

Etiopatogeneza i epidemiologia grypy z uwzględnieniem influenzy ptasiej

Antoni J. Furowicz, Magda Ferlas,
Anna Perużyńska, Jacek Borkowski

AR w Szczecinie

Grypa wywoływana jest przez ortomyksowirusy, zawierające materiał genetyczny w formie RNA; wiriony mają symetrię helikalną. Występują trzy typy wirusów; w patologii człowieka istotną rolę odgrywają typy A i B. Występują one także powszechnie u wielu gatunków ptaków („Avian influenza”) i ssaków (świń, koni i innych gatunków). Zakażenie może być przenoszone od zwierząt do ludzi i *vice versa*! W odtwarzaniu RNA wirusa (części nukleinowej nukleokapsydu) istotną rolę odgrywa enzym polimeraza RNA [7, 11, 13, 14].

Klinicznie grypa stanowi krótkotrwałe zakażenie górnych dróg oddechowych. Przebieg choroby jest cięższy u osób starszych [5]. Do powikłań dochodzi najczęściej w wyniku wtórnych zakażeń bakteryjnych. Chorobę cechuje bardzo wysoka zakaźność (zakażenia drogą kropelkową) [6, 8, 12, 14]. Co roku na świecie zapada na grypę około 100 milionów ludzi w różnym wieku. W USA każdego roku wirus grypy zakaża od 17 do 50 mln obywateli, powodując od 20 do 40 tys. zgonów [6, 7].

W latach 1918-1919 w wyniku pandemii grypy zmarło w Europie około 20 milionów osób. Następną pandemią, która wystąpiła po 30 latach miała „rodowód” azjatycki. Wywołał ją wirus H2N2, który rozprzestrzenił się z Chin na cały świat. W 1968 roku wystąpiła kolejna pandemia. Spowodował ją wirus wyosobniony w Hongkongu. W konstrukcji tego wirusa odnotowano zmiany spowodowane częściowym skokiem antygenowym, powodującym zmianę tylko w budowie antygeny HA. Przebieg choroby był łagodniejszy, ponieważ istniała jeszcze częściowa odporność populacji ludzkiej w stosunku do komponentu NA (obecność przeciwciał antyneuraminidazy) [6, 12].

W roku 2001 odnotowano w naszym kraju 576 449 zachorowań na grypę (zapaadalność 1492 na 100 000 mieszkańców). Hospitalizowano 678 osób, a 26 zmarło. Jednakże przebieg choroby był z reguły lekki, najczęściej bez powikłań [10]. Grypa jest chorobą zakaźną ludzi najczęściej występującą w Polsce [15]. W tabeli 1 przedstawiono międzynarodowe organizacje nadzoru nad grypą.

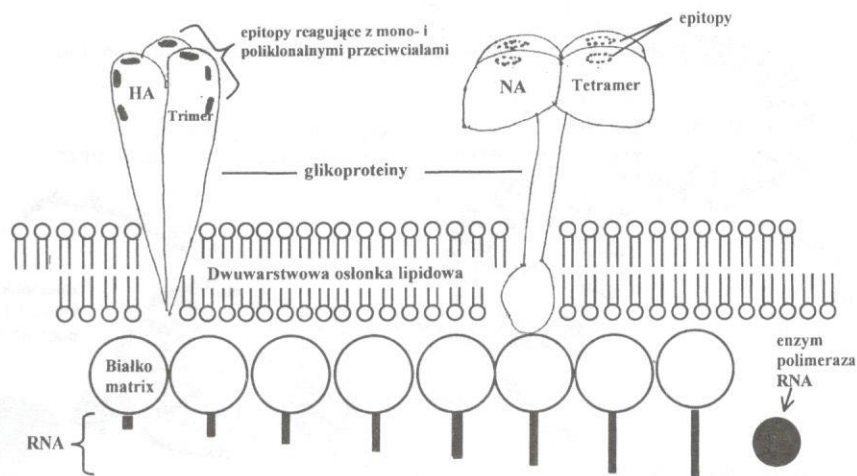
W zakażeniu komórek układu oddechowego bardzo istotną rolę (kolonizacja, wirulencja = niszczenie komórki i wydostanie się z niej) odgrywają antygeny HA (hemaglutyniny) i NA (neuraminidazy). Odpowiadające im przeciwciała pełnią funkcję ochronną, zapobiegając infekcji (rys. 1).

Genom wirusa składa się z ośmiu segmentów. Jest to przyczyną zjawiska reasortacji genowej. Zachodzi ona u wirusów grypy typu A, powodując skok antygenowy polegający na zmianie budowy HA, NA lub obu antygenów (rys. 2 i 3). Nowe antygeny różnią się od antygenów, które występowały w szczepach wirusów uprzednio krążących w populacji ludzkiej. Mogą one pochodzić od wirusów grypy A, typowych dla ptaków (zwłaszcza drobiu – brojlerów i ptaków wodnych) oraz ssaków (zwłaszcza świń) [7, 11, 13]. Szczepy wirusów, w których wystąpił skok antygenowy pojawiają się w dużych odstępach czasu i powodują powstawanie epidemii i pandemii!

Tabela 1
Międzynarodowe organizacje nadzoru nad grypą [6]

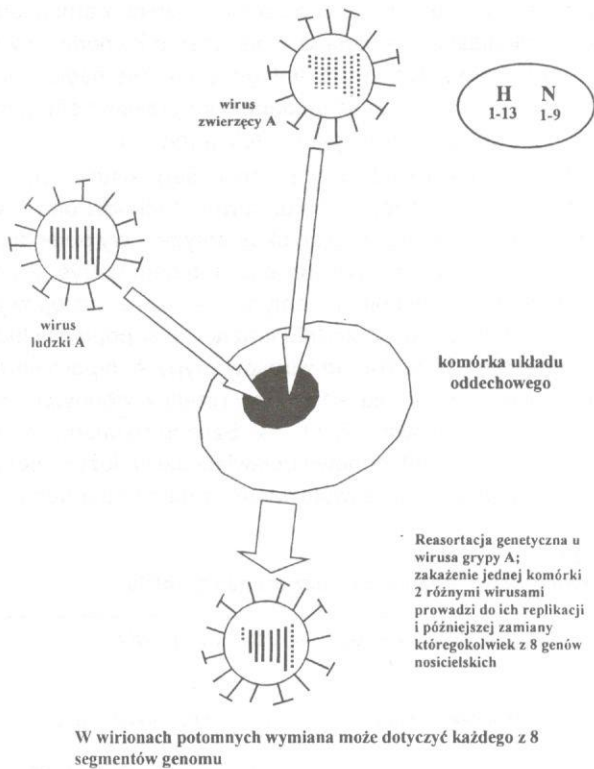
A. European Scientific Working Group on Influenza – ESWG (współpracuje z WHO i FAO)
B. WHO Collaborating Centers for Influenza Reference and Research: B1 <ul style="list-style-type: none"> ◆ Centres for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia (USA); ◆ National Institute for Medical Research, Mill Hill, London (UK); ◆ Commonwealth Serum Laboratories, Melbourne (Australia); ◆ National Institute for Infectious Diseases, Tokyo (Japan)
C. 110 Krajowych Ośrodków ds. Grypy WHO działających w 83 krajach (w tym jeden w Polsce, w PZH w Warszawie)

Intensywny chów kurcząt (setki tysięcy brojlerów w jednej hodowli!) sprzyja krążeniu wirusów grypy i zjawisku reasortacji (skokowi antygenowemu). Nowe typy antygenowe wirusa stanowią śmiertelne zagrożenie dla człowieka, który *de facto* jest sprawcą tego tragicznego zjawiska [12, 13]. Kiedy komórka zostanie zakażona dwoma wirusami jednocześnie, w wirionach potomnych mogą się znaleźć geny rodzicielskie pochodzące od obu wirusów, a wymiana może dotyczyć każde-



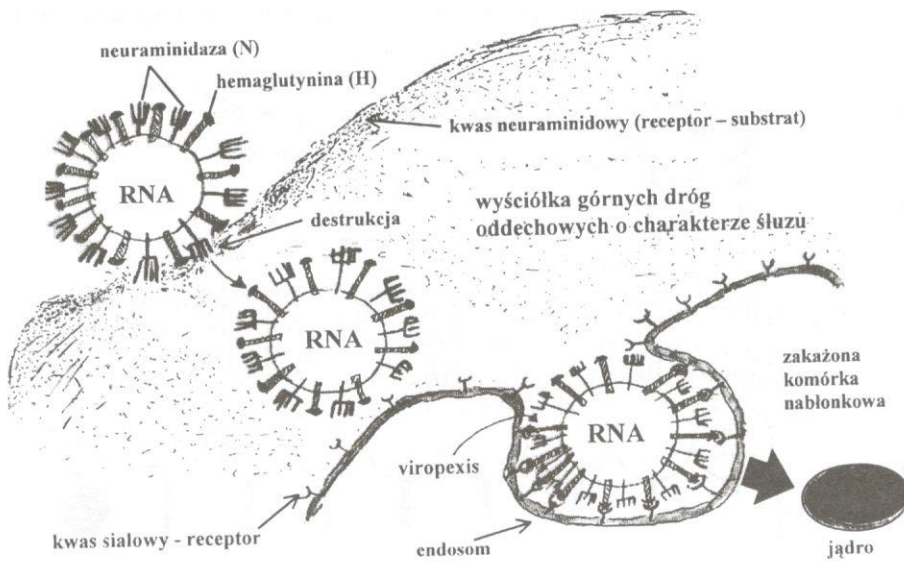
Wypustki trójgraniastej HA i w kształcie grzyba NA wyrastają w stosunku 5:1 z osłonki lipidowej. Warstwa białka – matrix znajduje się pod błoną lipidową i otacza osiem segmentów wirusowego RNA.

Rys. 1. Antygeny hemaglutyniny (HA) i neuraminidazy (NA) wirusa grypy



Rys. 2. Zmienność genetyczna wirusów grypy A – reasortacja genowa (skok antygenowy) lub mutacja

go z ośmiu segmentów genomu [11]. Jeżeli jednocześnie uwzględni się zdolność wirusów grypy A do zakażenia ptaków (drobiu) i ssaków, żyjących w bliskim kontakcie z ludźmi, powstaje sytuacja, w której równocześnie zakażenie wirusem ludzkim i zwierzęcym doprowadza do pojawienia się nowych szczepów, różniących się strukturą genetyczną od wirusów krążących w populacji człowieka [7]. Reasortacja (skok anty-



Rys. 3. Atak wirusa grypy A

genowy) może zachodzić także między dwoma szczepami ludzkimi (rys. 1).

Inne zjawisko zmienności, tzw. przesunięcie antygenowe stanowiące rezultat nieznacznych zmian mutacyjnych, zachodzi zarówno u wirusów grypy A, jak i B. Proces ten charakteryzuje się niewielką (powolną) progresją; powoduje powstawanie częstszych, ale z reguły miejscowych epidemii [7, 10].

Podstawową metodą profilaktyczną jest immunizacja za pomocą szczepionek inaktywowanych. Należy jednak pamiętać, że z powodu częstych zmian antygenowych wirusa, wakcyny nie chronią zbyt długo przed zachorowaniem [3, 6, 7, 11, 12, 13].

Z reguły stosuje się szczepionki inaktywowane, przygotowane z odpowiednich szczepów wirusa grypy (A lub B), namnażanych w jamie omoczeniowej zarodka kurzego (lub w hodowli komórkowej). Następnie pobiera się płyn z jamy omoczeni zakażonych zarodków, oczyszcza przez ultrawirowanie i inaktywuje wirusy beta-propiolaktone [6, 7].

Stosuje się także szczepionki podjednostkowe, zawierające oczyszczone glikoproteiny HA i NA lub szczepionki z rozszczepionym wirionem („wakcyny rozbite”), ekstrahowane eterem i detergentami w celu zredukowania niepożądanych działań powodowanych przez wysokoimmunogenne szczepionki, zawierające całe wiriony. Tych ostatnich nie wolno wykorzystywać w uodparnianiu dzieci i ludzi starszych (rys. 4, tab. 2).

Szczepionki atenuowane (żywe osłabione) otrzymuje się przez hybrydyzowanie wirusów mających odpowiednie antygeny HA i NA ze szczepami mutantów, wyselekcjonowanych w kontekście niezdolności do wzrostu w temperaturze 37°C, albo też jako szczepy zaadoptowane do zwierząt lub zarodka kurzego jaja. Oba typy mutantów charakteryzuje zmniejszenie wirulencji dla człowieka. Ten typ wakcyn był stosowany w postaci aerozolu. Okazały się one jednak mniej skuteczne aniżeli szczepionki inaktywowane [6].

W odpowiedzi immunologicznej najważniejszą rolę odgrywają przeciwciała o charakterze antyhemaglutynin, ponieważ uniemożliwiają wirusowi adsorpcję do komórek (kolonizację) [2]. Natomiast przeciwciała skierowane przeciw neuraminidazie hamują także zasiedlanie wirusów, ale przede wszystkim uniemożliwiają uwalnianie potomnych wirionów z zakażonej komórki. Uważa się, że w zapobieganiu infekcji istotną rolę pełnią przeciwciała klasy IgA (SIgA) występujące na powierzchni błon śluzowych układu oddechowego, a także przeciwciała IgG oraz limfocyty T [6, 9, 11, 13].

W leczeniu grypy (lub zapobieganiu) preparatami farmaceutycznymi Amantadyna jest określana jako lek o średniej skuteczności. Mechanizm działania to zahamowanie fuzji i uwalniania wirusowego RNA do jądra atakowanej komórki. Podobnie oddziałuje metylowa pochodna amantydyny

– rymantadyna [4]. Wysoką skuteczność wykazują najnowsze generacje inhibitorów neuraminidazy: zanamivir (Relema) i oseltamivir (Tamiflu) [4, 6].

Tabela 2
Szczepionki przeciw grypie zarejestrowane w Polsce [6]

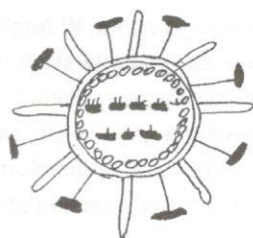
Szczepionki inaktywowane z rozszczepionym wirionem	Szczepionki podjednostkowe HA ⁺ , NA ⁺ (antygeny powierzchniowe)
Vaxigrip (Aventis, F)	Influvac (Solvay Biologicals, NL)
Fluarix (Smith Kline Beecham Biologicals, B)	Fluvirin (Evans Medical, GB)
Begrivac (Chiron Behring, D)	Isiflu Zonale (Istituto Sierovaccinogens Italiano)

Rozważając problem udziału ptaków i ssaków w zapoczątkowaniu epidemii u ludzi, trzeba zaznaczyć, że wirusy grypy typu A występują u wielu gatunków ssaków hodowlanych i dzikich. Należy wymienić tutaj przede wszystkim świnię i konie, ale także ssaki morskie (różne rasy fok, wieloryby oraz inne walenie) [13]. To samo dotyczy hodowlanych, dzikich oraz egzotycznych gatunków ptaków (kur, indyków, kaczek, bażantów, mew, rybitw, burzyków, rybołówek, przepiórek, wróbla oraz różnych odmian papug) [11, 12, 13]. Generalnie można stwierdzić, że zwierzęta te są często bezobjawowymi nosicielami tego wirusa, chociaż niekiedy wywołuje on u nich chorobę, nierzadko o ostrym, śmiertelnym przebiegu [1, 13]. Dotyczy to głównie grypy (influenzy) świń i koni, klasycznego pomoru drobiu (fowl pest), grypy kaczek (duck influenza). Influenza indyków wywołwana jest jednak przez inną grupę

wirusów (paramyksowirusów); zwierzęta te zapadają natomiast, podobnie jak kury, na „fowl pest”. Przebieg tej choroby jest jednak u nich z reguły bardzo łagodny [1]. Warto podkreślić, że jest to bardzo szybkie rozprzestrzenianie się i wyjątkowo szerokie krążenie (między różnymi gatunkami) wirusa grypy A. Przykładem może być wymiana tego zarazka wśród ptactwa i ssaków morskich: mew, fok i waleni [11, 13]. Mikroorganizm ten należy do wirusów najszybciej rozprzestrzeniających się i wykazujących dużą zmienność antygenową [12]. Utrudnia to szybką diagnostykę (mimo całego pakietu nowoczesnych testów fenotypowych i genotypowych), ale co gorsza przygotowanie efektywnych szczepionek, aby powstrzymać epidemię wśród ludzi.

Udział zwierząt w zakażeniach człowieka, i *vice versa*, został wielokrotnie odnotowywany [7, 11, 12, 13]. Dotyczy to w pierwszym rzędzie świń i kurcząt. Aktualnym przykładem jest występowanie u ludzi tzw. „grypy ptasiej” (avian influenza), której rezerwuarem i źródłem zakażenia ludzi są kurczęta brojlery. Ostatnio infekcje takie, wywołane przez wyjątkowo inwazyjny szczep wirusa grypy A (H5N1), stwierdzano w Południowej Korei (w październiku 2003 r.), następnie w Kambodży, Wietnamie, Chinach, Hongkongu, Tajlandii, Japonii i Pakistanie. Przebieg choroby u większości pacjentów był bardzo ostry; często dochodziło do komplikacji, przebiegających w formie ciężkiego zapalenia płuc i oskrzeli. Według Brydak [5, 6] ten rodzaj komplikacji („post-influenza complications”) występuje często i może być rezultatem nadkażeń bakteryjnych, niekiedy na tle *Staphylococcus aureus*. Inne nadkażenia, czasami o charakterze śmiertelnym, lub sam wirus, mogą powodować zapalenia: ucha środkowego, mięśnia sercowego, rdzenia kręgowego i mózgu, a także zespół wstrząsu toksycznego, niewydolność nerek, podopajęczynowe wylewy, ostre psychozy, częściową utratę słuchu, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz powikłania neurologiczne [5]. Spośród 30 osób wykazujących objawy zapalenia płuc zmarło 12 osób (mimo intensywnej terapii).

Należy podkreślić, iż bardzo istotną sprawą jest występowanie u wirusów „ptasich” tzw. podtypów w zakresie obecności na ich powierzchni odpowiednich glikoproteinowych hemaglutynin (HA) oraz neuraminidaz (NA). Elementy te mogą także towarzyszyć wirusom A człowieka, świń i koni [11, 12]. Jak już wspomniano, wymienione proteiny są odpowiedzialne za kolonizację oraz wirulencję wirusów grypy. Stwierdzono, że wirusy grypy A u ptaków mogą zawierać 13 różnych hemaglutynin (H1-H13) oraz 9 neuraminidaz (N1-N9). Na tej podstawie zostały podzielone na odpowiednie podtypy [13]. Co najważniejsze, odnotowano, że z subtypów HA, cztery (H1, H2, H3, H7) mogą występować w wirusach grypy człowieka oraz koni i świń (w jednej cząsteczce wirusa jeden typ hemaglutyniny). Pozostałe 9 podtypów hemaglutyninowych ma natomiast charakter specyficzny tylko dla ptaków. Jeżeli chodzi o subtypy NA, cztery z nich (N1, N2, N7, N8) mogą się wiązać z wirusem grypy ludzi, świń i niekiedy koni (są syntetyzowane przez ludzkie wirusy); pięć ma charakter swoisty jedynie dla wirusa ptaków [13]. Warto podkreślić, że wymieniony wcześniej azjatycki szczep wirusa, odpowiedzialny za wywołanie grypy „ptasiej” u człowieka, zawiera neuraminidazę typu N1.



Wirus namnażony na zarodkach kurzych, oczyszczany i zagęszczany



Rozpuszczenie w detergencie lipidów wirusowych (otoczka), powoduje uwolnienie białek i kwasu nukleinowego



Podjednostki HA i NA są oczyszczane za pomocą ultrawiwrowania



Końcowy produkt (szczepionka) zawiera wystandaryzowane ilości odpowiednich HA i NA

Rys. 4. Podjednostkowa szczepionka przeciwgrypową (biotechnologia)

Pojawienie się „ptasiej” grypy u ludzi wynika głównie z intensyfikacji chowu kurcząt, co sprzyja krążeniu wirusów grypy w obie strony (kura → człowiek, człowiek → kura) i w rezultacie kontaktu wirusów (skoku antygenowego) prowadzi do powstawania nowych szczepów, często o ogromnej inwazyjności i toksyczności. Szczepy te mogą być następnie przeniesione do nowych populacji ludzkich i zwierzęcych. Rezultatem takiej sytuacji są nowe ogniska choroby o charakterze endemii, epidemii, a nawet pandemii. Winowajcą tych zagrożeń jest człowiek, często nie zdając sobie sprawy, że chów przemysłowy zwierząt może być przyczyną wielu zagrożeń, w tym także dla zdrowia i życia osób mających bezpośredni lub pośredni kontakt z zakażonymi stadami zwierząt. Zakażone zwierzęta należy eliminować z hodowli, a ich zwłoki poddawać odpowiedniemu zniszczeniu (spaleniu). Warto pomyśleć o rozsądnym ograniczeniu („modernizacji”) chowu drobiu. Szczepienia ochronne mogłyby stanowić tutaj remedium o charakterze profilaktycznym. Niestety koszty tych zbiegów są bardzo wysokie, co więcej zapobiegają one występowaniu choroby, ale nie likwidują nosicielstwa u zwierząt. Warto pamiętać, że z uwagi na bardzo szerokie spektrum gatunków (ptaków i ssaków) – nosicieli wirusów grypy, całkowita eliminacja tej choroby ze środowiska zwierząt i człowieka jest praktycznie niemożliwa. Wirus grypy jest „wybitnym strate-

giem” w walce o zachowanie swojego gatunku. Składa się na to jego rozsiewalność, inwazyjność i tosyczność oraz zmienność antygenowa, pozwalające na rozwój u wielu gatunków zwierząt i człowieka.

Literatura: 1. Beer J., 1980 – Choroby zakaźne zwierząt domowych. PWRiL, Warszawa. 2. Brydak L.B., 2000 – *Drugs* 60 (1), 35-53. 3. Brydak L.B., 2001 – *Przewodnik Lekarza* 3 (27), 23-31. 4. Brydak L.B., 2001 – *Przewodnik Lekarza* 7-8, 55-60. 5. Brydak L.B., 2002 – *Przegląd Epidemiologiczny* 56 (supl. 1), 16-30. 6. Brydak L.B., 2003 – *Przewodnik Epidemiologiczny* 57 (supl. 1), 69-81. 7. Collier L., Oxford J., 1996 – *Wirusologia*. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa. 8. Dziubek Z., 1996 – *Choroby zakaźne i pasożytnicze*. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa. 9. Gołąb J., Jakóbiński M., Lasek W., 2002 – *Immunologia*. Wyd. Naukowe PWN, Warszawa. 10. Kuszewski K., Brydak L.B., Machała M., 2003 – *Przegląd Epidemiologiczny* 57, 45-48. 11. Murphy B.R., Webster R.G., 1985 – *Influenza Viruses*. Fields Virology. Red. B.N. Fields, Raven Press, New York. 12. Oldstone M.B.A., 1998 – *Viruses, Plagues and History*. Oxford University Press, Oxford. 13. Oxford J.S., Schild G.C., 1990 – *The Orthomyxoviridae – Principles of Bacteriology, Virology and Immunity*. Vol. 4, Virology. Red. L.H. Collier and M.C. Timbury, A division of Hodder and Stoughton, London-Melbourne-Auckland. 14. Zaremba M.L., Borowski J., 1997 – *Mikrobiologia Lekarska*. Wyd. Lekarskie PZWL, Warszawa. 15. Zieliński A., Czarkowski M.P., 2003 – *Przegląd Epidemiologiczny* 57, 9-17.

Warunki utrzymywania zwierząt gospodarskich w świetle prawa

Sławomir Mroczkowski

ATR w Bydgoszczy

Pod koniec marca bieżącego roku wchodzi w życie rozporządzenie Ministra Rolnictwa i Rozwoju Wsi z dnia 2 września 2003 roku w sprawie minimalnych warunków utrzymywania poszczególnych gatunków zwierząt gospodarskich [1]. Rozporządzenie reguluje ogólne zasady chowu zwierząt oraz szczegółowo podaje normy dotyczące środowiska hodowlanego, takie jak: temperatura, oświetlenie, wymiana powietrza i powierzchnia niezbędna dla poszczególnych gatunków oraz grup wiekowych. Określa odpowiednie parametry nie tylko w odniesieniu do podstawowych gatunków zwierząt utrzymywanych w gospodarstwie, tzn. bydła, koni, świń, owiec, kóz, ale uwzględnia także cały szereg gatunków drobiu, w tym m.in. strusie, przepiórki, perliczki, a także zwierzęta futerkowe, a nawet jelenie i danielę. Regulacje zawarte w rozporządzeniu obejmują także dopuszczalne stężenia szkodliwych gazów w powietrzu pomieszczeń inwentarskich, co stanowi *novum* w polskich przepisach prawnych w tym zakresie. Na podstawie tych przepisów powiatowi lekarze weterynarii będą

mogli w przyszłości oceniać w gospodarstwach tzw. dobrostan zwierząt.

Pojęcie dobrostanu zwierząt zostało wprowadzone do polskiej literatury zootechnicznej stosunkowo niedawno. Odpowiada terminowi angielskiemu *welfare* lub niemieckiemu *Wohlfahrt*, znanym i stosowanym w praktyce hodowlanej Europy Zachodniej już od lat 50. ubiegłego wieku. W Anglii powstał tzw. kodeks dobrostanu zwierząt gospodarskich, w którym określono podstawowe warunki bezpieczeństwa, utrzymania i zachowania zwierząt. Według tego kodeksu zwierzęta powinny być wolne od głodu i pragnienia, dyskomfortu psychicznego, bólu, urazów i chorób, a także strachu i stresu.

Zwierzętom należy zapewnić świeżą wodę i paszę dla zaspokojenia ich potrzeb pod względem zdrowotności, żywotności, prawidłowego wzrostu i rozwoju. Muszą mieć zapewnione schronienie, optymalne środowisko, dobre warunki do wypoczynku, odpowiednią profilaktykę oraz właściwe warunki leczenia w przypadku choroby. Powinny mieć możliwość wyrażania zachowania właściwego dla gatunku. Nie można zapominać o zapewnieniu zwierzętom odpowiedniej powierzchni do życia i właściwego składu w grupie, w której muszą przebywać, a także o jak najdalej posuniętej eliminacji czynników powodujących ból i stres.

Rozporządzenie reguluje minimalne warunki utrzymania zwierząt gospodarskich, odrębnie dla każdego gatunku, wieku, stanu fizjologicznego i systemu chowu, w tym obsadę w zależności od sposobu utrzymania. Określa także ogólne wymagania, jakie muszą być spełnione w zakresie norm utrzymania zwierząt w pomieszczeniach inwentarskich, w tym: zasa-