

# PTIČJA GRIPA – NEKAJ PREMISLEKOV

## Bird Flu – Some Reflections

Miha Likar\* UDK 616.98:614.4

**Povzetek** Abstract  
Prispevek poskuša prikazati temeljne značilnosti nove vrste gripe, ki jo povzroča virus gripe A H5N1. Avtor poskuša po kratkem orisu dosedanjih izkušenj z novo boleznijo opozoriti javno zdravstvo na možnosti, kaj storiti. Jasno je, da začenja s teoretičnih premislekov in opisuje praktična vprašanja, ki jih načenna cepivo. V sklepu pa se ne more izogniti kritičnim pogledom na javno zdravstvo nekaterih azijskih držav in meni, da je nevarno prikrivati novo vrsto gripe ne glede na razloge, ki so navadno pomembni z ozkih, krajevnih vidikov, ker bi lahko tako nastala nova pandemija gripe.

The basic characteristics of the new human disease from influenza A (H5N1) virus are presented. Some experiences from the 1997 outbreak are mentioned and the question is discussed of what measures should be adopted by public health authorities. A vaccine is obviously the most promising preventive measure from both theoretical and practical points of view. As a conclusion, some criticisms are expressed about the reporting of new influenza cases in some Asian countries: faulty reporting and denying the new disease for local reasons could promote the development of a new influenza pandemic.

### Uvod

Med vsemi kugami v prejšnjem stoletju je še vedno živ spomin na "špansko", gripo, ki je terjala nekaj deset milijonov žrtev. Odkar se v Aziji pojavlja "ptičja" gripa, številni poznavalci opozarjajo, da glede na veliko spremenljivost virusa gripe ni mogoče izključiti možnosti, da bi se tudi ta spremenila v pandemijo gripe, ki bi v nekaj tednih zajela ves svet.

Bolezenska podoba do zdaj opazovanih bolnikov s ptičjo gripo je huda. Bolnik trpi po nekajdnevni vročini zaradi hudega pomanjkanja zraka. Ima pljučnico. Bolezen ima vse značilnosti sindroma akutne dihalne stiske. Tretjina do zdaj laboratorijsko spoznanih bolnikov je umrla.

Epidemija ptičje gripe leta 1997 v Hongkongu je pokazala, da so se v preteklosti zmotili, ko so pisali, da virusi ptičje gripe lahko prehajajo na človeka le, kadar predhodno okužijo vmesnega gostitelja, prašiča. V tisti epidemiji je virus ptičje gripe A (H5N1) okužil 18 ljudi, šest jih je umrlo. Epidemiologi in virologi so dokazali, da se je virus prenašal na človeka v vseh primerih prek perutnine. Vsi znani virusi gripe A, ki imajo na svoji površini hemaglutinine H1 do H15 in nevraminidaze N1 do N9, so razširjeni med divjimi vodnimi pticami. Izjemno so ugotavljali podtipse hemaglutinov H1, H2 in H3 pri ljudeh, ki so zboleli za gripo. Po letu 1997 so poročali le o posameznih ljudeh z blago gripo ali ljudeh, pri katerih so našli virus ptičje gripe (virus A H5N1).

### Epidemija ptičje gripe se je začela pred dobrim letom

V drugi polovici leta 2003 in prvih mesecih leta 2004 so opazili epidemije silno patogene ptičje gripe A (H5N1), ki so povzročale pogin med perutnino v najmanj osmih državah (Kambodži, Indoneziji, na Japonskem, v Laosu, na Južni Koreji in Kitajskem, v Vietnamu in na Tajskem). Prve primere ptičje gripe pri ljudeh so ugotovili v Vietnamu in na Tajskem januarja leta 2004. Pozneje novih primerov ptičje gripe pri ljudeh niso opisali, vendar so poročila nezanesljiva, ker je pljučnica pri ptičji gripi podobna drugim vrstam pljučnic.

Sevi virusa gripe, ki danes povzročajo epidemijo ptičje gripe na Koreji in v Vietnamu, so podobni. Seve iz drugih držav še analizirajo, kaže pa, da je vse epidemije začel enak sev virusa, ki se je močno razširil. Tako mislijo strokovnjaki SZO. Sevi iz lanskega leta so prav ta sev. Natančnega izvora tega seva virusa gripe še niso ugotovili.

Epidemiologi sklepajo po podobi, kako se virus širi, da je najpomembnejše tihotapljenje perutnine, ki je v jugovzhodni Aziji močno razširjeno. Nekateri strokovnjaki opozarjajo tudi na ptice selivke, vendar tega še niso zanesljivo dokazali. Res pa je, da so divje ptice okužene z virusom gripe A H5N1 na območjih, na katerih so opisali do zdaj epidemijo ptičje gripe. Na Tajskem poročajo o hudem pomoru med redkimi ptici v živalskih vrtovih. Pravijo, da številni poginjeni golobi ležijo v Bangkoku kar po cestah. Redne preiskave ptic selivk na Tajskem pa pri njih niso odkrile sledov virusa gripe A H5N1.

Že nekaj časa so vse pogostejša poročila o hudem pomoru med perutnino v jugovzhodni Aziji zaradi ptičje

\* Dr., Ilirska 30, Ljubljana.

gripe. Nenadoma so države začele priznavati, da je poginilo več milijonov ptic zaradi ptičje gripe in da je umrlo tudi nekaj deset ljudi. V Indoneziji so v začetku vse zanikali, pozneje pa priznali, da se je pri njih gripa z virusom A H5N1 širila že od srede leta 2002 naprej. Na Tajskem je divjala že novembra 2002. Kitajci so jo priznali konec januarja leta 2003.

Kombinacija uradnega prikrivanja bolezni in zastarelih metod v kmetijstvu spreminja epidemijo v hudo nevarnost. Življenjski standard v Aziji se je začel v zadnjih letih izboljševati, nekateri že govorijo o razvoju, ki ga spremlja pravi izbruh intenzivne reje perutnine.

## Kakšne so izkušnje?

Po letu 1997 so v Hongkongu uničili več milijonov piščancev, okuženih z virusom ptičje gripe (virusom A H5N1), ker je šest ljudi umrlo zaradi take okužbe. Širjenje virusa so učinkovito prekinili z radikalnim uničenjem nekaj milijonov piščancev. Sevi virusa gripe, ki povzročajo danes epidemije ptičje gripe predvsem na korejskem polotoku in v Vietnamu, so podobni. Seve iz drugih držav še analizirajo. Kaže, da je vse epidemije začel enak virus, ki se je močno razširil. Videti je, da gre za virus gripe, ki izvira iz Kitajske.

Epidemiologi pravijo, da je virus ptičje gripe v racah pogosten in jim ne škoduje. Drugače pa je, kadar se virus z rac preseli na druge vrste ptic: v kratkem času lahko mutira v smrtno nevaren in silno nalezljiv virus, ki se med perutnino razširi kakor ogenj. Ni še znano, ali virus gripe (A H5N1) prehaja s človeka na človeka. Možnost ni izključena.

## Kako je treba ukrepati?

Danes imamo na voljo tehnologijo, s katero bi nesrečo, podobno iz let 1918 in 1919, lahko preprečili s cepivom. Že več laboratorijev je izdelalo postopek za množično pridobivanje cepiva. Nekaj takih laboratorijev je v ZDA, nekaj pa tudi v Veliki Britaniji. Še vedno pa bi šlo za tekmo s časom, ki bi bil nujen za pripravo cepiva za imunizacijo milijonov ljudi. Videti je, da še ne znamo odgovoriti na nekaj ključnih vprašanj. Ali je mogoče opustiti preizkuse za varnost cepiva in s tem izdelati cepivo v kratkem času? Ali bi bilo treba hkrati s cepivom uporabiti tudi protivirusna zdravila, kakor sta zanamivir in oseltamivir, ki bi premostila čas do izdelave potrebnih zalog cepiva?

Že pred časom je bilo slišati opozorila, da so postale velikanske perutninske farme v Aziji v zadnjem desetletju nevarne, kajti število ptic na posameznih farmah je preseglo vse zmogljivosti. Živali živijo v higiensko neprimernih okoliščinah, primanjkuje pa tudi število vzdrževalcev. Razmere so nevarne, ker se virusi gripe nenehno spreminjajo in je prav mogoče, da bi se spet pojavil za človeka nevarnejši virus.

## Teoretični vidiki

Teoretično je nevarnost v zgradbi virusnega genoma, ki ga sestavlja osem verig RNA, ki nosijo gene. Kadar dva virusa hkrati okužita celico, nastajajo številne kopije verig RNA, ki pa se ob sestavljanju novega virusa lahko med seboj zamenjujejo in nastajajo hibridi. V najneugodnejšem primeru bi nastal hibrid z geni humane gripe in geni ptičje gripe, za katero pa ljudje niso imuni. Nevarnost za takšen dogodek je navadno čas, ko je gripa med ljudmi razširjena med delavci, ki ravna s tisoči piščancev. Dovolj bi bilo že, da bi bil en sam delavec okužen s ptičjo gripo med inkubacijo humane gripe in že bi lahko postal izvor pandemije gripe med ljudmi.

Strokovnjaki Svetovne zdravstvene organizacije svetujejo, naj se pri delavcih s perutnino uporabijo zdravila proti gripi in se cepijo z navadnim cepivom proti gripi. Težava pri pripravi novega cepiva pa je tehnologija. Danes uporabljano cepivo pridobivajo tako, da gojijo virus gripe v kurjih plodovih, v katerih se razmnoži v velikem številu. Virus ptičje gripe pa je smrtonosen za kurje plodove in zato je treba uporabiti drugo pot za pripravo cepiva. Virologi so jo našli.

Pred nekaj meseci je mlad strokovnjak – virolog novinarki zatrdil, da izdelovanje cepiv danes “ni več problem, ker je stvar rešljiva v nekaj tednih”. Žal stvari niso tako preproste. Standardne metode za pridobivanje cepiva niso možne za virus gripe A H5N1, ker virus ubija kurje plodove, v katerih navadno pridelujejo cepiva proti gripi. Treba je uporabiti metodo “reverznega inženirstva”, pri kateri uporabijo genetična zaporedja iz plazmidov. Gene humane in ptičje gripe so vključili v plazmide, drobne obročke DNA, ki jih lahko prevzamejo opičje in humane celice v kulturah. Takšne celice nato pridelujejo virus, ki vsebuje izbrane gene. Pozneje so odstranili tudi gene za mutirane povrhnje beljakovine, ki so letalni za kurje plodove. Tak virus lahko normalno razmnožijo v kurjem plodu.

Nekaj preizkusov s tako pridobljenim virusom ptičje gripe so že opravili in menda so izsledki obetavni pri preizkusnih živalih in tudi ljudeh. Množično pridelovanje novega cepiva naj bi se začelo še pred letošnjo jesenjo in bi bilo pripravljeno za zimo 2005–2006. Vprašanje je, kako hitro je mogoče pripraviti zadostno količino cepiva.

Kje je težava? Patent za metodo reverznega inženirstva je v lasti podjetja MedImmune iz Gaitsburga v ameriški državi Maryland, patenti za primerne plazmide pa so lastnina več podjetij. Vsi lastniki patentov bodo zahtevali plačilo, če bi se cepivo začelo uporabljati komercialno. Ali je mogoče v kratkem času pridobiti cepivo, kadar je treba najprej razvozlati zapletena lastništva patentov?

## Vprašanja proizvodnje novega cepiva

Farmacevtske tovarne so opremljene za proizvodnjo le količine cepiva proti gripi, kakor ga po predvidevanjih

potrebujejo. Globalno to pomeni približno 125 milijonov odmerkov cepiva na mesec. Zmogljivosti za izdelavo cepiva pa ni tako preprosto povečati. Nihče od proizvajalcev še ni pripravljen na nove metode. Tovarna Aventis je šele sklenila pogodbe za opremo nove proizvodnje. Baxterjeva češka tovarna bo začela delovati letos le, če bo nujno. Chironova nova tovarna v Nemčiji je že skoraj pripravljena, vendar še nima vseh potrebnih dovoljenj. Pričakujejo, da bi v hudi stiski dovolili proizvodnjo tudi po krajšem postopku.

Skritih ovir pa je še nekaj. Poglavitni lastnik patentov za reverzno inženirstvo je biotehnično podjetje MedImmune. To podjetje bi bilo ob pandemiji ptičje gripe pripravljeno odstopiti avtorske pravice skoraj zastonj, vendar le, če to ne bi prineslo posebnih dobičkov drugim proizvajalcem cepiva. Ni znano, ali bi drugi lastniki patentov ravnali podobno.

Podjetje Chiron v Evropi ne more opravljati preizkusov z genetično spremenjenim virusom zaradi strogih evropskih zakonov. Prizadevajo si na hitro sestaviti nov virus in računajo, da jim bodo preizkuse dovolili, če bi zaradi smrtonosne gripe ljudje umirali.

Ugodno pa je videti, da bi bilo treba uporabiti za tretjino manjšo količino pandemičnega cepiva v odmerkih cepiva, ker bi bilo treba uporabiti en sam sev. Današnje cepivo proti gripi vsebuje najmanj tri seve. Dodajanje adjuvantov v cepivo bi še bolj zmanjšalo količino virusa v cepivu in s tem razbremenilo proizvajalce.

## Cepivo da, vendar za koga?

S cepivom bi lahko epidemijo nove gripe omejili na določeno območje. Zastavlja se vprašanje, ali bi bila evropska in severnoameriška podjetja pripravljena deliti omejeno zalogo cepiva z državami v razvoju, v katerih sami tega cepiva še nekaj časa ne bodo sposobni pridobivati. Izkušnje iz preteklosti niso spodbudne. Leta 1976 je prašičja kuga grozila s pandemijo, ki pa se k sreči ni uresničila. In kaj se je zgodilo? Ameriška vlada je prepovedala izvoz cepiva ameriškega porekla, dokler ne bi zadovoljili vseh potreb doma. Podobno je ravnala slovenska vlada v nekdanji Jugoslaviji in je ob epidemiji črnih koz na Kosovu na hitro pokupila vse domače zaloge cepiva, tako da ga je zmanjkalo za Kosovo, kjer je bila epidemija.

Stvari z novo ali ptičjo gripo še niso na tako nevarni stopnji. Epidemiologi SZO poudarjajo, da je še dovolj časa za ukrepanje. Sloviti epidemiolog D. Henderson z univerze Johns Hopkins v Baltimoru, ki je vodil izkoreninjenje črnih koz, pa je nedavno opozoril, da bi bila lahko ptičja gripa najnevarnejša gripa po "španski".

Treba je priznati, da so odločitve danes težavne. Kam z ogromno količino novega cepiva, če pandemije ne bi bilo in bi ostali primeri pri ljudeh le posamezni? Kako opravičiti množično cepljenje s cepivom, ki bi ga uporabili na

hitro brez vseh dovoljenj in bi ne dovolj skrbno preizkušeno povzročalo ljudem težave in zaplete?

## Sklepne misli

Prikrivanje ptičje gripe je med temeljnimi dejavniki, ki bi lahko bili vzrok, da bi bolezen ušla iz nadzorstva in bi se lahko začela širiti v obsegu, ki si ga težko predstavljamo. Bolezen in okužbe s ptičjo gripo so prikrivale kar vse države na območju današnje epidemije. Ali se niso ničesar naučile od epidemije SARS-a? Ministrstva za zdravstvo vedo, kako ravnati preventivno. Ptičja gripa vsaj v začetku epidemije zadene perutnino, ministrstva za kmetijstvo pa varujejo svoje področje in trgovino ter razmišljajo po večini kratkoročno. Nerada priznajo težave z okužbami pri živalih, dokler v to niso prisiljena. Podobno se je že zgodilo. Pomislimo le na epidemijo BSE pred nekaj leti! Lord Philips, predsednik angleške komisije za BSE, je takrat zapisal: "Prikrivanje okužbe, slaba znanost in slaba vlada so vzroki za nesrečo z BSE."

Prikrivanje okužbe z virusi influence je nevarno in vprašanje je, kaj bi bilo treba poleg splošne uporabe cepiva še storiti. Ena od rešitev je še strožje kakor danes nadzorovati gibanje virusov, podobno kakor se nadzoruje jedrsko orožje ali kemikalije, ki načenjajo ozonsko plast v ozračju. Predlog je na prvi pogled videti precej za lase privlečen. Zresnimo pa se, če pomislimo na mogoče posledice ptičje gripe, stroške takšne pandemije in izgubo človeških življenj, če bi se muhast novi sev virusa gripe A H5N1 nenadoma začel prenašati tudi s človeka na človeka.

Strokovnjaki SZO opozarjajo, da pandemije ptičje gripe še ni. Opozarjajo, da je že danes mogoče storiti marsikaj in se na pandemijo pripraviti brez pretiranega vznemirjanja javnosti.

## Viri in literatura

1. Chan P. K. Outbreak of avian influenza A (H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002;34:S58-64.
2. Nicholson, K. G, Wood, J. M, Zambon, M. Influenza. *Lancet* 2003, 362: 1733-45.
3. Normil, D., Enserink, M. Avian influenza makes a comeback., reviving pandemic worries. *Science*. 2004: 305-321.
4. Chen, H., Deng G. Li Z. idr. The evolution of H5N1 influenza viruses in ducks in Southern China. *Proc. Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 10452-7.