojí Švédsko s 80% proočkovaností. Často sledovaným údajem bývá rovněž proočkovanost ve věkové skupině nad 65 let (resp. u skupiny osob se zvýšeným rizikem), zde WHO dala za

cíl dosáhnout v roce 2010 75% proočkovanost. V našich podmínkách se proočkovanost v této skupině aktuálně pohybuje okolo 20%.

Jiná je ale situace v případě vakcíny pandemické či prepandemické. Zájem o nalezení takové vakcíny vedl ke snaze vyvinout jiné, efektivnější, rychlejší způsoby výroby aktuálně potřebné vakcíny. Právě takovou metodou se v současné době zdá být buněčná technologie přípravy vakcíny. Nejedná se však o nahrazení v současné době dominantně používaného způsobu přípravy vakcíny amplifikací v alantoidní dutině zárodečných kuřecích vajec. Má však některé nesporné výhody. Umožňuje použití divokého kmene viru, který je pro zárodečná vejce letální. Do této skupiny patří i subtyp H5. Další výhodou této metody je rychlost, zatímco vlastní příprava vakcíny cestou kultivace na kuřecích embryích trvá 22 týdnů, u buněčné technologie se podařilo tuto dobu zkrátit na 12 týdnů. To má význam nejen pro přípravu pandemické vakcíny, ale i pro přípravu sezónní vakcíny – díky zkrácení doby kultivace, je možné posunout termín rozhodnutí, které tři kmeny budou součástí vakcíny pro severní polokouli v následující sezóně. V současné době je tímto termínem konec února, tj. doba, kdy jsou k dispozici izolované kmeny jen z počátku předchozí chřipkové sezóny.

Jako nejvhodnější se zdají být následující buněčné linie. Madin Darbyho psí ledvinové buňky (MDCK), Vero buňky – ledvinové buňky kočkodana zeleného, PER C6 – buňky lidské embryonální sítnice. Nejvíce používanou kulturou je MDCK pro její vnímavost k většině chřipkových kmenů.

Není pochyb, že očkování proti chřipce je prospěšné v prevenci chřipky a to i u zdravých, dospělých osob. Je však nutné přihlížet také k nákladům na takové očkování. Dosavadní skepsi možná vystřídají výsledky dosažené s imunizací novými vakcínami proti chřipce a novými antiviroty, které už jsou, nebo budou brzo uvedeny do praxe (viz část 3).

Živá atenuovaná chřipková vakcína může být mnohem účinnější pro očkování malých dětí. Jsou zprávy o jejím 93 % PE a navíc se ochrana podstatně nemění ani po změně cirkulujících chřipkových virů. Tento typ vakcíny využívá přirozeného místa vstupu infekce, vedle tvorby protilátek cirkulujících stimuluje i tvorbu protilátek slizničních, čímž navozuje ochranu v místě vstupu infekce. Další

charakteristikou je její příprava – obsahuje geny pro neuraminidázu a hemaglutinin z aktuálně cirkulujícího subtypu. V EU není registrována, dle amerických doporučení by ji bylo možné podat ve věkovém rozmezí 2-49 let za předpokladu, že tyto osoby netrpí přidruženým onemocněním, které by je řadilo do skupiny s vyšším rizikem vzniku komplikací po onemocnění chřipkou. Aplikace je snadná, vakcína se podává ve formě aerosolu či kapek. Výhoda tohoto způsobu podání spočívá v již dříve zmíněné stimulaci slizničního imunitního systému.

Inhibitory neuraminidázy jsou v prevenci chřipky prokazatelně stejně účinné jako chřipkové vakcíny. Zdá se, že ani změna cirkulujících kmenů chřipkového viru jejich účinnost nezmenší. Představují novou možnost prevence a terapie chřipky u vysoce ohrožených osob, které nemohly být očkovány. Jsou vhodné k cílené profylaxi po expozici chřipce. Musí se však také přihlížet k ekonomice jejich podávání. Jejich důležitost, jakožto preventivního opatření, může vzrůst v souvislosti s nedostatkem chřipkové vakcíny, a to ať již v souvislosti s její komplikovanou a zdlouhavou přípravou či v souvislosti s její očekávanou zvýšenou spotřebou právě v důsledku obav z ptačí chřipky.

2.Ptačí chřipka

2.1.Úvod

Ptačí chřipka (Aviární influenza, dříve také klasický mor drůbeže) je onemocnění ptáků způsobované chřipkovými viry typu A, které postihuje primárně ptactvo a pouze výjimečně může být přeneseno na některé druhy savců.

V současné době je ptačí chřipce věnována zvláštní pozornost, zejména jejím vysoce patogenním formám. Tyto formy, způsobované „vysoce patogenními viry ptačí chřipky“ (**HPAIV**, z angl. *Highly Pathogenic Avian Influenza Virus*) se označují zkratkou **HPAI** (z angl. *Highly Pathogenic Avian Influenza*, tedy vysoce patogenní ptačí chřipka).

Ptačí chřipka je od druhé poloviny minulého století název syndromu, který postihuje široké spektrum ptačích druhů volně žijících (vodní - migrující, kachny,

husy, rackové), domestikovaných (drůbež - slepice, kachny, krocani, křepelky), zpěvných (vrány, kosi, pěnkavy, špačci, hrdličky) i okrasných (papoušci, holubi) prodáváných běžně pro soukromý chov. Poprvé byl popsán "ptačí mor" v Itálii v roce 1878, v roce 1894 vyvolal rozsáhlé epizootie v chovech kuřat které postihly Rakousko, Německo, Belgie i Francii a v souvislosti s výstavou ptactva v Brunswicku se rozšířil po celé Evropě. Na začátku století byl hlášen z Číny, Japonska, Egypta a Jižní Ameriky. Pokusy o zjištění etiologie nebyly úspěšné. Blíže neurčené filtrabilní agens bylo poprvé izolováno Savunozim a Centanim v roce 1902 opět v severní Itálii, později klasifikované jako H7N1. Časté epizootie se v souvislosti s výskytem ptačí chřipky vyskytují v severní Itálii dodnes. Poté následovaly v roce 1927 další izolace H7N7 pocházející z bývalé holandské kolonie, současné Indonésie. V roce 1934 byl izolován v Německu kmen H7N4 a v roce 1949 H10N7, všechny zůstaly bez bližšího určení. Teprve v roce 1955 identifikuje W. Schäfer kmen Fowl plague Dutch podle společného antigenu NP jako typ A viru chřipky a od této doby jsou všechny izolované chřipkové kmene ptačího původu řazeny do typu A viru společně s viry chřipky lidské a dalšími hostitely.

Na první označení čekaly chřipkové kmene až do let 1960-1965 a ještě mnohem později dostávají všechny kmene izolované ze zvířat současný název a jsou zařazeny do uvedených subtypů. V 80. letech, byl další výskyt zaznamenán zejména v Irsku a USA, což tam vedlo k likvidaci milionů jedinců chovného ptactva. Další větší ptačí epidemie následovaly: 1992 v Mexiku, 1997 v Hongkongu, a jak se později ukázalo především, v dalších zemích Asie.

Nejznámějším a nejsledovanějším typem ptačí chřipky v současné době je onemocnění způsobované virem H5N1, jak pro jeho rychlé šíření mezi ptáky, tak pro jeho omezenou schopnost infikovat člověka a vysokou úmrtnost, pokud k této infekci dojde. Subtyp H5N1 je považován za vysoce pravděpodobný zdroj možné chřipkové pandemie.

2.2. Vir Ptačí chřipky

Původcem chřipky ptáků je chřipkový virus typu A, který může napadat ptáky, savce i člověka. Hostitel viru a jeho patogenita pak závisí na mnoha faktorech, jako virus ptačí chřipky se tedy označují všechny chřipkové viry, jejichž prvním hostitelem byl pták.

Všechny chřipkové viry mají na povrchu kapsidy povrchové glykoproteiny hemaglutinin a neuraminidázu – platí zde obdobné zákonitosti jak bylo popsáno již výše.

Je důležité si uvědomit, že subtyp viru neříká nic o jeho virulenci, ta je závislá i na druhu hostitele, jeho imunitním systému a podmínkách prostředí vůbec. Neplatí tedy, že všechny chřipkové viry subtypu H5N1 jsou vysoce patogenní, patogenita je výsledkem vzájemných interakcí viru, hostitele a prostředí. Nebezpečnou vlastností chřipkových virů vůbec je schopnost vytvářet antigenní variace procesem antigenního posunu a antigenního zvratu (viz. výše). V obou případech (při zvratu je proces rychlejší) je výsledkem antigenní struktura, která není rozeznána protilátkami proti jiným, „obvyklejším“ chřipkovým virům. U člověka to může snadno vést k rozvoji pandemie chřipky.

2.3.Způsob přenosu na člověka

Hlavním způsobem nákazy, a to bez rozdílu, zda se jedná o drůbež nebo migrující vodní ptáky, je pro člověka bezpochyby kontakt s živým nebo uhynulým infikovaným ptákem. Tak tomu bylo prakticky ve všech případech onemocnění od roku 1997 až do současnosti, s výjimkou těch, které nebyly objasněny. Člověk se může nakazit přímo i nepřímo, respirační cestou inhalací infekčního aerosolu nebo fekálněorální cestou, přímým stykem s nemocnými ptáky a předměty kontaminovanými jejich exkremty (z prostředí, peří, skořápky vajec apod.). Tímto způsobem přenosu se virus aspirací dostává hluboko do dýchacích cest, kde může přímo v plicích dojít k rozvoji smrtelné infekce s postižením bronchiolů a alveolů. Infekční jsou sekrety ze sliznic horních cest dýchacích, ve kterých je u kachen větší koncentrace H5 než v intestinálním traktu. Pro infekci člověka je rozhodující koncentrace infikujícího viru a doba expozice. Virus H5 může být až v koncentraci 1 milion částic na 1 gram; ve vlhkém

prostředí (což je u kachen prakticky stále) přežívá při 25-37 °C 7 dní, při 4 °C 20 dní; teoreticky by se neměl nalézat v suchém prostředí při 20 °C a tedy ani v suché půdě a prachu, kde se rychle inaktivuje. Naopak ve vodě přežívá dlouho a jeho koncentrace postupně klesá. Byl prokázán v jezerech v Kanadě, USA i v Hongkongu. Nákaza prostřednictvím vody nebyla dosud u lidí exaktně prokázána, ale některá onemocnění lidí tuto možnost potvrzují; v případě sourozenců z Vietnamu je ve skutečnosti jediným vysvětlením smrtelné infekce H5N1 jednoho z nich. Kachny vyloučí až 10 kg, husy 15 kg trusu za rok, doba přežití viru záleží však na koncentraci soli a pH. V době jarních migrací je přítomnost viru ve vodních nádržích značně vysoká.

Všichni pacienti, kteří onemocněli těžkou formou (tj. pneumonií a jinými komplikacemi), se nakazili přímým kontaktem s nemocnými nebo uhynulými ptáky některou z uvedených cest přenosu. Zdroj a způsob nákazy u lehkých forem onemocnění nebyl velmi často prokazatelný v Thajsku ani ve Vietnamu, Číně i Indonésii, kde byl počet epizod i hlášených lidských případů nejvyšší. Zdrojem nákazy může být i nemocný člověk. K přenosu dochází nejen inhalací aerosolu, ale i předměty kontaminovanými sekrety a exkrety; infekční je u pacientů s H5N1 i stolice, která může hrát při horším hygienickém režimu důležitou roli v rodinných výskytech. Ojedinelé případy onemocnění ptačí chřipkou u zdravotnického personálu téměř vylučují snadnou nákazu tělními tekutinami pacienta, přestože virus byl prokázán v krvi a krevní plazmě a do jisté míry zpochybňují i blízký kontakt, pokud jsou dodržována základní preventivní opatření. Kontakt s nemocným člověkem musí být opravdu těsný a pravděpodobně delšího trvání, svědčí pro to zejména rodinné výskyty. Avšak přenos infekce mezi lidmi není oficiálně uznáván za jednoznačně prokázaný. (viz dále).

U poměrně značného počtu infekcí se nepodařilo zjistit zdroj, ze kterého a kde se pacient nakazil. Příkladem neobjasněného původu je onemocnění a úmrtí 3 osob v Indonésii (Java) v červenci 2005: otce (38 let) a dvou dcer (1 a 8 let), u nichž byla potvrzena infekce H5N1. V úvahu připadá pouze malá farma s chovem kuřat a prasat, u nichž byl u obou prokázán virus H5N1; je ale 15 km vzdálena od jejich bydliště a otec ji navštívil pouze jednou v rámci svého povolání.

Závažný a z hlediska dalšího vývoje epidemiologické situace směrem k pandemii je stále nejasný a často diskutovaný mezilidský přenos. Avšak existují případy ve kterých se tato cesta nákazy zdá být vysoce pravděpodobná. Prvním příkladem může být prokázaná nákaza u tří žen přechodně žijících ve společné domácnosti. Zdrojem nákazy, který vyvolal první onemocnění (dcera/neteř), byl nepřímý kontakt při likvidaci kuřat, u dalších dvou (matka, teta) pouze přímý kontakt s nemocnými; u matky, která žije v hlavním městě, není pochyb, že se po příjezdu nakazila v průběhu ošetřování své dcery, která zemřela na pneumonii. Třetí osoba – teta- rovněž ošetřovala neteř, ale nejspíše se nakazila od matky; u ní souhlasí data prvních příznaků i další průběh nemoci. Spekulace o možné přímé infekci od kuřat nebo neteře není pravděpodobná, neodpovídá to časovému odstupu od likvidace kuřat (17 dní) a hospitalizace neteře (9 dní) k onemocnění této ženy. Těsný kontakt s infikovaným člověkem v akutní fázi choroby představuje dostatečný zdroj infekce, tím byla dcera pro matku a matka pro tetu. Pokud jsou časové údaje a z toho plynoucí interpretace správná, znamenal by řetěz přenosů dcera - matka - teta sekundární a terciární přenos z člověka na člověka. Další řetěz infekcí v okolí těchto žen včetně nemocničního personálu nebyl zjištěn.

Druhým zaznamenaným případem je rodinný výskyt hlášený z Vietnamu z ledna 2004 (provincie Thai Binh), kde onemocněly infekcí H5N1 4 osoby žijící v jedné domácnosti. Muž (31 let) onemocněl v lednu a zemřel 4 dny po hospitalizaci, jeho žena rovněž onemocněla, byla hospitalizována s potvrzenou H5N1 infekcí a uzdravila se. Dvě sestry onemocněly 3. a 4. den po hospitalizaci otce a zemřely 13 dní poté. Onemocnění nebyla přenesena do lokální komunity, kde se ptačí chřipka nevyskytovala, ani na zdravotnický personál. Kmeny virů z obou sester byly sekvenovány, oba jsou totožné a ptačího původu bez přítomnosti lidských genů. WHO považuje muže za zdroj. Dcery a manželka jsou tedy sekundárními přenosy viru H5N1. Tento případ je jeden z mála, kdy WHO připouští mezilidský přenos infekce virem H5N1 (WHO zpráva Č. 19, 6. 2. 2004). K velmi zvláštní rodinné infekci virem H5N1 došlo v dubnu 2006 na ostrově Sumatra v Indonésii. Postupně zde zemřelo 7 osob z osmičlenné rodiny, která se sešla na společné rodinné oslavě. V té době byla matka, která prodávala zeleninu

na trhu, v prodromech etiologicky neurčené infekce s mírným kašlem. Postupně se nakazilo a bylo hospitalizováno s vysokou horečkou a kašlem 5 členů rodiny, kteří postupně zemřeli. Virus byl v rodině prokázán u dětí (3 a 12 let) a tří mladistvých. V provincii, ze které pocházejí se neprokázalo ohnisko ptačí chřipky. Zdrojem nákazy může být vepřové a kuřecí maso, které rodina jedla v rámci oslavy, nebo byla zdrojem matka či první 2 sestry, které zemřely ještě před hospitalizací 5 členů. Ale ani u nich není známo, kde se mohly infikovat. Přežil 25letý muž rovněž s prokázanou infekcí H5N1. Závěry WHO neuznávají mezilidský přenos, ale připouští jako zdroj nákazy blízký kontakt s nemocnými, k jakému dochází v rodinách.

To, že se objevují lidská onemocnění ptačí chřipkou zejména v Jihovýchodní Asii zřejmě souvisí s tím, že nemocné osoby měly a mají určitou genetickou odchylku, která umožní přichycení „ptačího“ chřipkového viru na sliznici člověka.

Proti těmto subtypům nemá člověk žádné protilátky a proto je na toto onemocnění tak vysoká smrtelnost. Izolace osob nemocných ptačí chřipkou se neprovádí proto, aby nemohli přenést tento typ „ptačí“ chřipky dále do populace, ale spíše proto, aby se zamezilo onemocnění u těchto osob navíc lidskou chřipkou. Tak by tyto osoby nakonec sloužily podobně jako prasata, tedy jako místo vzniku nového pandemického kmene, který bude kombinací chřipkového viru „lidského“ a „ptačího“.

2.4. Historie výskytu ptačí chřipky od prvního zaznamenaného přenosu na člověka

V roce 1997 byl prokázán první známý případ lidského onemocnění chřipkou, které bylo vyvoláno ptačím virem typu A H5N1. Šlo o 18 lidských infekcí virem H5N1, z toho bylo 6 smrtelných. Kuřata nemocná chřipkou byla přímým zdrojem pro onemocnění lidí. Porovnáním genetické informace kmene viru, který vyvolal onemocnění u lidí, s kuřecím H5N1 virem (Ck/HK/97/H5N1) byla prokázána podobnost a potvrzena domněnka přímého přenosu mezi kuřaty a lidmi bez mezihostitele.

Další možná hrozba se objevila v březnu roku 1999 opět v Hongkongu, kde byl od dvou malých dětí ve věku 2 a 4 let izolován virus kmene A, který nebylo možné dále určit běžnými laboratorními postupy. Proto byl odeslán do Centra pro kontrolu a prevenci onemocnění v Atlantě v USA a do Národního ústavu lékařského výzkumu v Londýně ve Velké Británii. V dubnu 1999 obě instituce nezávisle potvrdily první lidskou infekci chřipkovým virem A H₉N₂. Tento virus obvykle infikuje ptáky, přičemž u drůbeže je úmrtnost nižší než při infekci virem A H₅N₁. V tomto případě nebyl potvrzen kontakt dětí s drůbeží. Obě infikované děti byly sice pro klinické projevy chřipky hospitalizovány, nicméně se plně vyléčily, protože virus nebyl tak virulentní jako varianta H₅N₁ z roku 1997. Další epidemie chřipkového viru H₅N₁ se objevila v roce 2003 v Hongkongu. Avšak subtyp viru izolovaný v roce 2003 byl částečně odlišný od izolátu z roku 1997. Virus měl vysokou letalitu pro kuřata, došlo ale i k několika lidským nálezům. Driftová varianta viru H₅N₁ se však v roce 2003 neomezovala jen na onemocnění drůbeže a vodního ptactva, ale došlo i k onemocnění tygrů a leopardů v Thajsku, kteří byly krmeni čerstvými mrtvými kuřaty. Ptačí chřipka se na konci roku 2003 objevovala v Jižní Koreji a odtud se počátkem roku 2004 rozšířila do Číny a následně do všech zemí Jihovýchodní Asie. V této oblasti epidemie ptačí chřipky vedla k usmrcení mnoha tisíců až milionů kusů drůbeže. Ptačí chřipkou onemocnělo „jen“ 17 osob, ale 10 z nich na infekci zemřelo.

březen 2003 – ve 13 holandských drůbežích farmách propukla ptačí chřipka

duben 2003 – epidemie se rozšířila do 200 farem i okolních států (Německo), přes 14 milionů zvířat poraženo a zničeno, v Holandsku zemřel nakažený veterinář.

2004 - S ročním odstupem byl identifikován v Novosibirsku kmen identický s asijskými kmeny

červen 2004 – zaznamenán plošný výskyt ve Vietnamu a Thajsku. Bylo postiženo více než 50% kuřat a 27% kachen.

říjen 2005

5. října byly v Rumunsku v dunajské deltě nalezeny v uhynulých domácích kachnách protilátky proti viru H5N1, 15. října byl londýnskou laboratoří tento virus potvrzen

8. října vyšlo najevo, že v turecké provincii Balikesir zahynulo 2000 kroců potvrzuje se předpoklad, že nákazu přinesli tažní ptáci

13. října zveřejňuje komise EU zprávu svých zdravotních úřadů, že ve všech těchto případech byl bez pochyby prokázán virus H5N1 a jeho příbuznost s již známými nálezy virů z Ruska, Mongolska a Číny

14. října hlásí Rumunsko další případy nálezu viru v mrtvé slepici a labuti

17. října oznamuje aténská univerzita, že našla protilátky proti viru ptačí chřipky u krocana z ostrova Oinousses v blízkosti ostrova Chios v Jihoegejském souostroví, které od turecké pevniny dělí jen 2km široké moře

23. října uhynul v Británii v karanténě papoušek dovezený ze Surinamu. Podle testů byl nositelem viru H5N1, který je přenosný na člověka

24. října

- Výskyt viru H5N1 byl potvrzen v Tambovské oblasti Ruska, 400 km jihovýchodně od Moskvy.
V Chorvatsku byl virus laboratorně potvrzen u uhynulých labutí poblíž města Našice.
- Maltské úřady nařídili izolaci a karanténu posádky lodě z Tchaj-wanu. Na palubě byli nalezeni uhynulí ptáci.

26. října

- Japonští virologové mají vážné podezření, že Čína ve velkém měřítku zamlčuje výskyty ptačí chřipky.

leden 2006

Výskyt ptačí chřipky v Turecku, první dvě oběti na životech

březen 2006

v Česku první potvrzený výskyt ptačí chřipky typu H5N1, 27.3. nalezena uhynulá labuť v Hluboké nad Vltavou

květen 2006

další případy ptačí chřipky u labutí v Česku

prosinec 2006

zveřejněna studie Heneberg, P.: Migration behaviour of mute swans (*Cygnus olor*) wintering in České Budejovice, Czech Republic. *Linzer biologische Beiträge* 38/2(2006):1403-1412. dávající do souvislosti směr šíření ptačí chřipky se směrem tahu labutí z rakouských zimovišť za chladného počasí

červen 2007

v Tisové (okres Ústí nad Orlicí) byl zaznamenán první výskyt viru ptačí chřipky v chovu na území Česka.

červen 2008

Čína potvrdila dne 17.6. 2008 výskyt kmene H5N1 na jihu provincie Guandong u kachen.

2.5.Klinické údaje

Velmi zajímavým, dle mého názoru, je udávaná délka inkubační doby. Ta se v krajních hodnotách pohybuje mezi 30 hodinami až 17 dny. Zvláště horní interval se zdá být na první pohled poněkud zavádějící vzhledem k obvyklé patogenезi chřipky. Tento značný rozptyl lze vysvětlit jejím stanovením podle často nepřesných údajů pacientů s těžší formou nemoci a potvrzuje zatím nedostatečné množství informací. Recentnější studie udávají interval s možnou hranicí 8 dnů. V souvislosti s návštěvou živých trhů je udávána relativně dlouhá doba inkubace 6-11 dní, WHO vzhledem k prvním příznakům onemocnění připouští limit 8-17 dní s odkazem, že mohlo jít o nezjištěnou expozici zvířeti nebo prostředí. Problém nejasností je v tom, že kromě mála známých expozic se ve většině případů tyto údaje složité dohledávaly zpětně a často byly neověřitelné. Pacienti s konjunktivitidou při prokázané infekci virem H7N7 udávali první potíže někdy již za 30 hodin po možném kontaktu, což by mohla být přijatelnější doba od vstupu a replikace viru v buněčném systému člověka.

Věkové složení pacientů se v jednotlivých epizodách H5N1 lišilo v závislosti na lokalitě a souboru pacientů. V Hongkongu (1997) byli nemocní ve věku od 1 roku do 60 let věku, z toho 7 dětí do 5 let, ve Vietnamu (2004) byli postiženy převážně děti a mladí dospělí (WHO), zpráva o prvních 10 onemocněních udává průměrný věk 13,7 roku. V Thajsku byly postiženy převážně děti, ojediněle i starší dospělí. Obě pohlaví byla zastoupena zhruba stejně. Z celkového počtu 192 nemocných virem H5N1 bylo 25,5% dětí do 9 let věku, 31,2% ve věku 10-19 let a 16,6% ve věku 20-29 let. Věkové skupiny od 30 do 70 let tvořily méně než 10 %. WHO zpracovalo 256 údajů onemocnění ptačí chřipkou u lidí z 10 států (5 z jihovýchodní Asie a 5 dalších mimo Asii) od listopadu 2003 do listopadu 2006. Došla k závěru, že nejvyšší počet potvrzených onemocnění je ve věkové skupině do dvaceti let (52 %).

Země	2003		2004		2005		2006		2007		2008		2009		Total	
	případy	úmrtí	případy	úmrtí	případy	úmrtí	případy	úmrtí	případy	úmrtí	případy	úmrtí	případy	úmrtí	případy	úmrtí
Azerbajdžan	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	0	0	0	0	8	5
Bangladéž	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Kambodža	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	1	0	0	0	8	7
Čína	1	1	0	0	8	5	13	8	5	3	4	4	7	4	38	25
Džibuti	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Egypt	0	0	0	0	0	0	18	10	25	9	8	4	17	0	68	23
Indonésie	0	0	0	0	20	13	55	45	42	37	24	20	0	0	141	115
Irak	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	0	0	0	3	2
Rep. Laos	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	2	2
Myanmar	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0
Nigérie	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
Pakistan	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	3	1
Thajsko	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	0	0	0	0	25	17
Turecko	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	0	0	0	0	12	4
Vietnam	3	3	29	20	61	19	0	0	8	5	6	5	2	2	111	56
Total	4	4	46	32	98	43	115	79	86	59	44	33	17	6	423	258

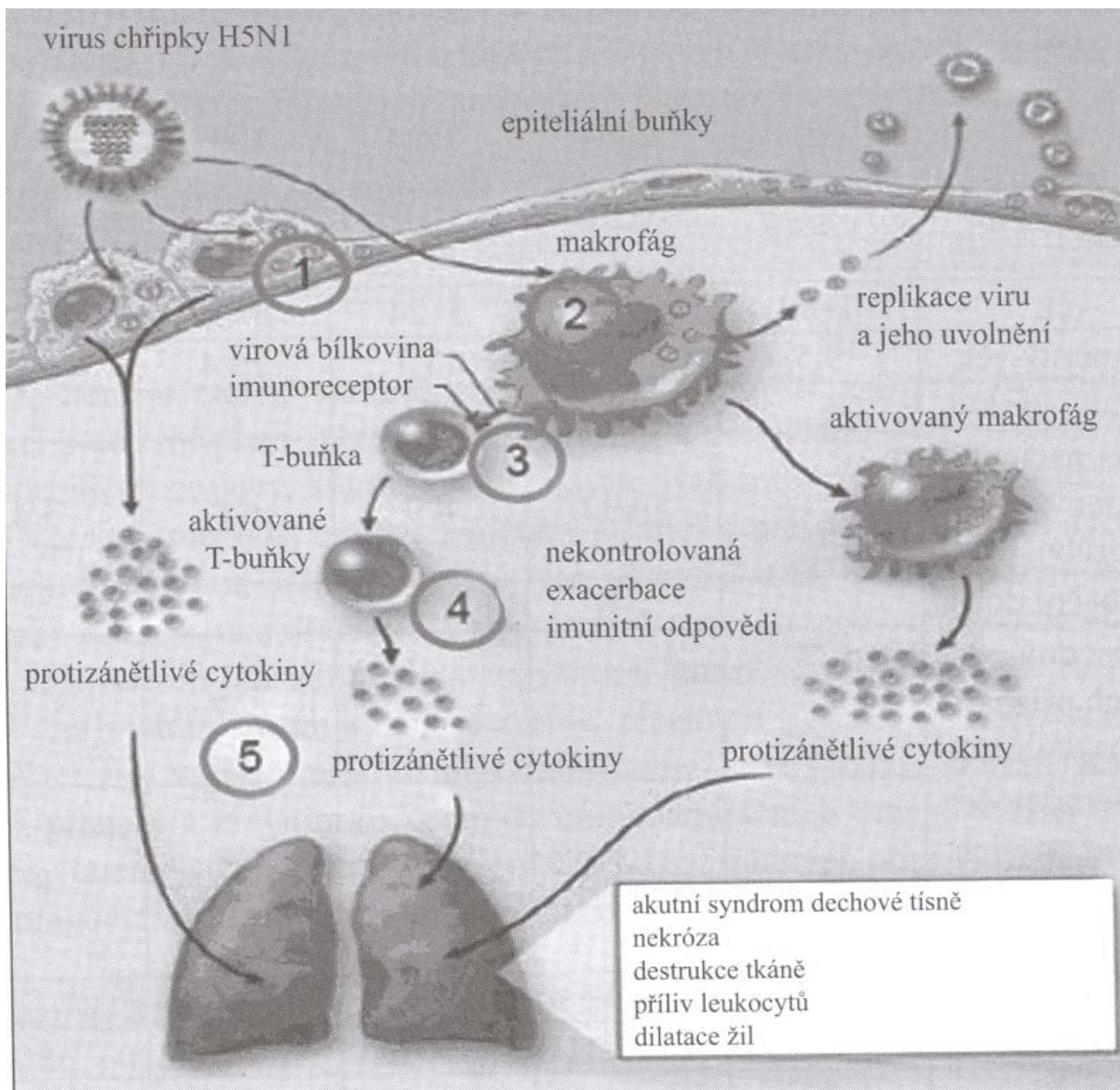
Klinické projevy

Dle klinických symptomů můžeme rozlišit 3 formy infekce:

- 1) konjunktivitida,
- 2) onemocnění podobné lehkému průběhu klasické chřipky,

3) těžké onemocnění, které má všechny znaky systémové zánětlivé odpovědi, s plicemi jako hlavním pravidelně postiženým orgánem, s rychlým přechodem do syndromu dechové tísně (ARDS) a často končícím multiorgánovým selháním.

Obr. 3. Obrázek cytokinové bouře, vyvolané chřipkovým virem, vedoucí až k multiorgánovému selhání



Tato forma je v určité fázi onemocnění obdobná SARS a je stejně obávaná. Typický je necharakteristický začátek kdy je nesnadné rozlišit, bude-li průběh lehký či komplikovaný. Pacient má horečku nad 38°C, kašel, někdy suchý,

někdy produktivní a často i s příznaky zánětu horních dýchacích cest a občas průjem; zhruba 3.-8. den od prvních příznaků se začne rozvíjet pneumonie, obvykle bilaterální, rychle progredující do syndromu dechové tísně. Mohou se objevit i poruchy dalších orgánů (viz dále) a část pacientů umírá pod obrazem multiorgánového selhání. Težký stav je diagnostikován při hospitalizaci, ke které dochází obvykle pozdě a smrt nastává záhy v následujících dnech. Hlavním dále postiženým orgánem je CNS – ve Vietnamu bylo diagnostikováno mnoho případů encefalitidy, jejichž souvislost s virem H5N1 byla dohledána až později. Ve Stockholmu byla popsána invaze viru chřipky do mozku podél kraniálních nervů, konkrétně do kmene a diencefalických jader po intranazální infekci myši a frettek. Histologické nálezy prokázaly výhradní postižení ependymu. Klasickým znakem této komplikace bylo koma od prvního dne onemocnění. Všechny známé případy končily uzdravením.

Tab.1 – Klinické příznaky infekce u deseti sledovaných pacientů

Zdroj nákazy a příznaky	Počet pacientů
přímý kontakt s infikovanou slepicí nebo kachnou	9/10
teplota (38,5–40 °C)	10/10
respirační symptomy – kašel	10/10
dyspnoe	10/10
produkce sputa	5/10
mechanická ventilace (ex. 4.–17. den)	8/10
radiologický nález v den přijetí – pozitivní	10/10
průjem	7/10
konjunktivitida	0/10
lymfopenie (pr. 700/mm ³)	10/10
léčba antivirotiky (5.–12. den po infekci neúspěšná)	6/10

2.6. Způsob šíření

Mezi květnem a srpnem 2006 se náhle objevila nová ohniska ptačí chřipky ve dvou provinciích Číny. Virus H5N1, identický s kmeny z roku 2005, zde byl

prokázán u domácích hus a kachen a u stovek uhynulých rezidentních i migrujících vodních ptáků, kteří se začali ke konci tohoto období stěhovat ze severních bažinatých oblastí na Sibiři do jižních oblastí centrální Asie; odtud po několikadenním odpočinku putovali dále - většinou do zimovišť v Indii, Nepálu, Bangladéši a Barmě až do oblastí Kaspického a Černého moře. Dalšími migračními cestami se mohou dostat kamkoliv. Migrační cesty se navzájem kříží a v místech těchto křížovatek dochází k expozici dalších vodních i suchozemských ptáků, kteří migrují v jiném směru. Podstatný je fakt, že infikovaní ptáci virus vylučují pod fyzickým stresem, takže všude po cestě do svých zimovišť zakládají potenciální ohniska dalších epizootií. Některá z těchto ohnisek se mohou v časovém odstupu aktivovat. S ohrožením oblastí Kaspického a Černého moře včetně nejbližších sousedů je nutno počítat a to i s minimálně ojedinělými úhyny divokých ptáků při jejich návratu do hnízdišť. Stejně tak je nutno počítat s možností zanesení viru do Evropy jiným způsobem, který lze kontrolovat spíše než migrující ptáky, jejichž sledování je problematické.

2.7.Hrozí pandemie?

Očekávaný nový pandemický kmen bude s největší pravděpodobností kombinací „ptačího“ a „lidského“ chřipkového viru. To je hlavní důvod, proč se mnoho institucí snaží o vyšší proočkovanost populace proti tzv. „běžné“ chřipce. Má se za to, že některý z kmenů lidské chřipky, který se nyní vyskytuje nebo se nedávno vyskytoval se bude podílet na rekombinaci s ptačím virem. Pokud budou v populaci protilátky proti lidskému typu chřipky, který se podílel na antigenním shiftu, pak osoby, které je mají budou částečně chráněny i proti novému „pandemickému“ typu chřipky. Tyto teorie vycházejí z pozorování, že např. na pandemii v roce 1918-1919 se podílel při shiftu kmen lidské chřipky, který se předtím objevoval jen před rokem 1900 a proto všichni narození po roce 1900 byli výrazně postiženi. Navíc se v té době proti chřipce samozřejmě neočkovalo. To vše vysvětlovalo, proč byla tak výrazná úmrtnost mezi mladými lidmi do 20 let. Ve dvou dalších pandemiích minulého století se na rekombinaci podílel virus

více „známý“ v populaci a tak nezemřelo 20 miliónů osob, ale jen milión (1958-1959), resp. bylo zaznamenáno 700 tisíc úmrtí (1968-1969).

Obávanou příčinou zkřížení ptačího a lidského chřipkového viru je infekce člověka, nakaženého ptačí chřipkou, virem chřipky lidské. Vhodné prostředí pro vznik antigenního zlomu poskytuje rovněž zaživací trakt kachny a dýchací cesty prasete.

Vzhledem k již zmíněnému mezilidskému přenosu (viz výše) vyvstává otázka zda-li by tento přenos mohl být počátkem pandemie. Avšak bylo prokázáno, že podmínkou pro vygenerování pandemické varianty je zapotřebí mnohem více těchto mezilidských kontaktních přenosů. Experimentální adaptace viru na zvířata (myši, morčata apod.) vyžaduje někdy až 10 přenosů při přímé aplikaci viru do horních dýchacích cest, aby vznikla manifestní infekce. Tento závěr je podpořen i minimálním postižením personálu ošetřujícího tyto pacienty.

Do Vietnamu byl vyslán tým WHO, aby uspořádal studii, do které bylo zahrnuto 87 osob různé zdravotnické profese (51 sester a 19 lékařů) exponovaných při ošetřování 4 dětí (4-12 let) s potvrzenou infekcí H5N1. Průměrná doba expozice byla 82 hodin. Část účastníků při péči o pacienty používala masky N95, rukavice a brýle, 57 účastníků nikoliv. Možnost přenosu se hodnotila podle příznaků případné infekce a sérologicky; 59 účastníků (72 %) přiznalo příznaky 1. až 7. den po expozici nemocným, 2 osoby splnily definici sekundárního onemocnění: horečka, kašel, krátký dech, bolesti v krku; nebraly oseltamivir a nebyly hospitalizovány, při sérologickém vyšetření byly negativní. Z celého počtu účastníků nebyly u nikoho sérologicky prokázány protilátky.

2.8.Fáze pandemie

Fáze 0 - mezipandemické období

Stupeň 1 - vznik shiftové varianty mimo území Evropy

Stupeň 2 – stoupající počet onemocnění novou variantou v zemi vzniku

Stupeň 3 – série onemocnění v ohnisku a zemi vzniku

potvrzen interhumánní přenos infekce

potvrzeny vlastnosti nového viru

- Fáze 1 - shiftová varianta identifikována mimo území vzniku
sporadické onemocnění identifikováno v Evropě
- Fáze 2 – začátek první vlny pandemie ve většině evropských států
sporadické / lokální výskyty v ČR
- Fáze 3 - začátek a průběh první vlny epidemie pandemické varianty na území ČR
celostátní epidemie v ČR
- Fáze 4 – doznívání první vlny epidemie v ČR
postepidemické období
příprava na druhou vlnu epidemie
- Fáze 5 - ukončení druhé vlny epidemie v ČR
ukončení pandemie

2.9.Národní pandemický plán

Důkladná a předem připravená plánovaná opatření, uskutečněná v okamžiku propuknutí pandemie, mohou do značné míry zmírnit její následky. Tato opatření i způsob jejich provedení jsou náplní tzv. pandemických plánů.

Pandemické plány vypracovávají jednotlivé země zvlášť, v závislosti na místních podmínkách. Vycházejí přitom z doporučení Světové zdravotnické organizace. Ta dělí průběh pandemie na jednotlivé fáze (viz výše) a přiřazuje návody, co během které z nich dělat. Pět hlavních cílů pandemického plánu je stanoveno následovně:

1. snížit počet příležitostí k nakažení jednotlivců
2. posílit systém včasného varování
3. zvládnout či alespoň zpomalit šíření v místě, kde již infekce propukla
4. snížit všemi dostupnými prostředky počet případů, procento obětí a společenský dopad
5. vést výzkum za účelem objevení opatření vedoucích ke zvládnutí infekce

Národní pandemický plán ČR je velmi důkladný šedesátistránkový dokument, který vznikl na Ministerstvu zdravotnictví ČR ve spolupráci s

hlavním hygienikem ČR a hlavním pražským hygienikem od roku 2000. Původní text byl předložen v říjnu 2001. V dubnu roku 2004 došlo k jeho úpravě a doplnění podle nejnovějších poznatků a doporučení.

Obsahem plánu je mimo jiné přesně stanovený návrh opatření pro případ pandemie, který se řídí tím, v jaké fázi se pandemie právě nachází. Poznání této fáze zajišťuje program sledování onemocnění (surveillance). Na našem území se programem surveillance na národní úrovni zabývají národní referenční laboratoře a Národní referenční centrum pro analýzu epidemiologických dat. Tato pracoviště doplňuje síť epidemiologických oddělení a laboratoří v jednotlivých krajích.

Údaje o stavu v ostatních zemích jsou poskytovány Světovou zdravotnickou organizací přímo českému ministerstvu zdravotnictví. Český Národní pandemický plán mimo jiné zahrnuje i elektronickou aplikaci Pandemie, která slouží ke sdílení informací a koordinaci činností v rámci naší země.

Hlavní včasné opatření v případě pandemie zahrnují zajištění reálných dávek vakcíny pro vymezené skupiny obyvatelstva se zřetelem na profesní a rizikové prioritní skupiny a zajištění předpokládaného počtu antivirotika pro prevenci a léčbu.

Základní protipandemická opatření v jednotlivých fázích pandemie jsou následující:

Fáze 0

- Stupeň 1 - surveillance, předjednání dodávky dostatečného množství vakcíny s možnými výrobci, zajištění dostatku léků, kontaktování dobrovolných organizací s cílem zajistit stav a ochotu pomoci v případě krizové situace
- Stupeň 2 - aktivace členů pandemické skupiny, pokračování surveillance, sledování světových informačních systémů, kontaktování zdravotnických institucí, informování veřejnosti o nastalém stavu prostřednictvím médií
- Stupeň 3 - pandemická skupina zjišťuje pravidelně nové informace a pokračuje v informační činnosti, epidemiologové zajišťují provádění odběrů na izolaci patogenů ze všech případů akutních onemocnění u všech věkových kategorií ve všech krajích ČR, ministerstvo zdravotnictví uvolňuje finanční

rezervy vyhrazené pro uskutečnění pandemického plánu

Fáze 1

zostřená surveillance, zjištění stavu lůžek v nemocnicích, distribuce vakcíny, pokud je k dispozici, preventivní podávání léků zdravotníkům a dalším profesně ohroženým společensky důležitým skupinám

Fáze 2

zavedení povinnosti denně hlásit všechny případy z lékařských služeb první pomoci, sledování nákupu léků v lékárnách, centrální hlášení všech případů konkrétní choroby, jejích komplikací a úmrtí, rozhodnutí o distribuci léčiv, očkování cílenou vakcínou.

Fáze 3

Národní referenční laboratoř pravidelně určuje citlivost identifikovaných patogenů na používané léky, ministerstvo zdravotnictví nařídí praktickým a dětským lékařům úpravu režimu při poskytování lékařské péče (omezení návštěv v ordinacích, návštěvy v domácnostech), nestátní organizace jsou požádány o zajištění péče o staré lidi (vyzvedávání léků, potravin), hlavní hygienik vydá podle situace zákaz návštěv v lůžkových zařízeních a omezí hromadné akce, provoz zábavních, kulturních a školských zařízení

Fáze 4

surveillance pokračuje, statistický úřad vypracuje zprávu o úmrtnosti, zastavuje se preventivní podávání léků, s odstupem jednoho týdne po první vlně se zahajuje očkování dalších skupin obyvatelstva, pracovní skupina analyzuje proběhlou vlnu pandemie a připravuje se na další

Fáze 5

Světová zdravotnická organizace a Evropská unie potvrzují ukončení pandemie, pokračuje surveillance, ale ruší se mimořádná pohotovost, pracovní skupina vyhodnocuje situaci, stanovuje další směr činnosti, a pak svou činnost uzavírá.

2.10.Diagnostika

Základem je klinický nález, který v době epidemie nemusí činit obtíže. Významný je dále anamnestický průkaz kontaktu s virem, respektive s materiálem či prostředím v němž lze předpokládat výskyt virových partikulí.

Standardem pro určení specifické diagnózy je průkaz virového antigenu ze sputa, z faryngu nebo serologicky průkazem titru protilátek reakcí KFR, HIT, IF nebo ELISou. Podstatou serologické diagnostiky je průkaz významného vzestupu hladiny specifických protilátek v párových sérech (z akutního a rekonvalescentního období nemoci).

Z klinických důvodů je vhodné laboratorní diagnostické metody rozdělit do třech skupin.

Retrospektivní metody – mezi tyto řadíme klasické virologické metody – nevýhodou je získání výsledku s odstupem 10-20 dní. Příkladem může být KFR, HIT, kultivace na kuřecím embryu.

Rychlé metody – výsledek získáváme za 6-24 hodin – ELISA, PCR, IF, elektronová mikroskopie.

Expresní metody – umožňují přímý průkaz v klinickém materiálu při dosažení výsledku za 10-30 minut. Zástupcem této skupiny budou komerční kity diferencující typ A a B.

3.Léčba

Základem léčby je symptomatická léčba a režimová opatření.

Amantadin a rimantadin byly prvními skutečně účinnými chřipkovými antiviroty. Jejich užití však bylo omezeno poměrně časným vznikem rezistence na ně. Navíc ani jeden z těchto preparátů neúčinkuje na chřipku typu B. Amantadin působí také nežádoucí reakce, které omezují jeho podávání oslabeným starším pacientům.

Ukázalo se, že neuraminidáza je nezbytná k replikaci chřipkových virů. Umožňuje výstup nových virionů z infikovaných buněk, chrání je před agregací a podporuje jejich pronikání slizničním hlenem. Proto objev inhibitoru neuraminidázy představuje významný pokrok v boji s chřipkou. Historie jeho objevu je spojena se systematickým studiem antigenů chřipkových virů. Koncem

sedmdesátých let se W. G. Laver, profesor biochemie a molekulární biologie na univerzitě v australské Cambeře, snažil zjistit, zda kmen chřipky A H3N2 (Hong Kong), který vyvolal pandemii v r. 1968, vznikl z kmene H2N2, původce pandemie "asijské chřipky" v r. 1957. Izoloval proto neuraminidázu z obou virových kmenů a koncentroval ji ultracentrifugováním. Zcela neočekávaně přitom nezískal amorfní bílkovinu, ale krystaly. Analýza krystalů pak umožnila identifikovat trojrozměrnou strukturu neuraminidázy. Ukázalo se, že část neuraminidázy, která ční z povrchu virových částic, je složena ze čtyř identických molekul, které jsou zakotveny do nosné části.

Bylo zjištěno, že tato čtveřice povrchových molekul různých subtypů neuraminidázy má podél štěrbin, která je mezi povrchovými molekulami a nosnou částí, vždy stejné uspořádání aminokyselin. Zachování takové neměnné sekvence znamená, že jde o část molekuly životně nezbytnou. Skutečně bylo potvrzeno, že právě na ní závisí základní funkce neuraminidázy v životním cyklu viru, totiž odštěpení kyseliny sialové a uvolnění nově vytvořených virových částic z povrchu buňky (krok, který umožňuje šíření viru v organismu a rozvoj infekce).

To znamenalo, že by bylo možné připravit látku, která by neměnnou sekvenci blokovala (a to u všech kmenů chřipkových virů, bez ohledu na jejich antigenní vybavení a jeho změny). Prvním takovým přípravkem je zanamivir (Relensa), jehož struktura je sice podobná kyselině sialové, ale má podstatně větší afinitu k neuraminidáze, takže kyselinu sialovou vytěsňuje z vazby.

Tato výhoda je ale současně nedostatkem zanamiviru: nová část jeho molekuly, skupina atomů s pozitivním nábojem, brání průniku molekuly buněčnými membránami (které obsahují lipidy a jsou permeabilní pro částice bez náboje) a neumožňuje perorální podávání léku. Zanamivir proto může být aplikován pouze inhalačně a působí pouze v dýchacích cestách.

Naopak oseltamivir (Tamiflu) je orálně výborně přijímán a v GIT se rychle mění na aktivní formu. Nicholson se spolupracovníky uskutečnili kontrolovanou, dvojité zaslepenou studii k ověření účinnosti a bezpečnosti terapie oseltamivirem u zdravých dospělých osob, které se infikovaly chřipkou v rodině či na pracovišti. Ze 726 dříve neočkovaných, majících chřipkové příznaky a horečky v trvání až 36 hodin, byla chřipka virologicky potvrzena u 475 (66%)

pacientů. Účinek oseltamiviru byl patrný během 24 hodin po zahájení terapie, největší byl při podání preparátu do 24 hodin od prvních příznaků. Spočíval v lehčím průběhu o kratším trvání potíží a omezení množství vylučovaného viru. Nedocházelo k nepříznivému ovlivnění denní činnosti, ani kvality spánku. Mezi častější nežádoucí reakce, které byly lehké a trvaly nejvýše 1-2 dny, patřila nevolnost a zvracení. Důležité je zjištění, že přes zřejmý antivirový efekt oseltamivir nenarušil protilátkovou odpověď na infekci. Osoby léčené oseltamivirem byly stejně imunní vůči reinfekci, jako neléčení pacienti z kontrolní skupiny, kteří prodělali chřipku

Zkrácení průběhu chřipky o jeden nebo dva dny se může zdát jako nepříliš podstatné. Ale je třeba brát v úvahu i další hlediska. (viz výše)

Únava a další potíže, které pacient pocítuje po prodělané chřipce, jsou do značné míry zaviněny vyčerpáním imunitního systému. Tyto potíže nemůže inibitor neuraminidázy ovlivnit, leda nepřímo, tím, že omezuje šíření viru a jeho poškozující účinky v organizmu.

Poznámka na závěr - U 10 pacientů ve Vietnamu v roce 2004 bylo 5 osob léčeno oseltamivirem, přežil 1, 5 osob bylo léčeno metylprednisolonem, přežil opět 1. Zpráva neuvádí kdy byl oseltamivir podán, ale je pravděpodobné, že to nebylo v prvních 2 dnech nemoci.

B. Diskuse

Práce podává přehled historie výskytu viru chřipky a aktualizované údaje v souvislosti s možným výskytem ptačí chřipky i informace o možné pandemii v souvislosti se současnou epidemiologickou situací. Definicí pandemické situace je rozsáhlý výskyt onemocnění, který významně převyšuje obvykle očekávané hodnoty incidence těchto onemocnění v daném čase, na území více států, či kontinentů. rychlé šíření v populaci, vysoká úmrtnost, postihuje všechny obyvatele, zejména děti a mladou populaci do 30 let věku a na rozdíl od epidemie se může objevit zcela mimo sezónní periodu.

Příčinou vzniku pandemie je antigenní shift: změna v části genomu viru chřipky typu A, při které dojde k vnesení genetické informace jiného zvířecího chřipkového viru. Následkem toho dojde ke změně povrchových antigenů, hemaglutininu, někdy neuraminidázy, často obou a tato změna je natolik významná, že v lidské populaci proti těmto antigenům téměř nebo zcela chybí neutralizační protilátky.

Na základě výsledků současných epidemiologových šetření se předpokládá výskyt aviárního subtypu chřipky H5N1. Expertní skupiny WHO a EU aktuálně diskutují popis a rozsah onemocnění vyvolaného tímto subtypem a vycházejí z charakteru onemocněními a zkušeností v asijských zemích. Akutní fáze onemocnění je shodná se symptomy sezónní chřipky, typický je rychle se zhoršující zdravotní stav jako důsledek různého stupně rozvoje pneumonie a její progresu. Ojedinele předchází těžká gastroenteritida nebo postižení centrálního nervového systému. Inkubační doba je 2-4 dny, výjimečně déle – až 8 dní. Onemocnění má \pm 50% úmrtnost, léčba inhibitory neuraminidázy je účinná, je-li zahájena okamžitě v akutní fázi do dvou dnů od začátku onemocnění.

Vzhledem k infekčnosti nemocných, která je 1 den před vypuknutím klinických příznaků a přibližně 7-8 dní od začátku onemocnění je velmi důležité dodržování preventivních opatření - dodržování osobní hygieny, mytí rukou mýdlem a vodou, případně použití dezinfekčních utěrek; omezení shromažďování

a návštěvy divadel, kin apod.; omezení osobních kontaktů; dostatek vitaminů, dobrá životospráva, vyloučit kouření.

Je velmi důležité vyhnout se preventivnímu podávání antivirových přípravků, které by mohlo být příčinou vzniku resistance viru na tyto přípravky (také je pravděpodobnost nesprávného dávkování).

C. Závěrečné shrnutí

Ptačí chřipka je zatím převážně onemocnění ptáků, u kterého však existuje možnost rychlého přesmyku ve formu, která bude snadno přenositelná z člověka na člověka a která bude příčinou úmrtí velkého počtu osob napříč všemi světadíly. (dle některých odhadů může být počet mrtvých mezi 5-150 miliony osob). Již nyní je sice zaznamenáno několik přenosů z člověka na člověka, avšak WHO většinu z těchto případů vyloučila či zpochybnila.

Je důležité si uvědomit, že ne každá epizootie ptačí chřipky vede vždy nutně k pandemii. Vznik a šíření shiftové varianty je velmi složitý globální problém s mnoha ovlivňujícími faktory a jako takový je důsledně sledován. Dnes jsou k dispozici nové diagnostické metody, které výrazně urychlují odhalení původce čímž umožňují časnější a kvalitnější přípravu na hrozící nebezpečí. Avšak i přes dosavadní úsilí a současný vědecký pokrok vznik pandemie stále nelze předem spolehlivě odhadnout. Nezbyvá tedy než doufat, že preventivní opatření sestavená pro monitorování výskytu tohoto závažného onemocnění budou i nadále tak účinná jako dosud a že se podaří výskyt pandemie co nejvíce oddálit nebo alespoň minimalizovat hrozivé následky, které jsou v souvislosti s tímto onemocněním popisovány.

Summary

HPAI A(H5N1) is an avian disease. There is some evidence of limited human-to-human transmission of the virus. A risk factor for contracting the virus is handling of infected poultry, but transmission of the virus from infected birds to humans is inefficient. Still, around 60% of humans known to have been infected with the current Asian strain of HPAI A(H5N1) have died from it, and H5N1 may mutate or reassort into a strain capable of efficient human-to-human transmission.

Due to the high lethality and virulence of HPAI A(H5N1), its endemic presence, its increasingly large host reservoir, and its significant ongoing mutations, the H5N1 virus is the world's largest current pandemic threat, and a lot of money are being spent researching H5N1 and preparing for a potential influenza pandemic. At least 12 companies and 17 governments are developing pre-pandemic influenza vaccines, if it successful, could turn a deadly pandemic infection into a nondeadly one. Full-scale production of a vaccine that could prevent illness would require at least three months after the virus's emergence to begin.

Použitá literatura:

Prof. MUDr. Jiří Beran, CSc., Prof. MUDr. Jiří Havlík, DrSc. Chřipka. Maxdorf 2005

RNDr. Běla Tůmová, DrSc. Ptačí chřipka – trvalá hrozba pandemie. Grada 2008

M.Bednář, V.Fraňková, J.Schindler, A.Souček, J.Vávra. Lékařská mikrobiologie. Marvil 1996, s. 421-427

Jiří Havlík et al. Infekční nemoci. Avicenum 2002 s.53-55.

M.Petráš, E. Domorázková, A. Petrýdesová. Manuál očkování. Tango 1998

Bertram G. Katzung. Základní a klinická farmakologie. H&H 2001

H.Lullmann. Farmakologie a toxikologie. Grada 2002

www.wikipedia.cz

Polanecký V., Tůmová B. Národní pandemický plán České republiky 2004.

www.hygp Praha.cz

Zprávy centra epidemiologie a mikrobiologie. leden 2004 – leden 2006