

Univerzita Karlova v Praze

3. lékařská fakulta

MUDr. Jan Kynčl

**Závažnost chřipky v kontextu akutních
respiračních infekcí a klimatu**

Autoreferát dizertační práce

Praha 2005

Dizertační práce byla vypracována v rámci postgraduálního doktorského studia biomedicíny, oborová rada Preventivní medicína. Práce vznikla na pracovišti odborné skupiny epidemiologie Centra epidemiologie a mikrobiologie ve Státním zdravotním ústavu v Praze. Finančně byla podpořena výzkumným záměrem SZÚ v letech 1999-2004.

Předkladatel: MUDr. Jan Kynčl
Odborná skupina epidemiologie CEM
Státní zdravotní ústav
Šrobárova 48
100 42 Praha 10
Tel.: 267 082 891
email: jkyncl@szu.cz

Školitel: Doc. MUDr. Bohumír Kříž, CSc.

Oponenti: Doc. MUDr. Roman Prymula, CSc., Ph.D.
Doc. MUDr. Vilma Marešová, CSc.
Doc. MUDr. Alexander Martin Čelko, CSc.

Autoreferát byl rozeslán dne:

Obhajoba dizertační práce se koná dne v
hodin před komisí pro obhajoby dizertačních prací, oborová rada
Preventivní medicína, 3. lékařská fakulta UK, Praha 10, Ruská 87.

Předseda oborové rady Preventivní medicína
Prof. MUDr. Kamil Provazník, CSc.

OBSAH:

1. Úvod	4
2. Přehled současného stavu problematiky	4
2.1. Akutní respirační onemocnění	4
2.2. Chřipka	6
2.3. Klima a počasí	9
3. Cíl práce	9
4. Materiál a metodika	10
4.1. Data o výskytu akutních respiračních infekcí	10
4.2. Data o počtech zemřelých	11
4.3. Klimatické údaje	11
4.4. Statistické zpracování	11
5. Výsledky	12
5.1. Výskyt a vztah nemocnosti ARI v jednotlivých věkových skupinách	12
5.2. Vztah úmrtnosti a nemocnosti ARI	12
5.3. Stanovení excessu úmrtí v době chřipkové epidemie	13
5.4. Analýza vlivu klimatických faktorů na výskyt ARI	15
6. Diskuse	17
6.1. Stanovení excessu úmrtí v důsledku chřipky	17
6.2. Surveillance ARI v České republice	19
6.3. Vliv teploty a znečištění ovzduší na exces úmrtí	19
6.4. Vztah úmrtnosti a nemocnosti ARI	20
6.5. Vliv klimatických faktorů na výskyt ARI	20
6.6. Očkování proti chřipce	21
7. Závěr	22
8. Souhrn	23
9. Summary	24
10. Nejdůležitější práce autora v souvislosti s dizertací	26
11. Nejdůležitější použítá literatura	27

1. ÚVOD

Infekce respiračního traktu jsou nejčastějším lidským onemocněním, postihujícím všechny věkové skupiny obyvatelstva. Jsou hlavní příčinou pracovní neschopnosti a školní absence. Přestože se v uplynulých desetiletích podařilo dosáhnout velkého pokroku v prevenci i léčbě infekčních nemocí, akutní respirační infekty představují stále velmi závažný zdravotní i ekonomický problém. Ve výskytu těchto onemocnění není velký rozdíl mezi vyspělými a rozvojovými zeměmi; v rozvojových zemích je však mnohonásobně více úmrtí. Komplikace respiračních infekcí, zejména pneumonie, mohou dále ohrozit život především u osob oslabených jinou chronickou nemocí či vysokým věkem.

Pokud jde o závažnost akutního respiračního onemocnění, není pochyb o tom, že se chřipka výrazně odlišuje od ostatních akutních respiračních infekcí. Při onemocnění chřipkou totiž často vznikají komplikace, které dále zhoršují vlastní průběh nemoci. Nejvyšší výskyt nemocných je obvykle zjišťován u školáků a mladých dospělých, maximum počtů úmrtí je mezi seniory. Vzhledem k podobnosti projevů respiračních infekcí bývají chřipková a nechřipková onemocnění často zaměňována a chřipka je podceňována. Specifičnost chřipky dále spočívá ve schopnosti vyvolávat každoroční epidemie a za určitých okolností vést k pandemii, a tím zásadně ovlivnit celosvětové dění.

2. PŘEHLED SOUČASNÉHO STAVU PROBLEMATIKY

2.1. Akutní respirační onemocnění

Počet virů způsobujících onemocnění akutní respirační infekcí přesahuje číslo 200. Jako původci epidemického výskytu se uplatňují zejména viry chřipky, parainfluenzy, respirační syncytiální virus (RSV), adenoviry a nevirové agens *Mycoplasma pneumoniae*. Tato agens cirkulují v populaci v průběhu celého roku a na vzniku onemocnění se uplatňují v různé míře. Nejvyšší počet respiračních onemocnění je způsoben rhinoviry a viry chřipky. Bakteriální původce však spíše vyvolává komplikace infekce, tj. navazuje na onemocnění

primárně vyvolané viry. Nejvyšší výskyt akutních respiračních onemocnění je během druhého roku života, poté (s výjimkou období 20 – 30 let věku) počet nemocných klesá. Vyšší výskyt onemocnění je někdy také v pokročilém věku.

Výskyt akutních respiračních onemocnění je ovlivňován mnoha různými vlivy a faktory. Vlastnosti mikroorganismu (patogenita, invazivita, virulence) a vlastnosti makroorganismu (na které má vliv např. stav imunity, chronická onemocnění, kouření, socioekonomický status, malnutrice) ovlivňují, zda konkrétní člověk onemocní po expozici určitému agens. Při celkovém hodnocení četnosti výskytu onemocnění se uplatňuje také vliv znečištění ovzduší a klimatologické faktory. Ve venkovním ovzduší se uplatňuje negativní vliv zejména oxidu siřičitého, oxidů dusíku, ozónu a pevných respirabilních částic.

Problematika vlivu znečištění ovzduší na výskyt respiračních onemocnění je tématem mnoha odborných publikací již po desetiletí. Jsou v nich hodnoceny akutní a chronické účinky znečištění ovzduší na lidské zdraví. Pokud se vyskytují extrémně vysoké koncentrace znečišťujících látek v ovzduší, jsou jednoznačně spojeny s výrazně zvýšenou nemocností a úmrtností. Vliv časově ohraničeného extrémního znečištění ovzduší na zvýšení nemocnosti a úmrtnosti v důsledku onemocnění oběhového a respiračního systému je totiž velmi dobře zdokumentován.

Ještě v 90. letech 20. století však stále probíhala diskuse o vlivu nízkých koncentrací znečišťujících látek v ovzduší na zdravotní stav populace. V 80. a 90. letech 20. století bylo sice provedeno mnoho dalších studií, které prokázaly, že i u mírně zvýšených koncentrací škodlivin v ovzduší dochází ke zvýšení počtu nemocných a zemřelých. Přestože se nepochybně uplatňuje určitý vliv znečištění ovzduší na nemocnost a úmrtnost, není snadné jednoznačně stanovit jeho dosah, protože atributivní riziko je relativně nízké. Ve většině studií nebylo prováděno virologické vyšetření nemocných, a proto není zcela jasné, zda byla zvýšená nemocnost způsobena reaktivitou dýchacích cest po podráždění noxou nebo primární infekcí dýchacích cest.

Vzestup počtu akutních respiračních onemocnění je zřetelný v domácnostech kuřáků. Expozice cigaretovému kouři má největší vliv na malé děti. Četnost výskytu nemoci či úmrtí souvisí také s velikostí rodiny a bytu. Zejména v případě mnohočlenných rodin v malých bytech se používá charakteristického termínu „přelidnění“. Akutní respirační onemocnění se v těchto podmínkách snáze šíří, neboť pro přenos je charakteristická kapénková infekce. Podobně je vyšší počet onemocnění u dětí navštěvujících předškolní zařízení. Zejména v rozvojových zemích se však jako matoucí faktor k přelidnění uplatňuje malnutrice a odlišení samostatného vlivu každého z těchto rizikových faktorů je obtížné.

Další významné faktory, které ovlivňují výskyt akutních respiračních onemocnění, jsou meteorologické vlivy. Zvýšený výskyt či epidemie nejlépe korelují s nízkou teplotou, vlhkostí, srážkami nebo také se všemi z faktorů, které vedou k prodloužení času strávenému v uzavřených prostorech.

2.2. Chřipka

Chřipka (influenza) představuje pro své klinické i epidemiologické vlastnosti relativně specifický syndrom. Chřipka je vysoce nakažlivé virové onemocnění dýchacího ústrojí. Již od starověku postihuje lidstvo v epidemiích, někdy dokonce v pandemii (tj. epidemii, která se rozšíří po celém světě). Chřipka může ochromit zejména průmyslové oblasti s velkou hustotou obyvatelstva a má vážné socioekonomické následky. V průběhu pandemie v letech 1918-1919 onemocněla chřipkou jedna čtvrtina světové populace a více než 20 milionů lidí v souvislosti s chřipkou zemřelo. Pandemie způsobila větší ztráty na životech než 1. světová válka a lze ji srovnávat s epidemiemi moru, cholery nebo pravých neštovic.

Chřipkové viry se řadí do čeledi *Orthomyxoviridae*. Z epidemiologického hlediska rozlišujeme tři odlišné typy viru (A, B a C), které taxonomicky představují tři rody – Influenzavirus A, B a C. Povrchové glykoproteiny hemagglutinin a neuraminidáza jsou hlavními strukturními a antigenními složkami virové částice, jsou proměnlivé a

podmiňují rozlišení antigenních subtypů a jejich variant u virů chřipky A a B. První virus chřipky izoloval R. Shope v roce 1931.

Chřipka je typem virového onemocnění, jehož charakteristickým rysem je stálá evoluce virového původce. Základním genovým rezervoárem virů chřipky typu A jsou divoče žijící stěhovaví vodní ptáci, přirozenými hostiteli jsou kromě člověka prase, kuň, domácí i divoče žijící ptáci a někteří mořští savci.

Orthomyxoviry se liší od většiny ostatních virů zejména tím, že mají segmentovaný genom. Tato relativně neobvyklá vlastnost jim poskytuje možnost využívat značného stupně genetické variability. Bodovými mutacemi a následnými změnami sekvence aminokyselin ve vazebném místě (epitopu), na který se váží protilátky, dochází k plynule probíhajícím menším antigenním změnám převládajících subtypů virů chřipky typu A. Tyto změny se označují jako antigenní drift, podobné najdeme i u viru typu B. Driftové změny chřipkového viru soustavně pokračují a dochází k reinfekci osob, které již nákazu daným subtypem překonaly. Následkem těchto drobných změn povrchových antigenů v rámci subtypu jsou každoroční menší epidemie.

U lidských virů chřipky typu A bývá v různých intervalech (10-30 let) zaznamenána zásadní změna povrchových antigenů kmenů cirkulujících v populaci, čímž dojde ke vzniku zcela nového subtypu. Takové změny, týkající se buď jen hemaglutininu nebo i neuraminidázy, se nazývají antigenní shift. Nový subtyp se objevuje náhle a rychle převládne. Šíření infekce má zpravidla pandemický charakter a kromě velkého počtu nemocných je také provázeno výrazným vzestupem úmrtnosti.

K přenosu onemocnění dochází především kapénkovou infekcí, neboť nemocný člověk vykašlává značné množství infekčního aerosolu. Onemocnět chřipkou je možné v kterémkoli věku, většinou bývá nejvíce nemocných mezi školáky a ve skupině mladých dospělých. Po prodělaném onemocnění se vyvíjí typově i subtypově specifická imunita. Protilátky tudíž nechrání před onemocněním novou variantou subtypu viru.

Chřipková epidemie má sezónní charakter. V Evropě vzniká obvykle na přelomu kalendářního roku a zpravidla trvá 4 – 8 týdnů. Virus chřipky je v době epidemie hlavním původcem respiračních onemocnění ve všech věkových kategoriích. V České republice je každoročně hlášeno několik desítek až stovek úmrtí na chřipku, tj. v přímé souvislosti s chřipkou. Další úmrtí pak nastávají na komplikace chřipkového onemocnění (zejména pneumonie) a chřipka je uvedena jako vedlejší diagnóza, případně ani není uvedena v úmrtním listě.

Vzhledem k podobnosti klinických příznaků onemocnění souhrnně označovaných jako ARI bývají jednotlivé respirační infekty často zaměňovány, což vede k podceňování chřipkové infekce i preventivní vakcinace. Přitom chřipka je schopná způsobit úmrtí, a to jak přímo (primární chřipková komplikace vyvolaná virem chřipky), tak zejména nepřímo (sekundární nechřipková komplikace plicního i mimoplicního charakteru v návaznosti na proběhlou chřipkovou infekci). Přestože je nejvyšší výskyt nemocných zjišťován u školáků a mladých dospělých, maximum úmrtí je mezi seniory. Vakcinace proti chřipce je nejdůležitějším preventivním opatřením a její účinnost i cost-effectiveness byly opakovaně prokázány.

Každoroční očkování proti chřipce je doporučeno osobám, u kterých je žádoucí snížit pravděpodobnost chřipkové infekce. U těchto osob je zvýšené riziko vzniku komplikací po onemocnění chřipkou. Očkování výrazně snižuje počet onemocnění chřipkou ve všech věkových skupinách. Dále snižuje potřebu hospitalizace a možnost úmrtí ve skupině rizikových osob, výskyt zánětu středního ucha u dětí a pracovní neschopnost u dospělých.

Antivirotika (virostatika) se doporučují zejména u vysoce rizikových pacientů. Blokují množení viru ve sliznici dýchacích cest a tak snižují intenzitu chřipkových příznaků a zkracují dobu trvání onemocnění.

Významnou roli v prevenci šíření chřipky hraje chování nemocného, který by měl onemocnění „vyležet“ doma v posteli místo toho, aby dále šířil infekci při docházení do zaměstnání. Mezi značně diskutované téma patří zákaz návštěv v nemocnicích a zavření škol v době chřipkové epidemie. Zákazem návštěv v nemocnicích se eliminuje

možnost nákazy pacientů od příbuzných, což u lidí se sníženou imunitou přinejmenším dílčí preventivní význam má. Zavírání škol v době epidemie se naproti tomu ukazuje jako relativně neefektivní opatření, mnohdy bývá navíc uplatněno příliš pozdě.

2.3. Klima a počasí

Změny v atmosféře odehrávající se během krátkých časových úseků (hodin, dnů) vytvářejí počasí. Počasí lze definovat jako okamžitý stav atmosféry nad daným místem a vývoj individuálních synoptických systémů ze dne na den. Vývoj těchto systémů je dán nelineární dynamikou a není tedy předpověditelný na libovolně dlouhou dobu dopředu. Naproti tomu klima je obvykle definováno jako průměrné počasí. Jedná se o průměrný fyzikální stav atmosféry spolu s jeho proměnlivostí v prostoru a čase, která se pak projevuje průběhem počasí v období mnoha let.

Klima popisujeme jak průměrnými hodnotami základních klimatických prvků a charakteristik (trvání slunečního svitu, teplota vzduchu při zemském povrchu, atmosférické srážky, sněhová pokrývka, vlhkost vzduchu, směr a rychlost větru), tak různými mírami variability (rozptylem hodnot kolem průměrné hodnoty či kolísáním hodnot od jednoho časového okamžiku k dalšímu).

3. CÍL PRÁCE

Hlavním cílem práce je porovnat úmrtnost v závislosti na výskytu chřipky, čímž by bylo možné zhodnotit závažnost chřipkového onemocnění. Následně bude stanoven exces úmrtí v době chřipkové epidemie. Poslouží k tomu modelování obvyklých počtů úmrtí v jednotlivých týdnech roku při vyloučení chřipkové epidemie.

Cílem práce je dále zhodnotit, do jaké míry jsou primárním zdrojem sezonality ve výskytu akutních respiračních infekcí včetně chřipky klimatické podmínky v různých ročních obdobích. Podkladem tohoto cíle je skutečnost, že klimatické faktory jsou často považovány za jednu

z determinant výskytu chřipky a ostatních akutních respiračních infekcí, neboť incidence těchto onemocnění evidentně vykazuje sezónní efekt.

Pro dílčí analýzy je třeba dále zpracovat a vyhodnotit vztahy mezi týdenní nemocností ARI ve věkové skupině 0 - 5 let, 6 - 14 let a skupině starších 15 let (15 +). Tímto je možné zjistit, v jaké souslednosti a v jak pevném vztahu probíhá výskyt ARI v jednotlivých věkových skupinách.

4. MATERIÁL A METODIKA

4.1. Data o výskytu akutních respiračních infekcí

Byla použita epidemiologická a virologická data o výskytu chřipky a ostatních akutních respiračních infekcí (ARI) ze surveillancce programu, který koordinuje Centrum epidemiologie a mikrobiologie (CEM) ve Státním zdravotním ústavu (SZÚ) v Praze.

Epidemiologická surveillancce akutních respiračních infekcí spočívá v pravidelném týdenním hlášení počtu nemocných ARI, zasílaném prostřednictvím Krajských hygienických stanic (KHS), resp. jejich územních pracovišť do Národního registru hlášení ARI, jehož odborným garantem je SZÚ. Některá územní pracoviště KHS mají plošné pokrytí, některá zjišťují situaci jen u vybraných lékařů tzv. sentinelovým systémem.

Jedná se o týdenní údaje o nemocnosti ARI v České republice (standardizovaná nemocnost na 100 000 obyvatel). Počty nemocných jsou v současnosti zjišťovány od přibližně 1240 praktických dětských lékařů a 2230 praktických lékařů pro dospělé, jejichž sledovaná populace reprezentativně pokrývá celé území republiky a činí cca 5 milionů obyvatel (50% populace), v minulosti byl tento systém celoplošný.

4.2. Data o počtech zemřelých

Denní počty úmrtí v České republice poskytl Ústav zdravotnických informací a statistiky v Praze. K dispozici je celková úmrtnost (celkem 2 197 654 úmrtí) a úmrtnost na nemoci oběhové soustavy (celkem 1 225 088 úmrtí) (definované podle Mezinárodní klasifikace nemocí, 9. revize (MKN-9) kódy 390-459 v letech 1982-1993, resp. podle MKN-10 kódy I 00-I 99 v letech 1994-2000) za období chřipkových sezón 1982/1983 – 1999/2000. Chřipková sezóna je v souladu s European Influenza Surveillance Scheme (EISS) definována jako období od 36. kalendářního týdne do 35. kalendářního týdne následujícího roku.

4.3. Klimatické údaje

Denní údaje o teplotě vzduchu, atmosférických srážkách a vlhkosti vzduchu zjištěné meteorologickou stanicí Praha, Karlov poskytl Český hydrometeorologický ústav. K dispozici byla data za období od 1.1.1992 do 31.12.2000. Denní průměry teplot vzduchu za období 1961 – 1990 z meteorologické stanice Praha, Klementinum byly získány z veřejně přístupných webových stránek Českého hydrometeorologického ústavu (www.chmi.cz).

4.4. Statistické zpracování

Ke zpracování výše uvedených dat za období 36. kalendářního týdne roku 1982 – 35. kalendářního týdne roku 2000 byl použit především statistický software SPSS verze 12.0 a R verze 2.1.1 s programem SURVIVAL. Statistické testy byly prováděny na hladině významnosti 5%, případně je pro upřesnění uváděna p hodnota.

Analýza byla založena na předpokladu, že počty zemřelých v době mimo chřipkovou epidemii mají přibližně Poissonovo rozložení s časovým trendem a sezónní komponentou. Pro analýzu dat byly vytvořeny multivariantní modely založené na obecném lineárním modelu pro cenzurovaná data. Tento postup umožnil maximálně využít data a modelovat navýšení v době epidemie. Pro účely grafického zobrazení byla data adjustována s použitím počtu obyvatel ve věkových skupinách pro rok 1991 (střed studovaného období). Podobné

statistické metody byly využity i pro analýzu vlivu klimatických faktorů (srážky, vlhkost, teplota) na výskyt ARI (týdenní nemocnost na 100 000 obyvatel). Mimo zmíněné složitější postupy byl pro popis vztahu nemocností a klimatu použit Spearmanův korelační koeficient.

5. VÝSLEDKY

5.1. Výskyt a vztah nemocnosti ARI v jednotlivých věkových skupinách

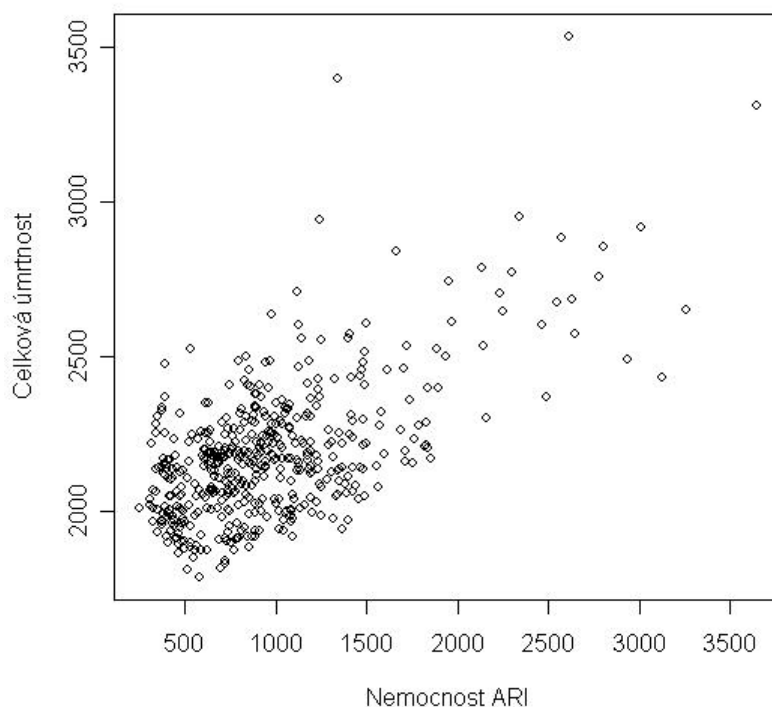
Nejvyšší nemocnost je ve věkové skupině 0 až 5 let, nejnižší ve skupině dospělých. Nejtěsnější závislost mezi nemocnostmi jednotlivých věkových skupin byla zjištěna u dat ze stejného týdne. Z toho lze usuzovat, že proces šíření nákazy je poměrně rychlý. V případě posunu řady dat jakékoli věkové skupiny o jeden nebo dva týdny již závislost s další věkovou skupinou není tak těsná.

5.2. Vztah úmrtnosti a nemocnosti ARI

Maxima úmrtí se vyskytují téměř simultánně s maximy nemocností ARI. Průměrné zpoždění mezi maximem ARI a maximem úmrtí je 1,14 týdne. Pomocí Spearmanova korelačního koeficientu byla nalezena statisticky významná závislost mezi týdenní celkovou nemocností ARI a týdenní úmrtností. Mezi těmito řadami dat ($N = 468$) byla nalezena korelace $\rho = 0,469$ ($p < 0,001$). Je tím prokázáno, že vyšší výskyt ARI vede ke zvýšení počtu úmrtí. Závislost týdenní úmrtnosti na nemocnosti ARI je zobrazena na obrázku 1.

Dále byla spočítána závislost mezi nemocností ARI a úmrtími pro neepidemické týdny ($N = 385$). Byla nalezena korelace $\rho = 0,293$. Tento korelační koeficient je sice nižší než ve výše uvedeném případě, korelace je přesto stále statisticky významná ($p < 0,001$). Stejný postup byl použit i pro výpočet závislosti mezi nemocností ARI a úmrtími v epidemických týdnech ($N = 83$). Korelace byla v tomto případě nejvyšší, $\rho = 0,669$ ($p < 0,001$).

Obr. 1. Bodový graf závislosti týdenní úmrtnosti na nemocnosti ARI

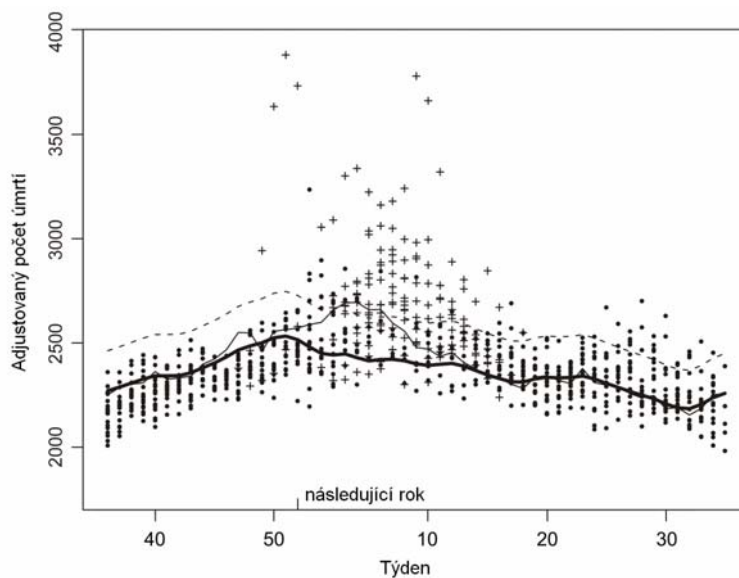


5.3. Stanovení excessu úmrtí v době chřipkové epidemie

Na obrázku 2 jsou zobrazeny adjustované týdenní úmrtnosti za období 1982/1983 – 1999/2000 a vypočítaný model. Silná čára představuje vypočtený model. Slabá čára představuje model, který neuvažuje výskyt epidemie. Slabá přerušovaná čára představuje vyhlazenou jednostrannou 95%-ní toleranční mez. Křížky představují pozorování v době epidemie a tečky ostatní pozorování. V době epidemie (162 týdnů) bylo nad touto mezí 47,5% pozorování, mimo epidemii (777 týdnů) pouze 4,6%. Medián odchylek mezi vypočítaným a skutečným počtem úmrtí je v případě neepidemických týdnů zanedbatelný, neboť činí 0,8 (95% interval spolehlivosti (CI) = (-0,4;

12,2)). Naproti tomu pro epidemické týdny je uvedený medián roven 188,2 (95% CI = (178,6; 283,6)). Rezidua dat v neepidemických týdnech (která popisují kvalitu modelu) nejsou statisticky významně odlišná od nuly, zatímco rezidua v epidemických týdnech (která popisují exces úmrtí v době chřipkové epidemie) jsou statisticky významně odlišná od nuly ($p < 0.001$).

Obr. 2. Adjustované týdenní úmrtnosti a použitý model



Podobné výsledky byly nalezeny i ve skupině úmrtí na nemoci oběhové soustavy, které jsou zodpovědné za 55,7% všech úmrtí ve sledovaném období.

Roční exces úmrtí v důsledku chřipky znázorňuje rozdíl mezi pozorovaným počtem úmrtí a odpovídajícím počtem úmrtí mimo chřipkovou epidemii. Pro celkovou úmrtnost (všechny příčiny smrti) je

průměrný roční odhad úmrtí v souvislosti s chřipkou 2661 (25,99 na 100 000 obyvatel), což představuje 2,17% všech úmrtí. U úmrtí na nemoci oběhové soustavy průměrný roční odhad úmrtí činí 1752 úmrtí (17,11 na 100 000 obyvatel), tj. 2,57% oběhových úmrtí. Výsledky pro jednotlivé roky se pochopitelně výrazně odlišují v závislosti na rozsahu chřipkové epidemie.

Pro každou epidemickou sezónu byl dále stanoven exces úmrtí pouze v době chřipkové epidemie, který přesáhl 95%-ní toleranční mez modelu. Tyto údaje představují počty úmrtí těsně svázané s obdobím chřipkové epidemie, tj. navýšení úmrtnosti nad 95. percentil neepidemického výskytu v příslušném týdnu. Průměrný exces úmrtí pouze v období chřipkové epidemie činí 1125 osob každý rok, což je 0.92% všech úmrtí (rozmezí 0 - 4259).

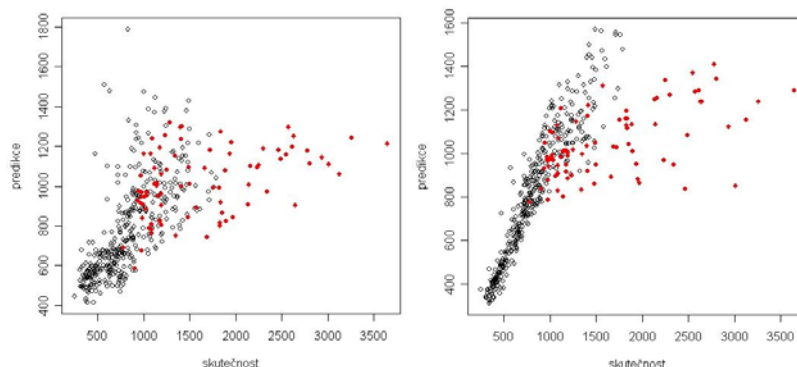
5.4. Analýza vlivu klimatických faktorů na výskyt ARI

Byla sledována data o výskytu ARI v závislosti na srážkách, vlhkosti vzduchu a teplotě s adjustací na obyvatelstvo (tj. s vyloučením vlivu změn velikosti populace) a adjustací na rok (vzhledem k dlouhodobému trendu nemocnosti). Vzhledem ke specifičnosti chřipkového onemocnění byly použity dva různé přístupy.

Pokud jsou z výpočtu data o chřipkové epidemii zcela vyloučena, lze nalézt silnou závislost výskytu ARI na teplotě ($p < 0,0001$) a mírný náznak závislosti ARI na srážkách ($p = 0,058$). Je nutné si uvědomit, že uvedená závislost je nepochybně významně ovlivněna sezónním kolísáním počasí. I v případě, že vyloučíme rozdíly nemocnosti v závislosti na roční cyklicitě (sezonalitě), je možné prokázat statisticky silnou závislost ARI jen na teplotě ($p = 0,0095$).

Pokud je pro výpočet využito metod cenzorování (tj. logický předpoklad, že v době epidemie se je výskyt ARI vyšší než by normálně byl), tak po odstranění závislosti na roční cyklicitě je závislost výskytu ARI na srážkách i vlhkosti již nevýznamná. Závislost ARI na teplotě je však stále významná ($p = 0,0038$) (obr. 3 a 4).

Obr. 3 a 4. Predikce výskytu ARI v závislosti na srážkách, vlhkosti a teplotě bez zohlednění týdne (vlevo), resp. se zohledněním týdne (vpravo) v porovnání se skutečností (Data o chřipkové epidemii - červené body - jsou v modelu považována za cenzorovaná)



Vzhledem k výše uvedeným výsledkům lze uvést stanovení nemocnosti ARI pouze v závislosti na teplotě, kdy se při nezohlednění týdne vychází ze vzorce:

$$\text{ARI (rel./100 000)} \cong 1156,0 \times (0,9628)^{\text{aktuální teplota (}^{\circ}\text{C)}}$$

Při návazné podrobnější analýze závislosti výskytu ARI na teplotě byla sledována korelace nemocnosti a teploty posunuté mezi sebou o 0 až 7 dní, a to pro epidemické i neepidemické týdny. V případě neepidemického období bylo zjištěno, že nejsilnější závislost nemocnosti ARI na teplotě je při posunu o 1 až 2 dny. Znamená to tedy, že zvýšení nemocnosti ARI obvykle nastává s odstupem 1 až 2 dnů po snížení teploty vzduchu. V případě epidemického období je nejsilnější závislost při posunu o 4 dny. Rozdíly v korelacích pro různé posunutí jsou však nevýrazné, a proto je stanovení posunutí velmi nepřesné.

Dále byl zjišťován vliv teploty s posunem o 0 až 7 dní na nemocnost ARI při zohlednění ostatních faktorů, tj. srážek, vlhkosti, roku a týdne, vždy s využitím metod cenzorování, resp. vyloučení dat o epidemii. I v tomto případě jsou výsledky podobné; při zohlednění ostatních

sledovaných parametrů byla nejtěsnější závislost nemocnosti ARI na teplotě zjištěna při posunu o 1 den. V tomto případě byl eliminován vliv sezóny, což vede k tomu, že vliv teploty je nižší a hodnoty p jsou tudíž o něco méně významné. Nicméně i zde je odhad posunutí zatížen velkou chybou (způsobenou mnoha faktory).

Použití případného posunu teploty ve vzorci pro dlouhodobou predikci nemocnosti v závislosti na klimatických faktorech však nemá velký význam vzhledem k vlivu ostatních proměnných. V předchozích odstavcích uvedené zvýšení nemocnosti s odstupem 1 až 2 dnů po snížení teploty vzduchu má nicméně značný význam v reálné situaci (krátkodobé změny nemocnosti), kdy se tento vliv významně uplatňuje.

6. DISKUSE

6.1. Stanovení excessu úmrtí v důsledku chřipky

Je možné odhadnout, že během epidemických sezón 1982/1983 – 1999/2000 došlo v důsledku chřipky průměrně ke 2661 úmrtím za rok, což představuje 2,17% všech úmrtí v České republice. Při hodnocení vlivu chřipky na úmrtí na nemoci oběhové soustavy došlo průměrně každý rok k 1752 úmrtím, tj. k 2,57% z těchto úmrtí. Závěry této studie jsou srovnatelné s výsledky nového modelu zpracovaného americkým CDC (roční průměrný počet úmrtí v souvislosti s chřipkou ve výši 2.2% všech úmrtí) a v Anglii a Walesu (2,3% ze všech úmrtí).

V České republice, podobně jako ve většině ostatních zemí, se při evidenci úmrtí z úmrtních listů zaznamenává pouze bezprostřední příčina smrti. Používání takovéto evidence úmrtí tudíž může vést k podcenění úmrtí na infekční nemoci jako je chřipka, neboť u těchto onemocnění obvykle není bezprostřední příčinou úmrtí virus chřipky, ale až druhotná komplikace. Použití statistického modelování k stanovení excessu úmrtí tudíž poskytuje důležitý náhled do skutečného vlivu infekčních onemocnění, jako je chřipka.

Neshoda čísel uváděných v této práci s oficiálně prezentovanými počty úmrtí na chřipku může být velká. Termínem v „důsledku

chřipky“ se rozumí situace, že člověk onemocněl chřipkou a v návaznosti na toto onemocnění u něho došlo např. k bakteriální pneumonii, metabolickému (diabetickému) rozvratu, zhoršení chronického onemocnění srdce a cév či jinému závažnému onemocnění nebo ke zhoršení dlouhodobého chronického onemocnění, které s odstupem i řady dní vede ke smrti pacienta. V takovém případě je chřipka tím iniciátorem, který zahájí uvedenou kaskádu vedoucí až k případnému úmrtí. Při tomto pohledu je tudíž možné považovat zmíněné úmrtí za úmrtí v důsledku chřipky, neboť nebylo-li by na počátku onemocnění chřipkou, s velkou pravděpodobností by v dané chvíli nedošlo k následným smrtícím komplikacím. Tento postup výpočtu je v různých modifikacích standardně používán v mnoha zemích po desítky let.

Cílem práce bylo určit vliv chřipky na celkovou úmrtnost a na úmrtnost na nemoci oběhové soustavy. Doplnující výpočet excesu úmrtí pouze v období chřipkové epidemie zvyšuje pravděpodobnost, že exces úmrtí je specificky přisouditelný chřipce, neboť virus chřipky je v uvedeném období dominantním cirkulujícím virem. Uvedený doplnující postup představuje konzervativní (tj. nejnižší možný) odhad excesu úmrtí v důsledku chřipky.

Tato studie se zaměřila na analýzu veškerých úmrtí a úmrtí v důsledku nemoci oběhového systému. Nebylo využito úmrtí v důsledku pneumonie a chřipky (P&I), které preferují mnohé zahraniční práce. Důvod pro tento postup je jednoduchý: úmrtí na pneumonii v ČR byla totiž v důsledku obvyklých postupů a zvyklostí většinou vykazována jako kardiovaskulární úmrtí. Z tohoto důvodu by použití úmrtí na P&I zásadním způsobem podcenilo skutečný rozsah úmrtí v souvislosti s onemocněním dýchacích cest.

Při zpracování dat byly použity metody vycházející z klasického Serflingova přístupu, který modeluje úmrtnosti pomocí odhadu „point-to-point“ pro cyklická data. Sekulární trend (způsobený populačním vývojem) byl potlačen zahrnutím počtů obyvatel v jednotlivých letech jako kovarianty použitého modelu. Použitý odhad založený na metodách pro cenzurovaná data zajistí využití maxima informace obsažené v datech s respektováním skutečnosti, že v době epidemie je

nutné počítat s tím, že počet zemřelých může být v jejím důsledku zvýšen.

6.2. Surveillance ARI v České republice

V ČR je v rámci virologické surveillance ARI rutinně sledována cirkulace celé řady významných původců respiračních onemocnění (influenza A, influenza B, respirační syncytiální virus, adenoviry, viry parainfluenzy a *Mycoplasma pneumoniae*). Období chřipkové epidemie bylo definováno nejen jako vzestup nemocnosti ARI nad epidemický práh, ale současně i jako laboratorně prokázaná cirkulace viru chřipky, kdy virus chřipky byl dominantním mezi sledovanými viry. Ostatní sledované viry v období chřipkové epidemie cirkulovaly jen v omezené míře a jejich podíl na úmrtí je tudíž značně omezený.

6.3. Vliv teploty a znečištění ovzduší na exces úmrtí

K excesu úmrtí může dojít z různých příčin a v kteroukoliv roční dobu; nejedná se pouze o zimní fenomén. Letní excesy úmrtí mohou být např. způsobeny jevem zvaným „heat stress“. Největší počet úmrtí souvisejících s horkem je soustředěn do velkoměst v mírných a subtropických oblastech, ohroženými skupinami jsou zvláště starší lidé, malé děti a lidé dlouhodobě nemocní. Většina úmrtí je spojena se zhoršením chronického onemocnění, nejčastěji kardiovaskulárního, cerebrovaskulárního nebo nemocí dýchacího ústrojí. Přestože část obětí tvoří lidé, kteří by zemřeli brzy bez ohledu na extrémní podmínky počasí (což vede k obvyklému poklesu úmrtnosti po horkém období), mají vyšší teploty a výskyt horkých vln za následek zvýšení celkové úmrtnosti v letní části roku. Počet úmrtí ze stresu z horka je však většinou několikanásobně nižší než počet úmrtí v souvislosti s chřipkou.

V zimě může přispět k excesu úmrtí také znečištění ovzduší. V této práci nebylo možné provést adjustaci na vliv znečištění ovzduší, protože data o kvalitě ovzduší v České republice nejsou dostupná v mezinárodně porovnatelném formátu až do roku 1993. Navíc, vzhledem k výraznému zlepšení kvality ovzduší v ČR v posledních letech je nyní velmi obtížné dokázat příčinný vztah mezi znečištěním

ovzduší a akutním účinkem na zdraví. Studie analyzující vztah mezi nemocností či úmrtností a znečištěním ovzduší existují samozřejmě i ve střední Evropě; problematika znečištění ovzduší však již není tak aktuální jako v minulosti.

Úmrtnostní studie nicméně naznačují, že vztah expozice-odezva pro pevné znečišťující částice v ovzduší je téměř lineární, a to jak v případě krátkodobé, tak i dlouhodobé expozice, přičemž neexistuje zřetelný bezpečný limit pro určitou nízkou koncentraci. V současné době se studie zaměřují na roli znečištění ovzduší na onemocnění srdce a cév při dlouhodobé expozici, která podporuje zánětlivé změny a rozvoj aterosklerózy, podobně jako kouření cigaret.

6.4. Vztah úmrtnosti a nemocnosti ARI

Nalezení statisticky významné závislosti mezi týdenní nemocností ARI a týdenní úmrtností je dalším důkazem pro potvrzení závažnosti akutních respiračních onemocnění.

K výpočtům nebyl použit Pearsonův korelační koeficient (r), protože rozložení sledovaných veličin (nemocnost ARI, počty úmrtí) není možné považovat za normální, neboť rozložení není symetrické. Z tohoto důvodu bylo při výpočtu použito Spearmanova korelačního koeficientu (ρ), který nemá žádné požadavky na tvar rozložení dat.

Na celostátní úrovni docházelo ke změnám nemocnosti ARI věkových skupin 0-5 let, 6-14 let a 15+ let především ve stejném týdnu. Nebyl prokázán časový posun dynamiky nemocnosti určité věkové skupiny ve srovnání s ostatními. Pokud dochází k určitému posunu nemocnosti mezi jednotlivými věkovými skupinami, je tento posun kratší než 1 týden a dlouhodobě sledované týdenní ukazatele nemocnosti jej neumožňují zjistit.

6.5. Vliv klimatických faktorů na výskyt ARI

Při analýze závislosti výskytu ARI na teplotě byla sledována korelace nemocnosti a teploty posunuté mezi sebou o 0 až 7 dní, jednak s úplným vyloučením dat o chřipkové epidemii a jednak

s cenzorováním dat o chřipkové epidemii. Vyloučení dat má nevýhodu v tom, že se řada dat zmenší a výsledky jsou méně přesné. V případě cenzorování dat o chřipkové epidemii se část informace obsažené v datech využije, neboť se odstraní pouze „epidemická část“ dat (navýšení nemocnosti způsobené epidemií), která je způsobena především zcela specifickými vlastnostmi chřipkového viru explozivně se šířit mezi lidmi. Přestože se oba přístupy poněkud odlišují, v tomto případě poskytují obdobné výsledky, které prokazují vliv teploty na výskyt ARI.

V předložené práci je případný efekt v důsledku změny klimatu do jisté míry obsažen v trendu výskytu onemocnění. Uváděný faktor byl tudíž v zásadě odstraněn adjustací na rok, která byla použita při výpočtech. Pro účely této práce je však mnohem důležitější zohlednit případný vliv krátkodobých změn klimatických faktorů (které nejlépe reprezentuje teplota) na výskyt onemocnění. Za tímto účelem byla zjišťována velikost odchylky aktuální teploty od denních průměrů teplot vzduchu za období 1961 – 1990. Tento rozdíl byl následně porovnán s příslušnou nemocností ARI, avšak závislost překvapivě nebyla zjištěna.

6.6. Očkování proti chřipce

Na rozdíl od mnoha západoevropských zemí či USA byla v České republice ve sledovaném období relativně velmi nízká proočkovanost proti chřipce. Nejvyšší pokrytí bylo v roce 2000, kdy dosáhlo 3,8% populace; k určitému zvýšení počtu podaných vakcín došlo teprve po roce 2000. Z hlediska provedené studie je nízká proočkovanost paradoxně určitou výhodou, neboť není pochyb o tom, že případný vliv ochranného očkování na nemocnost a úmrtnost je nízký.

Téměř všechny studie prokazují snížení nemocnosti a úmrtnosti po očkování proti chřipce. Lze se tudíž domnívat, že zvýšení proočkovanosti proti chřipce v ČR povede k prevenci nemocnosti v souvislosti s chřipkou a tím i ke snížení počtu úmrtí. Výsledky této studie naznačují, že více než 2% úmrtí jsou v důsledku chřipky.

7. ZÁVĚR

Epidemiologie akutních respiračních onemocnění je v současné době relativně dobře objasněna. Jsou dobře zdokumentovány jasné souvislosti mezi výskytem onemocnění a jiným chronickým onemocněním u dospělých, kouřením a přelidněním. Další upřesňování jednotlivých detailů je ale složité. Akutní respirační infekce jsou velká skupina onemocnění s různým klinickým průběhem. Původcem těchto onemocnění je obrovské spektrum etiologických agens, převážně virových, ale i bakteriálních. Většina agens je schopná vyvolat různě závažné onemocnění, bez virologického vyšetření nelze jednoznačně určit etiologii konkrétního onemocnění a naopak. Na vzniku onemocnění a jeho dalším šíření se uplatňuje velké množství faktorů, stanovit jejich samostatný vliv a význam je často problematické. Význam infekčních a neinfekčních faktorů na vznik akutního respiračního onemocnění i nadále zůstává ne zcela vyřešeným problémem.

Je prokázán vztah klimatických faktorů a výskytu akutních respiračních infekcí. Významný vliv má především teplota. Podobný vliv má i sezónnost (týden onemocnění), neboť teplota má významně sezónní závislost. Je tedy spíše otázkou interpretace, kterou z uvedených proměnných – sezónu či teplotu – považovat za primární činitel. Teplota je natolik svázána se sezonalitou, že je (z pohledu vlivu na výskyt ARI) není možné rozlišit. Užitečným zjištěním pro praktické použití nicméně může být skutečnost, že ke zvýšení nemocnosti akutních respiračních infekcí obvykle dochází s odstupem 1 až 2 dnů po snížení teploty vzduchu.

Nejvíce specifickým onemocněním ve skupině akutních respiračních infekcí je chřipka. Chřipka je relativně závažná infekce, v České republice každoročně způsobí onemocnění statisíců obyvatel a ve svém důsledku vede ke zbytečným úmrtím. V ČR dochází každoročně v průměru k 2 661 úmrtím v souvislosti s chřipkou, což představuje 2,17% všech úmrtí. Zvýšení proočkovanosti proti chřipce povede k prevenci nemocnosti v souvislosti s chřipkou a tím i k určitému snížení počtu úmrtí.

8. SOUHRN

Infekce respiračního traktu jsou nejčastějším lidským onemocněním. Nejvyšší počet respiračních onemocnění je způsoben rinoviry a viry chřipky. Kromě vlastností mikroorganismu (patogenita, invazivita, virulence) a vlastností makroorganismu (na které má vliv např. stav imunity, chronická onemocnění, kouření, socioekonomický status, malnutrice) má na výskyt respirační infekce také vliv znečištění ovzduší a klimatologické faktory. Úmrtnost v souvislosti s chřipkou byla prokázána v mnoha zemích, nicméně studie zaměřené na středoevropskou populaci byly doposud vzácné.

Hlavním cílem práce bylo porovnat úmrtnost v závislosti na výskytu chřipky, aby bylo možné zhodnotit závažnost chřipkového onemocnění. Následně byl stanoven exces úmrtí v době chřipkové epidemie. Cílem práce dále bylo také zhodnotit vliv klimatických podmínek v různých ročních obdobích na výskyt akutních respiračních infekcí (ARI) včetně chřipky, neboť incidence těchto onemocnění vykazuje zřetelný sezónní trend.

Úmrtnost, kterou lze připisovat chřipce, se stanoví porovnáním úmrtnosti na všechny příčiny smrti a úmrtnosti na nemoci oběhové soustavy během epidemických a mimoepidemických sezón v závislosti na údajích ze surveillance akutních respiračních onemocnění. Údajů o celkové úmrtnosti, úmrtnosti na nemoci oběhové soustavy a údajů ze surveillance chřipky a dalších respiračních infekcí bylo použito v obecném lineárním modelu pro cenzurovaná data, přičemž týden byl považován za kategoriální. Analýza prokázala statisticky významné rozdíly v excessu úmrtnosti mezi epidemickými a mimoepidemickými sezónami v České republice v letech 1982-2000. Maxima úmrtí se vyskytují téměř simultánně s maximy nemocností ARI. Odhadujeme, že 2,17% úmrtnosti na všechny příčiny smrti a 2,57% úmrtnosti na nemoci oběhové soustavy ve sledovaném období lze přičíst na vrub chřipky, což podle odhadu představuje v prvním případě v průměru 2661 úmrtí ročně a v druhém případě v průměru 1752 úmrtí ročně. Nejvyšší počty úmrtí byly hlášeny v sezónách s převažující cirkulací chřipkového kmene A/H3N2. Zvýšení proočkovanosti populace proti

chřipce se považuje za hlavní strategii pro prevenci úmrtnosti v souvislosti s chřipkou.

Pro analýzu vlivu klimatických faktorů na výskyt ARI byly dále použity denní údaje o teplotě vzduchu, atmosférických srážkách a vlhkosti vzduchu za období 1992 – 2000. Pro analýzu dat byly vytvořeny multivariantní modely založené na obecném lineárním modelu pro cenzurovaná data. Byl prokázán vztah klimatických faktorů a výskytu akutních respiračních infekcí. Významný vliv na výskyt akutních respiračních infekcí má především teplota a roční období (týden onemocnění), přičemž teplota vykazuje významnou sezónní závislost. Je tedy spíše otázkou interpretace, kterou z uvedených proměnných – sezónu či teplotu – považovat za primární činitel, protože teplota je v každém případě těsně svázána se ročním obdobím. Užitečným zjištěním pro praxi nicméně může být skutečnost, že ke zvýšení nemocnosti akutních respiračních infekcí obvykle dochází s odstupem 1 až 2 dnů po snížení teploty vzduchu.

9. SUMMARY

Infections of the respiratory tract are the most common diseases in humans. The highest number of respiratory infections are caused by rhinoviruses and influenza viruses. Apart from the characteristics of the causative agent (pathogenicity, invasiveness, virulence) and those of the host (immune status, chronic diseases, smoking habits, socioeconomic status, malnutrition) other factors such as air pollution and climatic conditions may also play a role in the development of respiratory infections. Influenza related mortality rates have been established in many countries; nevertheless, studies focusing on the Central European population have been rare to date.

The main study objective was to compare mortality rates while taking into account the influenza incidence to be able to evaluate seriousness of this disease. Subsequently, excess mortality rates were established for the influenza epidemic periods. Another study objective was to evaluate the effect of climatic factors on the known seasonal

trend in the incidence of acute respiratory infections (ARI) including influenza.

We assess mortality attributable to influenza by comparing all cause mortality and mortality due to diseases of the circulatory system during influenza epidemic and non-epidemic periods, as defined by acute respiratory infection surveillance data. Data on total mortality, mortality due to diseases of the circulatory system and surveillance data for influenza and other respiratory infections were used in a general linear model for dependence of left censored mortality data over time, and week as a categorical factor. Results of the analysis show statistically significant differences in excess mortality rates between influenza epidemic and non-epidemic periods in the Czech Republic between 1982-2000. The mortality rates peak almost simultaneously with the ARI incidence rates. We estimate that 2.17% of all cause mortality, and 2.57% of mortality due to diseases of the circulatory system throughout the study period was attributable to influenza, with an estimated annual average of 2661 and 1752 deaths, respectively. The highest numbers of deaths were reported during seasons when influenza A/H3N2 was the predominant circulating strain. Improving vaccination coverage against influenza is considered to be the primary strategy for prevention of influenza associated mortality.

Daily data on air temperature, rainfall and air humidity from 1992 – 2000 were also used for analysis of the effect of climatic factors on the incidence of ARI. Multivariant models based on the general linear model for censored data were created for data analysis. Correlation between climatic factors and the incidence rates of acute respiratory infections was found. Both temperature that shows a significant seasonal trend and season (calendar week) have an important effect on the ARI incidence. Nevertheless, which one of these variables, i.e. temperature or season, plays the primary role is the question of interpretation since temperature is closely associated with season. Anyway, the fact that a rise in the incidence of acute respiratory infections is usually observed at a 1 to 2-day interval after a decrease in air temperature is of practical relevance.

10. NEJDŮLEŽITĚJŠÍ PRÁCE AUTORA V SOUVISLOSTI S DIZERTACÍ

1. Kolektiv autorů (Kynčl J., Marešová V., Příborský J., Zicha J., Žampachová E.): Zásady diagnostiky a terapie chřipky. Maxdorf, 2000, 19 s.
2. Kynčl J., Příkazský V., Pikhart H., Částková J., Kříž B.: Analysis of acute respiratory infection morbidity and occurrence of complications in the Czech Republic, 1985 - 1999. Options for the Control of Influenza IV, Hersonissos, Greece, 23-28 Sept 2000, poster č. 1-2, sborník abstrakt s. 76.
3. Kříž B., Kynčl J.: Natural Outbreaks of Disease: Communicable Disease Surveillance in the Czech Republic. In: Dando M., Pearson G., Kriz B., eds. Scientific and Technical Means of Distinguishing Between Natural and Other Outbreaks of Disease. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, the Netherlands, 2001, s. 35-39.
4. Kynčl J., Procházka B., Beneš Č., Havlíčková M., Kříž, B.: Improving the acute respiratory infection notification system in the Czech Republic. The First European Influenza Conference, St.-Julians, Malta, 20-23 October 2002, poster č. P-W1-11, sborník abstrakt s. 54. **(European Scientific Working Group on Influenza (ESWI) Young scientist award – best poster presentation at the First European Influenza Conference)**
5. Havlíčková M., Fischlová D., Kynčl J., Havlová J.: Economic impact of influenza in the Czech Republic in the year 2000. The First European Influenza Conference, St.-Julians, Malta, 20-23 October 2002, poster č. P-W8-7, sborník abstrakt s. 82.
6. Goddard NL., Kynčl J., Watson JM.: Appropriateness of thresholds currently used to describe influenza activity in England. Communicable Disease and Public Health, 6, 2003, č. 3, s. 238-245.
7. Kyncl J, Kriz B. Surveillance of acute respiratory infections in the Czech Republic and in Europe – example of an early warning system. In: Kocik J, Janiak MK, Negut M (eds), Preparedness

against bioterrorism and re-emerging infectious diseases. Amsterdam: IOS Press, 2004, s. 40-44.

8. Kynčl J., Paget WJ., Havlíčková M., Kříž B.: Harmonisation of the acute respiratory infection reporting system in the Czech Republic with the European community network. *Eurosurveillance Monthly*, 2005, 10, č. 3, s. 5-6.
9. Kynčl J., Procházka B., Goddard N.L., Havlíčková M., Částková J., Otavová M., Kříž B.: A study of excess mortality during influenza epidemics in the Czech Republic, 1982-2000. *European Journal of Epidemiology*, 2005, 20, č. 4, s. 365 - 371 (**IF 2003: 0.972**)
10. Oxford J.S., Manuguerra C., Kistner O., Linde A., Kunze M., Lange W., Schweiger B., Spala G., Rebelo de Andrade H., Pérez Broña P.R., Beytout J., Brydak L., Caraffa de Stefano D., Hughes O., Kynčl J., Montomoli E., Gil de Miguel A., Vranckx R., Osterhaus A.: A new European perspective of influenza pandemic planning with a particular focus on the role of mammalian cell culture vaccines. *Vaccine* 2005, in press (**IF 2003: 3,007**)
11. Kynčl J., Havlíčková M., Otavová M., Wallenfels J., Vít M. Pilot study of influenza-like illness (ILI) reporting system in the Czech Republic. The Second European Influenza Conference, St.-Julians, Malta, 11-14 September 2005, poster, sborník abstrakt s. 69.

11. NEJDŮLEŽITĚJŠÍ POUŽITÁ LITERATURA

Alling DW, Blackwelder WC, Stuart-Harris CH. A study of excess mortality during influenza epidemics in the United States, 1968-1976. *Am J Epidemiol* 1981; 113:30-43.

Braga ALF, Zanobetti A, Schwartz J. Do respiratory epidemics confound the association between air pollution and daily deaths? *Eur Respir J* 2000; 16(4):723-728.

CDC. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2004; 53(Early Release):1-40.

Clifford RE, Smith JWG, Tillett HE, Wherry PJ. Excess mortality associated with influenza in England and Wales. *Int J Epidemiol* 1977; 6(2):115-128.

Dockery DW, Pope CA III, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993; 329(24):1753-1759.

Douglas RM. Respiratory tract infections as a public health challenge. *Clin Infect Dis* 1999; 28(2):192-194.

Fleming DM. The contribution of influenza to combined acute respiratory infections, hospital admissions, and deaths in winter. *Commun Dis Public Health* 2000; 3(1):32-38.

Fleming DM, Cross KW, Crombie DL, Lancashire RJ. Respiratory illness and mortality in England and Wales: A study of the relationships between weekly data for the incidence of respiratory disease presenting to general practitioners, and registered deaths. *Eur J Epidemiol* 1993; 9(6):571-576.

Fleming DM, Zambon MC, Bartelds AIM, Jong JC. The duration and magnitude of influenza epidemics: a study of surveillance data from sentinel general practices in England, Wales and the Netherlands. *Eur J Epidemiol* 1999; 15:467-473.

Glezen WP, Payne AA, Snyder DN, Downs TD. Mortality and influenza. *J Infect Dis* 1982; 146(3):313-320.

Gouveia N, Fletcher T. Time series analysis of air pollution and mortality: effects by cause, age and socioeconomic status. *J Epidemiol Community Health* 2000; 54(10):750-755.

Graham NMH. The epidemiology of acute respiratory infections. In: Nelson KE, Williams CM, Graham NMH, editors. *Infectious disease epidemiology. Theory and practice*. Gaithersburg, Maryland, USA: Aspen Publishers, 2001: 439-476.

Hak E, Verheij TJM, van Essen GA, Lafeber AB, Grobbee DE, Hoes AW. Prognostic factors for influenza-associated hospitalization and death during an epidemic. *Epidemiol Infect* 2001; 126:261-268.

- Havlík J, Beran J. Chřipka. Klinický obraz, prevence, léčba. Praha: Maxdorf, 2002: 1-147.
- Heinrich J, Hoelscher B, Frye C, Meyer I, Pitz M, Cyrus J et al. Improved air quality in reunified Germany and decreases in respiratory symptoms. *Epidemiology* 2002; 13(4):394-401.
- Hoek G, Brunekreef B, Goldbohm S, Fischer P, van den Brandt PA. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *Lancet* 2002; 360:1203-1209.
- MacFarlane A. Daily mortality and environment in English conurbations. 1: air pollution, low temperature, and influenza in Greater London. *Brit J Preventive and Social Medicine* 1977; 31:54-61.
- Monto AS, Sullivan KM. Acute respiratory illness in the community. Frequency of illness and the agents involved. *Epidemiol Infect* 1993; 110:145-160.
- Neuzil KM, Dupont WD, Wright PF, Edwards KM. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:733-740.
- Nichol KL. The efficacy, effectiveness and cost-effectiveness of inactivated influenza virus vaccines. *Vaccine* 2003; 21:1769-1775.
- Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348:1322-1332.
- Pope CA III. Respiratory disease associated with community air pollution and a steel mill, Utah Valley. *Am J Public Health* 1989; 79:623-628.
- Serfling RE. Methods for current statistical analysis of excess pneumonia-influenza deaths. *Publ Hlth Rep* 1963; 78(6):494-506.

Simonsen L, Clarke MJ, Schonberger LB, Arden NH, Cox NJ, Fukuda K. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution. *J Infect Dis* 1998; 178:53-60.

Steinhoff MC. Epidemiology and prevention of influenza. In: Nelson KE, Williams CM, Graham NMH, editors. Infectious disease epidemiology. Theory and practice. Gaithersburg, Maryland, USA: Aspen Publishers, 2001: 477-494.

Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003; 289(2):179-186.

Tillett HE, Smith JW, Gooch CD. Excess deaths attributable to influenza in England and Wales: age at death and certified cause. *Int J Epidemiol* 1983; 12(3):344-352.

van Essen GA, Palache AM, Forleo E, Fedson DS. Influenza vaccination in 2000: recommendations and vaccine use in 50 developed and rapidly developing countries. *Vaccine* 2003; 21:1780-1785.

Voordouw BCG, van der Linden PD, Simonian S, van der Lei J, Sturkenboom MCJM, Stricker BHC. Influenza vaccination in community-dwelling elderly: impact on mortality and influenza-associated morbidity. *Arch Intern Med* 2003; 163:1089-1094.