

UNIVERSITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
Katedra biologických a lékařských věd

Chřipka – patogeneze, diagnostika, léčba a prevence

BAKALAŘSKÁ PRÁCE

Hradec Králové 2010

Alina Boháčová

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány.

Alina Boháčová

Při této příležitosti bych ráda poděkovala panu primáři MUDr. Miroslavu Förstlovi a paní MUDr. Pavle Paterové za odborné vedení, ochotu a pomoc při sestavování této bakalářské práce.

Abstrakt

Universita Karlova v Praze

Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Kandidát: Boháčová Alina

Školitel: MUDr. Paterová Pavla

Vedoucí: MUDr. Förstl Miroslav

Název bakalářské práce: Chřipka – patogeneze, diagnostika, léčba a prevence.

Chřipka je vysoce nakažlivé onemocnění s epidemickým až pandemickým charakterem šíření. Původcem onemocnění je virus, který se vyskytuje jako typ A, B nebo C. Zdrojem nákazy je člověk, k přenosu dochází vzdušnou cestou nebo kontaminovanými předměty a vnímavost populace je všeobecná. Chřipkový virus je mezi ostatními respiračními virovými patogeny výjimečný svou variabilitou, sezónností dopadem na populaci. Chřipkový virus je charakteristický segmentovaným uspořádáním genomu. Klasická chřipka se vyznačuje náhlým rozvojem příznaků, horečkou spojenou s bolestmi hlavy a svalů, které následují příznaky respirační – kašel a bolest v krku. Chřipka je onemocnění, které přes znalost původce, klinický obraz po možnosti léčby a prevence stále překvapuje něčím novým. Objevila se postupná adaptace ptačích chřipkových virů na savce, včetně člověka, a došlo již k prvním interhumánním přenosům. Stoupa počet rezistencí na dostupná antivirotika. V diagnostice se uplatňují rychlé testy k detekci antigenu, využívá se PSR a serologie. Léčba je symptomatická, k dispozici jsou i antivirotika typu M2 inhibitorů a inhibitorů neuraminidázy. Základem prevence chřipky je každoroční očkování.

Abstract

Charles University in Prague

Faculty of pharmacy in Hradec Králové

Department of biology and medical science

Candidate: Boháčová Alina

Supervisor: MUDr. Paterová Pavla

Head of: MUDr. Förstl Miroslav

Title of bachelor thesis: Influenza – pathogenesis, diagnostic, therapy and prevention.

Influenza is highly contagious infectious disease with epidemic even pandemic features of its spread. Influenza viruses are the cause of illness divided into three types A, B and C. Human is source of illness, virus is spreaded by virus-laden aerosols or by direct contact with infected objects and susceptibility of population to infection is general. Influenza viruses are unique among respiratory viruses with regard to their antigenic variability, seasonality and impact to general population. Influenza viruses, which characterized by a segmented RNA genome. Classic influenza presents abruptly symptoms including fever, malaise, headache and myalgia, going with respiratory symptoms of cough and sore throat. The influenza is a disease, that in spite of known etiology, clinical picture, its treatment and prevention keep surprising with something new. A gradual adaptation of avian viruses to mammals occurred, including humans and first inter – human transfers occurred. The number of resistant viruses to available antiviral medications is increasing. The rapid tests for antigen detection are used nowadays besides PCR testing and serological methods. The treatment is supportive, two classes – adamantanes and NA inhibitors are available. Annual influenza vaccination is a basic part of prevention.

Obsah

1	Úvod a cíl práce	8
2	Historie.....	9
2.1	Historie onemocnění.....	9
2.2	Historie objevu viru	11
3	Molekulární struktura virionu	13
3.1	Povrchové antigeny	13
3.2	Obal.....	14
3.3	Jádro	14
3.4	Variabilita chřipkových virů	15
4	Epidemiologie chřipky	16
5	Chřipka živočichů.....	18
5.1	Chřipka kachen a jiných ptáků.....	18
5.2	Chřipka tuleňů a kytovců	18
5.3	Chřipka koní	19
5.4	Chřipka norků	19
5.5	Chřipka prasat.....	19
5.6	Živočišné chřipkové viry - přenos na člověka	20
5.6.1	Ptačí chřipka	20
5.6.2	Prasečí chřipka	21
6	Patogeneze nemoci	24
7	Klinický obraz chřipky.....	25
7.1	Lidská chřipka.....	25
7.1.1	Klinický obraz	25
7.1.2	Nejčastější komplikace.....	25
7.2	Klinický obraz ptačí chřipky	26
7.3	Klinický obraz prasečí chřipky	27
8	Diagnostika chřipky	29
8.1	Klinická diferenciální diagnostika.....	29
8.2	Laboratorní vyšetření.....	29

8.2.1	Přímý průkaz	29
8.2.2	Nepřímý průkaz.....	31
8.2.3	Odběr materiálu	31
9	Léčba chřipky.....	33
9.1	Protiepidemická opatření.....	33
9.2	Léčba antivirotyky.....	33
9.2.1	Inhibitory kanálového proteinu	33
9.2.2	Inhibitory neuraminidázy	34
9.2.3	Nové možnosti	35
10	Prevence a profylaxe lidské chřipky.....	37
10.1	Očkování proti chřipce.....	37
10.1.1	Doporučení pro očkování.....	38
10.1.2	Nežádoucí účinky očkování	39
10.1.3	Kontraindikace očkování	39
10.2	Chemoprofylaxe chřipky	39
11	Závěr.....	41
12	Zkratky	42
13	Literatura.....	43

1 Úvod a cíl práce

Chřipka je onemocnění, které vzhledem k svému epidemickému až pandemickému charakteru šíření každoročně postihuje 10 % světové populace, v průběhu pandemie dokonce 40-50%. Na rozdíl od běžných respiračních viróz může probíhat závažně a například pro populaci EU je počet úmrtí v souvislosti s chřipkou odhadován na průměrně 125000 osob za jeden rok. V České republice bývá v posledních letech každý rok příčinou smrti dvou až třech tisíc pacientů, což představuje víc jak 2 % všech úmrtí (10). S Epidemiologický přehled v České republice za poslední tři roky je uveden v příloze (26).

Je zajímavá a současně stále neznámá. Neznámá hlavně v trvale nových interakcích, neustálých změn a rychlé molekulární evoluce. Pro klinika má chřipka neustále připraveny diagnostické a klinické záludnosti během cyklických chřipkových sezón, pro epidemiologa je chřipka stále aktuálním a potenciálně nebezpečným onemocněním s možností vzniku smrtících

Cílem práce bylo zmapovat nejnovější poznatky v epidemiologii, diagnostice, léčbě a prevenci chřipky, jedné z největších infekčních hrozeb 21. století.

2 Historie

2.1 Historie onemocnění

Epidemie a pandemie (epidemie, která se rozšíří po celém světě) chřipky provázejí lidstvo pravděpodobně od úsvitu dějin. První zaznamenanou pandemií by mohla být již ta z roku 415 př. n. l., která je doložená ve starořeckých záznamech, kdy Hippokrates jako první popsal symptomy onemocnění (11). On už ve své době popsal nemoc, která se svými příznaky velmi podobá chřipce. Z vojenských zápisků je patrné, že se chřipka rozšířila i v athénské armádě na Sicílii (25).

Nejstarší záznamy epidemie, kde symptomatologie odpovídá chřipce, pocházejí z roku 1173-1174. Další písemné údaje lze vysledovat z období 14. a 15. Století – v roce 1557 se jednalo pravděpodobně o pandemii zaznamenanou v Africe a Evropě v roce 1580 je postiženo obyvatelstvo Asie, odkud se onemocnění rozšířilo dále do Afriky a Evropy: smrtelné onemocnění postupovalo Evropou po dobu šesti měsíců, jen v Římě zemřelo nejméně 8000 obyvatel a některá španělská města byla zcela zdecimována. Ze 17. Století jsou záznamy o onemocnění v Evropě i v Americe. S postupujícím rozvojem medicíny a vzdělanosti přibývá i historických dat, a tak se můžeme domnívat, že za zaznamenanými epidemiemi/pandemiemi z let 1729-1730, 1781-1782, 1889-1892 a 1898-1900 se rovněž skrývá právě chřipka (25).

Na základě séroarcheologického výzkumu můžeme v případě poslední pandemie 19. století opravdu určit původce onemocnění – virus chřipky A/H3N8 a původce epidemie z roku 1873 A/H2N2 (25).

První pandemií chřipky ve 20. století byla tzv. španělská chřipka (1918-1919). Jenom v průběhu této pandemie onemocněla asi jedna čtvrtina světové populace a 20-50 milionů lidí zemřelo. Způsobila tedy větší ztráty na životech než první světová válka a lze ji srovnávat s epidemiemi moru, cholery nebo pravých neštovic (25).

V tomto století následovala v letech 1956-1958 asijská chřipka, jejímž původcem je A/H2N2 a v jejímž důsledku zemřelo 1-1,5 milionů osob. Při hongkongské pandemii z roku 1968 (A/H3N2) zemřel přibližně milion osob (11). Tato relativně nízká úmrtnost byla způsobená především dvěma faktory. Viru obsahujícím protein N2 byli lidé vystaveni už v minulosti a zadruhé H3 virus byl stejný jako v případě asijské chřipky, tudíž většina starších lidí měla vytvořenou určitou imunitu (25).

V roce 1977 A/H1N1 došlo k návratu kmene H1N1 a způsobilo tzv. ruskou pandemii (11).

Tabulka č. 1: Souhrnný přehled pandemií chřipky (11).

Pandemie		
	1889 – 1892	H2N2
	1898 – 1900	H3N3
Španělská chřipka	1918 - 1952 Všechny segmenty ptačího původu	H1N1
	1947 (velký drift)	H1N1
Asijská chřipka	1957 - 1968 (HA, NA, PB1 gen ptačího původu)	H2N2
Hongkongská chřipka	1968 - doposud (HA,PB1 gen ptačího původu,N2 asijská chřipka, 5 segmentů původ ze španělské chřipky)	H3N2
Ruská chřipka	1977 - dosud návrat subtypu H1N1	H1N1

Jedním z nejstarších českých zápisů, o nichž se domníváme, že popisují chřipkovou epidemii, je vyprávění z Hájkovy kroniky o roce 1367. Thomayer je citoval takto: „ Měsíce dubna přišly veliké těžkosti a nemoci na lidi, takže málo lidí v pražských městech bylo, ježto by toho měsíce těžce nemocní nebyli, ale však málo kdo od té nemoci umřel, také málo kdo v té nemoci přes osmý den více ležel.“ Starší letopisové čeští vypravují o nové epidemii roku 1415 a další je „tklivé líčení o velkém svízelu nové epidemie“ v zápisu pamětní knihy kutnohorského archivu z roku 1580 (16,6).

První chřipkový virus – šlo o typ A – byl objeven v roce 1933, poslední typ C, v roce 1950. Ale až poté bylo možné poznávat strukturu těchto virů, jejich vlastnosti i příčiny jejich patogenity. Ukázalo se, že chřipka není pouze choroba lidská, ale že řada teplokrevných živočichů, a to jak savců, tak i ptáků může onemocnět chřipkou, avšak tyto kmeny jsou odlišné od lidských (6).

2.2 Historie objevu viru

Prvním chřipkovým kmenem, který byl izolován, byl ptačí kmen subtypu H7 A /chicken/Brescia/ 1902. Vzhledem k současným znalostem o aviárních kmenech není překvapující, že se jednalo o jeden ze dvou vysoce patogenních subtypů (druhým je subtyp H5). Virus z roku 1902, způsobující drůbeží mor, byl popsán jako „filtrabilní agens“ a dále zařazen a přesněji určen byl až o řadu let později, kdy tomu odpovídaly diagnostické možnosti (11).

Ničivé následky španělské chřipky nutily vědce nálezt etiologického původce této katastrofy, ale teprve v roce 1931 R. Shope izoloval první virus chřipky, a to z nemocného prasete. O dva roky později během chřipkové epidemie ve Velké Británii se W. Smithovi a jeho spolupracovníkům z Londýna podařilo izolovat první lidský virus chřipky z výtěrů pacientů, kterými infikovali dosud neobvyklý zvířecí druh – fretku. Tento výsledek potvrdila v roce 1936 laboratorní kontaminace na stejném pracovišti, šlo o virus lidské chřipky (11).

Teprve detekce protilátek proti dříve prodělaným chřipkovým infekcím v sérech různě starých lidí, kteří žili v období před pandemií, poskytla v roce 1983 nepřímý důkaz předcházející cirkulace viru chřipky A (H1N1) v populaci. Částečná nukleotidová sekvence viru „španělské chřipky“ z formalinem fixovaného a do parafínu zalitého vzorku plicní tkáně vojáka který zemřel v roce 1918, byla získána až v roce 1997 (11).

Taubenberger a jeho tým tím prokázali, že etiologickým agens v pandemii 1918-1919 byl virus chřipky A (H1N1), blízce příbuzný viru chřipky prasat.

V roce 1940 izoloval T. Francis virus chřipky, který se od prvního viru z roku 1933 lišil a byl označen jako virus chřipky typu B. První virus chřipky dalšího odlišného typu – C prokázal R. M. Taylor v roce 1947. V následujících letech byly izolovány viry chřipky z dalších živočišných druhů. Pro Československo bylo významnou událostí, že se v roce 1956 českým vědcům podařilo izolovat první virus chřipky z koní (11).

Genetické studie antigenů z kmenů virů chřipky A. izolovaných při pandemiích v letech 1957 a 1968 prokázaly, že vznikly genetickou transformací mezi kmeny lidských a ptačích virů. Některé ptačí (spíše kachní) chřipkové viry A způsobují hromadná onemocnění jen určitých druhů savců, prasat, koní, tuleňů, norků a velryb, ale také drůbeže. Ověřilo se, že rezervoárem chřipkových virů A (a to všech subtypů, které mají hemaglutininy H1-H16 neuraminidazy N1-N9) jsou divoké kachny. Migrující kachny viry chřipky vylučují trusem především v srpnu a září (1).

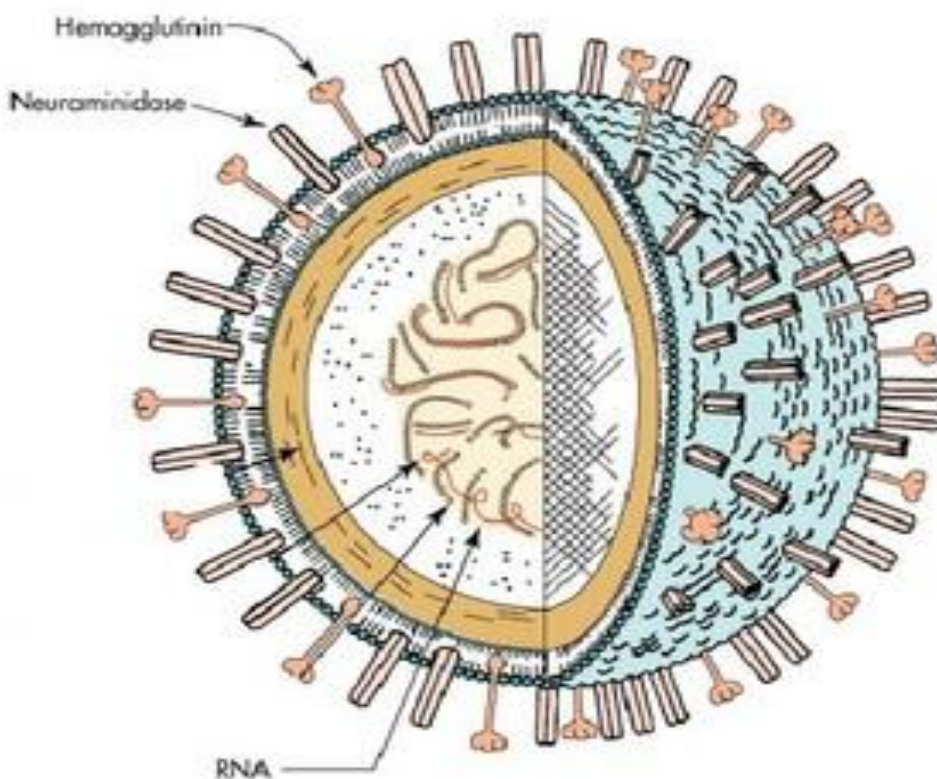
3 Molekulární struktura virionu

Chřipkové viry A, B a C patří do čeledi Orthomyxoviridae. Viry typu A a typu B jsou řazeny jako dva druhy do rodu Influenzavirus. Virus chřipky typu C je považován za zvláštní rod. Viry chřipky jsou pleomorfní, sférické nebo vláknité částice o průměru 80-120 nm (18).

3.1 Povrchové antigeny

Součástí zevní vrstvy obalu chřipkového viru jsou dva povrchové glykoproteinové antigeny – hemagglutinin a neuraminidáza (obr. č 1), které mají zásadní význam pro patogenezi nemoci. Oba jsou velmi proměnlivé a podmiňují rozlišování antigenních subtypů a variant. Až dosud bylo identifikováno 16 různých typů hemagglutininů virů chřipky A, které se označují pořadovými čísly H1-H16, a 9 různých typů neuraminidázy označovaných N1-N9 (18).

Obr. č. 1: Struktura viru (18).



Označení dostal hemaglutinin podle schopnosti aglutinovat červené krvinky různých živočišných druhů. Je asi 10 nm dlouhý a skládá se ze dvou polypeptidů. Vizuálně vypadá jako trojhranolek. Prostřednictvím hemaglutininu se virion přichycuje na povrchové receptory vnímavé buňky. Membránový receptor takové buňky musí obsahovat N-acetylmuramovou (sialovou) kyselinu.

Neuraminidáza má hrbovitý tvar a je lokalizována na povrchu viru mezi výběžky hemaglutininu. Má schopnost štěpit N-acetylmuramovou kyselinu a přilehlou sacharidovou část glykoproteinů v hlenové vrstvě na povrchu buňky. Tak virus proniká k buňce a může se vyhnout nespecifickým inhibitorům chřipkového viru (18).

3.2 Obal

Obal viru tvoří 8 koncentrických vrstev obklopujících nukleokapsidy. Vnitřní bílkovinná vrstva obalu se označuje jako M1 protein. Stabilizuje virovou částici a je důležitý i pro maturaci virionu a jeho uvolňování z hostitelské buňky. Důležité jsou také 2 povrchové lipidické vrstvy, které vznikají z cytoplasmatické membrány hostitelské buňky (18).

Do obalu je vložen i nejmenší transmembránový protein M2. Plní funkci protonového kanálu, který umožňuje acidifikaci vnitřku viru, když je uvnitř kyselého endozomu. Tento proces vede v konečné fázi k fúzi virového obalu s membránou endozomu a uvolnění nukleokapsidy do cytoplasmy (18).

3.3 Jádro

Helikoidální kapsida obsahuje jednovláknitou RNA. Nukleová kyselina se skládá z 8 nebo 7 separátních segmentů jediného vlákna. Jádro viru obsahuje nukleokapsidy, přičemž každá z nich je tvořena segmentem jednoduché šroubovice RNA obklopené nukleoproteinem (NP-antigen) (18).

Protein nukleokapsidy (NP) a membránové proteiny (M1 a M2) jsou druhově specifické a na rozdíl od povrchových glykoproteinů i relativně neměnné. Jsou

společné všem subtypům a variantám patřičného druhu, a proto podle jejich vlastností můžeme rozlišovat viry A, B a C (18).

Strukturálně jsou si viry chřipky A B velmi podobné. Viry typu B mají pravidelnější tvar. Hlavní rozdíl mezi typem A a B je v kanálovém proteinu, který prochází lipidovým obalem. V případě viru B tuto funkci zastává protein NB. Membránovým kanálem viru chřipky C je CM2 (18).

Hlavním rozdílem mezi viry chřipky A a B na jedné straně a virem C na druhé straně je to, že virus chřipky C má jenom jeden povrchový glykoprotein (hemagglutinin) a obsahuje pouze 7 RNA-segmentů. Virus chřipky C neobsahuje neuraminidázu, její funkci přebírá acetyleráza. Všechny pandemie byly vyvolány viry chřipky A (18).

3.4 Variabilita chřipkových virů

Variabilita chřipkových virů však spočívá nejen v množství možných kombinací 16 H a 9 N antigenů, ale každý z možných subtypů může z ne vždy jasných důvodů a v různé době pozměnit část své genetické struktury. Tyto změny, které jsou označovány jako antigenní drift, se týkají vždy jedné nebo několika aminokyselin. Antigenní struktura přitom zůstává nezměněna, ale je to nová varianta, která způsobí novou epidemii. Tak například subtyp A H3N2 Fujan 2002 se změnil na A H3N2 California 2004. Problém je v tom, že i taková malá změna viru vede při infekci člověka ke změně imunologické odpovědi, a ten, kdo v jednom roce chřipku překonal, nemusí být odolný proti chřipkové nákaze v roce následujícím (6).

V různě dlouhých časových intervalech – od 9 do 40 let dochází k velké změně jednoho nebo obou povrchových antigenů chřipkového viru A – taková změna je označována jako antigenní shift. V takovém případě je celá lidská populace vnímavá, protože protilátky proti úplně novému viru nikdo nemá. Protože inkubační doba chřipky je velmi krátká a nakažlivost vysoká, šíří se nákaza velice rychle do všech zemí světa a postihne až 50 % populace došlo k pandemii (3).

4 Epidemiologie chřipky

Chřipka je akutní onemocnění dýchacího ústrojí způsobené chřipkovými viry. Viry chřipky se přenášejí kapénkovou infekcí (vzdušnou cestou). Nakažlivost, zejména virem chřipky A, je vysoká (14).

Hromadná onemocnění lidí způsobují chřipkové viry A a B. Průběh onemocnění viry chřipky B je mírnější, a pokud dojde k pandemiím, pak nebývají rozsáhlé. Naproti tomu viry chřipky A způsobují rozsáhlé epidemie a často i závažná onemocnění s možnými komplikacemi a četnými úmrtími (6).

Z hlediska závažnosti akutního respiračního onemocnění se chřipka výrazně odlišuje od ostatních akutních respiračních infekcí. Při onemocnění chřipkou často vznikají komplikace, které dále zhoršují vlastní průběh nemoci. Věkově specifická nemocnost je zřejmě ovlivněna výskytem protilátek po prodělaném onemocnění v minulosti. 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. Chřipková epidemie má sezonní charakter a mimo rovníkové pásmo je vázána na chladné období (6).

Onemocnění způsobená chřipkovými viry B probíhají spíše jako místní epidemie s nezávažným průběhem, k driftovým změnám dochází. Často bývají izolovány viry chřipky B v průběhu epidemie způsobené chřipkou A (6).

Chřipkou onemocní nejdříve děti, které dosud s touto nákazou nebyly ve styku. Z dětských zařízení a škol je infekce zavlečena do rodin a dospělí ji dále šíří v zaměstnání. Malá infekční dávka, hojné vylučování viru a krátká inkubační doba, to jsou hlavní příčiny explozivního průběhu nákazy (6).

Za epidemie onemocní asi 10-30 % obyvatel města a jeho okolí během týdne či deseti dnů a celá oblast se promoří do šesti týdnů. Pak virus téměř vymizí, aby se v pozměněné formě objevil znovu v příštím roce. Pandemie

může vzniknout v kterémkoliv ročním období a může proběhnout v jedné, ale i více vlnách a klinický průběh bývá závažný. V následujících letech dochází k epidemiím v zimních měsících, jsou způsobeny virem se shodnými H a N antigeny, ale pravidelně s nějakou driftovou změnou. Klinický průběh onemocnění v mezipandemickém období bývá mírnější než při první pandemické vlně, i když závažné průběhy i tehdy jsou možné (6).

Epidemie chřipky probíhají pravidelně v zimních měsících od prosince do dubna, a to jak na severní, tak i na jižní polokouli. Patrně je to proto, že v té době se lidé častěji shromažďují v uzavřených místnostech a jsou blízko sebe i v dopravních prostředcích. Tam se příliš nevětrá, a viru vyhovuje nižší teplota a vyšší vlhkost. V tropech dochází k hromadným nákazám hlavně v údobí dešťů. Nákaza se šíří drobnými kapénkami při kašli od nemocných, kteří jsou jediným zdrojem lidských nákaz. K onemocnění stačí malá infekční dávka chřipkových virů, zvláště jde-li o zcela nový, pandemický virus (11).

V Evropě nastupuje obvykle na přelomu kalendářního roku a zpravidla trvá 4-8 týdnů. K šíření zde dochází od západu k východu. Je tomu tak nejen v současnosti, ale uvedený jev by pozorován již ve 20. Století, tedy dávno před zahájením letecké přepravy osob, která má nyní významný vliv na rychlost šíření chřipky na velké vzdálenosti. Na jižní polokouli probíhá obvykle chřipková epidemie v průběhu zimního období, které je ale v dané oblasti od května do září. V tropické oblasti není přesné období výskytu. Chřipkové viry je možné u lidí izolovat v průběhu celého roku, vyšší výskyt onemocnění však bývá v době monzunů (11).

Výskyt konkrétního chřipkového viru v jednotlivých zemích severní nebo jižní polokoule bývá většinou podobný – epidemie, které jsou jím způsobeny, jsou si podobné časově i intenzitou. Tyto společné rysy ve výskytu chřipky v zemích umístěných na protichůdných hemisférách však nebývají pozorovány, proto se též často i liší zastoupení kmenů ve vakcínách pro severní a jižní polokouli (11).

5 Chřipka živočichů

5.1 Chřipka kachen a jiných ptáků

Předpokládá se, že u kachen je bezpříznaková nákaza výsledkem staletého přizpůsobování se této infekci. Viry se replikují v buňkách střevních epitelů kachen a jsou vylučovány trusem. Ten kontaminuje i vody jezer. Tam dochází k nálezům dalších vodních ptáků a ti, zvláště pokud migrují, přenášejí nákazu dál i na domácí drůbež. Kachny vylučují virus asi 30 dní. Není známo, jak a kde virus perzistuje a zda k infikování kachen dochází každoročně. Je možné, že virus přetrvává ve vodě zamrzlých jezer a kachny se znovu nakazí při návratu na hnízdiště. Virus v ptačí stolici zůstává infekční při teplotě 4 °C 30 dní, při 20 °C 7 dní. Nákazu jiných druhů ptáků, ale i přenos infekce až na druhou polokouli, mohou způsobit infikování pobřežní stěhovaví ptáci (1).

Různé subtypy virů ptačí chřipky jsou různě patogenní pro jednotlivé druhy drůbeže. Krůty i hrabavá drůbež jsou vysoce vnímavé na infekce viry, které mají antigen H5 nebo H7. Ty u nich způsobují epidemie a infekce je prakticky ve 100 % smrtelná. Postižení ptáci mají průjem, výrazně slzí, mají otok hlavy, cyanózu neopeřených částí těla. Při pitvě se zjistí hemoragické změny na vaječnicích a střevech, nekrotická ložiska v játrech, slezině, plicích i ledvinách (1).

Experimentálními studiemi bylo prokázáno, že existují dva mechanismy, jimiž může ptačí virus obejít bariéru mezidruhových rozdílů v receptorech, které jsou rozhodující pro uchycení viru: významná podobnost mezi hemaglutininem, neuraminidázou a PB1 genového segmentu pandemického viru H3N2 a ptačími viry (1).

5.2 Chřipka tuleňů a kytovců

Závažné epidemie většinou smrtících pneumonií u tuleňů způsobuje ptačí virus A H7N7, který může výrazně zdecimovat stavy těchto ploutvonožců. Lehčí průběh má u nich chřipka vyvolaná opět ptačími typy H4N5, H4N6 a H3N3. Ale

také u kytovců, zvláště velryb, může dojít k závažným, až smrtelným infekcím, např. typy H1N3 nebo H1N2. Jde o ptačí subtypy. Uhynulá zvířata měla hemoragické plíce (1).

5.3 Chřipka koní

Dojde-li k chřipce u koní, dochází k postižení plic s lehčím či těžkým průběhem. V Číně při epidemii u stáda koní v roce 1989, která byla vyvolána ptačím virem H3N8, uhynulo 20 % postižených zvířat. V roce 1956 izolovaly Sovinová a spol. v ČSR od koní s plícní infekční virus H7N7, při němž byla úmrtnost 1 %. Při této epidemii byli postiženi koně a k prvním projevům došlo po inkubační době 1-10 dnů. Zvířata byla nejprve malátná, rychle unavená, poté došlo horečce 38,5-41,5 °C, která trvala 2-10 dnů. Současně začali koně kašlat, nejprve suše, později vlhce a z nozder došlo k hlenovému až hnisavému výtoku. Pokud byli koně v době nemoci v klidu, proběhla infekce bez komplikací. Pokud se při horečce používali k práci, docházelo k těžkým bronchitidám i bronchopneumoniím (1).

5.4 Chřipka norků

V roce 1994 došlo ve Švédsku na jedné farmě s norky k těžké epidemii, při níž izolovaný typ H10N7 (ptačího původu) vedl k pneumoniím se 100% úmrtností. K nákaze došlo i na dalších 33 farmách, kde bylo na 100 000 norků, a úmrtnost byla 3 %. Některé typy lidských chřipkových virů způsobují v experimentu onemocnění fretek – tak byl vlastně objeven první chřipkový virus v roce 1933 (1).

5.5 Chřipka prasat

Poměrně častá je i chřipka u prasat. Je způsobena viry typicky prasečími (označovanými A Hsw), které mohou mít subtyp H1N1 (běžný u lidských infekcí), méně často H3N2, vzácně i H1N2. Průběh nemoci je podobný u lidí i u vepřů: dochází k postižení horních i dolních dýchacích cest a viry lze izolovat

z trachey onemocnělých prasat. Epitelie dýchacích cest těchto zvířat mají receptory jak pro lidské chřipkové viry, tak i pro prasečí viry (1).

5.6 Živočišné chřipkové viry - přenos na člověka

5.6.1 Ptačí chřipka

V polovině devadesátých let minulého století došlo v jihovýchodní Asii u drůbeže k panzoozii, která byla způsobena vysoce patogenním chřipkovým virem A H5N1. Zahynulo nebo bylo vybito mnoho milionů kuřat, ale současně onemocněli touto nákazou také lidé a více polovina z nich infekci podlehl (7).

Když se na lidské epiteliální buňky horních dýchacích cest nemohou navázat viry ptačí chřipky, jak je možné, že se již více než 350 osob touto infekcí nakazilo a 210 jí podlehl? Při pitvách těchto zemřelých v jihovýchodní Asii bylo zjištěno, že v bronchiolích a plicních alveolech těchto osob byly epiteliální buňky s receptory, které umožňovaly uchycení ptačích virů. Tito pacienti byli v opakovaném úzkém styku s nemocnou nebo uhynulou drůbeží a infekční dávka byla u nich jistě velmi vysoká. Hlavní příznaky při této infekci nebyly z postižení horních dýchacích cest, jak je běžné u lidské chřipky, ale docházelo k rozsáhlým virovým pneumoniím, často s bakteriemi a vždy s život ohrožujícím průběhem. Ale takových osob je zřejmě málo, vždyť těch, kteří byli zaměstnáni na chřipkou postižených drůbežích farmách nebo je měli v domácnostech, či je dokonce jedli, byly tisíce a ani neměli protilátky proti viru H5N1 (7).

Jistě hlavně z těchto důvodů začala být chřipce věnována nejen v mediálních prostředcích mimořádná pozornost a připomínala se pandemie „španělské chřipky“ z let 1918-19, které podlehl patrně více než 30-50 milionů většinou mladých osob. Současné mezipandemické období trvá již třicet let, a je tedy obava, že by v nejbližších letech mohlo dojít k nové pandemii. Pokud by byla vyvolána uvedeným ptačím virem H5N1, byly by následky asi ještě horší než při uvedené španělské chřipce. Světová zdravotnická organizace proto připravila protichřipkový pandemický plán, v němž jsou časově stanovena

organizační opatření, jak postupovat v případě vzniku pandemie. V plánu je zařazena také příprava prepandemické i pandemické vakcíny, jakož i doporučena zásoba protichřipkových antivirotik a postup při jejich distribuci (7).

5.6.2 Prasečí chřipka

Koncem dubna tohoto roku 2009 udeřil nový a neočekávaný nepřítel člověka. Jedná se o virus chřipky A H1N1, který velmi často napadá prasata v mnoha zemích světa, proto se zatím lidská onemocnění způsobená tímto virem označují jako prasečí chřipka. Virus byl poprvé izolován u prasat již v roce 1930 a dosavadní přenos infekce na člověka byl jen sporadický, a to především u lidí, kteří byli v přímém a těsném kontaktu s prasaty (8).

Prasata napadají viry kmenů H1N1, H3N2, H1N2 a vzácněji i H1N7, H4N6 a H4N6 a H9N2, a to jak z lidské linie, pak z ptačí linie. V plicích prasat se mohou navzájem při antigenním zvratu rekombinovat. Původní prasečí H1N1 byl od 70. let nahrazován H1N1 přeneseným z kachen. V evropských i asijských chovech prasat se od roku 1984 objevovaly i nákazy kmene subtypů H3N2 z lidské linie. Zřejmě se na prasata přenesly od lidí, ale pozměnily se. U volně žijících prasat se však objevuje i H3N2 ptačí linie, přenesené od kachen. Kmeny H1N2, které se u prasat objevují od sedmdesátých let, vznikly antigenním zvratem z virů lidské linie H3N2 a klasických prasečích H1N1 subtypů. Oba kmene jsou v populaci prasat v chovech běžné. Virus prasečí chřipky H1N1 se vyskytuje v prasečí populaci po celém světě, přičemž 25 % zvířat vykazuje přítomnost protilátek vůči infekci (19).

V USA se protilátky proti tomuto viru zjistily u 30 % prasečí populace, na severu středozápadu USA se přítomnost protilátek vůči infekci H1N1 objevila u poloviny populace prasat. Nákazy mezi prasaty se obvykle objevují ve studených zimních měsících. Protože prasečí chřipka snižuje přírůstky, ve velkochovech se prasata očkují. V evropských zemích jsou vakcíny proti chřipce prasat komerčně dostupné od roku 1980. Obvykle obsahují oba virové subtypy H1N1 a H3N1, které v Evropě právě převládaly. Většina evropských

vakcín obsahuje lidský kmen New Jersey/76/H1N1 a kmen Port Chalmers/73/H3N2 (19).

Nejčastěji se nemoc rozvine v menších chovech, kde nejsou prasata dostatečně chráněna proti napadením chřipkovými viry. Právě v nich se také zřejmě nejčastěji objevují nové mutace. Obvykle lidé viry prasečí chřipky nenakazí, jiné je to ale v případech, kdy dojde k antigenovému posunu a zejména k antigenovému zvratu, kdy se spojí části RNA ze dvou různých subtypů virů. K této rekombinaci dochází právě v dýchacích cestách prasete. Chřipkové viry typu A, které původně napadaly jen ptáky a představují tzv. ptačí linii, se nemohou přímo přenášet na lidi. Nejprve musejí infikovat prasata. U nich pak na prasata a z prasat zpátky na lidi (19).

Nejznámější případy humánních onemocnění způsobených tímto virem byly popsány v roce 1976 mezi vojáky ve Fort Dix v americkém státě New Jersey (nejméně čtyři onemocnění, z nich jedno úmrtí) a v roce 1988 (úmrtí dosud zdravé ženy na zápal plic způsobeným tímto virem). Americké Centrum pro kontrolu nemocí a jejich prevenci (CDC) dostávalo zhruba jednou za rok až za dva roky hlášení o sporadických lidských onemocněních, ale v období mezi prosincem 2005 a únorem 2009 to bylo 12 případů nákazy prasečí chřipkou u lidí, což mohlo signalizovat nebezpečí blížící se epidemie (8).

Začátek epidemického výskytu prasečí chřipky mezi lidmi je datován zhruba od poloviny dubna 2009. Podle současných poznatků je velmi pravděpodobně primární ohnisko infekce v Mexiku, odkud je hlášen největší počet infikovaných osob. Naprostá většina nemocných v jiných zemích světa (zejména v USA) pobývala v inkubační době onemocnění, která může být až 10 dní, pro chřipku od 9. Dubna a zemřela 13. Dubna 2009 na atypický zánět plic (8).

Zatím není známo, jakým způsobem získal prasečí virus A H1N1, který dosud způsoboval u lidí jen sporadické infekce, potenciál k vyvolání humánní epidemie. Jasně je, že jde o zcela jiný virus než lidský H1N1, který se neblaze proslavil jako průvodce epidemie tzv. španělské chřipky v letech 1918-1919, jež

si vyžádala 25-50 milionů, podle jiných odhadů až 100 milionů obětí. Nový virus obsahuje geny původu prasečího, prasečího, ptačího i lidského, a to v dosud nepopsané kombinaci. Příznaky onemocnění jsou totožné s projevy běžné sezonní chřipky. Zatím není jasné, proč onemocnění v Mexiku je spojeno s mnohem vyšší mortalitou, než je tomu v USA. Příčinou úmrtí byl v naprosté většině případů primární virový zánět plic, podobně jako při pandemii španělské chřipky. Byla zjištěna citlivost nového viru na antivirotika oseltamivir a zanamivir (8).

6 Patogeneze nemoci

Vstupní branou nákazy jsou horní dýchací cesty včetně sliznice spojivek. Inkubační doba může být i jen od několika hodin až do dvou dnů. Viry po adherenci na vnímavé buňky do nich pronikají a následuje rychlá replikace, která trvá jen od několika hodin až do dvou dnů. Viry po adherenci na vnímavé buňky do nich pronikají a následuje rychlá replikace, která trvá jen 4 hodiny. Maximální množství virů je uvolňováno z hostitelských buněk během prvních 24-48 hodin, a ihned jsou jimi napadány okolní vnímavé epiteliální buňky (6).

Intenzivní a velmi rychlá replikace viru v hostitelských buňkách vede k rychlému napadení dalších buněk, které zpravidla odumírají. Rozpadové produkty z těchto buněk jsou patrně jednou z příčin vzniku klinických příčin vzniku klinických příznaků – u lidí především horečky. Chřipkové viry mají velmi vysokou manifestnost, ovšem bezpříznakový průběh infekce provázený tvorbou protilátek je možný (6).

Pro patogenezi nemoci mají rozhodující význam povrchové antigeny hemagglutinin a neuraminidáza. Hemagglutinin má název podle schopnosti aglutinovat červené krvinky různých živočišných druhů, avšak jeho hlavní význam spočívá v tom, že umožňuje virionu chřipky uchytit se na povrchu vnímavé epiteliální buňky dýchacích cest. Neuraminidáza je enzym, který v časně fázi umožňuje průnik viru do buňky a v pozdní fázi po replikaci viru v hostitelské buňce uvolňuje zralé chřipkové viriony do okolí. V této fázi jsou účinné protichřipkové léky, tzv. inhibitory neuraminidáz, které znemožní enzymu zmírněnou uvolňovací funkci, a viry se nemohou šířit na okolní vnímavé receptorové buňky (6).

Epiteliální buňky v horních dýchacích cestách člověka mají receptory umožňující přilnutí jen těch chřipkových virů A, které mají kombinaci povrchových antigenů H1N1, H2N2 a H3N2. Člověk nemá v dýchacích cestách receptorové buňky, které by umožnily uchycení a replikaci chřipkových virů A s jinými kombinacemi H a N antigenů (6).

7 Klinický obraz chřipky

Jaký tedy je klinický průběh chřipky – je tak typický, že lze chřipku již podle příznaků poznat? Bohužel to je možné pouze při chřipkové epidemii, ale sporadická onemocnění lze jen těžko rozpoznat od dalších původců chřipku napodobujících onemocnění (6).

7.1 Lidská chřipka

7.1.1 Klinický obraz

Chřipka probíhá u většiny infikovaných symptomaticky a může mít průběh lehký, ale i život ohrožující. Onemocnění začíná náhle horečkou, pocitem mrazení až zimnici, bolestmi hlavy, očních bulbů, bolestmi svalů a únavou. Spojivky jsou překrvené, oči pálí až slzí. Často bývá kašel, který je zprvu suchý, dráždivý, později jako kašel s mírným vykašláváním hlenového sputa. Může být i nechutenství či nauzea a průjem. Objektivně je zřejmé zduření sliznic nosu a hltanu, ale bez vodnaté sekrece z nosu a bez kýčání. Tváře jsou zarudlé (2). Při chřipce jsou největší a typické patologické změny v průdušnici – proto nemocní trpí bolestivým kašlem. Mívají pocit zalehlého nebo ucpaného nosu, ale rýma nepatří do klinického obrazu chřipky. Vysoká horečka, silný pocit nemoci i subjektivní potíže trvají u jinak zdravých osob dva, spíše čtyři dny. Pak kašel, horečka i další potíže zvolna ustupují, ale pocit únavy přetrvává i další jeden či dva týdny (6).

7.1.2 Nejčastější komplikace

Jestliže horečka neklesá, znamená to zpravidla začínající komplikaci. Děti mívají obvykle vysokou horečku někdy provázenou febrilními křečemi, bolí je břicho, zvrací, děti do šesti měsíců mohou mít průjem a často dojde k otitidám. U seniorů nebývají příznaky tak výrazné, ale u nich, stejně u dalších rizikových skupin obyvatelstva, je daleko vyšší pravděpodobnost komplikací (6).

Mezi rizikové pacienty patří především lidé s chronickými onemocněními dýchacích cest (chronická obstrukční plicní nemoc - CHOPN, astma), srdeční

vadou – zvláště mitrální, nekompenzovaným diabetem, cirhózou jater, sníženou funkcí ledvin, pacienti neutropeničtí, ale i těhotné ženy (6).

Závažnější komplikací jsou pneumonie. V mezipandemickém období to jsou sekundární bakteriální zápaly plic, které mají etiologii shodnou jako komunitní pneumonie – způsobené nejspíše *Streptococcus pneumoniae* nebo *Haemophilus influenzae*. U gravidních žen jsou pneumonie 3 - 4x častější než u netěhotných a častěji u nich dochází k porodům mrtvých plodů. Po chřipce u starších osob bývají nebezpečné stafylokokové pneumonie (6).

Primární virové pneumonie jsou častěji při první vlně pandemie a mají velmi špatnou prognózu přežití. K takové komplikaci může dojít i po poklesu horeček, které znovu stoupnou. Dochází k progresi kašle pacient je dušný, cyanotický a onemocnění končí často smrtelně, antibiotika nemohou ovlivnit průběh nemoci(6).

7.2 Klinický obraz ptačí chřipky

Klinický průběh je nejčastěji popisován těmi, kteří ptačí chřipku prodělali a jejich ošetřujícími zdravotníky. Největší počet zpráv s nejvyšší vypovídací hodnotou a možností statistického zpracování a určité prognostiky získala WHO dosud z Thajska (20).

V lehkých případech, kterých je zatím většina, jde o mírné projevy encefalopatie a gastroenteritidy, které nastoupí u dříve zcela zdravých lidí. Zatímco v předchozích letech byli nakaženi především senioři a dospělí při práci s drůbeží, nyní se virus přenesl spíše na malé děti do 3 let, děti předškolního věku a na mladé dospělé (20).

Úvodní příznaky se mohou podobat běžné chřipce, ale liší se několika rysy:

- nejsou téměř postiženy horní cesty dýchací, hlavní obtíže jsou z dolních dýchacích cest,
- není vyznačen zánět spojivek, charakteristický pro běžnou chřipku,

- i když mírné úvodní příznaky odezní, není tato latentní fáze zárukou toho, že se po několika dnech nevyvine dechová nedostatečnost při typické virové pneumonii s obrazem ARDS, po němž může pokračovat syndrom multiorgánové dysfunkce a výjimečně i multiorgánového selhání s dechovou nedostatečnost nezvládnutelnou umělou plicní ventilací,
- odběru z faryngu a z aspiratu z dolních dýchacích na kultivaci viru mají větší senzitivitu než odběry z nosu, dáváme proto těmto místům odběru materiálu přednost (20).

Po době inkubace, o dva dny delší než při běžné chřipce, nastoupí horečka $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$, obtíže z dolních dýchacích cest s dráždivým kašlem a palčivým pocitem za sternem, podobné běžné chřipce. Horní cesty dýchací nebývají postiženy, není vyznačen ani zánět spojivek. Častými příznaky jsou opakovaný vodnatý průjem bez příměsi krve, zvracení, bolest v břiše, bolest na hrudníku závislá na dýchání. Může se přidružit lehká encefalopatie s mírnou zmateností, nekorelující s výší tělesné teploty (20).

Úvodní příznaky mohou přejít v rekonvalescenci nebo po několika dnech do syndromu akutní dechové tísně typu ARDS na bázi virové pneumonie, projevující se zrychleným dýcháním. Někdy je vykašláván nebo odsáván zakrvavělý sekret. Kultivace svědčí o tom, že se jedná o primární virovou pneumonii. Sekundární infekce, rozvoj ventilátorové pneumonie atd. nejsou však vyloučeny, celková imunita organismu je významně snížena. Pokud se proces šíří, nabude klinický obraz těžkého ARDS. V nejzávažnějších případech v Thajsku byl doprovázen renální a kardiální dysfunkcí a posléze s multiorgánovým selháváním (20).

7.3 Klinický obraz prasečí chřipky

Symptomy prasečí chřipky jsou podobné jako u většiny chřipkových onemocnění: horečka ($38\text{ }^{\circ}\text{C}$ nebo vyšší), kašel, bolest hlavy a únava, která je

vykazována u většiny infikovaných jedinců. U některých pacientů se také se dostaví nevolnost, zvracení a průjem a také závažné respirační příznaky (21).

Smrt je často následkem sekundární bakteriální infekce plic. Obvyklá úmrtnost typické chřipky je 0,1 %, epidemie 1918 „španělské chřipky“ odhaduje úmrtnost v rozmezí od 2 - 20 %. Původní mortalita prasečí chřipka v Mexiku od dubna 2009 byla kolem 6 %. Tyto počáteční údaje byly však revidovány a úmrtnost udávaná v současné době je mnohem nižší. Do června 2009 virus zasáhl 74 různých zemí na všech kontinentech kromě Antarktidy, a do září 2009 virus byl hlášen ve většině zemi světa (21).

8 Diagnostika chřipky

Rychlá a správná diagnostika chřipky má zásadní význam pro její vhodnou a účinnou léčbu. Může redukovat často neuváženou léčbu antibiotiky a umožní zahájit včasnou antivirovou léčbu inhibitory neuraminidázy, které se musí aplikovat do 48 hodin od prvních příznaků (2).

8.1 Klinická diferenciální diagnostika

Klinická diagnóza chřipky v průběhu rozvinuté epidemie snadná. Oproti ostatním respiračním nákazám nebývají u chřipky obvyklé katarální příznaky, zejména rýma. Na počátku epidemie je však ke spolehlivé diagnóze nutné laboratorní vyšetření (10).

Klinické odlišení ostatních virových respiračních nákaz, především rinovirových infekcí, ale i ostatních (RS virózy, enterovirózy, adenovirózy, parainfluenza) je obtížné, u chřipky nebývají katarální příznaky (rýma, kýčání a podobně). Spolehlivá diagnostika je možná pouze laboratorně, což lze využít zejména při sporadickém výskytu. V našich podmínkách jsou běžné používány rychlé testy k diagnostice RS viróz a adenoviróz, v zahraničí je k dispozici i laboratorní diagnostika lidského metapneumoviru (10).

8.2 Laboratorní vyšetření

8.2.1 Přímý průkaz

Základem laboratorní diagnostiky chřipky je **izolace viru** z dobře provedeného nazofaryngeálního výtěru (výplachu) v akutní fázi infekce do speciálního virologického média. K přesnému určení etiologického agens slouží kultivace viru z nazofaryngeálních výtěrů na buněčných kulturách a kuřecích embryích, což umožní i následnou podrobnou charakterizaci izolovaného chřipkového kmene, včetně jeho antigenních změn (12).

K rychlé diagnostice, kdy výsledek je do 30 minut, slouží expresní metody založené na **přímé detekci antigenu (ELISA, imunochromatograficky)**, do

24 hodin lze obdržet výsledek při průkazu virové RNA metodou **PCR**. Rychlé určení diagnózy má především význam pro včasná protiepidemická opatření. V posledních několika letech dosáhly významného rozvoje **tzv. expresní metody**, kdy výsledek stanovení průkazu viru je k dispozici za 10-30 minut. Mezi nejznámější diagnostické soupravy patří Directigen (výrobce Becton Dickinson). Druhou velmi používanou soupravou v praxi terénního lékaře je Quick View (výrobce GlaxoSmithKline) (12).

Vědci Coloradské univerzity ve spolupráci s Centrem pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC) vyvinuli speciální **mikročipový test** pro diagnostiku chřipkových infekcí. Tzv. **FluChip** dokáže správně určit 72 virových kmenů včetně viru H5N1 (vyvolavatele obávané ptačí chřipky), a to za méně než 12 hodin (12).

K použití FluChip není podle vědců zapotřebí vysokých stupňů biologické ochrany. Metoda umožní určit geografický původ viru, stanovit, zda jde o lidský virus a jak blízce je příbuzný s dosud známými typy. Dokáže detekovat i případné genetické změny odpovědné za větší nakažlivost viru (12).

FluChip je založen na principu genového čipu. S jeho výrobou pomáhá robotické rameno schopné pod mikroskop přesně uspořádat stovky a tisíce vzorků genetického materiálu o známém složení. Tento materiál se následně porovnává s neznámým vyšetřovaným vzorkem. Podle množství shod v jednotlivých částech genetického materiálu je poté možno určit vyvolavatele onemocnění (12).

Na surveillance chřipky se podílí referenční laboratoře většiny států, v ČR Národní referenční laboratoř pro respirační viry pracuje při Státním zdravotním ústavu v Praze. Tyto laboratoře mají k dispozici celou sadu testů umožňujících přesnou a detailní charakteristiku izolátů viru chřipky, rostoucích na kuřecích embryích a citlivých savčích buněčných liniích (13). Běžné virologické laboratoře jsou schopné do několika hodin určit typ chřipkového viru. Podrobnější analýzu zaměřenou na bližších informacích o viru a jeho

geografickém původu však provádí na celém světě jen hrstka vysoce specializovaných a důkladně zabezpečených laboratorních zařízení (12).

8.2.2 Nepřímý průkaz

Serologicky je možné chřipku diagnostikovat vyšetřením párových sér pomocí testu inhibice hemaglutinace (HIT), enzymatické imunoanalýzy (EIA), fixace komplementu (KFR) nebo neutralizace viru (VNT). Za pozitivní se považuje alespoň čtyřnásobný vzestup titru protilátek (10).

8.2.3 Odběr materiálu

Materiál pro izolaci a průkaz viru se odebírá co nejdříve do tří dnů od začátku onemocnění (13).

Nejčastěji se výtěr vatovým tamponem, kterým se při zavedení ústy nebo nosem setře oblast zadní stěny **faryngu** tak, aby se získalo co nejvíce buněk. Konec tamponu se pak zalomí do lahvičky s transportním médiem. Vzorek je nutné ihned dodat do laboratoře. Pokud to není možné, uchovává se při teplotě +4 °C, nesmí být však zmražen (13).

Výplach **z nosu** se provádí sterilním, na tělesnou teplotu předeřhřátým fosfátovým pufrem nebo fyziologickým roztokem. Optimální množství je 20-50ml pufru, který se po aplikaci opětovně odsaje (13).

Při odběru **nazofaryngeálního aspirátu** se katétr o odpovídající tloušťce se zavádí nosními dírkami až do nosohltanu. Sekret je odsáván odsávačkou ze všech úseků, kudy katétr prochází. Po skončeném výkonu se proplachuje malým množstvím transportního média, aby se spláchly ulpělé buňky (13).

Endotracheální nebo bronchoalveolární laváž musí být prováděny za bronchoskopické kontroly. Neprovádí se příliš často, jsou však indikovány u pacientů s těžkým průběhem nemoci. K laváži se používá rovněž sterilní předeřhřátý fosfátový pufr nebo fyziologický roztok v množství asi 50 ml, který se po aplikaci opětovně odsaje (13).

Ke stanovení titru protilátek se užívá **odběr plné venózní krve**. První vzorek v akutní fázi, druhý za 2-3 týdny po začátku onemocnění (13).

K posmrtné diagnostice se odebírá **pitavní materiál**. Je vhodné odebrat část trachey, popřípadě plicní tkáň z okraje pneumonického ložiska. Vzorek se transportuje do laboratoře ve fosfátovém pufru (13).

9 Léčba chřipky

U nekomplikovaného průběhu chřipky je důležitý klid na lůžku a symptomatická léčba. Při bolestech hlavy a svalů se podávají analgetika, antitusika či mukolytika při dráždivém kašli, vhodné jsou vitaminy, zejména C a dostatek tekutin. Izolace od ostatních, dosud zdravých osob, je samozřejmostí, a to obvykle v domácím prostředí (10).

9.1 Protiepidemická opatření

Opatření k zabránění dalšího šíření nemoci zahrnují především časté mytí rukou, zakrývání úst a nosu při kašli a kýchání, výměna použitých kapesníků, respektive používání papírových kapesníků. Zdravotníci by si měli být vědomi rizika přenosu infekce od nemocného, proto by měli používat adekvátní ochranné prostředky. Personál zdravotnických zařízení s příznaky akutní respirační infekce v době chřipkové epidemie by měl být vyloučen z provozu, nejlépe formou pracovní neschopnosti. Během epidemie je třeba omezit shromažďování osob v uzavřených prostorech (školy, kina, divadla) a zvážit zákaz návštěv v lůžkových zdravotnických zařízeních a v ústavech sociální péče či domovech důchodců (10).

9.2 Léčba antivirotiky

Také v léčbě chřipky se objevily nové možnosti, které současně pronikají i do chemoprophylaxe chřipky a poměrně účinně tak doplňují nejvýznamnější metodu prevence chřipky – očkování (2).

9.2.1 Inhibitory kanálového proteinu

Ještě na začátku 60. let 20. století neexistoval žádný specifický lék pro léčbu chřipky. Teprve v roce 1966 se stalo v některých zemích dostupné specifické antivirotikum **amantadin** – inhibitor kanálového proteinu M2. V roce 1993 se objevil další lék – **rimantadin**, který byl zpočátku schválen pouze pro osoby starší 18 let. Oba tyto preparáty jsou účinné pouze v léčbě a profylaxi chřipky

typu A, nikoliv však chřipky B. Oba přípravky se liší ve farmakokinetice, výskytu nežádoucích reakcí a ceně. V České republice byl od roku 1993 nejvíce znám přípravek Viregyt-K pro děti starší 1 roku a pro dospělé. Při profylaktickém podávání je nezbytné podávat 2x denně 100mg dlouhodobě po celou dobu zvýšené chřipkové aktivity. Tento lék však nenašel příliš velkého uplatnění ani v profylaxi chřipky ani v její léčbě, dle výsledků klinických studií je jeho efektivita v prevenci vzniku chřipky 70-90 %. Nevýhodou těchto přípravků je poměrně častý vznik rezistence i během léčby a častý výskyt nežádoucích reakcí. Rimantadin (přípravek Maridin) byl v ČR registrován, ale není dovážen (2).

9.2.2 Inhibitory neuraminidázy

Určitým zlomem v možném rozšíření používání antivirotik v prevenci a léčbě chřipky se stala nová generace antivirotik – inhibitorů neuraminidázy (10).

Inhibitory chřipkových neuraminidáz představují novou, vysoce účinnou skupinu antivirotik. Působí na viry chřipky A i B, jakož i na kmeny chřipky rezistentní k amantadinu. Při jejich aplikaci dochází k nežádoucím projevům poměrně zřídka. Specificky se vážou na aktivní část enzymu neuraminidázy, a tím blokují opuštění nových virů chřipky A i B z postižené hostitelské buňky a jejich šíření na vnímavé epiteliální buňky v okolí (23).

Zanamivir a oseltamivir, přípravky této nové třídy antivirotik selektivně inhibují povrchový antigen – neuraminidázu obou chřipkových virů A i B. Inhibicí neuraminidázy je tak zabráněno výstupu chřipkových virů z infikovaných buněk a dalšímu šíření infekce v epitelu dýchacích cest. První zmínky o těchto nových přípravcích se datují rokem 1993 u zanamiviru a rokem 1998 u oseltamiviru. V roce 1999 byly schváleny v USA (2).

Zanamivir je určen pro léčbu a prevenci chřipky u adolescentů a dospělých ve věku 12 a více let. V případě léčebného podávání se maximálního efektu dosáhne při zahájení léčby do 2 dnů od vyjádřené symptomatologie. Během prvních dnů onemocnění právě dochází k replikaci chřipkových virů v buňkách epitelu dýchacích cest a v tuto dobu jsou inhibitory neuraminidáz účinné.

V podobě prášku je určen k inhalaci pomocí diskhaleru. V léčbě se inhalují 2x denně 2 dávky (10 mg), při profylaktickém podávání se aplikují 2 inhalace pouze 1x denně po celou dobu možné expozice. V České republice je registrován od září roku 2000 pod prodejním názvem Relenza (2).

Oseltamivir je určen k léčbě nekomplikované chřipky dětí a dospělých, kteří mají symptomatologii onemocnění ne déle než 2 dny. Připraven je v podobě suspenze nebo kapslí, které se podávají každých 12 hodin po dobu 5 dnů (6).

Užívání těchto antivirotik aplikovaných během prvních dvou dnů onemocnění zkracuje trvání závažných symptomů nekomplikované chřipky o 1-3 dny a snižuje pravděpodobnost vzniku komplikací. Nejvíce klinických údajů o efektivnosti těchto přípravků se týká léčby chřipky A. Nicméně in vitro prováděné pokusy a pokusy na zvířatech ukázaly účinnost i léčbě chřipky B. Efektivita zanamiviru v prevenci vzniku laboratorně potvrzené chřipky je 84 %, u oseltamiviru 82 % (2).

9.2.3 Nové možnosti

Vědci z Univerzity of Wisconsin v americkém Madisonu otevřeli novou frontu boje s chřipkou. V internetovém vydání vědeckého časopisu Journal of Virology představili krátký bílkovinný řetězec, který chrání buňky proti ataku chřipkových virů. Působí jako buněčné brnění, které nedovolí chřipkovým virům, aby se v napadeném organismu namnožily. Objev týmu vedeného Stacy Schulzovou-Cherryovou slibuje, že bychom mohli v blízké budoucnosti léčit chřipku preparáty zcela nového typu (17).

Účinky krátkého bílkovinného řetězce byly zatím odzkoušeny na laboratorně pěstovaných buňkách a na myších. Pokud dostala pokusná zvířata lék záhy po nástupu prvních příznaků chřipky, dokázala infekci chřipkovým virem odolat a uzdravila se. Neléčené myši do týdne uhynuly. Preventivní podávání léku chránilo myši před chřipkovými viry se stoprocentní účinností. Bílkovina zabírá proti všem dosud zkoušeným typům chřipkového viru včetně „ptačí chřipky“ typu H5N1 (17).

Lék dostal jméno „**entry blocker**“ čili „blokátor vstupu“. Jeho základ tvoří část velké bílkovinné molekuly, která má v lidském těle na starosti transport látek z vnějšího prostředí do nitra buněk. Z dosavadních výzkumů vyplývá, že nedovolí chřipkovým virům, aby se navázaly na bílkovinné receptory na povrchu buněk. Zabrání tedy viru v průniku do buňky (17).

Na jedné straně lék nedovolí viru, aby zaplavil napadený organismus a napáchal v něm velké škody. Také však virus přímo nehubí a dovolí malému množství virů cirkulovat tělem. To dává imunitní obraně šanci, aby se s virem vypořádala a byla připravena na jeho další ataky. Bílkovina díky tomu působí i jako očkovací látka. Zatím není jasné, jak velké by měly být dávky blokátoru a jak často by musel být podáván. Neznámou je i jeho spolehlivost při léčbě lidí, a především bezpečnost pro pacienty (17).

10 Prevence a profylaxe lidské chřipky

10.1 Očkování proti chřipce

Fakt že pomocí specifického očkování je chřipka preventabilní infekce, je evidentní již desítky let a pionýrské pokusy s očkovací látkou následovaly rychle objevení viru samotného. První očkovací programy byly uplatněny krátce po druhé světové válce v USA a od té doby je příprava protichřipkové vakcíny, její kvalita a složení předmětem stálého vývoje. Ochranný efekt po očkování nastupuje do dvou týdnů po aplikaci (5).

Po očkování dochází k specifické imunitě k variantám virů, ze kterých byla očkovací látka připravena. Imunita po očkování je však kratší než po prodělaném onemocnění a trvá zhruba 1 rok (5).

Složení každé protichřipkové vakcíny je standardní – obsahuje 15 μ g hemagglutininu prototypového kmene A (H1N1), A (H3N2) a typu B. Každá vakcína je tedy trivakcínou a skladba kmenů odpovídá doporučení expertů Světové zdravotnické organizace. Pro výrobce je složení závazné a je každoročně aktualizováno (5).

Technologický postup výroby chřipkových vakcín prodělal v průběhu let řadu změn. První snahy připravit očkovací látku účinnou proti chřipce byly zahájeny ke konci 30. let 20. století. První vakcíny obsahovaly celý chřipkový virus, který byl po pomnožení usmrcen. Největší urychlení vývoje protichřipkových vakcín je spojeno s „asijskou chřipkou“, tedy pandemií v roce 1957-1958. Od tohoto období 60. let se začaly používat již mnohem čistší očkovací látky obsahující fragmentovaný virus (rozštěpený) (2).

V 70. letech byla zahájena výroba vakcín obsahující pouze povrchové, antigenně významné struktury viru. Existují tedy celkem tři druhy vakcín – celovirionové, štěpené (Fluarix, Begrivac, Vaxigrip) a subjednotkové (Fluad, Influvac) (2). A v současné době nová vakcína Pandemrix (H1N1) – je vakcína proti pandemickému viru chřipky obsahující inaktivovaný štěpený virus chřipky,

vakcína je určena pro prevenci chřipky v případě vyhlášení pandemie. Pandemrix (H1N1) byl schválen na základě výsledků klinických hodnocení získaných s vakcínou obsahující antigen H5N1 a doplněných o výsledky klinických hodnocení získaných s vakcínou obsahující antigen H1N1. V současné době existují pouze omezené klinické zkušenosti s kandidátní vakcínou Pandemrix (H1N1) (2).

10.1.1 Doporučení pro očkování

Očkování proti chřipce se doporučuje ve 3 základních skupinách indikací z hlediska jasných lékařských, sociálních a ekonomických důvodů:

- skupina osob s vysokým rizikem rozvoje chřipkových komplikací a úmrtí - osoby ve věku 65 let a více (v USA 50 let a více), pacienti z léčeben pro dlouhodobě nemocné v jakémkoli věku, obyvatelé domovů důchodců, dospělí nebo děti s chronickým kardiovaskulárním nebo respiračním onemocněním, pacienti s metabolickým nebo renálním onemocněním, hemoglobinopatií nebo imunodeficitními stavy, děti a adolescenti ve věku 6 měsíců až 18 let s dlouhodobě prováděnou aspirinovou léčbou, kteří mohou být v riziku rozvoje Reyeova syndromu po prodělané chřipce, těhotné ženy, které budou během chřipkové sezóny ve 2. či 3. trimestru. WHO doporučuje proočkovat v rozvinutých zemích 75 % osob \geq 65 let do r. 2010.
- skupina osob, která může lehce přenést chřipku do rizikových skupin – lékaři, sestry a další zdravotničtí pracovníci, zaměstnanci léčeben dlouhodobě nemocných a domovů důchodců, pracovníci zabývající se pečovatelskou službou, členové rodin osob s vysokým rizikem rozvoje chřipkových komplikací.
- skupina osob, které by mohly mít z vakcinace prospěch (prevence nemocnosti) – osoby zaměstnané ve službách vysoké důležitosti (energetika, doprava, školství, policie, armáda), adolescenti v internátních školách, studenti bydlící na kolejích, ostatní osoby, které si přejí vyvarovat se onemocnění (2).

Vakcinace rizikových skupin může výrazně snížit negativní dopad případné chřipkové epidemie nebo pandemie nejen na tuto skupinu, nýbrž na populaci jako celek (2).

10.1.2 Nežádoucí účinky očkování

Údaje se liší podle konkrétní vakcíny. Většinou se jedná o lokální reakce, kdy zaznamenáme zarudnutí, otok, bolest, ekchymózu a induraci. Časté jsou celkové reakce (horečka, nevolnost, svalový třes, únava, bolest hlavy, pocení, myalgie a artralgie), které odezní samovolně během 1-2 dní bez nutnosti léčby. Méně časté jsou generalizované kožní reakce zahrnující svědění, kopřivku a nespecifickou vyrážku. Velmi vzácně byly zaznamenány u sledovaných osob neuralgie, parestázie, křeče, přechodné trombocytopenie i reakce, které vedly k šokovému stavu, vaskulitidy s přechodným postižením ledvin, exsudativní multifonní erytém a neurologické poruchy (4).

10.1.3 Kontraindikace očkování

Kontraindikací očkování je přecitlivělost na aktivní látky, na kteroukoliv pomocnou látku, na rezidua z výrobního procesu (např. kuřecí proteiny, na kanamycin nebo neomycin, gentamicin na formaldehyd, cetrimoniumbromid nebo octoxinol sj.) Očkování je třeba vždy odložit u osob, které mají horečnaté onemocnění nebo akutní infekci, a to nejméně 2 týdny po úplném vyléčení (4).

10.2 Chemoprolaxe chřipky

V určitých případech se antivirotika doporučují podávat také k chemoprolaxi chřipky:

- v případech kontraindikace očkování kdykoliv – u osob se z alergií na vaječnou bílkovinu či jiné komponenty vakcíny, u osob s anafylaktickou reakcí po předchozí vakcinaci, u osob se závažnou imunodeficiencí nebo chronickou imunosupresivní léčbou (např. prednison v dávce > 0,5 mg/kg/d).

- během epidemie – u osob z rizikových skupin, které nebyly očkovány, u neočkovaných osob v uzavřených komunitách (léčebny dlouhodobě nemocných, sociální ústavy), rodinné či blízké kontakty osob nemocných chřipkou, u osob, které odmítají očkování, ale chtějí se vyvarovat chřipky.
- během pandemie – samostatná profylaxe v době, než bude k dispozici pandemická vakcína, kombinace profylaxe s očkováním do doby, než dojde k vytvoření projektivních postvakcinačních titru protilátek. Pro tyto účely je také k dispozici přípravek Tamilu ve státní rezervě, který by byl použit v souladu s existujícím Národním pandemickým plánem (2).

11 Závěr

Chřipka byla v minulosti velmi často podceňována, v současné době ji málokdo považuje za pouhou banální infekci. Jedná se o onemocnění, které každoročně postihne přibližně 5-15 % populace a které má pro světovou populaci závažné zdravotní i ekonomické důsledky.

Chřipka je poměrně závažným onemocněním nejen pro starší osoby a rizikové skupiny v dospělé populaci, ale rovněž pro nejmladší věkové skupiny a řadu dětí s chronickým zdravotním postižením. Vzhledem k omezeným možnostem léčby je i přes variabilitu viru nejuhodnější ochrana očkováním (24).

Nové možnosti rychlé diagnostiky, léčby i prevence chřipky nás nemohou uklébat, že chřipku máme pod kontrolou a nemá nás čím překvapit. Existuje celá řada situací, které tuto kontrolu negativně ovlivňují. Je zde nekontrolovatelné chování chřipkového viru nadaného vysokou variabilitou, je zde hrozba nové pandemie, jsou zde stále přetrvávající limitace dnešních vakcín (omezená produkce co do množství, pomalý růst viru na kuřecích embryích a riziko jejich usmrcení virulentnější variantou viru), je zde riziko vzrůstajících rezistencí na nová antivirotika (2).

Samotná antivirotika mají také svá omezení, jako je nutnost dlouhodobého podávání při chemoprolaxi, nezbytnost včasného podání při léčbě, vysoká cena, poměrně časté nežádoucí účinky a nedostatečný efekt na snižování výskytu chřipkových komplikací (2).

Je jen několik málo onemocnění, která mají za následek tolik trápení, pracovních neschopností, lékařských vyšetření, hospitalizací, úmrtí a ekonomických ztrát jako chřipka. Proto si chřipka zaslouží přece více pozornosti, než jí bylo u nás dosud věnováno. Do budoucna bude nezbytné zvýšit zejména proočkovanost české populace jako nejefektivnějšího nástroje minimalizace dopadů chřipky (2).

12 Zkratky

ARDS	Syndrom dechové tísně dospělých
H	Hemaglutinin
N	Neuraminidáza
PCR	Polymerázová řetězová reakce
RNA	Ribonukleová kyselina
RS	Respirační virózy
WHO	Světová zdravotnická organizace

13 Literatura

1. **Beran J., Havlík J.**, Chřipka., 2. Rozšířené vydání., Maxdorf., Praha 2005, 175
2. **Chlíbek R.**, Chřipka – stále aktuální a nová. Interní medicína pro praxi 2008, 10(9): s. 388-391. ISSN 1214-8687
3. **Cox NJ., Subbarao K.**, Influenza. Lancet 1999., 354: 1277-1282
4. **Haliřová R.**, Očkování proti chřipce. Medicina pro praxi 2007. Č9(9): s. 375-378. ISSN 1214-8687.
5. **Havličková M.**, Chřipka, její varianty, prevence. Pediatrie pro praxi 2008. č. 9(1): s. 42-44. ISSN 1213-0494.
6. **Havlík J.**, Co je lidská a co je ptačí chřipka. Praktický lékař 2006, 86, č. 10: s. 559-563. ISSN 0032-6739.
7. **Havlík J.**, Chřipka – patogeneze, profylaxe, léčba a prevence., Lékařské listy 2008, 57, č. 1: s. 6-8.
8. **Husa P.**, Prasečí chřipka – nová potencionální infekční hrozba., [14.04.2010] (Interní medicína pro praxi 5/09 ISSN -1212-7299), dostupné z : <http://www.internimedicina.cz/savepdfs/int/2009/05/01.pdf>
9. **Chlíbek R.**, Chřipka, novinky v diagnostice, léčbě a prevenci. Medicína pro praxi 2006, 1: s. 20-22. ISSN 1214-8687.
10. **Kapla J.**, Chřipka. Medicína pro praxi 2009, 6 (1): s. 14-16.
11. **Jiřincová H.**, O chřipce, nejen pandemické – znaky určující mortalitu a transmisibilitu viru chřipky včetně možné adaptace na člověka., [19.10.2009] Dostupné z: <http://www.zdn.cz/clanek/o-chripce-nejen-pandemicke-znaky-urcujici-mortalitu-morbiditu-a--429726>

12. **MeDitorial s.r.o.** Chřípka a její léčba., Rychlejší diagnostika chřípky [01.10.2009] Dostupné z: <http://www.ulekare.cz/clanek/rychlejsi-diagnostika-chripky-3127>
13. **MedicineNet.com.**, Prasečí chřípka (pokračování)., Jaké jsou příznaky prasečí chřípky (H1N1)? [15.04.2010] Dostupné z: http://translate.googleusercontent.com/translate_c?hl=cs&langpair=en%7Ccs&u=http://www.medicin...>
14. **Melcharová M.**, Molekulová podstata chřipkových virů., Bakalářská práce., Masarykova univerzita v Brně, Přírodovědecká fakulta, Katedra biochemie. Brno 2006.: s. 10.
15. **Parvin JD., et al.** Measurement of the mutation rate of animal viruses: Influenza A virus and polio virus. J. Virol. 1986., 59: 377-383
16. **Pelnář J.**, Influenza. In: Pelnář j.: Patologie a terapie nemocí vnitřních. První část. Nemoci infekční a parazitární. Bursík a Kohout, Praha 1932, s. 431-449.
17. **Petr J.**, Ldovky.cz., Bílkovinová stopka pro chřípku [19.10.2009] Dostupné z: <http://www.zdn.cz/clanek/bilkovinova-stopka-pro-chripku-271191>
18. Povrchové antigeny., Obal., Jádro., Typové odlišnosti [01.10.2009] Dostupné z: <http://www.chripka.cz/chripkovy-virus>
19. Prasečí chřípka [24.11.2009] Dostupné z: <http://chripka.unas.cz/>
20. Ptačí chřípka a konzultační zpráva SZO [15.04.2010] Dostupné z: <http://www.hygp Praha.cz/files/pch-SZO.pdf>
21. Diagnostika [01.10.2009] Dostupné z: <http://www.chripka.cz/diagnostika>

22. Může blokování neuraminidázy vyřešit ochranu proti chřipce? Infekční nemoci., Medicína 1999, č. 5/VI: s. 11. [05.08.2009] Dostupné z: http://www.zdrava-rodina.cz/med/med599/med599_4.htm
23. Inhibitory neuraminidázy [01.10.2009] Dostupné z: <http://www.chripka.cz/inhibitory-neuraminidazy>
24. **Schwartz B., Hinman A et al.**, Universal influenza vaccination in United States: are we ready? Report of meeting. J infek 2006 1(Suppl 2): 147-154
25. **Vejsejtlová B.**, Příběh zabijáka aneb historie chřikových epidemií., [05.10.2010] Dostupné z: <<http://www.zdravi.idnes.cz/pribeh-zabijaka-aneb-historie-chripkovych-epidemii-fxd-zdravi.asp?c=A081113-123720-zdravi-bat>>
26. Statistické údaje Dostupné z: <http://www.szu.cz/publikace/data/infekce-v-cz>