

PRACA REDAKCYJNA

Mariusz Ostański

Wirus ptasiej grypy jako czynnik zagrożenia pandemią u ludzi

Z Oddziału Dziecięcego Szpitala Wojewódzkiego nr 2
Ordynator Oddziału: dr n. med. Józef Rusin

W pracy przedstawiono biologiczne własności wirusów ptasiej grypy, ich patogenność dla zwierząt i ludzi, zespoły chorobowe, które wywołują, sposoby wykrywania, rozpoznawania, leczenia i zapobiegania ptasiej grypie oraz zagrożenie nią populacji ludzkiej.

Słowa kluczowe: ptasia grypa, ludzie.

Avian influenza virus as a human pandemic threat factor

In the paper avian influenza virus biological properties, as well as pathogenicity for animals and humans, clinical syndromes and methods of avian influenza detection, diagnosis, treatment and prevention have been presented.

Key words: avian influenza, humans

Dane epidemiologiczne i wirusologiczne oparte na obserwacjach i badaniach ostatnich lat wskazują na realne zagrożenie nową pandemią choroby wirusowej o ciężkim przebiegu, powodowanej przez wirusa ptasiej grypy oznaczonego H5N1. Znaczy to, że może wystąpić globalny wybuch choroby wirusowej, wywołanej przez nowy antygenowo typ wirusa ptasiej grypy, różniący się od wirusów grypy typu A krążących do tej pory w populacji ludzkiej [1, 2, 3]. Z uwagi na znaczenie problemu zajęły się nim najważniejsze organizacje medyczne – WHO (World Health Organization), CDC (USA Centre for Diseases Control and Prevention), NIH (USA National Institute of Health), jak również struktury i organizacje o charakterze politycznym, na przykład Rada Europy oraz rządy państw na ogromnym obszarze aktualnego i potencjalnego wystąpienia ptasiej grypy.

Celem niniejszego opracowania było podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat ptasiej grypy i zagrożenia nią człowieka, prześledzenie historii naturalnej choroby oraz działań mających na celu zabezpieczenie ludzkości przed wybuchem pandemii.

Historia badań nad ptasią grypą sięga roku 1878, kiedy to opisano po raz pierwszy „pomór

kurcząt” na terenie Włoch, jednakże izolacja czynnika wywołującego tę chorobę miała miejsce dopiero w 1902 roku (warto przypomnieć, że ludzki wirus grypy został zidentyfikowany dopiero w 1933 roku) [1, 2, 4]. Ptactwo domowe (kury, kaczki, gęsi, indyki) jest bardzo podatne na zakażenie, szczególnie poprzez kontakt z dzikimi ptakami wodnymi. Wirus, znalazłszy się w hodowli, szerzy się błyskawicznie i zakaża całe stado, ale również przenosi się na sąsiednie fermy, obejmując zasięgiem epizootcji wielkie obszary. Choroba przebiega z różnym natężeniem – od postaci łagodnych do ciężkich, ze śmiertelnością sięgającą 100% ptaków [2, 3, 5, 6, 7, 8].

Wirus ptasiej grypy należy do wirusów grypy typu A, wyizolowanych u licznych zwierząt, np. świń, koni, ssaków morskich, ptaków, ale również u człowieka. Badania składu kwasów nukleinowych (RNA) i białek umożliwiły wyodrębnienie genów wirusa charakterystycznych dla szczepu atakującego określony gatunek zwierzęcia, jak i genów wspólnych dla wszystkich szczepów. Badania filogenetyczne wykazały, że wirusy występujące u ptaków wodnych są prekursorami wszystkich wirusów grypy typu A, występującej u innych gatunków zwierząt [2, 3, 4, 8, 9].

Systematyka. Wirusy grypy należą do rodziny Orthomyxoviridae i są sklasyfikowane w grupach A, B i C, w oparciu o różnice antygenowe ich nukleoprotein (NP) i białek macierzy (M1). Wszystkie wirusy grypy ptasiej należą do grupy A [1, 2, 4]. Dalszy podział oparty jest na antygenowości glikoprotein powierzchniowych: hemaglutyniny (HA) i neuraminidazy (NA). Do tej pory wyodrębniono 15 podtypów HA (H1 do H15) oraz 9 podtypów Na (N1-N9). Poszczególne typy HA różnią się sekwencją co najmniej 30% aminokwasów w regionie odpowiedzialnym za antygenowość tego białka. [1, 2, 3, 4, 9, 10]. U ssaków występują jedynie niektóre typy wirusów grypy typu A – np. u ludzi szeroko rozprzestrzenione są 3 podtypy HA-H1, 2, 3 oraz 2 podtypy NA tj. N1, 2. Większość wirusów ludzkiej grypy A to podtypy H1N1, H2N2 i H3N3, choć w Chinach stwierdzono krążące rekombinanty H1N2 [4, 6, 9]. Spośród innych ssaków świnie są szczególnie wrażliwe na wszystkie typy wirusów ptasiej grypy, głównie z grupy H1, H3, N1, N2 (wyjątkowo rekombinant H1N2 i H1N7) [1, 4, 6, 11].

Nomenklatura szczepów wirusów grypy opiera się na: 1. typie wirusa, 2. zwierzęciu, u którego został wyizolowany, 3. miejscu geograficznego pochodzenia, 4. numerze szczepu, 5. roku izolacji, 6. opisie antygenów HA i NA. Na przykład wirus, który w 1997 roku zaatakował ptactwo i ludzi w Hong Kongu otrzymał nazwę A/Hong Kong/156/97 (H5N1) [2, 3, 5, 7, 10].

Cechy wirusa ptasiej grypy:

- udaje się hodować go w zarodkach kurzych jaj, uzyskując wysokie miana namnożonego wirionu [1, 2, 4, 8, 10],
- ma aktywność hemaglutynacji (HA), co wykrył Hirst w 1941 roku [4]
- wśród wirusów ptasiej grypy występują niezjadliwe szczepy, izolowane od dzikich czy hodowlanych ptaków, szeroko rozprzestrzenione w przyrodzie i niepowodujące ciężkich objawów chorobowych, ale są również szczepy o wysokiej patogenności, stwierdzone u dzikich ptaków jak i ptactwa domowego [1, 2, 9, 12]. Wywołały one wybuchy epizooty, między innymi:
- w Australii w latach 1976, 1985, 1992, 1995, 1997 (typ H7), w Anglii – 1979 (H7), 1991 (H5), w USA – 1983 (H5), w Irlandii – 1983 (H5), w Niemczech – 1979 (H7), w Meksyku – 1994–1995 (H5), w Pakistanie – 1995 (H7), Włoszech – 1997 (H5), w Hong Kongu – 1997 (H5), Kanadzie w roku 2004 (H7), USA w 2004 roku (H2), wielu krajach Dalekiego Wschodu w 2004 i 2005 roku (H5) oraz państwach wschodniej i

centralnej Europy pod koniec 2005 i na początku 2006 r. (H5) [6, 13]. Z danych WHO i CDC wynika, że wysoce patogenne dla ptaków są szczepy H5 i H7 oraz że zasięg geograficzny choroby u ptaków gwałtownie się poszerza.

W Hong Kongu w 1997 roku po raz pierwszy wystąpiło zakażenie ludzi wirusem ptasiej grypy typu H5N1 [3, 5, 7, 10]. Ten fakt bezpośredniego ataku na człowieka obalił wcześniejsze przekonanie, że dla zakażenia człowieka konieczny byłby żywiciel pośredni (np. świnia), u którego wirus nabrałby cech patogenu ludzkiego. Uświadomiono sobie również, że „immunologicznie naiwna”, czyli nieposiadająca wcześniej kontaktu z wirusem grypy ptasiej populacja ludzka może stać się obiektem pandemii podobnej do znanych z historii [1, 2, 4].

Pandemie dotyczące ludzi:

- w latach 1918–1919 grypa „Hiszpanka”, która zabiła co najmniej 20 milionów ludzi, wywołana przez wirusa typu H1N1 (antygeny odtworzono z materiałów histopatologicznych zebranych od zmarłych w czasie pandemii)
- w r. 1957 – tzw. grypa „Azjatyka” (H2N2)
- w r. 1968 grypa „Hong Kong” (H3N2).

Warto zwrócić uwagę, że ostatnie dwa wirusy nosiły cechy hybrydów, czyli rekombinantów, składających się z genów wirusów ptasiej i ludzkiej grypy [4].

Biologiczne cechy wirusa ptasiej grypy. Budowa wirionu jest typowa dla wirusów grypy typu A – w mikroskopie elektronowym tworzy okrągłą lub nieco wydłużoną cząsteczkę, średnicy ok. 120 nm, na jej powierzchni występują „wzgórki” dwójakiego rodzaju, tworzone przez hemaglutyninę (HA) i neuraminidazę (NA). Obie te glikoproteiny są „zakotwiczone” w otoczce pochodzącej z błon komórkowych gospodarza. HA umożliwia przywieranie wirionu do błony komórki gospodarza – sialilooligopolisacharydów, wnikanie wirusa do wnętrza wiąże też i neutralizuje przeciwciała mające za zadanie zniszczenie wirusa. NA jest sialidazą, ochraniającą wirion przed agregacją i ułatwiającą przenikanie przez błonę komórkową. Przeciwciała przeciw NA są istotne w ochronie gospodarza przed infekcją [4, 10, 14, 15].

W wirionie znajdują się również:

- kwas rybonukleinowy (RNA) – pojedyncza nić, składająca się z 8 segmentów, połączona z nukleoproteiną (NP) i trzema podjednostkami wirusowej polimerazy RNA (PB1, PB2, PA) – odpowiadającej za replikację i transkrypcję
- ~~proteina~~ M1 – pełniąca funkcję kanału jonowego dla jonów wodorowych (H) – aktywowana

przez enzymy endosomów komórki, umożliwiającą zakwaszenie wirionu i wchłonięcie jego rdzenia przez komórkę gospodarza,

- proteina M1 – umożliwiająca syntezę, wzrost nowego wirionu,
- proteina NS2 – gra rolę w transporcie RNP z jądra, przez integrację z M1
- proteina NS1 – jedyna niestrukturalna, reguluje cięcie nowego łańcucha RNA i transport na zewnątrz jądra, stymuluje translację, przeciwdziała aktywności interferonu gospodarza.

Ważną i groźną cechą wszystkich wirusów grypy jest **zdolność zmian ich własności antygenowych**. Odbywa się to przez mutacje punktowe (antigenic drift) lub nagle, skokowo, przez rekombinację materiału genetycznego różnych wirusów (antigenic shift) [4]. Działanie układu odpornościowego gospodarza sprzyja mutacjom punktowym i selekcji odpornych szczepów. Wydaje się, że ze względu na krótki okres życia ptaków ten mechanizm nie decyduje o zmianie antygenowości wirusa ptasiej grypy w naturalnych jej rezerwuarach. Natomiast nagle zmiana patogenności wirusa odbywa się poprzez:

- bezpośrednie przekazanie wirusa innym zwierzętom lub ludziom,
- rekombinację genów pochodzących z dwóch różnych wirusów infekujących pojedynczą komórkę (infekcje różnymi typami wirusów zdarzają się relatywnie często w naturze)
- ponowne pojawienie się typu wirusa, który krążył w ludzkiej populacji przed długim czasem, np. w wypadku grypy H1N1 w Rosji w r. 1977, pojawił się ponownie wirus występujący w latach 50. XX wieku, powodując chorobę u osób młodych [1, 2, 4, 16].

Naturalne rezerwuary wirusa ptasiej grypy to populacje dzikich ptaków wodnych: kaczek, ptaków brodzących i mew. U ptaków pływających wirusy te replikują się w przewodzie pokarmowym i są wydalane w wielkiej ilości w odchodach, powodując zakażenia zdrowych osobników drogą pokarmową. Analiza materiału genetycznego wirusów ptasich wykazała 2 odrębne linie rozwojowe – jedną występującą w Eurazji, drugą – w Ameryce, co wskazuje, że dzikie ptaki wędrujące między Półkulą Północną i Południową odgrywają kluczową rolę w rozprzestrzenianiu wirusów grypy ptasiej [6, 7, 9, 10]. U ptaków wodnych wirus osiągnął znaczny stopień adaptacji do gospodarza i rzadko wywołuje ciężką infekcję i śmierć. Jednakże u wielu ptaków dzikich i drobiu opisano objawy chorobowe – infekcje górnych i dolnych dróg oddechowych, objawy neurologiczne, biegun-

kę, obrzęk i sinicę, aż do uogólnionego zakażenia, kończącego się śmiercią. Stąd też podzielono wirusy ptasiej grypy A na typy wirulentne – zjadliwe, powodujące pomór ptaków i awirulentne – niewywołujące choroby, lub jedynie łagodną jej postać [1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13].

Czynnikami decydującymi o **patogenności** wirusa grypy ptasiej jest typ HA – decydujący o możliwości przyłączenia do komórki gospodarza i uwolnienia RNP wirusa do komórki – zależy on od sekwencji aminokwasów HA. Dla uaktywnienia się HA konieczne jest częściowe rozszczepienie jej cząsteczki przez enzymy proteolityczne gospodarza lub bakterii towarzyszących infekcji wirusowej. Zjadliwe i łagodne szczepy różnią się również aktywnością proteiny M2 – kanału jonowego dla jonów wodorowych [5, 9, 10, 15].

Zmiany patologiczne powodowane przez wirusa w organizmie gospodarza – zarówno zwierzęcego jak i ludzkiego, to: stan zapalny i uszkodzenie śródbłonna naczyń, nabłonka dróg oddechowych, pneumocytów II typu, zmiany zapalno-zwyrodnieniowe komórek wątroby i nerek, zmiany martwicze w mięśniu sercowym oraz zmiany zapalne substancji białej i szarej mózgu. Prócz tego wywołuje on objawy niewydolności wielonarządowej, do czego walenie przyczynia się „burza cytokinowa” – masowe wyzwalenie z komórek odpornościowych prozapalnych cytokin – jak interleukina [2, 6], czynnik martwicy nowotworów (TNF), zapoczątkowane działaniem HA wirusa [10, 15, 16, 17]. W organizmie człowieka wirus namnaża się w przewodzie pokarmowym i układzie oddechowym [10, 14, 15].

Możliwości infekcji ssaków i ludzi. Wirusy ptasiej grypy, występujące naturalnie w populacjach dzikich ptaków wodnych powodowały wybuchy epizooty u ptaków hodowanych, ale ostatnie dekady przyniosły dowody na możliwość przeniesienia wirusa ptasiej grypy na ssaki i ludzi:

- w 1979 roku wirus H1N1 został przeniesiony w Europie na świnię [13],
- w 1996 roku wirus H1N1 został przeniesiony na świnię w południowych Chinach [13],
- w latach 1989–90 wirus H3N8 spowodował epizootę u koni w północno-wschodnich Chinach [13],
- w latach 1979–80 oraz 1982–83 wirus H7N7 spowodował chorobę z wysoką śmiertelnością u fok w USA [6, 13],
- w 2003 roku w Tajlandii wystąpiło zakażenie tygrysów i lampartów w ZOO; zwierzęta karmiono drobiem, podobne objawy wystąpiły u kotów domowych [18],

– wreszcie w 1997 roku w Hong Kongu wystąpiły pierwsze przypadki ptasiej grypy H5N1 u ludzi [3, 5, 7, 10,]. Do tego czasu uważano, że wirusy ptasiej grypy nie replikują się skutecznie u ludzi – wykazywały to badania na ochotnikach, którym podawano je doświadczalnie i badania serologiczne pracowników kurzych ferm. Jednakże w 1996 roku ptasi wirus H7N7 został wyizolowany u kobiety z zapaleniem spojówek, która hodowała kaczki, kontaktujące się z dzikimi ptakami [8]. W maju 1997 roku w Hong Kongu wirus grypy ptasiej H5N1 został wyizolowany u 3-letniego chłopca, który zmarł z powodu masywnego grypowego zapalenia płuc, powikłanego zespołem Reye’a [10]. Do końca 1997 roku zachorowało w Hong Kongu 18 osób zakażonych wirusem H5N1, z których 6 zmarło [5,7]. Co ważne – wirus H5N1 nie był rekombinantem, jak w pandemiach roku 1957 i 1968, ale w całości genetycznie był identyczny z wirusem ptasim [3,5,10].

Charakterystyka infekcji wywołanej przez typ H5N1 wirusa grypy u ludzi:

- chorowali pacjenci w wieku od 1 do 60 lat,
- w wywiadzie występował kontakt z drobiem,
- objawy kliniczne to: gorączka, infekcja górnych i dolnych dróg oddechowych, u 7 osób ciężkie powikłania: zapalenie płuc, zaburzenia przewodzenia pokarmowego, objawy uszkodzenia wątroby i nerek, wreszcie niewydolność wielonarządowa,
- poważniej chorowały osoby starsze [3, 5, 14, 16, 17].

Badania epidemiologiczne sugerowały bezpośrednio przeniesienie wirusa z ptaków na ludzi – źródłem wirusa były zarażone kurczęta, u których w maju 1997 wystąpiła epizootyka. Testy wykrywające wirusa wykazały jego obecność w 20% próbek odchodów kurcząt, 2% gęsi i kaczek z targów żywego drobiu w Hong Kongu. Wirusy te wykazywały znaczne podobieństwo genetyczne i składu aminokwasów HA z wirusem wyizolowanym od chorych ludzi [3, 5, 7, 11, 14].

W grudniu 2003 w 8 krajach Azji: Kambodży, Chinach, Indonezji, Japonii, Laosie, Południowej Korei, Tajlandii i Wietnamie wybuchła epizootyka grypy ptasiej wywołanej przez wysoce patogeny szczep wirusa H5N1 wśród drobiu, która objęła 100 mln ptaków. Równocześnie, mimo zastosowania profilaktycznego uboju stad, wystąpiły 32 przypadki infekcji u ludzi, w tym 22 śmiertelne (śmiertelność 70%) [6,13]. W przypadkach tak dużych epizootyki i masywnej replikacji wirusa istnieje niebezpieczeństwo nabycia zdolności

przejścia zakażenia ze zwierzęcia na człowieka i z człowieka na człowieka drogą zmiany receptorów, składu białek, mutacji lub rekombinacji genomu różnych szczepów wirusów. Potwierdzają to przypadki infekcji w lutym 2003 w Holandii, gdzie wirus H7N7 pochodzenia ptasiego spowodował stosunkowo łagodną postać grypy u 83 osób, a jedna – weterynarz, zmarła z powodu zapalenia płuc [8,12]. W lutym 2004 roku w Kanadzie, prowincji Kolumbia Brytyjska wirus H7N7 spowodował u 7 osób infekcję w postaci zapalenia spojówek [13].

Przenoszenie się patogennych szczepów wirusa ptasiej grypy między ludźmi. Dowodem na taką możliwość jest znacząco wyższa częstość dodatknych odczynów serologicznych na wirusa H5N1 wśród pracowników szpitali w Wietnamie kontaktujących się z chorymi (3,7%) niż w grupie bez kontaktu (0,7%) podana w 2003 i 2005 roku [11,19,20]. W Holandii w 2003 roku stwierdzono infekcję wirusem H7N7 u 3 członków rodzin pracowników ferm drobiu, w których wystąpiła epizootyka [8,12]. Również w styczniu 2004 w czasie pomoru ptactwa w Tajlandii, wywołanego wirusem H5N1, stwierdzono infekcje u osób z kontaktu rodzinnego z chorymi [21,22].

Diagnostyka. W tej sytuacji niezwykle ważna jest właściwa i szybka diagnostyka groźnej infekcji. Należy do niej:

- wywiad obejmujący warunki pracy i kontaktu z chorymi zwierzętami i ludźmi,
- szybkie testy antygenowe – mają one jednak niską czułość i swoistość,
- hodowla wirusa – jego izolacja – jednak jej długotrwałość – 2–10 dni obniża przydatność w szybkiej diagnostyce, za to jej zaletą jest poznanie charakterystyki antygenowej i genetycznej szczepu, ocena wrażliwości na leki i możliwość przygotowania szczepionki,
- badania metodą odwrotnej transkryptazy – polimerazowej reakcji łańcuchowej (RT-PCR), szybkie, dokładne, jednakże kosztowne, jeśli stosowane na skalę masową,
- badania serologiczne – co najmniej czterokrotny wzrost miana przeciwciał w próbkach pobranych w odstępie 10–14 dni, jednak z racji czasu służyć mogą głównie do badań epidemiologicznych i potwierdzenia wątpliwych przypadków [14, 16, 22, 23, 24].

Leczenie. W czasie infekcji w Hong Kongu, Kambodży, Wietnamie, Laosie, Korei przeprowadzono próby stosowania leków – tradycyjnych przeciwwirusowych: amantadyny i rimantadyny, działających na białko M2- blokujących kanał

jonów H- wykazały one nieskuteczność tych środków. Natomiast inhibitory NA – oseltamiwir i zanamivir przyniosły dobre wyniki zarówno u zwierząt doświadczalnych (myszy), jak i ludzi zakażonych wirusem H5N1, mogą więc być z powodzeniem stosowane w profilaktyce i leczeniu [25, 26].

Profilaktyka – podaż leków do 48 godzin po ekspozycji na czynnik infekcyjny,

- unikanie kontaktów z chorym drobiem,
- stosowanie wysokich temperatur w przygotowaniu potraw z drobiu i jaj (wirus ginie w temperaturze 70 stopni C w ciągu 1 minuty),
- środki odkażające – tradycyjne: alkohol, formalina, jodyna i jej pochodne niszczą wirusa ptasiej grypy po kilkuminutowej ekspozycji,
- stosowanie ochronnego sprzętu: maski, rękawice, fartuchy, ochraniacze na buty, okulary,
- izolacja pacjentów – co najmniej 14 dni od początku podejrzanych objawów,
- stosowanie szczepionek – inaktywowanych, wyprodukowanych z zastosowaniem odwracalnej technologii genetycznej, polegającej na odtworzeniu wirusowego RNA ze sklonowanego DNA (cDNA) metodą odwrotnej transkrypcji (reverse RT), namnożeniu wybranych genów HA i NA i połączeniu ich z genomem niezdadliwego szczepu wirusa laboratoryjnego [3, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 20, 21, 24].

Szczepionki. Obecnie szczepionki dla ludzi przeciw wirusowi ptasiej grypy H5N1 wyprodukowały w oparciu o szczep uzyskany w St. Jude Hospital w Memphis firmy Sanofi Pasteur oraz Chiron, współpracujące z WHO, a ostatnio – w styczniu 2006 roku również firma Sinovac z Wielkiej Brytanii. Badania kliniczne u dorosłych w wieku od 18–64 lat przeprowadzano od kwietnia 2005, u osób starszych niż 65 lat rozpoczęto w październiku 2005, a u dzieci w wieku 2–9 lat w styczniu 2006. U dorosłych zakończono badania I fazy. Wstępne wyniki sugerują, że podanie 2 dawek 90µg szczepionkowego wirusa wywołało najwyższą odpowiedź immunologiczną. Obecnie szczepionka nie jest jeszcze dostępna na rynku. Jednakże w przypadku pojawienia się nowego szczepu wirusa, konieczne będzie opracowanie nowego preparatu [6, 13, 27].

Zagrożenie. Infekcja w Hong Kongu oraz następne – stwierdzone w 2003 roku w Wietnamie (3 przypadki, 3 śmiertelne), w 2004 roku w Tajlandii (17 przypadków, 12 śmiertelnych) i Wietnamie (29 przypadków, 20 śmiertelnych), w 2005 roku w Kambodży (4 przypadki – wszystkie śmiertelne), Chinach (8 przypadków, 5 śmiertelnych), In-

donezji (17 przypadków, 11 śmiertelnych), Wietnamie (61 przypadków, w tym 19 śmiertelnych), wreszcie do końca lutego 2006 roku w Chinach (4 przypadki, 3 śmiertelne), Indonezji (9 przypadków, 8 śmiertelnych), Iraku (1 przypadek śmiertelny), Turcji (12 przypadków, 4 śmiertelne), charakteryzowały się wysoką śmiertelnością – średnio 70% i ujawniły stopień zagrożenia ludzi grypą ptasią; wykazały konieczność stosowania środków zapobiegawczych [6, 13]. Tymi środkami były: masowy ubój ptaków z terenów objętych epizootą, izolacja ludzi narażonych na kontakt, odkażanie terenów targów żywymi zwierzętami, kwarantanna ptaków sprowadzanych spoza arealu choroby, wprowadzenie dodatkowych przepisów sanitarnych dotyczących ludzi pracujących przy handlu, uboju i oprawianiu ptaków [5, 7, 8, 12, 13].

Niepokojące jest, że w Europie stwierdzono rekombinacje wirusa ptasiego H1N1 i ludzkiego H3N2 u świń i przeniesienie nowego typu wirusa na dzieci w Holandii w 2003 roku [6, 13].

Ptasia grypa rozszerza swój zasięg wraz z migrującymi dzikimi ptakami. I tak, w październiku 2005 stwierdzono jej przypadki u drobiu i dzikich ptaków w Rosji, Rumunii, Turcji, Grecji, Anglii, w grudniu 2005 – w Czechach, Estonii, Szwecji, Francji, Anglii, na przełomie stycznia i lutego 2006 – w Belgii, Niemczech i Grecji, a w marcu 2006 pierwszy przypadek w Polsce – u padłego w Toruniu łabędzia [6, 13]. Szczęśliwie do końca lutego 2006 nie potwierdzono na terenie Europy zachorowań ludzi spowodowanych przez wirusa H5N1 [6]. Nie może to jednak usypiać czujności służb sanitarnych i władz, bo w 2003 roku w Danii wystąpiła u ludzi grypopodobna infekcja, wywołana przez wirusa H7N7, antygenowo i genetycznie bardzo bliskiego (choć nie identycznego) wirusowi, który zainfekował w tym samym roku kurczęta i ludzi w Holandii [13]. Świadczy to o możliwości powstawania kolejnych rekombinantów lub mutantów wirusowych – szczepów patogennych dla ludzi.

Południowe Chiny i południowo-wschodnia Azja nadal uważane są za główne centrum powstawania groźnych szczepów wirusów grypy dzięki dużemu zagęszczeniu i zmieszaniu populacji ludzi i zwierząt – świń, kaczek, drobiu. Stwarza to idealne warunki do replikacji i rekombinacji wirusów ptasich i ich dostosowania do nowych, nieodpornych żywicieli, a więc – do powstania pandemii grypy wywołanej jednym z wirusów zwierzęcych. Stała obecność „dzikich” szczepów wirusów ptasich w przyrodzie tworzy rezerwuariat patogenów dla powstania przyszłej

pandemii [9, 13, 21]. Nakłada to szczególnie obowiązek na władze i służby sanitarne państw zagrożonych ptasią grypą na wielkich obszarach naszego globu.

PIŚMIENNICTWO

- Horimoto T., Kawaoka Y., *Pandemic threat posed by avian influenza A viruses*, Clin. Microb. Rev. 2001; 14(1), 129.
- Trampuz A., Prashu R., Smith T., Baddour L.: *Avian influenza: a new pandemic threat?*, Mayo Clin. Proc. 2004, 79, 523.
- Beigel J.H., Farrar J., Han. A.M., Hayden F.G., Hyer R., De Jong M.D. i wsp.: *Avian influenza (H5N1) infection in humans*, N.Eng.J.Med.; 2005, 353 (13): 1374.
- Nicholson K.G., Wood J.M., Zambon M., *Influenza*, Lancet 2003; 362: 1733.
- Chan P.K.: *Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997*, Clin. Infect. Dis.; 2002, 34 (Suppl 2), 58.
- Centres for Disease Control and Prevention. *Avian Influenza*, www.cdc.gov/flu/avian/index.htm.
- Mounts A.W., Kwong H., Izurieta H.S., Bridges C.B., Lim W., *Case-control study of risk factors for avian influenza A (H5N1) disease, Hong Kong 1997–1998*, J. Infect. Dis. 1999; 180: 505.
- Koopmans M., Wilbrink B., Conyn M., *Transmission of H7N7 avian influenza: A virus to human beings during a large outbreak in commercial poultry farms in the Netherlands*, Lancet. 2004; 363: 597.
- Liu J., Xiao H., Lei F., Zhu Q., Qin K., Hang X.W. i wsp.: *Highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in migratory birds*, Science. 2005; 309: 1206.
- Subburao K., Klimov A., Katz J., Regnery H., Lim W., Hall H. i wsp., *Characterization of an avian influenza: A (H5N1) virus isolated from a child with a fatal respiratory illness*, Science, 1998, 279 (1): 393.
- Hayden F., Croisier A., *Transmission of avian influenza viruses to and between humans*, J. Infect. Dis. 2005, 192 (19): 1311.
- Stegeman A., Bouma A., Elbers A.R., de Jong M.C., Nodeljijk G., de Klerk F. I in: *Avian influenza: A virus H7N7 epidemic in The Netherlands in 2003: course of the epidemic and effectiveness of control measures*, J. Infect. Dis. 2004; 190 (12): 2088.
- World Health Organization. *Avian Influenza* – www.who.int/csr/disease/avian_influenza/en/
- Yuen K.Y., Chan P.K., Peiris M., Liem N.T.,: *Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus*. Lancet, 1998: 351: 467.
- Hatta M., Gao P., Halfmann P., Kawaoka Y., *Molecular basis for high virulence of Hong Kong H5N1 influenza A viruses*, Science 2001; 293: 1840.
- Shinya K., Hatta M., Yamada S., Takada A., Watanabe S., Halfmann P. i wsp., *Characterization of a human virus H5N1 influenza A isolated in 2003*. J. Virol. 2005; 79: 9926.
- Cheung C.Y., Poon L.L., Lau A.S., Seo S.H., *Induction of proinflammatory cytokines in human macrophages by influenza A (H5N1) viruses: a mechanism for the unusual severity of human disease?*, Lancet 2002; 360: 1831.
- Keawcharoen J., Oraveerakul K., Kuiken T., Rimmelzwaan G., Riel D., *Avian influenza H5N1 in tigers and leopards*, Emerg. Infect. Dis. 2004; 10: 2189.
- Hien T.T., Lien L.T., Dung N.T., Lim W., *Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam*, N.Eng.J.Med. 2004; 350: 1179.
- Bridges C.B., Kuehnert M.J., Hall C.B., *Transmission of influenza: implications for control in health care settings*, Clin. Infect. Dis. 2003; 37: 1094.
- Ungchusak K., Auewarakul P., Dowell S.F., Dong V.C., Chau N.V.V., *Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1)*, N.Eng.J.Med.; 2005; 352: 333.
- Katz J.M., Lim W., Bridges C.B., Buxton B.C., Seto W.H., *Antibody response in individuals infected with avian influenza A (H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts*, J. Infect. Dis. 1999; 180: 1763 – 70
- Boivin G., Cote S., Dery P., De Serres G., Bergeron M.G., *Multiplex real-time PCR assay for detection of influenza and human respiratory syncytial viruses*, J. Clin. Microbiol. 2004; 42: 45.
- Salgado C.D., Farr B.M., Hall K.K., Hayden F.G., *Influenza in the acute hospital setting*, Lancet Infect. Dis. 2002; 2: 145.
- Gubareva L.V., Kaiser L., Hayden F.G.: *Influenza virus neuraminidase inhibitors*, Lancet. 2000; 355: 827 – 835
- Treanor J.J., Hayden F.G., Vrooman P.S., Cooper N.J., Sutton A.J., Abrams K.R., i wsp., *Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial*. JAMA 2000; 283: 1016.
- Treanor J.J., Wilkinson B.E., Masseoud F., Nicholson K.G., Colegate A.E., *Safety and immunogenicity of recombinant hemagglutinin vaccine for H5 influenza in humans*, Vaccine 2001; 19: 1731.

Mariusz Ostański
ul. Warszawska 9
35-2005 Rzeszów
tel. dom. 017 861 27 70