

Virové krvácivé horečky

„Virus je špatná zpráva zabalená do bílkoviny.“
Sir Peter Medawar (Nobelova cena 1960)

Hemoragické virové horečky provázejí lidstvo po celou dobu jeho historie. V r. 1545, čtvrtstoletí po španělské konkvistě, došlo v Mexiku k epidemii krvácivé horečky, která usmrtila polovinu původního indiánského obyvatelstva v zemi a je nevysvětlitelné, proč dobyvatelé téměř nezasáhla. Nemoc byla nazvána cocolitztlí (v řeči nahuatl je to název pro morovou ránu). Krvácivé horečky pak následovaly ve více než 10 epidemických vlnách až do r. 1815. V indiánských rukopisech byla nemoc zobrazována jako lebka spojená s postavou mrtvého krvácejícího z nosu a úst. Původce ani zdroj choroby neznáme, ale lze usoudit, že to mohly být viry popisované jako původci dnešních amerických hemoragických horeček. Téměř 300 let se opakující epidemie by nám měly být varováním, co se může lidstvu přihodit při neuvážených zásazích do životního prostředí, a jaké nebezpečí může hrozit při migraci lidí a globálním rozsahu obchodní výměny zemědělských produktů i průmyslového zboží.

Krvácivé neboli hemoragické horečky vyvolané viry jsou velmi závažná onemocnění. V podstatě jde o multisystémový syndrom, kdy je zasažena řada orgánů, především oběhový systém (zvýšení propustnosti cévních stěn a snížení srážlivosti krve). Při těžším průběhu dochází k rozsáhlým vnitřním krvácením. Krevní ztráty vyústí v těžký šokový stav, oblužení a záchvaty s následným nevratným poškozením mnoha orgánů (např. selhání ledvin a jater, otoky mozku), načež nevyhnutelně následuje smrt. Je třeba podotknout, že podobný průběh však má i několik onemocnění vyvolaných rickettsiemi (horečka Skalnatých hor) a bakteriemi (Weilova nemoc).

Zdroj a přenos

Hemoragické horečky patří mezi zoonózy – tedy nemoci přenášené na člověka prostřednictvím živočichů. Nejčastějšími přírodními rezervoáry virů hemoragické horečky jsou hlodavci a členovci. Někteří přenašeči jsou rozšířeni po celém světě, např. krysa, která je hostitelem viru Hantaan – vyvolavatelem hemoragické horečky s renálním (ledvinovým) syndromem. Jiní, např. opice, jsou vázáni na určitou geografickou oblast a mimo ni mohou šířit onemocnění pouze tehdy, jsou-li vyvezeni člověkem (virus Marburg). V poslední době se ukázalo, že významným přenašečem virů jsou letouni – netopýři a kaloni (viz také článek na str. 285 tohoto čísla

Živy). V r. 2006 publikovali virologové z univerzity Colorado ve Fort Collins vedení Ch. Calisherem zprávu o rozsáhlém průzkumu netopýřů a kaloňů, v jejichž těle našli 66 různých druhů virů. Vše nasvědčuje tomu, že letouni jsou také hlavním rezervoárem filovirů Marburg a Ebola vyvolávajících hemoragické horečky.

Viry krvácivých horeček se přenášejí kousnutím (poštípáním) hostitelů nebo přenašečů virů, ale také kontaktem s kontaminovanou močí, slinami nebo trusem. Zdrojem nákazy jsou nejen zvířata, ale i infikovaní nebo už nemocní lidé. Přenos nákazy z člověka na člověka je znám u Nairoviru (původce krymsko-konžské horečky) a virů Marburg, Ebola a Lassa, přičemž u posledních dvou hrála velkou roli nedostatečná hygienická opatření ve středo-afrických nemocnicích, jako např. použité injekční jehly. Pro přenos a šíření infekce vzdušnou cestou má význam kašláním, mluvení a kýchání: jedno zakašláni uvolní tolik kapének jako půlminutové nepřetržitě mluvení. Ještě po další půlhodině zůstává rozptýleno ve vzduchu téměř 50 % kapének po zakašláni, zatímco po mluvení jen 6 %. Kapénky také kontaminují předměty a plochy, na nichž mohou viry přežívat relativně dlouhou dobu.

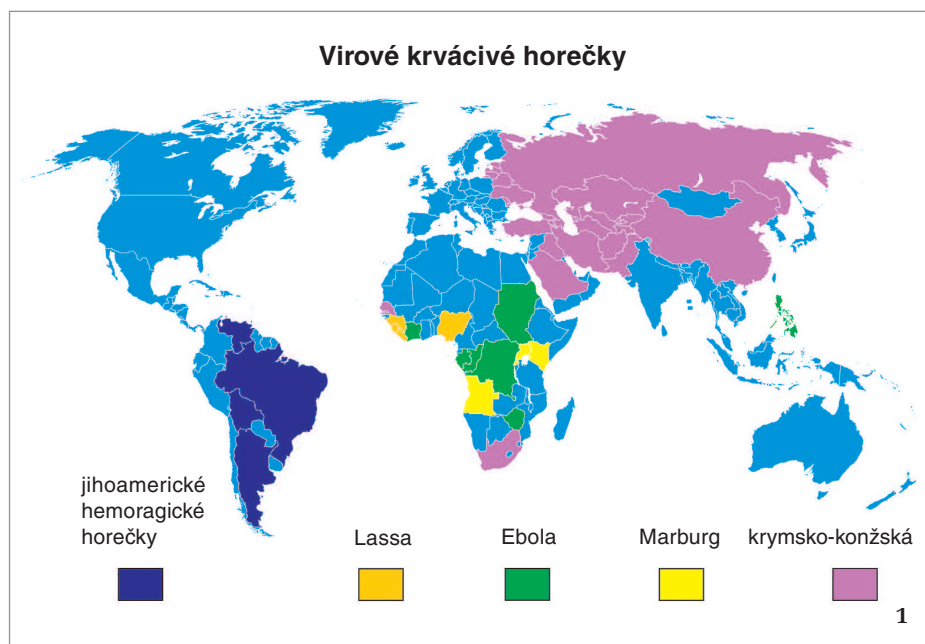
Propuknutí hemoragických horeček bývají náhlá, časově nepravidelná a nejde je přesněji předvídat. Typické jsou lokálně omezené epidemie, které se vyznačují vysokou infekčností a u některých virů i vysokou úmrtností. Prevence a léčba onemocnění včetně aplikace léků jsou prakticky neznámé. Částečný úspěch měla léčba antivirovým preparátem ribavirinem pouze u horečky Lassa a některých krvácivých horeček provázených renálním syndromem.

Původci

Genofor virů (soubor genů plnící funkci chromozomu) je tvořen nukleovou kyselinou (DNA nebo RNA) uloženou v bílkovinném obalu. O tom, zda jsou viry živé organismy, se vedou spory, protože nemají vlastní metabolismus. Je však jisté, že všechny obsahují vlastní geny, jež se předávají replikací do další generace, a podléhají přírodnímu výběru i evoluci. Nedávno byly objeveny viry s genoforem tak velkým, jako je genom některých bakterií a s vlastními parazitickými viry.

Viry (v jednotném čísle správně virus z latinského jed, nikoli vir – latinsky muž) jsou schopni manipulovat s genetickou informací a dokonce i s imunitou svých hostitelů. Některé RNA viry, jako např. právě viry krvácivých horeček nebo virus ptačí chřipky, zesilují zánět nadprodukcí poplachových látek cytokinů až do stavu, který je již nezvládnutelný a končí rozvrácením funkcí životně důležitých orgánů. Jako nejpočetnější zástupce biosféry je lze zároveň považovat i za jedny z nejstarších organismů. Avšak nejsou to jen vyvolavatelé chorob. Jsou motorem evoluce na naší planetě, protože zajišťují trvalý tok genů horizontálním přenosem (Živa 2006, 1–6) mezi organismy biosféry.

1 Rozšíření nejnebezpečnějších virových krvácivých horeček. Upraveno podle: S. P. Fisher-Hoch (2005)



Původci virových krvácivých horeček se řadí do čeledí *Flaviviridae*, *Filoviridae*, *Togaviridae*, *Bunyaviridae* a *Arenaviridae*. Viry těchto čeledí se vyznačují několika společnými rysy:

- všechny jsou RNA viry – jejich genofor je obvykle tvořen jedním vláknem RNA (např. arenaviry a bunyaviry ale mají segmentované genomy, jejich soubor genů je na dvoje nebo třech vlákních) a na povrchu virové partikule je lipidová obálka;
- přežívání těchto virů v přírodě závisí na živočišných hostitelích (bezobratlých i obratlovcích), kteří jsou označováni jako jejich přírodní rezervoár;
- člověk není jejich přirozeným hostitelem;
- hlavní výskyt virů a jimi způsobených onemocnění je vázán na oblast či areál, kde žijí jejich hostitelé.

Všechny viry hemoragických horeček jsou vysoce virulentní a téměř se všemi se musí zacházet podle nejvyššího 4. stupně biologické bezpečnosti, který předepisuje podmínky bezpečného zacházení s potenciálně patogenními agens (tab. 1).

Flaviviry

Flaviviry jsou většinou přenášeny komáry a klíšťaty, a proto jsou zařazovány do skupiny tzv. arbovirů neboli virů přenášovaných členovci (z anglického arthropod-borne). Předpokládá se, že se vyvinuly z jediného předka před 10–20 000 lety. Dnes je známo více než 500 druhů arbovirů a asi 100 z nich je příčinou onemocnění člověka. Jsou to hlavně původci nejzávažnějších hemoragických horeček – žluté zimnice a dengue, ale také viry vyvolávající např. záněty mozku (encefalitidu).

Viry žluté zimnice i horečky dengue se původně vyskytovaly endemicky v tropické západní Africe. Zdrojem virů žluté zimnice jsou primáti žijící v korunách lesních stromů a hlavním přenašečem komár *Aedes aegypti*, který se v dutinách stromů rozmnožuje. Tamní domorodé obyvatelstvo je vůči žluté zimnici relativně imunní, ale pro Evropany se stala smrtelným onemocněním, takže západní Afrika dostala nechvalný přídomek hrob bílého muže. Díky přežívání komářích larev v pitné vodě tato choroba pronikla námořními cestami prakticky do celého světa včetně mírného pásu a na více než 300 let se stala největší metlou. Už v r. 1648 se objevila na Kubě a na Yucatánu, kam ji zavlekly otrokářské lodě. Od té doby tropy a subtropy opakovaně zažily devastující vlny žluté zimnice.

Vážné epidemie však propukly i mimo tyto oblasti – ve Španělsku, Francii, Itálii, Anglii i ve Spojených státech. Do Bostonu ji přivezla loď z Barbadosu r. 1693. Za 100 let na ni zemřelo na 5 000 lidí ve Filadelfii a později zasáhla New York a Charleston. V r. 1878 pronikla do téměř stovky dalších amerických měst a zemřelo na ni přes 20 000 lidí. Ještě v r. 1905 se objevila v New Orleans. Díky preventivním opatřením, která spočívají hlavně v epidemiologickém dohledu, povinné vakcinaci při vstupu do endemických zemí (a výjezdu z nich) a zábraně množení komárů, jsou onemocnění žlutou zimnicí méně častá. Čas od času propukají menší epidemie, které si vyžadují tisíce obětí v Jižní Americe a v Africe (např. v r. 1992 v Keni),

Tab. 1 Stupně biologické bezpečnosti (BSL – Biosafety Level)

BSL	Infekční agens
1	běžně nevyvolávající onemocnění
2	může vyvolat onemocnění, ale jeho šíření je omezené
3	vyvolává vážná onemocnění a může být šířeno vzduchem
4	vyvolává život ohrožující onemocnění a může být šířeno vzduchem; není známo účinné očkování ani léčba; nutné oblečení s několikanásobnou ochrannou vrstvou a vzduchotěsný podtlakový skafandr

zejména zanedbá-li se prevence v období ozbrojených konfliktů.

Rozlišují se dvě formy žluté zimnice, klasická (městská), kdy virus přenáší komár *A. aegypti* z člověka na člověka, anebo džunglová, kterou přenášejí komáři z opic. Tato forma a její šíření bylo poznáno teprve v r. 1933. V Jižní Americe ji šíří komáři rodu *Haemagogus*, v Africe pak *Aedes africanus*. Inkubační doba trvá jen několik dní, během nichž se virus v těle masivně množí. Onemocnění má charakteristické symptomy hemoragických horeček (až 40 °C, zvracení natrávené krve). V prvních dnech dochází k zrudnutí obličeje a krku (červené stadium) a po několika dnech se projeví žloutenka (žluté stadium), protože virus ničí jaterní buňky a uvolněná žlučová barviva pronikají do kůže a očního bělma. Neléčená žlutá zimnice končí smrtí během týdne od prvních příznaků. Přestože cílená léčba neexistuje, nemocniční péče, podpůrná výživa a srážení horeček mortalitu podstatně snižují. Nejúčinnější prevencí téměř zcela zabraňující onemocnění je vakcinace. U nás je při cestě do endemických oblastí povinné očkování živou vakcínou (17D).

Virus dengue (v současné době se rozlišují čtyři sérotypy) se patrně vyvinul z nějaké formy viru žluté zimnice. Má téměř stejnou historii, také se rozšířil lodní dopravou do všech tropických a subtropických oblastí včetně asijských. Přenašečem je rovněž komár *A. aegypti*. Klasická forma dengue je horečnaté onemocnění s inkubační dobou 3–14 dní, které bývá málokdy smrtelné, ale průběh je velmi bolestivý. Proto získalo zastrahující název – kosti lámající horečka. Hemoragickou formu provázejí krvácivé projevy, od krevních výronů do kůže (petechií) až po krvácení do zažívacího traktu. Tento stav označovaný jako DSS (Dengue Shock Syndrome) může přejít do šoku, následuje kóma a smrt. U hemoragické horečky dengue a formy DSS je prognóza závažná, mortalita dosahuje 40–50 %. Tato forma se objevila teprve v polovině 20. stol. v oblasti Filipín.

Dengue se v letech 1927–28 dokonce rozšířila v Řecku. Téměř z milionu lidí, kteří onemocněli, jich 100 zemřelo. Další epidemie vypukla v r. 1954 na Trinidadu. O 30 let později se objevila na Kubě, kde během půl roku postihla na 350 000 lidí. Občas se vyskytnou subepidemie (Kostarika 1993, Portoriko, Haiti 1994). Časté jsou epidemie v Africe (Somálsko, Mosambik, Seychely), v Číně, ve státech jihovýchodní Asie (v r. 1987 ve Vietnamu onemocnělo 370 000 lidí) a v Austrálii. V karibské oblasti se onemocnění vyskytuje téměř pravidelně. Objevil se rovněž nový druh přenašeče – komár *A. albopictus*,

často nazývaný asijský tygr. Byl hlavním přenašečem dengue v Asii a dokonce až na vzdálených Havajských ostrovech. Rozšířil se do předměstských oblastí a chudinských čtvrtí všech velkých tropických a subtropických měst světa, kde našel optimální podmínky k rozmnožování mezi horami odpadků, v odhozených obalech, starých pneumatikách, barelech a plechovkách. V současné době se šíří i do mírného pásu a už „zdomácněl“ v mnoha státech USA. Přenáší nejen subtyp způsobující DSS, ale stal se přenašečem virů vyvolávajících několik druhů encefalitidy. Existují ještě další přenašeči dengue, *Aedes scutellaris* v Polynésii a *A. niveus* v Malajsi. Šíření této nemoci je nepředvídatelné, protože infekce jedním sérotypem, i když navozuje celoživotní imunitu, neznamená, že se člověk nenakazí zbývajícími třemi sérotypy. Specifická léčba dengue neexistuje, takže se prozatím používá pouze nespecifická podpůrná léčba.

Mezi flavivirové hemoragické horečky přenášené klíšťaty patří Omská horečka známá ze Sibiře, která se objevila v r. 1947 a má velmi podobné příznaky a průběh jako horečka Kyasanurského pralesa v jihozápadní Indii. Ta udeřila o 10 let později mezi lesními dělníky a úmrtnost dosáhla 10 %. V r. 1983 vypukla větší epidemie, kdy onemocnělo asi 1 500 lidí, z nichž 150 zemřelo. Začala na velmi malé ploše okolo 400 ha v deštném lese, který se kácel kvůli založení plantáže pro pěstování oříšků kešu. Většina nemocných byli opět sezonní lesní dělníci. Za posledních pět let se v této oblasti nakazilo každoročně na 1 000 lidí, a to hlavně v období sucha, kdy je aktivita nymf klíšťat *Haemaphysalis spinigera* největší. Toto onemocnění může sloužit jako typický příklad vzniku nebezpečné zoonózy jako následku odlesňování a proměny krajiny pro zemědělské účely. Vykácené oblasti se rovněž využívají pro pastvu dobytka, který se stává hlavním šířitelem nakažených klíšťat.

Hemoragickou horečku s příznaky podobnými dengue vyvolává flavivirus Alkhumra patrně příbuzný flavivirům horeček Kyasanurského pralesa a Omsk. Byl izolován u 6 pacientů v distriktu Alkhumra v Saúdské Arábii v r. 1995. V letech 2001–03 způsobil onemocnění 37 poutníků do Mekky v Saúdské Arábii. Ještě není známo, zda jeho přenašečem jsou komáři, nebo klíšťata a zda jeho rezervoárem mohou být kozy, ovce nebo hlodavci.

Filoviry

Název filovirů pochází od jejich vláknité formy. Virus Ebola (pojmenovaný podle řeky Ebola v Demokratické republice Kongo, dříve Zaire) se subtypy Zaire, Súdán,

Pobřeží slonoviny a Reston (podle města Reston ve státě Virginia v USA, kde v r. 1990 vypukla nákaza u primátů importovaných z Filipín) a blízce příbuzný virus Marburg jsou vyvolavatelé nejzávažnějších hemoragických onemocnění s výjimkou subtypu Reston, který není patogenní pro člověka. Jejich první malé, ale smrtelné epidemie byly zaznamenány v Africe (Súdán a Demokratická republika Kongo) již na začátku 60. let 20. stol. V r. 1967 se ve farmaceutickém ústavu v Marburgu v Německu nakazili pracovníci laboratoře, kteří pracovali s kočkodany druhu *Chlorocebus aethiops* (obr. 3) právě dovezenými z Ugandy na přípravě vakciny proti dětské obrně. Zemřelo 7 lidí ze 32 nakažených. Původ viru, který byl pojmenován podle tohoto města, nebyl tehdy objasněn, ale stejný filovirus byl v témže roce izolován z kočkodanů také v Bělehradě v tehdejší Jugoslávii.

První nákazy virem Ebola vypukly v r. 1976 v Yambuku v Demokratické republice Kongo a v Nzara a Maridi v západním Súdánu. Tehdy z 602 nemocných zemřelo 397. Při opakovaných epidemiích v Zaire zemřelo téměř 90 % nemocných, subtyp Súdán měl mortalitu kolem 50 %. Vysokou úmrtnost měla epidemie vyvolaná virem Marburg z let 1998–2000 v Demokratické republice Kongo (83 %). Případy onemocnění se objevily též v Gabonu, Libérii a Pobřeží slonoviny, k větší epidemii pak došlo v Ugandě v r. 2000, kdy ze 354 případů bylo 140 fatálních. Virus Marburg byl studován v bývalém Sovětském svazu (ústav Vektor, Kolcovo v Novosibirské oblasti). Při manipulaci s ním se nakazil vedoucí výzkumného týmu N. Ustinov. Z nekroptických vzorků byl izolován kmen, jenž byl mnohem nebezpečnější než přírodní Marburg. Při další epidemii viru Marburg, která propukla v letech 2004–05 v Angole ze 374 nakažených zemřelo 329 (88 %). Kvůli tomu bylo zrušeno i mezinárodní fotbalové utkání. Kruť však byl fakt, že tři čtvrtiny obětí byly děti, i v kojeneckém věku. V srpnu 2007 vypukla zatím poslední epidemie Eboly v Mweka (Demokratická republika Kongo), která zabila 100 dospělých a tři děti. Protože virus byl izolován také z těl lidoopů, má se za to, že byl příčinou epidemie, která nedávno zahubila asi tři tisíce goril (Science 2007, 317 (5844): 1484).

Filoviry se přenášejí přímým kontaktem se sekrety sliznic, krví, slinami, potem a tkáněmi infikovaného. Na opicích bylo pokusně zjištěno, že k naze stačí pouhá aplikace viru Marburg na ústní nebo nosní sliznici. K naze lidí dochází náhodně po poštipání infikovaným hmyzem, kontaminací exkrementy infikovaných zvířat, či přímým kontaktem při vyvrhování a zpracování mrtvých zvířat. Vysoké riziko nazy má kontakt s krví a tělními exkrementy nemocných, a dokonce i pohlavní styk s uzdraveným pacientem (v ejakulátu rekonvalescentů byl virus Eboly nalezen ještě tři měsíce po uzdravení). Virus se může přenášet také vzduchem. Důkazem je šíření subtypu Ebola Zaire u laboratorních makaků, kteří nikdy nepřišli do vzájemného kontaktu.

Projevy filovirových hemoragických horeček jsou velmi individuální. Mezi nej-

ranější symptomy patří vyrážka na kůži a zarudlé oči. Nemoc propuká velice prudce obvykle během 3–7 dnů s kolísáním 2–21 dnů s typickými počátečními příznaky chřipky (horečka nad 40 °C, třes, bolesti svalů a hlavy, únava, průjem) a její průběh je bleskový. Během nemoci se masivně vytvářejí krevní sraženiny (hemoragie), které způsobují nekrózu důležitých orgánů, především ledvin a jater. Na kůži se objevují červené skvrny (petechie), následkem krvácení z kožních vlásečnic, které se postupně slévají v rozsáhlé krevní podlitiny. Toxický účinek viru na cévy je zesílen cytokinovou bouří: infikované bílé krvinky produkují taková množství zánětvých faktorů, že se imunitní systém pod tlakem těchto podnětů zhroutí. V posledním stadiu nemoci dojde k vnitřnímu krvácení a nakonec ke krvácení ze všech tělních otvorů. Smrt postiženého nastává v důsledku hypovolemického šoku (způsobeného silnou ztrátou krve) a mnohaorgánového selhání za 8–9 dní. Vnímavost k filovirovému onemocnění je všeobecná. Léčba je pouze podpůrná infuzemi elektrolýtů a léčbou vedlejších příznaků. Při vývoji vakciny sice již bylo dosaženo dílčích úspěchů, skutečně použitelná léčba však stále neexistuje.

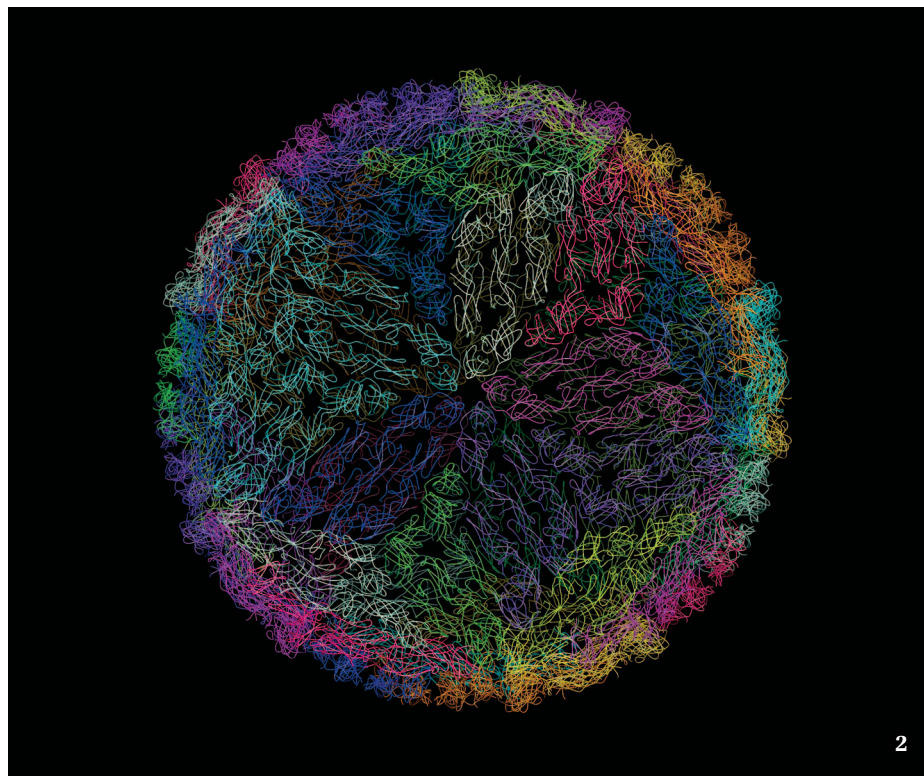
Rezervoárová oblast filovirů jsou africké tropické deštné lesy. Protože jsou filoviry vázány na místní hostitele, nehrozí nebezpečí jejich rozšíření do mírného pásu. Jako rezervoár se předpokládaly některé druhy krevsajících hmyzu, malých pralesních hlodavců, dokonce primátů, mezi podezřelé patřili též netopýři. Avšak ani dlouhodobý intenzivní výzkum nepřinesl žádné pozitivní výsledky. Zlom nastal v srpnu 2007, kdy američtí a gabonští vědci, kteří v gabonském Franceville testovali více než tisíc jedinců různých druhů koloňů a netopýřů, oznámili, že zdrojem viru Marburg je koloň egyptský (*Rousettus aegyptiacus*). Ukázalo se tedy, že drobní savci, hlodavci a opice jsou jen přenašeči.

Filoviry Ebola/Marburg jsou považovány za biologická agens, která by mohla být zneužita, podobně jako pravé neštovice nebo sněť slezinná. Ochrana před nimi je mimořádně obtížná a kvůli jejich vysoké virulenci by mohly být následky jejich použití skutečnou pohromou pro celé lidstvo.

Togaviry

Virus hemoragické horečky chikungunya je arbovirus ze skupiny alfavirů. Virus byl poprvé izolován v r. 1952 z nemocného v Tanzanii a r. 1953 v Ugandě. Přenašeči jsou opět hlavně komáři *Aedes aegypti* a *A. albopictus*. Zdrojem infekce v době epidemie je ale člověk. Jméno viru je odvozeno z jazyka Makonde (Bantu) a vystihuje charakteristické prohnutí těla nemocných osob. Inkubační doba je 4–7 dní a projevy jsou podobné jako u ostatních krvácivých horeček. V letech 1999–2000 zasáhla chikungunya Kinshasu v Demokratické republice Kongo, 2001–03 Indonésii a řadu ostrovů v Indickém oceánu (Mauricius, Komory, Seychely). Z celkového počtu 770 000 obyvatel Réunionu onemocnělo za rok (únor 2005 až březen 2006) 265 000 lidí, z nichž 237 zemřelo. A je třeba zdůraznit, že zde zdravotnictví má vysokou úroveň, srovnatelnou se západními evropskými státy, protože jde o zámožské území Francie. Ta vynaložila

2 Model částice flaviviru dengue tvořené obalovým proteinem DENSe (různé barvy představují celkem 180 molekul proteinu). Struktura jedné molekuly byla nejprve určena rentgenostrukturní analýzou a následně převedena do mapy elektronových hustot maturované částice získaných kryo-elektronovou mikroskopií. Finální obrázek vznikl v programu Discovery Studio Visualiser. Orig. V. Martínek (katedra biochemie a katedra učitelství a didaktiky chemie Přírodovědecké fakulty UK v Praze)



na boj s touto nemocí 92 milionů eur. V r. 2007 přeskočila horečka chikungunya dokonce do Evropy (200 případů v okolí Ravenny v Itálii) a do Indie (odhad 1,4–6,5 milionů). Výskyt chikungunya v Evropě byl dán rozšířením „asijského tygra“ komára *A. albopictus*, jehož larvy byly převezeny ve vodě v ojetých pneumatikách dovážených od r. 1990 z Číny do Albánie. V r. 2008 byl tento komár zjištěn už v 10 z 19 správních oblastí Itálie. A od r. 1984 se také s dovozem japonských aut a pneumatik rozšířil v mnoha státech USA.

Mezi togaviry se rovněž řadí původce horečky Ross River. Toto epidemické onemocnění rozšířené hlavně v Austrálii a Nové Guineji vyvolává vleklá onemocnění kloubů přetrvávající celá léta. Rezervoárem jsou různé druhy klokanů a šířitelem komáři (*Aedes vigilax*). Nemoc byla zaznamenána již r. 1928 a během 2. světové války. V letech 1979–80 vzplála epidemie této horečky na ostrovech v jižním Tichomoří, opět v důsledku výstavby zavodňovacích zařízení umožňujících množení hmyzích přenašečů (komár).

Původce horečky O'nyong-nyong se pravděpodobně odštěpil od viru chikungunya teprve před krátkou dobou. V r. 1959 vyvolal epidemii onemocnění symptomaticky velmi blízkého horečce chikungunya téměř u dvou milionů obyvatel Ugandy.

Bunyaviry

Čeď *Bunyaviridae* zahrnuje přes 150 druhů virů, které však všechny nevyvolávají hemoragické horečky (např. u nás objevené viry Ťahyňa a Čalovo). Původcem velmi rozšířené krymsko-konžské krvácivé horečky je nairovirus (podle onemocnění afrických ovcí – Nairobi Sheep Disease). Nemoc byla poprvé zaznamenána koncem 2. světové války u vojáků Rudé armády, kteří pomáhali při zničení potě, co byli z Krymu deportováni místní obyvatelé tatarské národnosti pro podezření ze spolupráce s německými okupačními vojsky. Stejný virus jako na Krymu se vyskytuje i v dalších východoevropských oblastech, na Blízkém východě, ve Střední Asii, v Číně a celé Africe. Rezervoárem jsou zajáci, ptáci, hmyzožravci, hlodavci, různé druhy kopytníků i domácí zvířata. Přenašečem je klíště z rodu *Hyalomma*, ale nakazit se je možné také krví nebo sekrety nemocných lidí. Nákazy včetně nozokomiálních (infekce získané při pobytu v nemocnici) se vyskytují v řadě zemí: v subsaharské a Jižní Africe, Íránu, Iráku, Afghánistánu, Spojených arabských emirátech, Pákistánu, Číně, Rusku (Krym, Rostov, Astrachaň), Uzbekistánu a v Evropě na Balkánském poloostrově (Bosna a Hercegovina, Bulharsko). Úmrtnost kolísá ve velkém rozsahu podle oblasti výskytu od 2 do 50 %, v některých dokonce od 30 do 90 %. V posledních letech proběhla velká epidemie krymsko-konžské krvácivé horečky v Turecku. V letech 2002–07 bylo hlášeno 1 820 onemocnění (92 úmrtí), přičemž většina případů (95 %) se vyskytla ve střední a východní části Anatólie. Maximum onemocnění bylo v letních měsících (což odpovídalo výskytu klíšťat) – kontakt s klíštětem udalo na 70 % nemocných, ostatní se nakazili od domácích zvířat



(několik případů byly nozokomiální nákazy). Koncem března 2008 byl v Turecku zaznamenán další případ onemocnění krymsko-konžskou hemoragickou horečkou a do konce června už počet nemocných narostl na 688, z toho došlo k 41 úmrtím. V témže roce v Komatini v řecké provincii Makedonia, která hraničí s Bulharskem a Tureckem, zemřela na krymsko-konžskou hemoragickou horečku 46letá žena. Zavlečení této virové infekce přenesené klíšťaty z okolních států do Řecka připomnělo Evropanům, že k přenosu nákazy hemoragických horeček může dojít i mimo endemické oblasti. V této souvislosti je třeba si stále uvědomovat možnost onemocnění a chránit se hlavně před klíšťaty.

Bunyavirus Oropouche způsobuje poměrně těžkou hemoragickou horečku, která má naštěstí velmi nízkou mortalitu. V r. 1951 zahájila Rockefellerova nadace rozsáhlý výzkum virových onemocnění člověka a zvířat. Její tým objevil v r. 1960 v mrtvém těle brazilského lenochoda *Bradypus tridactylus* nový druh viru, který byl později označen jako původce onemocnění, které během roku stačilo zachvátit 11 000 obyvatel města Belém a v r. 1980 na 200 000 lidí v oblasti Amazonie. Výstavba transamazonské dálnice umožnila intenzivní přeměnu pralesa na kakaovníkové plantáže a hromady kakaových slupek kolem každé farmy, v nichž se zadržovala voda, poskytl výtečné podmínky pro namnožení přenašečů viru.

Další typ krvácivé horečky vedoucí někdy až k oslepnutí, vyvolaný Phlebovirem, rovněž náležejícím mezi bunyaviry, byl poprvé zaznamenán v oblasti Rift Valley v Keni, odtud její pojmenování. Ve východní a jižní Africe byla pozorována jako onemocnění dobytka již od 30. let 20. stol. Vzácně onemocněli jen lidé, kteří se dostali do kontaktu s nakaženými zvířaty. S nárůstem obyvatelstva a změnou původní krajiny na zemědělskou se riziko zoonoz nebyvale zvýšilo. V r. 1977 vyvolal bunyavirus horečky Rift Valley jednu z nejzávaž-

3 Kočkodan obecný (*Chlorocebus aethiops*). Při práci s tímto druhem došlo v r. 1967 poprvé ke známé nákaze člověka filovirem Marburg. Foto Z. Mihálovová

nějších epidemií krvácivých horeček vyskytnuvších se v této oblasti po 2. světové válce, při které onemocněly statisíce lidí a tisíce zemřely. Někteří epidemiologové vyslovili domněnku, že to mohlo být způsobeno v důsledku nedávno postavené přehrady na Nilu v Asuánu, v níž se pak namnožili komáři rodu *Phlebotomus* a *Aedes*, kteří jsou hlavními přenašeči. To by potvrdilo i vypuknutí druhé velké epidemie horečky Rift Valley v r. 1987 v Mauritánii po dokončení přehrady Diama na řece Senegal. Onemocnělo tehdy na 1 000 lidí, 200 zemřelo. Výskyt horečky Rift Valley se od té doby v takové míře neopakoval. Lze to jistě přisoudit účinným preventivním opatřením využívajícím dokonce satelitního zaměřování míst, odkud by se komáři mohli šířit. Když v r. 2006 opět vypuklo toto onemocnění v Keni, bylo zastaveno hromadnou vakcinací.

Hantaviry zahrnují více příbuzných virů vyvolávajících krvácivé horečky provázené renálním syndromem. Šíří je myšovití hlodavci, člověk se nakazí kontaminovanými exkrety podobně jako u hemoragických arenavirů (viz níže). V současné době se hantaviry vyskytují v celé Americe, Evropě a severní a východní Asii. Ročně onemocní na 200 000 lidí, hlavně v Číně a Koreji (hantavirem Seoul). Příbuzný virus Hantaan (podle stejnojmenné řeky v jižní Koreji) byl označen jako původce korejské hemoragické horečky, kterou v průběhu korejské války onemocnělo několik tisíc amerických vojáků (zemřelo jich 400). Nemoc byla už předtím popsána u korejských rolníků, ale její původce byl izolován až v r. 1976. Virus Seoul byl převezen lodní dopravou (krysy) do Ósaky v Japonsku a nová modifikace tohoto viru se našla v 80. letech

Tab. 2 Hlavní původci krvácivých horeček od počátku 20. stol., jejich zařazení v systému (čeleď) a rok, kdy se nemoc vyskytla. Podle: M. E. Woolhouse a kol. (2008)

Rok	Původce
1901	Flavivirus žluté zimnice (<i>Flaviviridae</i>)
1907	Flavivirus dengue (<i>Flaviviridae</i>)
1931	Bunyavirus horečky Rift Valley (<i>Bunyaviridae</i>)
1947	Flavivirus Omské horečky (<i>Flaviviridae</i>)
1952	Alfavirus chikungunya (<i>Togaviridae</i>)
1955	Ortobunyavirus horečky Oropouche (<i>Bunyaviridae</i>)
1957	Flavivirus horečky Kyasanurského pralesa (<i>Flaviviridae</i>)
1958	Arenavirus Junin (<i>Arenaviridae</i>)
1961	Alfavirus horečky O'nyong-nyong (<i>Togaviridae</i>)
1964	Arenavirus horečky Machupo (<i>Arenaviridae</i>)
1967	Nairovirus krymsko-konžské horečky (<i>Bunyaviridae</i>)
1967	Filovirus Marburg (<i>Filoviridae</i>)
1970	Arenavirus horečky Lassa (<i>Arenaviridae</i>)
1972	Alfavirus horečky Ross River (<i>Togaviridae</i>)
1976	Filovirus horečky Ebola (<i>Filoviridae</i>)
1978	Hantavirus Hantaan (<i>Bunyaviridae</i>) Phlebovirus horečky Rift Valley (<i>Bunyaviridae</i>)
1980	Bunyavirus Puumala (<i>Bunyaviridae</i>)
1982	Hantavirus Seoul (<i>Bunyaviridae</i>)
1990	Filovirus Ebola Reston (<i>Filoviridae</i>)
1991	Arenavirus horečky Guanarito (<i>Arenaviridae</i>)
1992	Hantavirus horečky Dobrava-Belgrade (<i>Bunyaviridae</i>)
1993	Hantavirus horečky Sin nombre (<i>Bunyaviridae</i>)
1994	Arenavirus horečky Sabia (<i>Arenaviridae</i>)
1995	Filovirus Ebola Pobřeží slonoviny (<i>Filoviridae</i>) Flavivirus Alkhurma (<i>Flaviviridae</i>)
2008	Arenavirus Lujo (<i>Arenaviridae</i>)

20. stol. u krys žijících v městských odpadcích v Baltimoru (USA). Nový subtyp dostal označení Baltimorský kryší virus a záhy byl zjištěn u několika pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Mezi hantaviry patří i Sin nombre (španělsky bezejmenný), který vyvolává onemocnění v USA, zatímco původci podobných nákaz v Evropě jsou příbuzné hantaviry Puumala a Dobrava-Belgrade. Další nové subtypy jsou zjišťovány průběžně téměř po celém světě. Dokonce panuje podezření, že subklinické hantavirové infekce mohou být příčinou chronických onemocnění (vysoký krevní tlak, ledvinových chorob i mozkových příhod. O hantavirech se také uvažovalo jako o možné biologické zbrani.

Arenaviry

Arenaviry jsou charakteristické svou morfologií v elektronovém mikroskopu. Na průřezu virem jsou patrná zrnka, což jsou ribozomy hostitelských buněk. Protože se podobají písečným zrnům, daly jméno této skupině virů (*arena* = latinsky písek). Je známo 22 druhů arenavirů, které se dělí podle sérologické a genetické příbuznosti a podle geografického rozšíření na viry Nového světa (Tacaribe) a Starého světa (Lassa – virus lymfocytární choriomenigitidy). Arenaviry zahrnují původce africké (Lassa), argentinské (Junin), brazilské (Sabia), bolivijské (Machupo), venezuelské (Guanarito) a zambijské (Lujo) hemoragické horečky. Rezervoárovými zvířaty jsou vesměs hlodavci, člověk se nakazí inhalací aerosolu nebo požitím kontaminované potravy a vody. Viry Nového světa přenáší hlavně křeččí bavlíňový (*Sigmodon hispidus*) a Starého světa myšovití hlodavci (*Muridae*).

Virus horečky Lassa byl identifikován v r. 1969 v Nigérii. Vyskytuje se v západní Africe na jih od Sahary. Rezervoárem jsou krysy rodu *Mastomys*, které se běžně vyskytují v lidských obydleních a jejich těsné blízkosti. Člověk se nakazí nejčastěji požitím potravin kontaminovaných krysími výkaly. Je však možný přenos viru i po pohlavním styku s nakaženým člověkem. Z těchto důvodů je expozice tomuto viru velmi častá a horečkou Lassa onemocní velký počet lidí. Statistiky ze Sierra Leone a některých dalších západoafrických států uvádějí v 80. letech 20. stol. na 200 000 nemocných, z toho 3–5 000 mrtvých. Od té doby musíme počítat jen s velmi nepřesnými údaji, protože počet lidí se zvýšil, zhoršila se úroveň bydlení a v důsledku válečných konfliktů narostl počet uprchlíků žijících v hygienicky zcela nevyhovujících podmínkách v oblasti řeky Mano, která byla vždy epicentrem výskytu horečky Lassa. U těchto lidí, kteří nemají možnost nemocniční péče, se udává úmrtnost 16 %. Statistiky z r. 2009 uvádějí na 100 000 až půl milionu nemocných. Horečka Lassa je léčitelná antivirotikem ribavirinem (např. Virazole), který se aplikuje hned v prvním týdnu onemocnění.

Všechny hemoragické horečky, které se objevily v Jižní Americe po 2. světové válce, souvisejí s negativními zásahy provázejícími přeměnu původní krajiny na zemědělskou, výhradně obilnářskou oblast. To umožnilo nebyvalý nárůst populací hlodavců, zejména křečka *Calomys musculinus*, který je rezervoárem viru Junin argentinské hemoragické horečky. První onemocnění s 20% úmrtností propuklo mezi zemědělskými dělníky v Argentině v r. 1953 a trvalo pět let, než byl virus identifikován. Z exkretů hlodavců se šíří vzduchem, což zvyšuje pravděpodobnost nákazy. Proto se argentinská hemoragická horečka vyskytuje dodnes (k jejím větším epidemiím dochází vždy za 3–5 let) a zasažená oblast se pomalu rozšiřuje. I když proti arenaviru Junin byla vyvinuta vakcína, je stále zařazován do čtvrtého stupně biologické bezpečnosti (BSL 4). Rovněž v Bolívii došlo k podobným přeměnám původního prostředí na obilnářské. Tentokrát se přemnožili křeččí *C. callosus* přenašející virus Machupo úzce příbuzný

viru Junin. K prvním onemocněním bolivijskou krvácivou horečkou, která měla téměř stejný průběh jako argentinská, došlo v r. 1960. V té době každoročně onemocnělo na tisíc lidí a několik set zemřelo. Epidemie vzplály, jakmile se přemnožili křečci. V posledních letech se podařilo důsledným hubením drasticky snížit počty hlodavců, což se odrazilo v podstatném snížení případů nákazy na několik desítek za rok. Ve Venezuele se objevila čtvrtá jihoamerická hemoragická horečka mezi zemědělskými dělníky v r. 1989. Původce infekce příbuzný předchozím virům byl odhalen v r. 1991 a nazván Guanarito.

Mezi poslední nově identifikované původce krvácivých horeček patří arenavirus Lujo. Jeho první obětí byla turistická průvodkyně v Lusace v Zambii, která byla v září 2008 ve vážném stavu letecky přepravena do nemocnice v Johannesburgu. Pacientka záhy zemřela, ale stačilo se od ní nakazit pět osob nemocničního personálu, z nichž čtyři zemřely. Přežila zdravotní sestra, která užívala antivirový přípravek ribavirin. V krevním séru a ve tkáních zemřelých byl identifikován nový arenavirus, který byl nazván podle měst prvního výskytu a identifikace.

Slovo závěrem

Během posledních 100 let se zvýšil počet lidí z jedné miliardy na šest. Následkem toho vzrostla hustota městského osídlení a vznikly obrovské megapolis s 5–10 i více miliony obyvatel v tropickém a subtropickém pásu, ale také obrovské slumy poskytlující vhodné podmínky pro šíření nemocí. Změny životního prostředí, zemědělská aktivita na půdách bývalých deštných lesů a rychlý přesun lidí umožněný automobilovou a leteckou dopravou otevřel Pandořinu skříňku – zdroje a šíření se virů krvácivých horeček, jež patří mezi nejnebezpečnější původce infekčních nemocí, s nimiž se kdy lidstvo setkalo. Objevy nových původců krvácivých horeček zejména za posledních 30 let (tab. 2) svědčí nejen o stále dokonalejších metodách virologie umožňujících rychlou identifikaci virů, ale hlavně o změnách postavení druhu *Homo sapiens sapiens* v živé přírodě.

O riziku krvácivých horeček při cestování do endemických oblastí lze nalézt cenná poučení v příručce V. Šerého Lexikon cestovní medicíny (Encyklopedický dům, s. r. o., Praha 1996) a o možnosti zneužití virů krvácivé horečky např. v knize A. Macely a kol. Vysoce riziková biologická agens (Azin, Praha 2002).

Studie byla podpořena institucionálním záměrem AVOZ 50200510 a projektem 206/08/0640 Grantové agentury AV ČR.