

Influenza – madárinfluenza

Fenyeget-e pandémia?

Budai József

Az influenza súlyos légúti vírusfertőzés, időről időre nagy járványokban lép fel. Kórokozóival kapcsolatosan a közelmúltban több új, nyugtalanító jelenséget ismertek föl; mind nagyobb gond a madár-influenzavírusok egyre gyakoribb feltűnése, terjedése.

Történeti áttekintés

A betegség járványos előfordulásairól négy évszázadra visszamenőleg található feljegyzések. A XIX. században legalább négy nagy pandémia zajlott le.

1918-ban zajlott a XX. század első nagy járványa – a spanyolnátha –, amely modern korunk mind ez ideig legnagyobb biológiai katasztrófája volt. Az I. világháborút követően tört ki, a Föld lakosságának mintegy 20–40%-át betegítette meg, az áldozatok száma jóval meghaladta a 20 milliót. A betegség jórészt vérzéses tüdőgyulladás képében alakult ki, és rendkívül gyorsan, órák alatt halálhoz vezetett. A vírusos pneumonia különösen a 20–40 éveseket sújtotta szokatlanul nagy számban. Az idősebbek között és a kockázati csoportokban – idült kórallapotokban, anyagcsere-betegségekben szenvedők stb. – inkább a másodlagos, bakteriális pneumonia bizonyult gyakoribb haláloknak. A járvány kórokozójára vonatkozó ismeretek szegényesek, mivel még nem létezett virológia. A vírus felszíni antigénstruktúráját H1N1-nek tartják. Ezeket a felszíni vírusantigéneket most, 80 év után sikerült – reverz genetikai módszer alkalmazásával – rekonstruálni (1).

1957-ben nagy pandémia alakult ki, ez volt az ázsiai influenza. A kórokozót hamarosan azonosították (H2N2). Mivel kizárólag a 65 éven felüliek rendelkeztek némi immunitással a vírussal szemben, a járvány hamarosan pandémiába csapott át. A spanyol influenzához képest jóval kisebb halálozással járt.

1968-ban a járvány az év elejétől 1969 tavaszára is áthúzódott. A megbetegedések súlyossága elmaradt a korábbiakhoz képest. Ez azzal magyarázható, hogy a kórokozóval szemben (H3N2) némi védelmet nyújtott az előző járványban szerzett immunitás.

1976-ban az Amerikai Egyesült Államok egy katonai bázisán riadalmat keltett a sertés-influenzavírus izolálása betegekből, mivel a vírust a spanyoljárvány kórokozójával hozták kapcsolatba. Járvány nem alakult ki.

1977 az orosz influenza éve volt. A H1N1 törzs



Madár-influenzavírusok elektronmikroszkópos képe

visszatérésével és elterjedésével sajátos járványügyi helyzet állt elő. Tekintélyes számú megbetegedést észleltek ugyan, de kizárólag azok között a fiatalok között, akik 1957 után, az addig domináló H1N1 eltűnését követően születtek.

1997 óta új kórokozók, a korábban csak szűk, szakmai körökben ismert madár- (avian) influenzavírusok lépnek fel, hatalmas pusztítást végezve a csirkeállományban. Egyes törzsek (H5N1!) súlyos humán betegséget is okoznak. Tisztázódott, hogy az avian törzsek korábban is szerepet játszottak az új járványos influenzavírusok genetikai úton történő kialakulásában, pusztító pandémiák előidézésében.

Kórokozó és járványtan

Az influenzavírus két nagy változatban fordul elő a természetben: *humán* (mammalian) és *avian* (madárinfluenza) törzsek ismertek. Genetikai alapon álló hipotézisek szerint az ősi, primordialis változat az avianvírus volt, ebből a filogenezis során váltak le a jelenlegi, más állatfajokhoz, illetve az emberhez adaptálódott változatok.

Humán influenza

Az influenza kórokozói – az *A*, *B* és a *C* influenzavírusok – cseppfertőzéssel terjednek. A betegség a légutakban zajlik. Kiterjedt járványokat, pandémiákat az *A* ví-

rus okoz. Az *A vírusok* felszíni struktúráját két antigén határozza meg, a *hemagglutinin* (H) és a *neuraminidáz* (N). A H antigén döntő szerepet játszik a vírus patogenitásában is. Tizenöt H és kilenc N antigén ismert. A 15 H és a kilenc N antigén közül az emberi megbetegedést okozó törzsekben három H antigén (H1, H2, H3) és két N antigén (N1, N2) fordul elő. A vírus felszíni antigénjei folyamatosan változnak. A változás általában lassú (drift), ez pontmutáció következménye. Drift esetében a vírussal szembeni védelem hosszabb idejű ugyan, de évenkénti frissítése szükséges.

A madár-influenza-vírusok – patogenitásuk és átvitelőségük további növekedésével – kiterjedt emberi járvány okozójává válhatnak.

Ritkábbak a gyors változások (shift), ekkor a felszíni antigének hirtelen lecserélődnek. Az történelem során a vírus genetikai állományába új, rendszerint avian eredetű komponensek épülnek be. Az új, megváltozott antigenitású kórokozóval szemben pedig a népesség korábban megszerzett immunitása hatástalan, s ez pandémia kialakulásának veszélyét teremt meg. A B vírusnál az antigének változékonysága lényegesen kisebb, a C vírus esetében pedig elhanyagolható. Az 1977 óta időről időre visszatérő járványokban a H1N1 és a H3N2 *A vírusok*, illetve a B influenza-vírusok a globálisan elterjedt kórokozók. A jelenlegi oltóanyagok is ezek ellen immunizálnak.

Madárinfluenza

A madárinfluenza vírusait korábban a madárpestis kórokozójaként ismerték; csak nemrég derült ki, hogy az influenza-vírusok A csoportjába tartoznak. A madárinfluenza-vírusokban a 15 H és a kilenc N antigén egyaránt előfordulhat. A következő antigénstruktúrák ismertek: H5N1, H9N2, H7N7, H5N2, H7N2, H7N3. Ezek egyes vadon élő víziszárnyasokban, gázlómadarakban élnek, béltraktusukban találhatóak. A vírus a madarak székletével és más váladékaival szóródik. Kiemelkedő fontosságú a H5N1 törzsek szerepe.

A Távol-Keleten a járvány kialakulásának valamennyi feltétele jelen van, egyelőre csupán a vírus emberről emberre terjedési képessége esetleges.

Igen jelentős esemény következett be 1997-ben: Hongkongban, csirkék pusztító megbetegedése közepette, influenza tünetei között 18 személy betegedett meg, közülük hatan meghaltak. A kórokozó a H5N1 jelű madár-influenza-vírus volt. A járvány további terjedését a terület 1,6 millió csirkéjének kiirtásával sikerült blokkolni.

A vírus patogenitása napjainkra jelentősen nőtt, a kis patogenitású változatok helyét az agresszív, nagy patogenitású törzsek foglalták el. Határozottan növekedett a terjedési képesség, fokozódott a természeti környe-

zettel szembeni tűrőképesség, és a vírus mind több állatfajt képes megbetegíteni. Hatalmas pusztítást végez a háziszárnyasok, elsősorban a csirkék között. Több mint 20 millió csirke esett áldozatul a járványnak. Fogékonnyá váltak a kacsák, fertőzhetőek a macskák, a sertések is (2, 3).

A madár-influenza-vírusok okozta emberi veszély kettős: az avianvírus patogenitása és átvitelősége további növekedésével önmagában is kiterjedt emberi járvány okozójává válhat; másrészt valamely humán vírussal genetikai kapcsolatba kerülve (reassortment) merőben új hibrid alakulhat ki (shift). Mindkét esetben a következmény – a Föld lakosságának teljes fogékonysága miatt – a pandémia veszélye.

A madár-influenza-vírusok emberi megbetegedést eddig viszonylag ritkán okoztak, mivel nincs megfelelő receptor, és replikációjuk emberben gátolt. Veszélyt elsősorban a beteg állatokkal való szoros kontaktus jelent. Néhány esetben emberről emberre terjedését is észlelték, a fertőzési lánc azonban egyetlen esetben sem terjedt tovább (4).

A járványtanilag veszélyes területek Távol-Keleten vannak. Az influenza-vírusok új, járványos változatai eddig is rendre itt alakultak ki, minden esetben aviangének beütését tudták igazolni, s innen robbantak szét az egész Földön pandémia formájában (ázsiai, hongkongi influenza). Ehhez szinte kizárólag a Távol-Keleten állnak fenn kedvező feltételek: a nagy népsűrűség, a higiénia alacsony színvonala; a csirkék, a sertések és egyéb állatok, a vízimadarak (rizsföldek) nagy számban vannak jelen, és szoros kontaktusban élnek egymással, valamint az emberekkel (5, 6).

A távol-keleti térség nyolc országában (Kambodzsa, Kína, Indonézia, Thaiföld, Vietnam, Laosz, Japán, Dél-Korea) pusztító járványok zajlanak a csirkefarmokon. A kórokozó mindenütt a H5N1 madárinfluenza-vírus, bár esetenként kisebb-nagyobb járványokból más avianvírusokat is izoláltak (H9N2, H7N2, H7N7, H7N3). Az érintett országokban több mint 100 millió csirke pusztult el vagy került kiirtásra, a csirketermelő ágazatok teljesen tönkrementek. Néhány izolált járvány Nyugat-Európában is kialakult (Hollandia, Németország). A H5N1 madárinfluenza-vírus tulajdonságai a 2003-ban izoláltakéhoz képest jelentősen megváltoztak. Nőtt a patogenitás, a fertőzhető állatok köre a kacsafélékkel, a macskákkal, egyes vadállatokkal bővült.

Az ember veszélyeztetettségét illetően sok a bizonytalanság. Az igazolt emberi megbetegedések száma a súlyosan fertőzött területeken (Vietnam, Thaiföld) 2003–2005 között 51-re emelkedett; közülük 37 meghalt, így a kórházi esetek letalitása az 1997-ben észlelt 33%-ról napjainkra 75%-ra növekedett. A betegek többsége a fertőzött állatokkal foglalkozók közül került ki, de sok esetben nem igazolódott közvetlen kontaktus az állatokkal. A szerológiai felmérések alapján jelentős mérvűnek tartható a tünetmentes átvitel is. Azonban azt is figyelembe kell venni, hogy az egészségügyi adatok az epizootiás területen – ahol a Föld lakosságának közel egyharmada él – bizonytalanok, így

nem kizárt, hogy az áldozatok száma az ismerthez képest jóval magasabb.

Mindezek alapján érthető és megalapozott, hogy az Egészségügyi Világszervezet deklarálta a pandémia veszélyét. A Távol-Keleten a járvány kialakulásának valamennyi feltétele jelen van, egyelőre csupán a vírus emberről emberre terjedési képessége esetleges. Ez azonban – a kórokozó eddigi biológiai-genetikai változásait, agresszivitásának fokozódását figyelembe véve – potenciálisan bármikor komplettálódhat (7).

Klinikum, megelőzés

A H5N1 madár-influenzavírus okozta betegség jelei kezdetben a humán influenza tüneteivel hasonlók: jellemző a magas láz, a végtagfájdalmak, köhögés, égőkapható retrosternalis fájdalom stb. A betegek egy ré-

szénél az ötödik-hatodik napon várható javulás helyett fokozódó dyspnoe lép föl, akut respiratorikus distressz szindróma (ARDS) alakul ki, és ez általában – az aszisztált lélegeztetés ellenére is – halálhoz vezet. Ez utóbbi forma gyakorisága nem ismert.

A *terápia* lehetőségei korlátozottak. Az avianvírusok a korábban alkalmazott antivirális szerekekkel – rimantadin, amantadin – szemben eleve rezisztensek. Az újabb neuraminidázgátlók (zanamivir, oseltamivir) kemoprofilaktikus és terápiás hatással egyaránt rendelkeznek, legígéretesebbnek az ostelamivir látszik.

A specifikus megelőzés céljaira folyik a H5N1 vírus elleni oltóanyag kidolgozása; a vakcina kipróbálása a humán fázisban tart. A forgalmazásig azonban még hosszú az idő.

Az avianvakcina mellett továbbra is fontos szerep jut a hagyományos oltóanyagokkal végzett, széles körű oltásoknak is.

IRODALOM

1. Hoft DF. The genetic archeology of influenza. *N Eng J Med* 2004;351:2250-1.
2. Monto AE. The threat of avian influenza pandemic. *N Eng J Med* 2005;352:323-5.
3. Stöhr K. Avian influenza and pandemics. Research needs and opportunities. *N Eng J Med* 2005;352:403-5.
4. Lien NT, et al. Lack of H5N1 avian influenza transmission to hospital employees, Hanoi, 2004. *Emerg Inf Dis* 2005;11(2) www.cdc.gov/eid
5. Ungchusak K, et al. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Eng J Med* 2005;352:333-40.
6. Chotpitayasunond T, et al. Human disease from influenza A(H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Inf Dis* 2005;11(2) www.cdc.gov/eid
7. WHO. Estimating the impact of next influenza pandemic: Geneva, 8 December 2004 *Wkly Epid. Rec* www.who.int/wer



IV. MAGYAR MIKROKERINGÉS KONGRESSZUS

Helyszín: Honvédüdülő, Balatonkenese, Tompa Mihály u. 1.

Időpont: 2005. április 1–2.

Főtémák:

- Mikrokeringést javító infúziós terápia obliteratív verőérbetegségekben
- A mikrocirkuláció élettani és kóreltani kérdései
- A thrombosisaemostasis és a mikrokeringés kapcsolata kóros körülmények között
- Kardiológiai és cerebrovasculáris betegségek mikrokeringési-reológiai vonatkozásai
- Alsó végtagi obliteratív folyamatok, a vénás rendszer, a kóros mikrocirkuláció és reológia kapcsolata; kezelési lehetőségek
- Mikrokeringést javító gyógyszerek

– A mikrocirkuláció diagnosztikájában alkalmazott műszerek – metodikai kerekasztal
Regisztrációs díj: 8000 Ft (a Magyar Haemorrhéológiai Társaság tagjainak, valamint a különböző doktori iskolák PhD-hallgatóinak a részvételi díj 4000 Ft), ez tartalmazza a kongresszuson való részvételt, a program- és absztraktfüzetet, a fogadáson való részvételt.

A kongresszus programja és az idézhető absztraktok megjelennek a Magyar Angiológiai és Érsebészeti Társaság *Érbetegségek* című tudományos folyóiratában.

A kongresszus továbbképző, akkreditált fórum (előreláthatólag 15 kreditpont, vizsgával).

A kongresszus rendezője: Magyar Haemorrhéológiai Társaság.

Tudományos információ: dr. Bernát Sándor Iván, (30) 251-6506, e-mail: isbernát@evolverstudios.com, dr. Pongrácz Endre, (30) 954-4704, e-mail: epong@dpg.hu, epong@bm.gov.hu.

Szállás: Honvédüdülő – Hotel Napfény, telefon/fax: (88) 481-444, e-mail: kenese@recreativ.hu