

Chřipka a její komplikace

Adam Vitouš, František Stejskal

Infekční oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Technická univerzita Liberec

Klinika infekčních nemocí, 2. LF UK a Nemocnice Na Bulovce, Praha

Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK a VFN, Praha

Chřipka je akutní virová respirační infekce. V oblastech mírného pásma způsobuje v chladném období sezónní epidemie různého rozsahu. V populaci při nich dochází nejen k významnému nárůstu nemocnosti a pracovních neschopností, ale nemalá část nemocných na infekci nebo její komplikace každoročně umírá, i přes existující terapii a efektivní vakcinaci.

Klíčová slova: chřipka, infekce, komplikace, vakcína.

Influenza and its complications

Influenza is viral acute respiratory illness. During winter season flu occurs in local epidemics of various magnitude. Influenza causes substantial loss of workdays, human suffering, and significant mortality rate in population, despite the existing treatment and effective vaccination.

Key words: flu, influenza, infection, vaccine, complications.

Historie a etiologie

Původcem chřipky (influenza) jsou obalené RNA viry patřící do čeledi Orthomyxoviridae, které se řadí do tří samostatných rodů: influenza A, influenza B a influenza C. Charakteristickým rysem chřipkových virů je segmentovaný genom, který tvoří jednořetězcová ribonukleová kyselina negativní polarity (ssRNA). Virus chřipky typu A a B obsahuje osm segmentů RNA uložených ve formě ribonukleoproteinu, virus chřipky typu C nese pouze sedm segmentů. Na povrchu virionů u chřipky typu A a B jsou dva glykoproteiny, hemagglutinin (HA) a neuraminidáza (NA).

Viry chřipky typu A se na základě struktury povrchového hemagglutininu (H1-16) a neuraminidázy (N1-9) dále dělí na subtypy (tabulka 1). Tyto povrchové glykoproteiny jsou odpovědné za vazbu na povrch hostitelské buňky a HA indukují tvorbu protilátek. Protilátky proti neuraminidáze mohou blokovat uvolňování viru z hostitelské buňky.

Virus chřipky A je geneticky labilní. Četnost mutací jeho genomu je přibližně 300x vyšší než u jiných mikroorganismů (1). Antigenní drift je způsoben bodovými mutacemi povrchových antigenů viru. Změna ovlivňuje virulenci jednotlivých subtypů a obchází imunitní obranné mechanismy

Tab. 1. Typy virů chřipky

	Influenza A	Influenza B	Influenza C
Genom	8 segmentů	8 segmentů	7 segmentů
Subtypy	16 hemagglutininů (HA)	1 subtyp (1 HA a 1 NA)	1 subtyp
Genetická variabilita	Antigenní shift a drift	Pouze drift může cirkulovat více variant	Pouze drift může cirkulovat více variant
Pandemický potenciál	Ano	Ne	Ne
Hostitelská specifita	Člověk, prase, koně, ptáci, mořští živočichové	Pouze člověk	Člověk, prase, tuleni
Zvířecí rezervoár	Ano	Ne	Ne
Onemocnění	Může vyvolat pandemii se závažným průběhem u mladých osob	Těžký průběh u starších, oslabených osob	Mírné onemocnění
Sezonní výskyt	Ano	Ne	Ne

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Adam Vitouš, adam.vitous@nemlib.cz

Infekční oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a.s., Technická univerzita Liberec, Husova 10, 460 01 Liberec

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(8): 360–362

Článek přijat redakcí: 28. 7. 2020

Článek přijat po recenzích k publikaci: 1. 9. 2020

(např. drift typu A/H2N2 Singapore 225/99 na A/H2N2 New Delhi 033/01). Druhou, větší, ale méně frekventní genetickou změnou u influenzy je antigenní shift. Při shiftu dochází k výměně celého segmentu genů pro jednotlivé antigeny. Vzniká pravděpodobně při současné infekci různými typy chřipky u prasat, která jsou vnímavá jak k humánní, tak aviární influenze. Drift při zachování základní antigenní struktury nepůsobí významné změny v morbiditě. Naproti tomu shift s objevením se nového (či dlouho necirkulujícího kmene) má potenciál způsobit pandemii, protože populace nemá proti novému typu chřipky protilátky.

Nejdramatičtější dokumentovaná lidská pandemie vyvolaná novým kmenem chřipky byla chřipka španělská. V letech 1918–1920 typ A/H1N1 usmrtil mezi 20–40 miliony lidí, což představovalo 1–2 % tehdejší populace. Asijská chřipka v roce 1957 (typ A/H2N2) usmrtila 2–4 miliony lidí, chřipka Hongkong 1968 (A/H3N2) měla také kolem 2 milionů obětí. Sezónně se odhaduje, že na chřipku a její komplikace zemře kolem 0,5 milionu lidí. Vysoká mortalita na španělskou chřipku se vysvětluje meziválečnou chudobou a neznalostí antiinfekční léčby (2), další pandemie již naštěstí takto vysokých čísel nedosáhly.

Patofyziologie a epidemiologie

Influenza A působí nejvíce infekcí u lidí i zvířat. Typ B je u lidí druhý nejčastější a typ C se vyskytuje minoritně a nepůsobuje epidemie. Inkubační doba chřipky je 1–4 dny. Vylučování viru začíná zhruba den před nástupem příznaků, trvá obvykle 2–5 dnů a zhruba koreluje s febrilní fází onemocnění. U imunosuprimovaných osob a u dětí může být vylučování viru prodlouženo, na 2–3 týdny (3). K mezilidskému přenosu dochází kapénkovou cestou. Infikovaný člověk vykašlává kapénky o velikosti 2–10 mikrometrů do svého okolí, arbitrárně se uvádí až do vzdálenosti 2 metrů (4). Virus se v aerosolu z dýchacích cest dostává do okolí i na větší vzdálenost, ale v menší míře, i při hlasitém mluvení, křiku nebo například zpěvu. Proto může být pro své okolí infekční i člověk, který nekašle (4). Avšak oproti přímému kontaktu tváří v tvář s kašlajícím člověkem je tento způsob přenosu méně rizikový a zpravidla vyžaduje delší kontaktní dobu s nemocným. Virus je poměrně rezistentní vůči zevnímu prostředí, a proto dochází k přenosu infekce též kontaminovanými předměty. Při pokojové teplotě si zachovává infekčnost na tvrdých neporézních předmětech (ocel, plast) 24–48 hodin, na porézních suchých materiálech (papír, plátno) 8–12 hodin, na porézních vlhkých materiálech až 72 hodin, na bavlněných tkaninách několik týdnů a na suchých rukou 15 minut až 3 hodiny. Virus je citlivý vůči všem běžně používaným dezinfekčním činidlům a lze jej poměrně snadno a účinně zlikvidovat jakýmkoli detergentem (mýdlo, prostředky na umývání nádobí, prací prášky apod.). Ptačí chřipka se může na člověka přenést přímým kontaktem s infikovaným zvířetem nebo jeho trusem a sporadicky vyvolat i těžká onemocnění (5).

Po vdechnutí infekčního aerosolu se virus naváže prostřednictvím hemagglutininu na receptory epitelu respiračního traktu a endocytózou vstupuje do buněk. Uvnitř buňky se replikují nové viriony, dochází k buněčné dysfunkci s následnou apoptózou. Z odumírajících buněk jsou pomocí neuraminidázy uvolňovány viriony, které infikují další epitelální buňky. Vyplavením zánětlivých cytokinů se spouští systémové projevy infekce.

Klinické příznaky

Chřipku obvykle charakterizuje náhlý (během 24 hodin) rozvoj příznaků: horečka, kašel, bolest v hrdle, myalgie, bolesti hlavy, slabost a únava, tachykardie. Hyperémie spojivek dokresluje obraz virové respirační infekce. Kašel je zpravidla suchý, objevuje se s latencí za iniciální horečkou a může být provázen pleurálními bolestmi. Infekce některými subtypy chřipky jsou první hodiny až dny charakterizovány kromě respiračních příznaků i průjmem a zvracením, které bývají častější u dětí. Horečka a další celkové příznaky obvykle do 3 dnů ustoupí, k úplné úpravě stavu dochází do týdne. Klinický průběh může být mitigován předchozí vakcinací nebo dřívější infekcí, rovněž může být provázen i rýmou a vytvářet tak obraz nezávažné respirační virózy. Pacienti s mírnými průběhy většinou v klinické praxi lékaře nevyhledají, ale mají epidemiologický význam v šíření viru. Typicky se však chřipka projevuje jako akutní horečnaté onemocnění s celkovým obrazem těžší systémové infekce, častěji u rizikových skupin pacientů (tabulka 2).

Diagnostika

Ribonukleová kyselina chřipky je detekována polymerázovou řetězcovou reakcí (real-time, RT-PCR). Materiál je získán nasofaryngeálním stěrem, může být vyšetřeno i sputum nebo bronchoalveolární aspirát u ventilovaných pacientů. Sérologické a další nepřímé metody jsou v akutním stavu nepřínosné. Rychlotesty na bázi imunoenzymatických reakcí detekujících antigeny chřipky mají i přes poměrně vysokou specifitu nízkou senzitivitu, proto se v klinické praxi upřednostňuje metoda RT-PCR. K vyšetření jsou v chřipkové sezóně indikováni všichni pacienti hospitalizovaní pro akutní respirační infekci a v ambulantní praxi všichni pacienti s vysokým rizikem těžšího průběhu (stejná skupina pacientů, která je indikována k vakcinaci, tabulka 2). U lehkých a středně těžce probíhajících infekcí nevykazují výsledky běžných laboratorních vyšetření významné odchylky, u těžších průběhů včetně primární virové pneumonie bývají laboratorní změny již zřetelné, včetně elevace zánětlivých parametrů imitujících bakteriální infekci. U virové pneumonie jsou však antibiotika neúčinná a je třeba rychlé diagnostiky a terapie virostatiky.

Terapie

Aktuálně se v léčbě influenzy doporučují inhibitory neuraminidázy – perorální oseltamivir v dávce 75 mg à 12 h, inhalační zanamivir 10 mg à 12 h a intravenózní peramivir v jednorázové dávce 600 mg u dospělých. Inhalační virostatikum může být upřednostněno v graviditě pro omezené systémové působení. Standardní délka terapie je 5 dní. Vyšší dávkování a prodloužená doba terapie u kriticky nemocných či obězních pacientů je široce akceptována, ale nemá jednoznačně prokázaný efekt oproti dávkování standardnímu (7). V posledních letech jsou uváděny do praxe nové protivirové léky jako favipiravir (inhibitor RNA polymerázy) nebo baloxavir marboxil (inhibitor

Tab. 2. Rizikové skupiny pacientů

Osoby starší 65 let a děti mladší 2 let
Pacienti s léčeným onemocněním plic (astma, CHOPN, plicní fibróza apod.)
Pacienti s kardiovaskulární nemocí a rizikem (ICHS, prodělaný IM nebo CMP)
Pacienti s chronickou renální insuficiencí zejména, dialyzovaní
Těhotné ženy
Pacienti s imunosupresí (stavy po transplantacích, onkologická léčba, autoimunitní nemoci, HIV)

endonukleázy), se slibnými výsledky (8). Léčba chřipky je neefektivnější, pokud se zahájí včas (do 48 h), a je plně indikována u pacientů s rizikem komplikovaného průběhu (tabulka 2).

Komplikace

Nejvážnější komplikací influenzy je pneumonie. Primární virová pneumonie se manifestuje obvykle mezi 5.–7. dnem nemoci progresivní dušností, hypoxemií a oboustrannými plicními infiltráty v RTG či CT obraze. Riziko rozvoje této obávané primární komplikace je vyšší v graviditě (3. trimestr), u pacientů s kardiovaskulárním rizikem a v pokročilém věku. Během pandemií byla však intersticiální pneumonie pozorována i u mladých nemocných bez známých rizikových faktorů.

Sekundární bakteriální infekce (sinusitida, pneumonie) v terénu poškozeného respiračního epitelu vyvolává nejčastěji *Staphylococcus aureus* a *Streptococcus pneumoniae*, méně frekventně *Streptococcus pyogenes*, *Hemophilus influenzae* a další gramnegativní bakterie. Komplikující bakteriální pneumonie se objevují po přechodném zlepšení stavu při probíhající chřipce s novým vzestupem teploty, vykašláváním sputa s příměsí krve, leukocytózou nad 15 tisíc/μl, elevací prokalcitoninu a CRP, hypoxemií a změnou RTG nálezu. Obávané mohou být stafylokokové pneumonie, zejména v lokalitách s výskytem MRSA (metilicilin rezistentní *S. aureus*) pro opožděný či minimální efekt běžně používaných antibiotik (6).

Myositida se prezentuje trvajícím myalgii s elevací svalových enzymů z probíhající rhabdomyolýzy s myoglobinurií, která může vzácně vést až renálnímu selhání. Rovněž myokarditida a perikarditida je občasnou komplikací chřipky.

Pacienti s kardiovaskulárním onemocněním mají prokazatelně vyšší riziko komplikací při chřipce než ostatní populace (9, 10). Relativní riziko rozvoje akutního infarktu myokardu (IM) v horizontu týdne od diagnostiky respirační infekce bylo v několika studiích u chřipky B 10,1 (95% CI 4,37–23,38), u chřipky A 5,17 (95% CI 3,02–9,84), RS viru 3,51 (95% CI 1,11–11,12) a 2,77 pro ostatní virové respirační infekce (9). Rozvoj myokardiálního poškození nelze vysvětlit jen klimatickými jevy, hypoxemií, tachykardií či zánětem indukovaným prokoagulačním stavem a nestabilitou aterosklerotického plátu, ale i vlastním působením viru influenzy, neboť vakcinace proti chřipce snižuje i riziko akutního IM (11, 12, 13, 14).

Komplikace centrální nervové soustavy pod obrazem encefalidity, myelitidy nebo syndromu Guillain-Barré jsou naštěstí vzácné.

LITERATURA

1. Drake JW. Rates of spontaneous mutation among RNA viruses. *Proc Natl Acad Sci, USA* 1993; 90(9): 4171–4175.
2. Kilbourne ED. Influenza pandemics of 20th century. *Emerg Infect, Dis*. 2006 Jan; 12(1): 9–14.
3. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD), www.cdc.gov/flu/about/disease/spread.htm
4. Bridges CB, Kuehnert MJ, Hall CB. Transmission of influenza: implications for control in health care settings. *Clin Infect, Dis*. 2003; 37: 1094–1101 10.1086/378292.
5. Avian influenza: fact sheet. World Health Organization. www.who.int/mediacentre/factsheet/avian_influenza/en/print.html
6. Tasher D, Stein M, Simoes EA, et al. Invasive bacterial infections in relation to influenza outbreaks, 2006–2010. *Clin Inf, Dis*. 2011 Dec; 53(12): 1199–207.
7. Won Suk Choi, Ji Hyeon Baek, Yu Bin Seo, et al. Severe influenza treatment guidelines. Transgovernmental Enterprise for Pandemic Influenza in Korea *Korean J Intern Med* 2014; 29: 132–147. 2014 pISSN 1226-3303 eISSN 2005–6648 <http://www.kjim.org>.
8. Kotey E, Lukosaityte D, et al. Current and Novel Approaches in Influenza Management. *Vaccines (Basel)*. 2019 Jun; 7(2): 53.

Prevence

Nejvýznamnější prevencí chřipky je vakcinace. Světová zdravotnická organizace (WHO) každoročně vydává doporučení k vakcinaci nebo úpravě stávajících vakcín podle aktuálního výskytu cirkulujících typů chřipky. Pro sezónu 2019/20 tak byly doporučeny vakcíny obsahující 2 kmeny chřipky A (H1N1 a H3N2) a dva různé kmeny chřipky B. Pro sezónu 2020/21 bude opět doporučena kvadruvalentní vakcína s mírnými úpravami jednotlivých komponent. Celosvětově existuje více typů vakcín, parenterální inaktivované, rekombinantní, vysokodávkované a intradermální nebo živé oslabené intranazální. Řada z nich není v ČR registrována, v našich podmínkách zůstávají standardem intramuskulární inaktivované vakcíny. U dospělých se aplikuje jedna dávka, ideálně těsně před začátkem chřipkové sezóny. Dle zkušeností z posledních let je optimální vakcinovat od října do začátku prosince. Účinnost vakcíny je sezónní a nastupuje nejdříve po 7 dnech od vakcinace.

Mimovakcinační formy prevence jsou založeny na omezení vylučování viru u nemocných: distanční omezení, nošení roušky a dodržování hygienických návyků ve smyslu správné etikety kaše a mytí rukou. V nemocnicích i sociálních zařízeních se v prevenci šíření chřipky doporučuje očkování zaměstnanců a principy kapénkových a kontaktních izolačních režimů.

Závěr

Influenza patří mezi časté respirační infekce. Vyskytuje se celosvětově v sezónních epidemiích. Rozsah lokálního výskytu s potenciálem vzniku pandemie při vzniku nového kmene po genetické mutaci nelze spolehlivě předvídat. I přes existující antivirovou léčbu a bezpečné efektivní vakcíny jsou stále v souvislosti s touto nemocí nebo jejími komplikacemi hospitalizovány miliony lidí a statisíce jich na tuto nemoc každý rok umírá. Očkování je významným preventivním opatřením, které zabrání vážnému průběhu, a tudíž i komplikacím chřipky, ale bohužel je proočkovanosť proti chřipce v České republice ve srovnání se západními zeměmi Evropy na nízké úrovni. Je tedy potřeba soustavnou osvětou vyvracet vědou nepodložené argumenty odmítačů očkování a tuto situaci změnit. Zejména u rizikových pacientů je žádoucí, aby doporučení k vakcinaci bylo aktivně podpořeno i jejich ošetřujícími specialisty (kardiolog, pneumolog, nefrolog ad.).

9. Kwong JC, Schwartz KL, Cempitelli MA, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-confirmed Influenza Infection. *N Engl J Med* 2018; 378: 345.
10. 10. Waren-Gash C, Bhaskaran K, Hayward A, et al. Circulating influenza virus, climatic factors and acute myocardial infarction: a time series study in England and Wales and Hong Kong. *J Infect Dis* 2011; 203: 1710.
11. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S, et al. Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction. *Circulation* 2000;102:3039–45.
12. Puig-Barbera J, Diez-Domingo J, Varela A, et al. Effectiveness of MF59-adjuvanted subunit influenza vaccine in preventing hospitalisations for cardiovascular disease, cerebrovascular disease and pneumonia in the elderly. *Vaccine* 2007; 25: 7313–7321.
13. Siriwardena AN, Gwini SM, Coupland CA. Influenza vaccination, pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction: matched case-control study. *CMAJ* 2010; 182: 1617–1623.
14. Warren-Gash C, Blackburn R, et al. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *European Respiratory Journal* 2018 51: 1701794.