

PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA UNIVERZITY KARLOVY V PRAZE

KATEDRA ANTROPOLOGIE A GENETIKY ČLOVĚKA

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

**Epidemiologie virových respiračních onemocnění v dětském věku  
se zaměřením na chřipku**



Petra Pírková

Školitel: MUDr. Martina Havlíčková, CSc.

Praha 2010

Prohlašuji, že jsem tuto práci vypracovala samostatně, jen s využitím informačních zdrojů uvedených v kapitole Literatura.

Petra Pírková

Děkuji paní Mudr. Martině Havlíčkové, CSc. za vedení mé bakalářské práce, odbornou konzultaci a všestrannou pomoc při řešení problémů a RNDr. Blance Vackové, CSc. za konzultaci.

Děkuji svým rodičům a kamarádům za jejich neustálou podporu.

## Obsah

Seznam použitých zkratk.....	5
Abstrakt .....	6
1. Úvod.....	7
2. Viry způsobující respirační onemocnění .....	8
2.1 Nechřipkové respirační viry.....	8
2.2 Chřipka .....	12
3. Výskyt a šíření respiračních virů .....	14
3.1 Výskyt respiračních virů.....	14
3.2 Sezonalita.....	15
3.3 Šíření respiračních virů.....	17
3.4 Rezervoár a hostitelé respiračních virů .....	18
4. Proměnlivost virů a vznik pandemií chřipky .....	20
4.1 Antigenní drift a antigenní shift u virů chřipky.....	20
4.2 Vznik epidemií a pandemií.....	21
5. Klinické příznaky a komplikace respiračních onemocnění u dětí.....	24
5.1 Klinické příznaky chřipky .....	24
5.2 Klinické příznaky nechřipkových onemocnění.....	24
5.3 Komplikace respiračních onemocnění.....	25
6. Surveillance, léčba a vakcinace.....	27
6.1 Surveillance a Národní pandemický plán ČR.....	27
6.2 Vakcinace, chemoprolaxe a léčba.....	30
6.2.1 Léčba a chemoprolaxe.....	30
6.2.2 Vakcinace proti chřipce.....	31
7. Závěr .....	33
8. Literatura.....	36

## Seznam použitých zkratk

(-) ss RNA	jednovláknová RNA s negativní polaritou
(+) ss RNA	jednovláknová RNA s pozitivní polaritou
AED	aerodynamický ekvivalentní průměr částice
ARDS	akutní respirační distress syndrom
CNS	centrální nervový systém
COPD	chronické obstrukční pulmonární onemocnění
DNA	deoxyribonukleová kyselina
ds DNA	dvouvláknová DNA
ECDC	Evropské centrum pro kontrolu chorob
GPP	Globální pandemický plán
HA	hemaglutinin
KPP	Krajský pandemický plán
LAIV	živá atenuovaná chřipková vakcína
mRNA	mediátorová RNA
MZ ČR	Ministerstvo zdravotnictví České republiky
NA	neuraminidáza
NPP	Národní pandemický plán
NRC AED	Národní referenční centrum pro analýzu epidemiologických dat
NRL	Národní referenční laboratoř
PIV	parainfluenza virus
RNA	ribonukleová kyselina
RS virus	respirační syncytiální virus
SARS	těžký akutní respirační syndrom (Severe Acute Respiratory Syndrom)
SZÚ	Státní zdravotní ústav
TIV	trivalentní inaktivovaná chřipková vakcína
WHO	Světová zdravotnická organizace
WIC	Světové chřipkové centrum

## **Abstrakt**

Virová respirační onemocnění v dětském věku jsou velmi častá. Malé děti do dvou let přichází poprvé do kontaktu s těmito patogeny a prodělané primoinfekce mají často těžší průběh než je tomu u dospělé populace. Imunitní systém doposud nepřišel s těmito infekcemi do styku a protilátky nutné k boji s nemocí prozatím nebyly vytvořeny. Děti jsou proto ohroženy více než zbytek populace. Virová respirační onemocnění se vyskytují hojně po celém světě a způsobují epidemie a v případě chřipky i pandemie. Pandemie chřipky proběhly již v minulosti a vyžádaly si mnoho milionů lidských životů. V dnešní době je vynakládáno mnoho finančních prostředků na surveillanci chřipky, která zajišťuje přehled o cirkulujících kmenech chřipky v populaci, o vzniku nových potenciálně pandemických kmenů a jejich dalším přenosu a šíření. WHO vypracovala globální pandemický plán a jednotlivé spolupracující státy vytvořily své vlastní Národní pandemické plány, podle nichž postupuje v době pandemie.

**Klíčová slova:** respirační onemocnění, epidemie, šíření, přenos, léčba, vakcinace

## **Abstract**

Viral respiratory diseases in childhood are very common. Small children in the first two years they are coming into contact with these pathogens and infections often go through the course more difficult than in adults. The immune system has so far not come with such infections in contact and the antibodies needed to fight against the disease have not been set yet. Children are more at risk than the rest of the population. Viral respiratory diseases are found in abundance throughout the world and they are the cause of epidemics and in the case of the influenza pandemics as well. Pandemic Influenza held in the past and resulted in many millions of human lives. Nowadays a lot of money spent on surveillance of influenza, which provides an overview of the circulating strains of influenza in population, the emergence of new potentially pandemic strains and their further transmission and dissemination. WHO has developed a global pandemic plan, and each cooperating states to establish their own national pandemic plans, under which will be followed during a pandemic.

**Key words:** respiratory diseases, epidemic, spread, transmission, treatment, vaccination

## 1. Úvod

Epidemiologie je věda zabývající se zkoumáním vztahů mezi patogeny a jejich hostiteli, hledající příčinný vztah mezi nimi, zkoumající geografické rozšíření jednotlivých patogenů a jejich možný přenos z infikovaných jedinců na jedince vnímavé k nákaze. Epidemiologie se nachází na pomezí několika disciplín: medicíny, biologie, matematiky, imunologie. Sleduje faktory ovlivňující nemoci a jejich průběh v lidské populaci. Navrhuje účinná opatření, která mohou omezit šíření a vznik nemocí. Hledá příčiny vzniku epidemií a pandemií. Tvoří matematické vzorce a teorie, podle nichž se výskyt epidemií řídí.

Epidemiologie virových respiračních onemocnění představuje stále složitou otázku. Mnoho původců vyvolává podobné klinické projevy a vzhledem k nezávažným průběhům řady těchto onemocnění obvykle nakažené osoby nevyhledávají lékařskou pomoc a z toho důvodu jsou počty případů pravděpodobně značně podhodnocené. V dětském věku jsou nejčastějšími vyvolavateli respiračních chorob RS viry a rinoviry. Do dvou let věku probíhají u dětí primoinfekce, u kterých dochází k častějším komplikacím, částečně v důsledku nedokonale vyvinutého imunitního systému (neexistující protilátky) a špatných hygienických návyků, jelikož děti si je teprve musí osvojit.

V této práci se zabývám způsoby šíření virů, které jsou původci respiračních onemocnění. Dále jejich proměnlivostí, sezonalitou, příčinami vzniku epidemií a pandemií a boji proti nim. Popisuji také symptomy, komplikace, možnosti léčby a prevence těchto chorob u dětí. V mé práci jsem se zaměřila na chřipku, i když není nejčastějším vyvolavatelem respiračních onemocnění u dětí, protože ji charakterizují epidemie a pandemie, které si v minulých stoletích vyžádali miliony obětí a i v dnešní době vyvolávají obavy.

## 2. Viry způsobující respirační onemocnění

Virů, které způsobují respirační onemocnění, je velmi mnoho. Některá virová onemocnění mají více rozdílných stadií, které mohou zpočátku připomínat chřipkové onemocnění. V této práci se zaměřím na viry, které způsobují respirační onemocnění nejčastěji (tab.1).

Tabulka č.1

Čeleď	Genom	Rod	Podrod, druh
Adenoviridae	ds DNA	Mastadenovirus	6 podrodů A-F
Orthomyxoviridae	(-)ss RNA	Influenzavirus	Typy A, B, C
Paramyxoviridae	(-)ss RNA	Paramyxovirus Pneumovirus	Viry parainfluenzy Lidský RS virus Human metapneumovirus
Picornaviridae	(+)ss RNA	Enterovirus Rhinovirus	Viry coxsackie Echoviry Lidské rhinoviry
Coronaviridae	(+)ss RNA	Coronavirus	Lidské coronaviry (HCoV- 229E,HCoV-OC43) Nově izolované coronaviry (HCoV-NL63,HCoV-HKU1) SARS (Severe Acute Respiratory Syndrom)

### 2.1 Nechřipkové respirační viry

#### Adenoviridae

Čeleď Adenoviridae je rozdělena do dvou druhů: Mastadenoviry a Aviadenoviry. Mastadenoviry infikují i člověka. Lidské adenoviry jsou rozděleny do 6 podrodů (A-F). Patří mezi viry, jejichž genom je tvořen dvouvláknovou DNA. Replikují se v jádře s tvorbou charakteristických inkluzí. Časné nestrukturální virové antigeny inhibují přepis buněčných RNA a to vede ke smrti hostitelské buňky. Kapsida je složena z pentonů a hexonů. Z pentonů vybíhají vlákna s paličkovitým zakončením. Polypeptid tvořící hlavičku je nástrojem adsorbce virionů na vnímavé buňky. Také jsou nositelem typové specifičnosti a mají hemaglutinační vlastnosti. Virus vstupuje do buňky endocytózou a genom se replikuje v jádře. V permisivních buňkách virus vyřadí buněčnou proteosyntézu a stimuluje syntézu virové DNA. V nepermisivních indukuje transformaci vazbou na supresor buněčného růstu. Novotvořené viriony jsou uvolňovány po lýze hostitelské buňky. Tyto viry jsou neobalené a rezistentní vůči



fyzikálním a chemickým vlivům, vůči éteru, tukovým rozpouštědlům a pH v rozmezí 5-9. Jsou velmi pomalu inaktivovány teplem. Při teplotě 20 stupňů a nižší vydrží v prostředí řadu týdnů. Infekce adenoviry jsou spojeny se záněty dýchacích cest, spojivek a někdy i urogenitálního traktu. Šíří se kapénkovým nebo sexuálním přenosem a stykem s kontaminovanými předměty nebo vodou. Jsou vylučovány stolicí i sekretem dýchacích cest. Místem primárního pomnožení viru jsou epitelální buňky spojivek, nosohltanu a střev. Infekce proniká i do hlubších vrstev sliznice, do tonzil a do lymfatických uzlin. Klinický obraz může někdy věrně napodobovat i klasickou streptokokovou angínu. Někdy při oslabené imunitě vzniká virémie a infekce se dostává do CNS nebo ledvin. Reinfekce jsou zcela běžné. Těžký průběh mají hlavně primární infekce dětí ve stáří od 6 měsíců do 6 až 7 let. V této věkové skupině vyvolávají adenoviry asi 10% respiračních onemocnění vyžadujících hospitalizaci.

## **Paramyxoviridae**

Tato skupina zahrnuje mimo jiné viry parainfluenzy a RS viry. Jsou to RNA viry, jejichž genom je tvořen jediným vláknem RNA s negativní polaritou. Mají lipidový obal, který získávají pučením skrz cytoplazmatickou membránu. Virus má cytopatický účinek na hostitelskou buňku. Replikace probíhá v blízkosti cytoplazmatické membrány. Vnitřní strana lipidového obalu nese M protein se kterým se spojují nukleokapsidy. Na vnější straně se nachází protein F, způsobující fúzi infikovaných buněk a ještě jeden glykoprotein, jehož funkční vlastnosti se liší u jednotlivých rodů paramyxovirů. Tyto viry jsou velmi labilní, citlivé k éteru, detergentům, kyselému pH a teple.

### **Viry parainfluenzy**

Viry parainfluenzy patřící do rodu paramyxovirus společně s viry průšnic mají na povrchu glykoproteinové výběžky označované HN s vlastnostmi hemaglutininu a neuraminidázy. Společné determinanty povrchových antigenů vedou ke zkříženým vazbám mezi těmito antigeny a protilátkami proti různým druhům virů tohoto rodu navzájem. Vnitřní antigeny paramyxovirů NP a P jsou druhově a typově specifické.

Je známo 5 antigenních typů virů parainfluenzy. Lidské infekce vyvolávají typy 1-4, nejčastěji však typ 3 (PIV 3). Infekce se šíří v populaci zejména na jaře a na podzim a vyvolávají různě závažné respirační onemocnění (od inaparentních forem až po pneumonie).

Podílejí se na etiologii asi 40% akutních respiračních nákaz předškolních dětí. Šíří se kapénkovým přenosem a místem primárního pomnožení je sliznice nosu a nosohltanu. Replikace viru vede k destrukci a zánětu sliznice. První styk s infekcí probíhá u dětí zpravidla jako horečnaté onemocnění s rýmou a pharyngitidou nebo laryngotracheitidou, bronchitidou či bronchopneumonií. Postižení dolních dýchacích cest je většinou spojeno s PIV 3. Komplikace u malých dětí je pseudokrup. Časté jsou i reinfekce.

#### Respirační syncytiální virus (RSV)

Je to antigenně stabilní virus. Má malé antigenní rozdíly, které podmiňují rozdělení do 2 subtypů A a B. Způsobuje infekce u lidí po celém světě. Povrchový glykoprotein, antigen G, tvoří výběžky, které zprostředkují adhezi virionu k vnímavé buňce. Nemají hemaglutinační ani neuraminidázovou aktivitu. Glykoprotein F v obalu způsobuje lýzu buněčných membrán a fúzi infikovaných buněk. Způsobuje závažná respirační onemocnění především u kojenců a malých dětí. Je to nejdůležitější vyvolavatel bronchitid, bronchiolitid a pneumonií u malých dětí. Šíří se kapénkovým přenosem. Místo primárního pomnožení je sliznice nosu a nosohltanu. Replikace je omezena na buňky epitelu sliznic a způsobuje nekrózu. Množení viru je provázeno zánětlivou reakcí. Infekce způsobuje horečku, rýmu, zánět nosohltanu, bronchitidu, bronchiolitidu a bronchopneumonii. Častou komplikací je zánět středního ucha. Vážný klinický stav způsobený RS virem představuje spastická bronchiolitida u dětí kojeneckého věku (Bednář et al., 1996).

#### Lidský metapneumovirus

Lidský metapneumovirus je nově objevený patogen, způsobující respirační onemocnění u dětí. Genetické analýzy tohoto RNA viru odhalili dvě odlišné skupiny lidských metapneumovirů A a B, které jsou dále děleny do 4 podrodů. Tento virus se vyskytuje ve všech zemích a převažuje v zimních měsících v mírném klimatu a na přelomu jara a léta v tropických zemích. Klinické projevy nejvíce ze všeho připomínají RS virus (Broor, Bharaj, Chahar, 2008).

#### **Picornaviridae**

Viry této čeledi způsobující respirační onemocnění jsou rhinoviry, viry coxsackie a echoviry. Tyto malé neobalené viry mají genom ve formě jediného vlákna RNA s pozitivní polaritou,

keré je infekční v izolovaném stavu. Replikace probíhá v cytoplasmě a vede k destrukci hostitelské buňky. Picornaviry jsou rozděleny do 5 rodů, ale pouze 2 rody, Enterovirus a Rhinovirus, zahrnují také viry patogenní pro člověka (Bednář et al., 1996).

### Rhinovirus

Tento rod zahrnuje lidské, bovinní a koňské viry. Tyto viry se nejlépe množí při teplotě okolo 33-35°C, která odpovídá poměrům na nosní sliznici a na prstech. Teplota nad 37°C je ničivá a proto nezpůsobují systémové nákazy. Pronikají do buňky po interakci virionu se specifickými receptory. RNA je přímo transkribována a translatována v cytoplasmě infikované buňky. Nové viriony jsou uvolňovány po lýze buňky. Lidské rhinoviry jsou spolu s koronaviry nejčastějšími vyvolavateli rýmy a tzv. nemoci z nachlazení, což podpořil i výzkum finských dětí Ruohola et al. (2009). Na vzorku 194 dětí ve věku 0.7-3.9 let zkoumali původce nemocí z nachlazení a nejčastějším byl rhinovirus, který byl prokázán v 71% (138 dětí). Až dosud byla rozlišena existence více než 100 antigeně odlišných sérotypů, z nichž některé reagují navzájem zkříženě v neutralizačních testech. Infekce se šíří velmi snadno kapénkovým přenosem, pomocí smrkání, kýčání i kontaminovaných předmětů, které jsou infekční nejméně 3 hodiny. Branou vstupu infekce je sliznice nosu, nosohltanu a oční spojivky. Replikace viru vede k destrukci řasinkových buněk, překrvení, zánětlivé reakci, edému a zvýšení sekreční aktivity sliznice. Reinfekce jsou časté. Infekce postihuje opakovaně stejnou měrou děti i dospělé a projevuje se rýmou, kašlem a zarudlým nosohltanem (Bednář et al., 1996).

### Viry coxsackie a Echoviry

Coxsackie viry A21, A24 a některé echoviry způsobují tzv. „letní chřipku“. Postiženými jsou zejména mladí lidé. Trpí rýmou, kašlem a bolestmi v krku. V některých případech může dojít k postižení dolních cest dýchacích (Bednář et al., 1996).

### Coronaviridae

Coronaviry patří vedle Rhinovirů k druhým nejčastějším vyvolatelům tzv. nemoci z nachlazení. Tato čeleď zahrnuje jak lidské tak i zvířecí viry. Mezi 14 dosud známých druhů patří i SARS (Severe Acute Respiratory Syndrom), lidské typy 229E, OC43 a nově byly

objeveny 2 nové lidské koronaviry HCoV-NL63 a HCoV-HKU1. Infekce viry této čeledi jsou spojeny nejen s respiračními, ale i s extrarrespiračními projevy, zahrnující např. postih CNS (Principi et al., 2010). Koronaviry způsobují až 30% všech případů infekční rýmy. Vůči infekci lidskými koronaviry je vnímavý pouze člověk. Koronaviry řadíme mezi RNA viry. Obsahují jediné lineární vlákno RNA s pozitivní polaritou, které je infekční samo o sobě. Mají lipidový obal, ze kterého ční výběžky dvojího druhu. Delší slouží k adsorbci viru k hostitelské buňce a jsou nositeli hemaglutinační a lytické aktivity koronavirů. Kratší plní funkci M proteinu. Jsou citlivé k éteru a tukovým rozpouštědlům i k různým jiným fyzikálním či chemickým vlivům.

Viriony pronikají do hostitelské buňky pinocytózou nebo fúzí obalu s buněčnou membránou. Množení probíhá v cytoplazmě. Obal virion získává pučením do cisteren skrz cytoplazmatické retikulum a buňku opouští fúzí s cytoplazmatickou membránou.

Infekce koronaviry se vyskytují po celém světě a způsobují záněty horních dýchacích cest. Infekce se šíří kapénkovým přenosem a virus se množí v epitelu. Nákaza probíhá někdy inaparentně, jindy po 3-5 denní inkubaci vyvolává rýmu a zánět nosohltanu. Výjimečně může proniknout do dolních cest dýchacích a způsobit pneumonii (Bednář et al., 1996).

## 2.2 Chřipka

Chřipka náleží do čeledi Orthomyxoviridae a způsobuje akutní infekční onemocnění dýchacího ústrojí, ale může mít i formy mimoplicní. Rod Influenzavirus se tradičně dělil na 3 druhy: chřipka typu A, B a C. V poslední době je pro biologické odlišnosti chřipky typu C tato uvažována za zvláštní rod. Přenáší se nejen kapénkovou infekcí (vzdušnou cestou), ale i via kontaminované předměty a následně kontaminované ruce, kterými se opět virus přenesou do respiračního traktu. Nakažlivost, zejména virem chřipky A, je vysoká. Virion je složen ze 2 základních struktur, nukleokapsida a obal. Viry chřipky mají RNA genom s negativní polaritou, který je složen z 8 segmentů u virů chřipky A a B a ze 7 segmentů u viru chřipky C. Nukleokapsidy virů chřipky získávají při pučení obal z cytoplazmatické membrány infikované hostitelské buňky. Na obalu virů chřipky A a B se nachází povrchové antigeny: hemaglutininy (H) a neuraminidázy (N), které jsou klasifikovány sérologicky do subtypů – 16 H a 9 N (Webster et al. 1992, Fouchier et al., 2005). Uvnitř nukleokapsidy pak vnitřní antigeny, proteiny nukleokapsidy (NP) a membránové proteiny (M1 a M2). Povrchové antigeny prochází neustálými malými změnami a méně často dochází k výměně antigenů

mezi dvěma různými viry chřipky, které se setkají při koinfekci jedné buňky. Adsorbce viru na hostitelskou buňku je zajištěna vazbou virového hemaglutininu na buňku, která má na svém povrchu odpovídající receptor. Receptory vnímavých buněk obsahují glykoproteiny nebo gangliosidy obsahující kyselinu sialovou se kterou hemaglutinin interaguje. Virion se poté do buňky dostává endocytózou ve vezikulech. Virus v endosomu je v kyselém prostředí, pH 5, které vede ke konformační změně HA2 a jeho interakci se stěnou endosomu. Virový obal poté sfúzuje s membránou endosomu a dojde tak k uvolnění nukleokapsidy do cytoplazmy. Uvolněná nukleokapsida putuje do jádra, kde bude replikována RNA. Proteiny nukleokapsidy jsou rozloženy buněčnými proteázami a RNA je uvolněna k replikaci. Přepis virové RNA zajišťuje virová RNA polymeráza, která je součástí nukleokapsidy. Molekuly mRNA poté putují do jádra, kde jsou tvořeny nové virové genomy. Proteiny nukleokapsidy vznikají v cytoplazmě a jsou poté transportovány do jádra. Hotové nukleokapsidy opouští jádro a interagují s M proteiny již začleněnými do cytoplazmatické membrány hostitelské buňky. V membráně buňky jsou rovněž začleněny i povrchové glykoproteiny viru. Podle těchto molekul je imunitní systém infikovaného organismu schopen rozpoznat a zničit nakaženou buňku. Zralé viriony pučí na povrch buňky a tak získávají svůj lipoproteinový obal. Při koinfekci dvěma různými subtypy viru chřipky je možná reasortace segmentů a tak vznikne nový kmen. Infekce se šíří kapénkovým přenosem. Místem primárního pomnožení viru je sliznice dýchacích cest. Virus se v buňce pomnoží a to vede k rozvoji zánětlivého infiltrátu, edému a destrukci sliznice (Bednář et al., 1996).

### 3. Výskyt a šíření respiračních virů

#### 3.1 Výskyt respiračních virů

Infekce způsobené respiračními viry jsou velkou zátěží pro společnost. Odhady naznačují, že dospělí trpí nachlazením dvakrát až pětkrát ročně a kojenci a předškolní děti prodělají nachlazení dokonce čtyřikrát až osmkrát ročně (Sperber, 1994). Viry způsobující respirační onemocnění, nemoci z nachlazení a chřipku se vyskytují celosvětově a v průběhu celého roku. Jednotlivé viry mají určitá období svého maximálního výskytu v populaci, kdy mohou způsobit epidemie. V mírném pásmu, ve kterém se nachází i naše republika, je vrchol chřipkové aktivity a většiny respiračních onemocnění v zimních měsících, konkrétně od září do března, přičemž různé respirační viry mají svá maxima obvykle také v různém období. Nechřipková agens mají zpravidla svá maxima na podzim, chřipka obvykle vrcholí v období od prosince do března. V tropických oblastech naopak maximální výskyt těchto chorob je v jarních a letních měsících. V tabulce č.2 můžeme vidět, které viry převládají v určitých obdobích roku v mírném pásmu. (Havlík, 2005).

Tabulka č.2

Roční období	virus
jaro	Rhinoviry, Viry parainfluenzy
léto	Coxsackie A21, A24
podzim	Rhinoviry, Viry parainfluenzy
zima	Coronaviry, Adenoviry, Influenza A a B

Z tabulky je jasné, že nejvíce virových nálezů je skutečně zachyceno v zimním období, kdy se vyskytují viry v pestré škále. V létě respirační choroby vyvolávají například viry Coxsackie A21, A24, které jsou příčinou tzv. letní chřipky. Klasická chřipka, způsobená Influenza viry se vyskytuje převážně v zimě a předjaří. Na jaře a na podzim mají maximální výskyt rhinoviry a také viry parainfluenzy v tomto období dosahují vrcholu svého výskytu. Nejčastějším původcem je PIV 3.

**RS virus** se vyskytuje po celém světě a má víceméně pravidelný cyklus, v němž jeho výskyt v mírném pásmu kulminuje v podzimních měsících a vrchol v tropických oblastech se objevuje v období dešťů. RS virus je hlavní příčinou respiračních onemocnění u dětí,

obzvláště malých dětí do dvou let, které se v 90% případů v prvních dvou letech života setkají s těmito viry. (Crowcroft et al., 1999; Simoes, 1999). Trvalá imunita není a v průběhu života dochází k reinfekcím. Reinfekce mají ovšem mírnější průběh. Prudký vzestup infekcí v zimě se liší jen málo v načasování a amplitudě od vzorce chřipkové infekce (Crowcroft et al., 1999). Epidemie se vyskytují od listopadu nebo prosince po další 4-5 měsíců v mírném klimatu. Virus se šíří kapénkovým přenosem, sekrety a kontaminovanými předměty. Inkubační doba je 3-5 dní. Starší děti, které se nakazí ve škole poté obvykle přenesou infekci na své mladší sourozence. Kojené dítě, především v prvním půlroce svého života, získává ochranu proti infekci díky protilátkám získaným z mateřského mléka.

**Coronaviry** se vyskytují zejména v zimních měsících, od listopadu do března. Častěji napadají děti mladší pěti let a rovněž děti s chronickým doprovodným onemocněním (Principi et al. 2010). Společně s rhinoviry jsou coronaviry považovány za nejčastější původce tzv. nemocí z nachlazení. Rhinoviry jsou zodpovědné za vzplanutí nemocí z nachlazení především ve skupině školních dětí, jeslí a nemocnicích (Denny et al., 1986; Krilov et al., 1986; Kellner et al., 1988). Přehled různých původců onemocnění, které jsou řazeny do této skupiny onemocnění naleznete v tabulce č.3, ve které je zanesen i procentuální výskyt těchto virů (Havlík, 2005).

Tabulka č.3

Nejčastějšími původci tzv. nemocí z nachlazení jsou rhinoviry a coronaviry.

Původci nemocí z nachlazení	
Rhinoviry	30–50 %
Coronaviry	až 30%
Adenoviry	5 %
Coxsackie	5 %
neznámé viry	až 20 %

### 3.2 Sezonalita

Viry způsobující respirační onemocnění vykazují určitou sezonalitu. Nejnápadnější je kulminace výskytu těchto virů v zimních měsících, které jsou v mírném klimatu charakteristické chřipkovými epidemiemi. Ačkoli sezónní výskyt chřipky je dobře charakterizován, příčiny, které mají za následek její šíření především v zimě nejsou doposud

plně objasněné. (Lowen et al., 2007). Chřipka A či B každoročně způsobuje lokální až plošné epidemie, chřipka typu A má i potenciál pandemický. Sezónní cykly infekčních chorob jsou připisovány různým faktorům například změně atmosférických podmínek, prevalenci nebo virulenci patogenů nebo chování hostitele (Dowell, 2001). Rozdílný zdravotní stav populace v průběhu roku, tedy sezónní zdraví hostitele, může rovněž hrát svou roli. Vzhledem k faktu, že respirační viry – především chřipka typu A – mají i své zvířecí rezervoáry, je zdravotní stav volně žijících zvířat důležitým faktorem. Může být ovlivňován ročním obdobím a zvířata za určitých podmínek mohou být náchylnější k nákaze (celkově se tedy jedná o složitý epidemiologický problém zahrnující i různé aspekty veterinární). Dalším faktorem může být například fotoperioda. Počet imunitních buněk a koncentrace imunoglobulinů se mění s ohledem na období nebo délku dne. Dva možní zprostředkovatelé mezi fotoperiodou a imunitou jsou melatonin a vitamin D. Zdá se, že melatonin částečně pracuje na regulaci hostitelské imunitní odpovědi. Úroveň vitaminu D má silný účinek na imunitu podporující CD4 T-buňky a na slizniční protilátkové odpovědi, přičemž úroveň vitaminu D přímo závisí na množství slunečního světla (Yellon et al., 1999). Hostitelský příjem živin může také přispět k tvorbě sezónních vzorců chřipkového výskytu (Lofgren et al., 2007). Dalším faktorem přispívajícím k sezonalitě chřipky je shromažďování lidí. Virus se šíří kapénkovou cestou a lépe se přenáší v uzavřených prostorech s velkou koncentrací lidí. Sezónní kolísání v hostitelském chování mohou dát chřipce lepší příležitost k šíření a vzniku epidemií během zimy (Lofgren et al., 2007). Dále je možný vliv teploty a relativní vlhkosti prostředí. Spolu se snížením teploty je pozorováno zvýšení úrovně infekce. Snížení teploty může vyvolat změnu v chování jako například zvýšené shromažďování, je také možné, že snížení teploty prostředí zvyšuje fyziologickou zátěž a energii vynaloženou na termoregulaci. To by mohlo postupně oslabit imunitní systém a jedinec by se stal vnímavějším k infekci. (Lofgren et al., 2007). Lowen et al. (2007) poskytli přímý experimentální důkaz podporující roli počasí na dynamice chřipky. Jako modelový organismus použili morčata, která umísťovali do klimatických komor, ve kterých kontrolovali teplotu a relativní vlhkost prostředí. Získaná data naznačují, že nízká relativní vlhkost 20-35% a nízká teplota 5°C byla pro šíření chřipkového viru nejvhodnější. Relativní vlhkost vzduchu snižuje například topení (Lowen, 2007; Lofgren et al., 2007).



### 3.3 Šíření respiračních virů

Šíření virů je komplexní proces, ovšem 3 věci jsou obzvláště důležité. První dva významné faktory ovlivňující šíření infekčního agens jsou lišící se doba po jakou je virus v prostředí a přežívání částic v aerosolu. Nejzásadnější třetí faktor je velikost infekčních částic, obvykle popisovaná jako aerodynamický ekvivalentní průměr částice (AED) a její usazovací rychlost. Ty s velkým AED se usazují rychle, a proto jsou rizikem pro osoby, které se nachází v blízkosti zdroje viru. Menší částice zůstávají v menší koncentraci ve vzduchu a mohou se šířit dále od zdroje a pravděpodobně způsobují infekce dolních cest dýchacích. Větší částice jsou zodpovědné spíše za infekce horních cest dýchacích s mírnějším průběhem onemocnění (Hall, 2007). Buněčný tropismus viru hraje významnou roli při infikování hostitelských buněk. Mnoho respiračních virů je schopno napadat epitelální buňky horních dýchacích cest (Hall, 2007).

Další faktor ovlivňující úspěšné šíření virů a především výsledek přenosu samotného, tj. zda opravdu vznikne či nevznikne infekce, je tzv. infekční dávka virových částic, kterou infikovaná osoba vyloučí do svého okolí a vnímavá osoba je schopna ji přijmout. Čím je vyšší koncentrace viru v sekretu, tím snáze dojde k infikování vnímavého jedince. Šíření virů ovlivňují podobné faktory jako sezonalitu, počasí, teplota, relativní vlhkost vzduchu. Záleží i na tom, zda se virus dokáže šířit pouze formou aerosolu nebo i prostřednictvím kontaminovaných předmětů, na nichž musí po určitou dobu vydržet infekční. Záleží i na způsobu jakým je virus vylučován. U virů způsobujících respirační onemocnění bývá virus ve velkém množství nalézán zejména na nosní sliznici a smrkáním a kýcháním je přenášen na vnímavé jedince. Pro takovýto přenos jsou ideální uzavřené prostory, kde se společně nachází velké množství lidí jako například veřejné dopravní prostředky, školy, domovy důchodců, dětské domovy. Neobalené viry například adenoviry a picornaviry, jsou odolnější vůči fyzikálním a chemickým vlivům a proti vysychání, vydrží v prostředí déle než neobalené, a proto jsou lépe přenosné. (Barker et al., 2001, Bednář et al., 1996, Hall, 2007). Viry lépe přežívají na tvrdých površích než na porézních či na rukou. Životaschopné viry přežívají ve vnějším prostředí různou dobu od minut po několik hodin. Adenoviry a rhinoviry jsou obzvláště odolné a na tvrdém povrchu přežijí celé dny. Rhinoviry se nachází ve velkém množství na nosní sliznici a snadno se šíří smrkáním a kýcháním. Viru se dobře daří při teplotách mezi 33-35°C, přičemž tato teplota odpovídá podmínkám, které panují na nosní sliznici. Sattar et al. (1993) prokázal, že rhinoviry mohou přežít na vnějších površích po několik hodin a jsou proto zdrojem infekce. Čisté ruce mohou být snadno kontaminovány

virem při dotknutí nebo manipulaci s infikovanými objekty (Ansari et al., 1991). Infekce se do těla dostává přes nosní sliznici, nosohltan a oční spojivky.

Dále je přenos infekčních agens ovlivněn také úrovní vlhkosti v prostředí. Nízká úroveň vlhkosti v prostředí je příčinou zvýšeného odpařování. Odpařováním se velké částice mění na menší kapénky, které jsou dále šířeny vzduchem. (Hall, 2007). RS viry a parainfluenzaviry jsou také schopny dlouhodobě přežívat na kůži, oblečení a jiných předmětech, které byly infikovány (Hall, 2001).

Osoby nakažené chřipkou mohou být infekční dříve, než se projeví první příznaky nemoci a více než týden poté. Bean et al. (1982) prokázal, že viry chřipky A i B dokáží přežít na tvrdých površích jako například na nerezavějící oceli a umělé hmotě po 24-48 hodin a 12 hodin na savých površích jako je například oblečení, papír nebo tkáň. Na rukou přežijí chřipkové viry cca 5 minut.

### 3.4 Rezervoár a hostitelé respiračních virů

Každý virus má své přirozené hostitele a rezervoár, jakýsi zásobník, v němž může přetrvávat a který je pak zdrojem infekce pro vnímavé osoby.

**Lidské adenoviry** infikují pouze člověka, viry rodu mastadenovirus, do kterého lidské adenoviry náleží, byly izolovány z různých obratlovců. Nákaza lidskými adenoviry byla experimentálně přenesena na šimpanze. Adenoviry T2 nebo 5 jsou schopné vyvolat pneumonii u křečků nebo u selat (Bednář et al., 1996).

**Lidské viry parainfluenzy**, náležející do čeledi paramyxoviridae, do rodu paramyxovirus, mají přirozeného hostitele člověka, ovšem mohou infikovat i zvířata. Experimentálně lze přenést infekci lidskými parainfluenza viry na opice, křečky a morčata. U těchto zvířat však infekce probíhá asymptomaticky.

**RS virus (respirační syncytiální virus)** běžně infikuje lidi na celém světě a je příčinou závažných respiračních onemocnění především u kojenců a malých dětí. Tímto virem se mohou nakazit i opice chované v zajetí. Experimentálně byla vyvolána infekce u fretek a křečků.

K infekcím vyvolaným **viru coxsackie** jsou vnímaví lidé a novorozené myši. **Rhinoviry** zahrnují lidské, bovinní i koňské zástupce. Tyto viry mohou experimentálně infikovat pouze šimpanze, žádná jiná laboratorní zvířata (Bednář et al., 1996). **Coronaviry** byly izolovány z člověka a řada coronavirů i ze zvířat, kde ovšem představují samostatná infekční agens

způsobující konkrétní onemocnění na člověka nepřenositelné. SARS může být ovšem považováno za zoonotickou infekci, protože poté co byl popsán u pacienta z Číny, byl izolován SARS-CO-V-like virus z palmových cibetek a mývalovců kuních, které byly na trhu se zvířaty v stejné oblasti Číny. Dále byl tento virus izolován i z vrápenců, což vedlo k domněnce, že by divoká zvířata mohla být rezervoárem těchto virů. Ve vhodném prostředí pak mohou nakazit lidi a způsobit epidemii (Principi et al., 2010).

Rezervoárem virů chřipky A, která způsobuje epidemie a pandemie, je především divoké vodní ptactvo, zejména divoké kachny. Infekce u kachen probíhá ve vylučovacím traktu bez příznaků a virus je vylučován s trusem (Webster et al., 1978). Ten poté kontaminuje prostředí a při tazích stěhovavých ptáků jsou mokřady, kde hejna usedají, typickým místem pro křížení virů různých subtypů. U migrujícího vodního ptactva se vyskytuje všech 16 subtypů hemaglutininu a 9 subtypů neuraminidáz. Chřipka typu A se dále vyskytuje u prasat a koní, náhodnými hostiteli mohou být i mořští savci a též norci (Beran J., Havlík J., 2005). Prasata zřejmě hrají důležitou roli „mísící nádoby“ v reasortmentu chřipkových virů a následných epidemiích, respektive pandemiích chřipky A (Ito et al., 1998). Zdrojem nákazy člověka jsou zejména infikovaní lidé. Dalším možným přenašečem může být prase, u něhož může dojít k nákaze jak lidskými, tak prasečími i ptačími viry chřipky A. Může dojít i k infikování člověka, který je s prasaty v kontaktu a nákazu pak šíří dál mezi lidi. V některých případech se člověk může nakazit přímo od ptáků, takové subtypy, neadaptované na člověka mají velmi malou schopnost mezilidského přenosu, faktem však zůstává, že o těchto adaptačních mechanismech stále víme velmi málo. V nedávné době bylo potvrzeno, že virus tzv. Španělské chřipky byl do lidské populace přenesen přímo z ptačího zdroje, bez adaptace v mezipřenositeli. Virus chřipky B je schopen infikovat pouze člověka a tuleně. Virus chřipky C napadá kromě člověka i prasata. (Blechová, 2007).

## **4. Proměnlivost virů a vznik pandemií chřipky**

Virus chřipky A je charakteristický proměnlivostí svých povrchových antigenů, která je zodpovědná za vznik epidemií a pandemií. K malým změnám v genotypu dochází neustále, k velkým genetickým přestavbám segmentů způsobujícím pandemie v delších časových intervalech (cca 10-40 let). Dosud nejsme schopni přesně předpovědět, kdy k takové události dojde a u kterého subtypu viru. Proto byly zavedeny surveillance programy, které sledují výskyt jednotlivých subtypů virů cirkulujících v každé sezóně a podle převažujících subtypů jsou pak navrhovány složení vakcín pro další chřipkovou sezónu.

### **4.1 Antigenní drift a antigenní shift u virů chřipky**

Antigenní drift neboli antigenní posun je důsledkem nedokonalé replikace virového genomu. Dochází k bodovým mutacím v genech, které kódují hemaglutinin a/nebo neuraminidázu. Virus chřipky tak neustále prochází malými změnami genomu a takto částečně pozměněné viry mohou snáze unikat imunitnímu systému a způsobovat epidemie u vnímavé části populace. Mírou mezi antigenním driftem na straně jedné a promořeností populace na straně druhé je pak intenzita a explozivita epidemie, která následuje. Takto pozměněné viry umožňují i reinfekci osob, které již byli tímto subtypem chřipkového viru v minulosti nakaženy. Antigenní posun se odehrává u všech typů chřipky. Virus C se ovšem antigenně mění jen nepatrně.

Antigenní shift neboli antigenní zlom je záležitost výhradně viru chřipky A. Vyskytuje se s mnohem menší frekvencí než drift. Dochází k přestavbě genových segmentů a tím k nahrazení původního HA a/nebo NA za nové, který má původ v ptačím kmenu viru chřipky A. Původ a příčiny těchto zlomů nejsou dosud beze zbytku vysvětleny. Do populace se touto cestou vnáší nový subtyp viru chřipky A. Předpokládá se, že nově vzniklý subtyp je reasortantou virů, tedy virů chřipky A lidského a zvířecího původu (ptačí, prasečí). K tvorbě reasortant dochází zřejmě při koinfekci jedné buňky dvěma různými subtypy virů. Hostitelská buňka tedy musí obsahovat receptory pro lidské i zvířecí viry chřipky. Ve své práci Ito et al. (1998) uvedl, že takové buňky se vyskytují v průdušnici prasat a z tohoto důvodu jsou prasata považována za možného prostředníka či mísící nádobu. V prasatech pak může dojít k reasortmentu např. mezi viry ptačími a lidskými a vytvoří se tak subtypy pro člověka nový, ale již schopný navázat se na receptory buněk v lidském dýchacím traktu. Nový subtyp se pak

zpravidla rychle šíří a brzy v populaci zcela převládne. Infekce se pak šíří pandemickým způsobem a dochází k vzestupu úmrtnosti v populaci. Populace je k novému subtypu vnímavá, protože imunitní systém nemá ještě proti novému subtypu protilátky (Bednář et al., 1996; Beran J., Havlík J., 2005).

## 4.2 Vznik epidemií a pandemií

Pozorování naznačují, že jsou nejméně dva mechanismy, které umožňují změnu receptorové specifity chřipkových virů, v nichž prasata slouží jako mezihostitel pro tvorbu pandemických chřipkových virů. První je klasický reassortment a vznik hybridního kmene s pandemickým potenciálem. Druhý mechanismus, kdy by ptačí virus získal schopnost účinně se navázat na povrchové receptory lidských buněk a ochotně by se přenášel na lidského hostitele bez nutnosti reassortmentu. Tato schopnost by byla způsobena mutací v HA genu. Je také možné, že ptačí virus zkombinuje oba mechanismy a po schopnosti infikovat lidské buňky dojde k reassortaci přímo v člověku. Poslední možnost je, že virus získá schopnost navázat se na receptor lidských buněk po přímé introdukci z ptáků a poté je schopen účinné replikace v lidech (Ito et al., 1998).

Důkaz podporující hypotézu, že prasata fungují jako jakási míchací nádoba pro lidské a ptačí viry chřipky, v níž dochází k reassortmentu, přináší výzkum u italských prasat. Fylogenetické analýzy vnitřních proteinových genů klasického H1N1, avian-like H1N1 a human-like H3N2 virů kolující v populaci italských prasat naznačují, že v letech 1983 a 1985 u prasat proběhl reassortment mezi avian- a human-like viry. Soudí tak podle toho, že human-like H3N2 kmeny izolované mezi roky 1985 a 1989 zahrnovaly vnitřní proteinové geny avian-like H1N1 virů, kdežto ty izolované v letech 1977 až 1983 ne (Castrucci et al., 1993).

Další důkaz vzniku reassortant v prasatech přinesly sérologické a genetické charakterizace dvou lidských chřipkových virů A (A/Netherlands/5/93 [H3N2] a A/Netherlands/35/93 [H3N2]). Ty byly příčinou chřipky u dětí v roce 1993 v Nizozemí. Výsledky prokázaly, že tyto viry jsou reassortanty lidské a ptačí chřipky A (Claas et al., 1994).

Možnost přímého přenosu viru z ptáka na člověka je stále ve hře, nasvědčují tomu události z května roku 1997, kdy v nemocnici v nemocnici v Hong Kongu zemřel 3-letý chlapec na pneumonii, Reyův syndrom, ARDS, multiorgánové selhání a diseminované intravaskulární koagulace. Analýzy odhalily, že jde o typ chřipky A H5N1, který do té doby u lidí nebyl izolován. Stal se tak její zřejmě první obětí. (Claas et al., 1998).

## Chřipkové pandemie ve 20. století

Chřipka způsobuje každoroční epidemie, díky antigennímu driftu, který u ní probíhá a částečně mění její antigenní strukturu. Jednou za čas dojde k antigennímu shiftu, změně povrchového antigenu, hemaglutininu a/nebo neuraminidázy a to způsobí pandemii ve vnímavé populaci. Ve 20. století náš svět postihly 3 skutečné pandemie.

V letech 1918-1920 po první světové válce došlo k pandemii „Španělské chřipky“ A H1N1, druhá tzv. „Asijská chřipka“ A H2N2 proběhla v letech 1957-1958 a třetí „Hong Kongská“ A H3N2 v letech 1968-1969 ( Simonsen et al., 1998).

Přesný původ Španělské chřipky není znám, některými autory je původ kmene lokalizován do Jihovýchodní Asie, avšak vznik kmene na území Severní Ameriky je také jednou z možností. Nicméně poslední historické studie naznačují, že k primárnímu přenosu viru do populace došlo s vysokou dávkou pravděpodobnosti mezi roky 1916 a 1917 v oblasti Západní fronty kdesi v Evropě (snad Francie?). Pandemie postihla převažující část světa (Cox and Subbarao, 2000). Španělská chřipka si vybrala vysokou daň na lidských životech. Odhaduje se, že na následky chřipky A H1N1 zemřelo mezi 20-40 miliony lidí po celém světě a téměř polovinu z nich tvořili mladí, předtím jinak zdraví lidé, ve věku mezi 20-40 lety. Důvod vysoké úmrtnosti právě v této věkové skupině dosud nebyl adekvátně vysvětlen. ( Simonsen et al., 1998). Fylogenetické analýzy provedené ze vzorků získaných z plicních tkání obětí naznačují, že gen hemaglutininu chřipkového viru byl příbuznější ptačím kmenům spíše než savčím. Ovšem je stále savčí a zřejmě došlo k jeho adaptaci na lidi již před rokem 1918 (Reid et al., 1999). Je možné, že hemaglutininový genový segment viru může pocházet přímo z ptačího zdroje rozdílného od těch kolujících v současné době. Další alternativou je vyvinutí viru nebo některého jeho genového segmentu v mezipřenositeli před jeho objevením se u lidí (Reid and Taubenberger, 2003).

Asijská chřipka začala v únoru 1957 v jihočínské provincii Guizhou (dříve Kweichow), šířila se do dalších provincií a následně do okolních států. Byla způsobena kmenem H2N2, který byl poprvé izolován v Japonsku v květnu 1957. Do listopadu 1957 se šířila do celého světa (Cox and Subbarao, 2000). V červnu a červenci byl kmen H2N2 poprvé zaznamenána v USA a Velké Británii. Vrchol pandemie nastal v průběhu října 1957. Druhá vlna pandemie proběhla v lednu a obě vykazovaly zvýšenou mortalitu. Nejvyšší attack rate, nad 50%, byl zaznamenán ve věkové skupině 10-19 let (Glezen, 1996). Celkově si tato pandemie vyžádala odhadem 69 800 lidských životů (Cox and Subbarao, 2000).

Hong Kongská chřipka A H3N2 je původce pandemie, která proběhla v roce 1968. Kmen byl poprvé izolován v červenci 1968 v Hong Kongu a podle místa jeho objevení byla chřipka označena jako Hong Kongská chřipka. Chřipka se šířila postupně do dalších zemí až do roku 1970. Attack rate byl vysoký obzvláště u dětí mezi 10-14 lety a činilo 40%. Počet úmrtí jen v USA byl odhadnut na přibližně 33 800. Mnoho expertů věří, že menší úmrtnost byla způsobena tím, že tento nově objevený kmen měl shodný povrchový antigen N2 s asijskou chřipkou a tedy část populace již měla proti tomuto antigenu protilátky. (Cox and Subbarao, 2000).

V tabulce č.3 naleznete sérotypy vyskytující se ve 20. a 21.století (Beran 2005)

Roky	Sérotyp
1900-1908	A (H3N2)
1908-1918	A (H1N1)
1918-1928	A (H1 swine like)
1929-1946	A (H0N1)
1946-1957	A (H1N1)
1957-1968	A (H2N2)
1968-2002	A (H3N2)
1976	A (H1N1 swine like)
1977-2002	A (H1N1)
1997	1. potvrzený výskyt A (H5N1) u lidí
2009/2010	„Mexická chřipka“ A (H1N1)

## **5. Klinické příznaky a komplikace respiračních onemocnění u dětí**

### **5.1 Klinické příznaky chřipky**

Onemocnění chřipkou začíná obvykle náhle a projevuje se horečkou nad 38°C, bolestmi svalů a hlavy, bolestí v krku a ucpaným nosem. Inkubační doba je velmi krátká 18-48 hodin (Zicha a Havlík, 2001). Virus lze zachytit v nosohltanu již den před propuknutím prvních příznaků a u dětí je vylučován i po pátém dni nemoci. Dalším příznakem je suchý dráždivý kašel. Horečka po 3-4 dnech klesá, ale únava a kašel přetrvávají po delší dobu. U dětí mladších dvou let má chřipka závažnější průběh a častější komplikace, například nevolnost, zvracení a průjem (Blechová, 2007).

### **5.2 Klinické příznaky nechřipkových onemocnění**

Všechny respirační viry mají podobné symptomy. Viry postihují buď jen horní či dolní dýchací cesty, a nebo oboje. Hlavní příznaky infekce horních cest dýchacích jsou rýma, kašel, chrapt, zánět hltanu i zánět středního ucha. U kojenců jsou často doprovázeny horečkou, letargií a nechutenstvím. Asi u třetiny kojenců se vyvinou příznaky infekce dolních cest dýchacích jako například zrychlené dýchání, dušnost, silný kašel, sípání z respirační tísně. U kojenců mladších 6 měsíců postižených RS viry jsou nebezpečné opakující se zástavy dechu (Tregoning and Schwarze, 2010). Coronaviry jsou příčinou infekcí horních dýchacích cest a nebyl zjištěn významný rozdíl v klinickém průběhu mezi infekcí jedním koronavirem nebo koinfekcí více koronaviry naráz (Esposito et al., 2006). Infekce koronaviru NL63 se projevuje nejčastěji kašlem, horečkou a inspiračním stridorem a je také nejběžnějším patogenem u dětí trpících krupem (Wu et al., 2008). RS virus je hlavní příčinou bronchiolitidy u velmi malých dětí (Lanari et al., 2002). Lidský metapneumovirus infikuje horní i dolní dýchací cesty a je spojen s akutními respiračními onemocněními všech věkových skupin. Tento virus je možným původcem bronchiolitid, pneumonií, crupu a zhoršení astmatu u dětí (Williams et al., 2004).



### 5.3 Komplikace respiračních onemocnění

Respirační onemocnění jsou častou příčinou (80%) zhoršení astmatu a chronického obstrukčního pulmonárního onemocnění (COPD) (Johnston, 2005). Důkaz příčinného vztahu mezi virovou respirační infekcí a zhoršením akutního astmatu podal ve své práci Wark et al. (2001). Provedl výzkum se 49 dospělými trpícími akutním astmatem, kteří byli zkoumáni zda mají infekci. Zjistili, že 37 subjektů (76%) mělo virovou infekci a akutní astma. Studie Johnstona et al. (1995) také podporuje spojení v 80-85% mezi virovými infekcemi dýchacích cest a zhoršením astmatu u dětí ve školním věku. Pracoval se vzorkem 108 dětí ve věku 9-11 let, které v dotazníku uvedli jako příznaky sípání a kašel. Viry byly prokázány v 80% hlášených epizod sníženého maxima průtoku vydechovaného vzduchu a byly rovněž prokázány u 80%, resp. 85% dětí s příznakem sípání a kašle. Nejběžnější vyvolavatel byl rhinovirus. Rakes et al. (1999) zkoumal prevalenci respiračních virů, rhinovirů a RS virů vzhledem k věku pacienta, atopickému stavu a eozinofilním markerům. Ve své studii prokázal silnou asociaci mezi těmito viry a dušností u dětí. V souboru zkoumaných subjektů bylo 70 dětí trpících dušností a 59 kontrolních subjektů od 2 měsíců do 16 let věku. Respirační viry byly prokázány u 82% (18 z 22) dětí mladších 2 let trpících dušností a v 83% (40 z 48) u dětí starších trpícím stejným symptomem. RS viry u malých dětí byly detekovány v 68% a rhinoviry u starších dětí v 71%. Komplikace způsobené respiračním syncytiálním a chřipkovými viry mohou vést k hospitalizaci malých dětí a kojenců. Během chřipkové sezóny jsou ve zvýšeném riziku hospitalizace i děti bez chronického nebo jiného závažného onemocnění (Izurieta et al., 2000). Hospitalizace spojené s chřipkou se každoročně vyskytují v míře 3-4 případů na 1000 dětí mladších dvou let (Neuzil et al., 2002).

Komplikace chřipky jsou způsobeny buď přímým působením viru nebo přidruženými bakteriálními infekcemi či metabolity produkovanými v důsledku zánětu (Blechová, 2007). Mezi nejzávažnější komplikace chřipky, které mohou vést k hospitalizaci, patří primární a sekundární pneumonie. Pneumonie je častá a závažná komplikace postihující děti na celém světě, která je významně odlišná u dětí a dospělých. Primární pneumonie je vyvolána respiračními viry a sekundární různými bakteriemi, například *S. aureus* či *Haemophilus influenzae* (McIntosh, 2002). Primární chřipková pneumonie, způsobená virem, je méně častá ovšem má závažnější průběh. Projevuje se zhoršujícím se kašlem, bolestí na hrudi a dechovou tísní v druhém až třetím dnu od počátku onemocnění. U těžkých chřipkových pneumonií může být kondenzace nevzdušnost plicní tkáně tak těžká, že si vyžádá zapojení pacienta na

mimotočlní oxygenaci. Běžnější sekundární chřipková pneumonie se objevuje většinou až po ústupu příznaků sedmý až desátý den od začátku onemocnění. Dochází opětovně k horečce s produktivním kašlem a dalšími příznaky zápalu plic (Zicha a Havlík, 2001). Vzácnu a závažnou komplikací, která je spojena s podáváním kyselin acetylsalicylové při infekci chřipkou B je Reyův syndrom. Reyův syndrom je charakteristický encefalopatií a jaterní degenerací. Belay et al. (1999) ve své studii zaznamenal v USA od prosince 1980 do listopadu 1997 1207 případů Reyova syndromu u pacientů mladších 18 let. Poté, co byl Reyův syndrom spojen s užitím aspirinu, počty případů prudce klesly z 555 případů u dětí v roce 1980 na méně než 36 v roce 1987. Nyní je tento syndrom vzácností.

## **6. Surveillance, léčba a vakcinace**

### **6.1 Surveillance a Národní pandemický plán ČR**

Výraz „surveillance“ znamená dozor či sledování, pojem epidemiologická surveillance lze volně přeložit jako epidemiologickou bdělost. Sledování probíhá u vybraných infekcí a chřipka je jednou z nich.

Celosvětový program pro surveillanci chřipky byl založen WHO v roce 1947. Tento program významně přispěl k pochopení chřipkové epidemiologie a poskytl základ pro včasnou aktualizaci chřipkových vakcín během mezipandemických období. Dále bylo založeno v roce 1947 World Influenza Centre (WIC) v National Institute for Medical Research, které sídlí v Londýně. Následně byly zakládány v jednotlivých zemích národní chřipková centra.

WHO program si vytyčil 2 cíle. Pochopit epidemiologii chřipky a získávání izolátů chřipkových virů z nových ohnisek a jejich následné použití k tvorbě vakcín, které jsou poté distribuovány do ohrožených zemí.

Na světě jsou tři WHO Collaborating Centres for Influenza Reference and Research, se sídly v Londýně, Atlantě a Melbourne. Jejich funkcí je sběr a následná distribuce informací o typech chřipkových virů převažujících v různých zemích. Dále doporučují kmeny, ze kterých bude složena chřipková vakcína pro nadcházející chřipkovou sezónu. Jejich dalším úkolem je sběr a studium chřipkových kmenů z rozdílných ohnisek a jejich distribuce do zainteresovaných laboratoří. Také zajišťují vzdělávání omezeného počtu pracovníků.

V dnešní době zahrnuje surveillanční program 110 Národních chřipkových center v 80 zemích a 3 spolupracující centra. Národní centra předkládají pravidelné epidemiologické zprávy WHO v Ženevě a často i odesílají izoláty virů k antigenní analýze do jednoho ze tří spolupracujících center (Hampson 1997).

WHO ustanovila Globální pandemický plán (GPP) podle něhož byly vypracovány Národní pandemické plány (NPP) jednotlivých zemí.

### **Národní pandemický plán ČR**

Národní pandemický plán (NPP) je připravován většinou evropských zemí i zemí zámoří. NPP je vytvořen z důvodu připravenosti na možný vznik pandemie a pro co největší omezení jejích následků (Zicha et al., 2001). NPP ČR je uzpůsoben podmínkám naší země. Každý kraj

má vypracován Krajský pandemický plán (KPP), podle něhož se budou řídit lokální opatření. Zároveň budou konzultována s Řídící pracovní skupinou NPP. Kromě NPP existuje i Krizový plán ČR pro zajištění chodu společnosti.

Předpokladem úspěchu NPP je program surveillance. Je třeba rychlá a spolehlivá diagnostika a také dobrá komunikace mezi ošetřujícími lékaři, epidemiology, hlavním hygienikem a jednotlivými zainteresovanými orgány. Úspěšná výměna informací umožní včasnou reakci a zavedení preventivních opatření proti možné hrozbě pandemie. Program surveillance v ČR je uskutečňován na národní úrovni prostřednictvím Národní referenční laboratoře pro chřipku v SZÚ (NRL), Národního referenčního centra pro analýzu epidemiologických dat v SZÚ (NRC AED), epidemiologických oddělení a dalších virologických laboratořích v krajích. Získané informace o chřípce jsou odesílány do SZO (FLU-NET, resp. EuroFlu) a Evropského centra pro kontrolu chorob (ECDC) ve Stockholmu. Systém komunikace se neustále zlepšuje, také díky elektronickému propojení a především díky www aplikaci „Pandemie“, která je rovněž součástí Pandemického plánu.

Velmi důležité je znát příznaky onemocnění, správně definovat případy onemocnění, zda se jedná o laboratorně potvrzený případ či pouze pravděpodobný nebo možný viz tabulka č.4.

Tab. č.4 Definice případu onemocnění

Možný případ	Klinický obraz odpovídající definovaným příznakům, příznaky ARI s uvedenou epidemiologickou anamnézou
Pravděpodobný případ	Možný případ potvrzený neakreditovanou laboratoří
Potvrzený případ	Možný případ potvrzený nejméně 2 testy v NRL pro chřipku (SZÚ Praha), případně ověřený ve WHO určených chřipkových centrech

Dále se určuje epidemiologická anamnéza nemocného. Zjišťuje se, zda nemocný v 7 dnech předcházejících první projevy onemocnění nebyl v kontaktu s osobou u které je podezření na nákazu, nebo již je potvrzena tzv. lidský těsný kontakt. Další možností je, že se daná osoba mohla dostat do kontaktu s infikovanou drůbeží či divokými ptáky. Jisté riziko představují i laboratoře, pitevny, nemocnice, atd.

Nebezpečí pandemie vyhláší MZ ČR, je-li izolována shiftová varianta viru chřipky s vlastnostmi, které mohou vést k rychlému rozšíření. Dále v případě, bude-li v místě vzniku

a v jiných místech regionu potvrzena série onemocnění daným subtypem a bude potvrzen přenos infekce mezi lidmi. Také pokud se v populaci neprokáží protilátky proti této variantě viru chřipky a virus se bude nadále šířit do okolních států mimo oblast, kde se objevil poprvé. Začátek pandemie vždy vyhláší WHO a zároveň tím vstupuje v platnost NPP-ČR. Začátek první epidemické vlny pandemie v ČR vyhláší hlavní hygienik ČR na základě podkladů z NRL pro chřipku a NRC AED.

## **Realizace pandemického plánu ČR v jednotlivých fázích vývoje epidemiologické situace**

### **Fáze 1**

Žádný nový podtyp chřipkového viru nebyl u lidí detekován.

Podtyp chřipkového viru, který je schopen vyvolat lidská onemocnění, může být přítomen u vnímavých zvířat.

Riziko lidské infekce či onemocnění je hodnoceno jako velice nízké.

### **Fáze 2**

Žádný nový podtyp chřipkového viru nebyl u lidí detekován. Nicméně, virus již cirkuluje v živočišné říši a může představovat významné riziko lidské nákazy.

### **Fáze 3**

První případy lidské nákazy novým chřipkovým podtypem, ale není zaznamenán interhumánní přenos. Pouze výjimečně možný přenos z osoby na osobu ve velmi úzkém kontaktu.

### **Fáze 4**

Malé skupiny nakažených lidí s omezeným interhumánním přenosem, ale šíření je přísně lokalizováno, což svědčí pro nedokonalou adaptaci viru na lidský organismus.

### **Fáze 5**

Interhumánní šíření je stále omezeno, ale jsou již nakaženy velké skupiny lidí, což svědčí pro rostoucí adaptaci viru na lidský organismus. Schopnost šíření viru není dosud plně srovnatelná s běžnými sezónními viry chřipky.

### **Fáze 6 : pandemická fáze**

Vzrůstající a setrvávající mezilidský přenos viru v běžné populaci.

Prioritou a cílem pandemických plánů jak v ČR tak i jinde je zpomalit šíření nové varianty chřipkového viru a snaha o co největší zmírnění následků pandemie jak zdravotních, tak ekonomických i hospodářských.

V jednotlivých fázích se zvyšuje surveillance a jsou přijímána opatření, která mají pomoci konkrétní situaci zvládnout. Obousměrná komunikace na všech úrovních od vlád států, přes vědecké pracovníky (virology, epidemiology), praktické lékaře až po veřejnost je velmi důležitá pro úspěšný boj s pandemií.

(Pandemický plán České republiky, 2006)

## **6.2 Vakcinace, chemoprofylaxe a léčba**

### **6.2.1 Léčba a chemoprofylaxe**

Na světě je mnoho virů způsobujících respirační onemocnění u malých dětí, ale licencovaná vakcína a účinná orální terapie je dostupná pouze pro virus chřipky (Neuzil et al., 2002).

Virová onemocnění nejsou léčena antibiotiky, ale antiviroty. Antivirotika pro léčbu a profylaxy chřipky jsou dostupná, poskytují ochranu a jsou účinná u dětí. Každoroční imunizace proti chřipce je dobrá strategie k prevenci proti nákaze. Antivirová terapie může hrát velmi důležitou roli v léčbě a profylaxi během pandemie chřipky. (Committee on Infectious Diseases, 2007 b)).

Na trhu jsou dostupné 2 třídy antivirových preparátů sloužících k léčbě chřipky. První třídou jsou adamantany. Do této skupiny patří amantadin a rimantadin. Cílem pro adamantany je virový matrixový protein M2. M2 je protein iontového kanálu, který přemostí lipidovou dvojvrstvou obalu a je nutný pro odpláštění viru. Vzhledem k narůstající rezistenci proti těmto lékům v posledních letech, jsou v dnešní době více používány neuraminidázové inhibitory. Tyto léky bojují proti infekci jinou cestou. Neuraminidázové inhibitory blokují činnost chřipkovým neuraminidáz, enzym přítomný na povrchu viru (Committee on Infectious Diseases, 2007 b)). Neuraminidáza štěpí neuraminidáza-acetylmuramovou kyselinu (NANA) a přilehlou sacharidovou oblast glykoproteinů v hlenové povrchové vrstvě buněk a tím umožní průnik viru přes mucinovou vrstvu a vyhnout se nespecifickým inhibitorům (Greenwood et al., 1999). Mezi tento typ léků řadíme oseltamivir (Tamiflu) a zanamivir (Relenza) (Committee on Infectious Diseases, 2007 b)).

Profylaxe by měla být poskytnuta dětem, které jsou ve vysokém riziku a které dosud nebyly imunizovány a během dvou týdnů po imunizaci. Podání profylaxe je na místě u neimunizovaných rodinných příslušníků a zdravotnického personálu, který je v blízkém

kontaktem s vysoce rizikovým neimunizovaným dítětem nebo kojencem mladším 6 měsíců. Dále se používá ke kontrole chřipkových ohnisek u neimunizovaného personálu a dětí v ústavní péči (Committee on Infectious Diseases, 2007 b)).

Dostupnost antivirových léků je omezená. Jsou logistické problémy se včasným doručováním léků pro velké populace. Také je třeba zvážit možné nepříznivé účinky a rezistenci k jednotlivým lékům. Mezipandemické studie ukázaly, že neuraminidázové inhibitory by byly efektivnější pro léčbu i prevenci chřipky (Hayden, 2004). Časná terapeutická použití neuraminidázových inhibitorů prokázalo snížení rizika komplikací dolních dýchacích cest. Přenos lékové rezistence virů by mohl podstatně omezit účinnost M2 inhibitorů a možnost existence primární rezistence k M2 inhibitoru u pandemického kmene (Hayden, 2001).

### **6.2.2 Vakcinace proti chřipce**

Očkování proti chřipce je její nejúčinnější prevencí. Očkování je vhodné hlavně pro starší lidi a pro ty, které jsou ve zvýšeném riziku. Očkování dětí je vhodné, jelikož jsou to často právě školní děti, které jsou zdrojem infekce pro ostatní členy rodiny. Navíc je prokázáno, že velmi malé děti do dvou až čtyř let věku mohou mít komplikace spojené s chřipkou a v těžkých případech je nutná i hospitalizace. Vakcinace malých dětí je problematická, protože děti jsou v tomto věku očkovány proti mnoha dalším chorobám. Různé země se k tomu staví rozdílně. USA doporučuje očkování všech dětí (od 6 měsíců do 18 let), kdežto evropské země ho doporučují především dětem z rizikové skupiny (Havlíčková, Kynčl, 2009).

Jsou dva základní typy chřipkových vakcín používaných k očkování. Trivalentní inaktivovaná chřipková vakcína (TIV) a živá atenuovaná chřipková vakcína (LAIV). Obě očkovací látky obsahují 3 kmeny viru, 2 kmeny chřipky A (subtypy H1N1 a H3N2) a 1 kmen chřipky B (Committee on Infectious Diseases, 2007 a)). Tyto kmeny jsou vybírány každoročně kvůli průběžným antigenním změnám chřipkových virů. Ke sledování vývoje virů a jeho antigenních změn je nezbytná celosvětová monitorovací síť. Viry jsou podrobovány analýzám a hledány antigenní rozdíly mezi jednotlivými virovými izoláty. Antigenní rozdíly jsou měřeny pomocí inhibice hemaglutinace. WHO poté vybere kmeny, které se použijí při výrobě sezónních vakcín (Smith, 2006). Vakcíny jsou vyvíjeny na slepičích zárodcích, a proto by je neměli dostat děti alergické na slepičí nebo vaječné proteiny. Inaktivovaná chřipková vakcína je preferována při kontaktu s velmi těžce imunosuprimovanými lidmi a je možné ji podat dětem od 6 měsíců. Živá atenuovaná vakcína není vhodná pro děti do 5 let (Committee on Infectious Diseases, 2007 a)).

Očkování proti chřipce provádí praktičtí lékaři pro dospělé i praktičtí lékaři pro děti a dorost, závodní lékaři stejně jako lékaři specializovaných očkovacích center.



## 7. Závěr

Cílem mé práce bylo shrnout poznatky o virových respiračních chorobách, obzvláště chřipky, jejich šíření, přenosu z člověka na člověka a potencionálním dopadu na společnost. V poslední kapitole jsem se zaměřila také na surveillanci, léčbu a vakcinaci chřipky.

Respirační onemocnění dětí a kojenců se vykytují po celém světě. V posledních letech byly s novými metodami objeveny i nové patogeny jako například human metapneumovirus a 2 nové lidské koronaviry HCoV-NL63 a HCoV-HKU1. Nejčastějšími původci vyvolávajícími tyto onemocnění u dětí jsou RS viry, viry parainfluenzy a rinoviry. Děti jsou k nim náchylnější než dospělí a také jejich průběh může být dramatictější, obzvláště setkává-li se dítě s daným patogenem poprvé. Malé děti se snadno nakazí, díky nevyzrálému imunitnímu systému a nedodržováním hygieny. Nákazu do rodiny přináší často děti navštěvující školní zařízení a poté fungují jako zdroj infekce pro mladší sourozence a rodiče. Tyto choroby mají tedy ekonomický dopad vzhledem k pracovnímu absentismu rodičů nakažených dětí. Každý rok přitom onemocní 10-30% populace. Problémem je, že tyto choroby mají velmi krátkou inkubační dobu a navíc jsou snadno přenosné. Respirační viry se šíří především kapénkovou formou vzduchem a některé také velmi dobře přes kontaminované předměty, například mastadenoviry, rinoviry. Infekce vstupuje do těla vnímavého jedince přes sliznice dýchacích cest a také přes spojivky. Maximální výskyt respiračních virů v mírném pásmu nastává v zimních měsících. Příčinami sezonality mohou být změněné atmosférické podmínky, prevalence a virulence patogenů, změna zdravotního stavu vnímavé populace v zimním období. Dále může hrát roli chlad, a následné shromažďování lidí v uzavřených prostorách, či fotoperioda. Zimní dny jsou krátké a méně slunečné než je tomu v letních měsících a na množství slunečního světla závisí množství vitamínu D, které spolu s melatoninem ovlivňuje imunitní systém (Yellon et al., 1999). Ten může ovlivnit i příjem potravy (Lofgren et al., 2007), kdy v zimě nekonzumujeme tolik ovoce a zeleniny jako je tomu v letních měsících. Ke vzniku sezonality napomáhá i relativní vlhkost prostředí, která je závislá na teplotě prostředí. Většina virů má rezervoár nejen v lidech, ale také v různých zvířatech. Chřipkové viry mohou nakazit jak nás, tak divoké vodní ptactvo, které slouží jako přírodní rezervoár všech subtypů chřipky, prasata, která zřejmě fungují jako mezihostitel, ve kterém se při koinfekci ptačím a lidským virem tvoří nové varianty viru, které pak mohou nakazit člověka a mohou mít pandemický potenciál. Dále lze také chřipkou nakazit koně, tuleně, velryby a norky. RS viry se mohou nakazit opice chované v zajetí a k rinovirům jsou vnímavý nejen lidé, ale i hovězí dobytek a koně.

Klinické příznaky infekce jsou si navzájem u jednotlivých patogenů velmi podobné, únava, horečka, rýma, bolest v krku a bolest hlavy. U dětí je častější zánět středního ucha. Možnou komplikací jsou i primární virové nebo sekundární bakteriální pneumonie, které vedou k hospitalizaci nemocného. Pneumonie se častěji vyskytují při epidemiích a u dětí, které již měli chronickou chorobu plic nebo srdce, také u dětí se sníženou imunitou a u nedonošených dětí. Tyto choroby jsou rovněž příčinou zhoršení astmatu a chronického obstrukčního pulmonárního onemocnění (COPD) (Johnston, 2005).

Rozšíření jednotlivých patogenů je sledováno a to především u chřipky. Virus chřipky je značně proměnlivý a tvoří nové subtypy. Z toho důvodu je třeba tyto změny zaznamenat včas. V roce 1947 byl WHO zaveden program surveillance (sledování) chřipky. Díky tomuto programu jsme se o chřipce mnohé dozvěděli a také nám poskytl potřebné informace ke včasné a adekvátní reakci na nově se objevující chřipkové subtypy. V dnešní době má Česká republika a dalších 79 zemí světa zaveden tento surveillanční program. WHO také vypracovala celosvětový pandemický plán a každá ze spolupracujících zemí si dále vytvořila svůj vlastní národní pandemický plán, podle něhož se bude řídit v době pandemie. WHO se také snaží pandemiím a epidemiím předcházet a z toho důvodu je každoročně vyráběna nová vakcína z vybraných kmenů, které byly izolovány v předešlé chřipkové sezóně. Každá vakcína obsahuje 2 kmeny chřipky A (subtypy H1N1 a H3N2) a 1 kmen chřipky B. Očkovat lze děti od 6 měsíců věku. Pokud se již dítě nakazí a průběh onemocnění je závažný je možné podat některé z dostupných antivirotik. Běžně se ovšem nepodávají, kvůli možné tvorbě rezistence vůči nim.

## 8. Literatura

1. Ansari, S.A., Springthorpe, V.S., Sattar, S.A., Rivard, S. and Rahman, M. (1991) Potential role of hands in the spread of respiratory viral infections – studies with human parainfluenza virus 3 and rhinovirus 14. *Journal of Clinical Microbiology* 29, 2115-2119.
2. Barker, J., Stevens, D. and Bloomfield, S.F. (2001) Spread and prevention of some common viral infections in community facilities and domestic homes. *Journal of Applied Microbiology* 91, 7-21.
3. Bean, B., Moore, B.M., Peterson, L.R., et al. (1982) Survival of influenza viruses on environmental surfaces. *Journal of Infectious Diseases* 146, 47-51.
4. Bednář, M., Fraňková, V., Schindler, J. et al. (1996) *Lékařská mikrobiologie*. Marvil 367-443.
5. Belay, E. D., Bresee, J. S., Holman, R. C., et al. (1999) Reye's syndrome in the United States from 1981 through 1997. *The New England Journal of Medicine* 340, 18, 1377-1382.
6. Beran, J., Havlík, J. (2005) *Chřipka*. Maxdorf
7. Blechová Z. (2007) Chřipka u dětí. *Pediatric pro praxi* 8(6), 383-387.
8. Castrucci, M. R., Donatelli, I., Sidoli, L., et al. (1993) Genetic reassortment between avian and human influenza A viruses in Italian pigs. *Virology* 193, 503-506.
9. Claas, E. C. J., Kawaoka, Y., De Jong, J. C., et al. (1994) Infection of children with avian-human reassortant influenza virus from pigs in Europe. *Virology* 204, 453-457.
10. Claas, E. C. J., Osterhaus, A. D. M. E., Van Beek, R., et al. (1998) Human Influenza A H5N1 virus related to a highly pathogenic avian influenza virus. *Lancet* 351, 472-477.
11. Committee on Infectious Diseases (2007) a) Prevention of Influenza: Recommendation for Influenza Immunization of Children, 2006-2007. *Pediatrics* 119, 4, 846-851.
12. Committee on Infectious Diseases (2007) b) Antiviral therapy and prophylaxis for influenza in children. *Pediatrics* 119, 4, 852-860.
13. Cox, N. J. and Subbarao K. (2000) Global Epidemiology of Influenza: Past and Present. *Annual Review of Medicine* 51, 407-421.
14. Crowcroft, N.S., Cutts, F. and Zambon, M.C. (1999) Respiratory syncytial virus: an underestimated cause of respiratory infection, with prospects for a vaccine. *Communicable Disease and Public Health* 2, 234-241.

15. Denny, F.W., Collier, A.M. and Henderson, F.W. (1986) Acute respiratory infections on day care. *Review of infectious Diseases* 8, 527-532.
16. Dowell, S. F. (2001) Seasonal variation in host susceptibility and cycles of certain infectious diseases. *Emerg Infect Dis* 7: 369–374.
17. Esposito, S., Bosis S., Niesters, H. G., et al. (2006) Impact of human coronavirus infections in otherwise healthy children who attended an emergency department. *Journal of Medical Virology* 78, 1609–1615.
18. Fouchier, R. A. M., et al. (2005) Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls. *Journal of Virology* 79, 5, 2814- 2822.
19. Glezen, W. P. (1996) Emerging Infections: Pandemic Influenza. *Epidemiologic Reviews* 18, 1, 64-76.
20. Greenwood, D., Slack, R. C. B., Peutherer, J. F., et al. (1999) *Lékařská mikrobiologie: přehled infekčních onemocnění: patogeneze, imunita, laboratorní diagnostika a epidemiologie*. Grada.
21. Hall, C. B. (2001) Respiratory Syncytial Virus and Parainfluenza Virus. *The New England journal of medicine* 344, 25, 1917-1928.
22. Hall, C. B. (2007) The spread of Influenza and Other Respiratory Viruses: Complexities and Conjectures. *Clinical infectious diseases* 45, 353-359.
23. Hampson, A. W. (1997) Surveillance fo Pandemic Influenza. *The Journal of Infectious Diseases* 176, 8-13.
24. Havlíčková, M., Kynčl, J. (2009) Očkování a chemoprolaxie chřipky u dětí. *Pediatric pro praxi* 10 (4), 254-256.
25. Havlík, J. (2005) Onemocnění z nachlazení nejsou chřipka!. *Interní medicína pro praxi* 1, 45-46.
26. Hayden, F. G. (2001) Perspectives on antiviral use during pandemic influenza. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 356 (1416), 1877-1884.
27. Hayden, F. G. (2004) Pandemic Influenza: Is an Antiviral Response Realistic? *The Pediatric Infectious Disease Journal* 23, 11, 262-S269.
28. Ito, T., Couceiro, J. N. S. S., Kelm, S., et al. (1998) Molecular Basis for the Generation in Pigs of Influenza A Viruses with Pandemic Potential. *Journal of Virology* 72, 9, 7367-7373.

29. Izurieta, H. S., Thompson, W. W., Kramarz, P., et al. (2000) Influenza and the rates of hospitalization for respiratory disease among infants and young children. *The New England Journal of Medicine* 342, 232-239.
30. Johnston, S. L. (2005) Overview of Virus-induced Airway Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2, 150-156.
31. Johnston, S. L., Pattemore, P. K., Sanderson, G., et al. (1995) Community study of role of viral infections in exacerbation of asthma in 9-11 years old children. *British Medical Journal* 310, 1225-1229.
32. Kellner, G., Popow-Kraupp, T., Kundi, M., et al. (1988) Contribution of rhinoviruses to respiratory viral infections in childhood: a prospective study on mentally hospitalized infant population. *Journal of Medical Virology* 25, 455-469.
33. Krilov, L., Pierik, L., Keller, E., et al. (1986) The association of rhinoviruses with lower respiratory tract diseases in hospitalized patients. *Journal of Medical Virology* 19, 345-352.
34. Lanari, M., Giovannini, M.D., Giuffr , L., et al. (2002) Prevalence of respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity *Pediatric Pulmonology* 33, 458-465.
35. Lofgren, E., Fefferman, N., Naumov, Y.N., Gorski, J., Naumova, E.N. (2007) Influenza seasonality: underlying causes and modeling theories. *Journal of Virology* 81: 5429-5436.
36. McIntosh, K. (2002) Community-Acquired Pneumonia in Children. *The New England Journal of Medicine* 346, 6, 429-437.
37. Neuzil, K. M., Zhu, Y., Griffin, M. R., et al. (2002) Burden of Interpandemic Influenza in Children Younger than 5 Years: A 25-Year Prospective Study. *The Journal of Infectious Diseases* 185, 147-152.
38. Polaneck , V., Beran, J. (2001) Chřipka: Protiepidemick  opatření, prevence a profylaxe v době chřipkové pandemie. *L kařsk  noviny* 14, 30-31.
39. Principi N., Bosis, S., Esposito S. (2010) Effects of Coronavirus Infections in Children. *Emerging Infectious Diseases* 16, 2, 183-188.
40. R. G. Webster, W. J. Bean, O. T. Gorman, T. M. Chambers and Y. Kawaoka, Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol. Rev.* **56** (1992), 152-179.
41. Rakes, G. P., Arruda, E., Ingram, J. M., et al. (1999) Rhinovirus and respiratory syncytial virus in wheezing children requiring emergency care. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 159, 3, 785-790.

42. Reid, A. H. and Taubenberger, J. K. (2003) The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma. *Journal of General Virology* 84, 2285-2292.
43. Reid, A. H., Fanning, T. G., Hultin, J. V., and Taubenberger, J. K. (1999) Origin and evolution of the 1918 'Spanish' influenza virus hemagglutinin gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96, 4, 1651-1656.
44. Ruohola, A., Waris, M., Allander, T., et al. (2009) Viral etiology of common cold in children, Finland. *Emerging Infectious Diseases* 15, 344-346.
45. Sattar et al. (1993) Chemical disinfection to interrupt the transfer of Rhinovirus type 14 from environmental surfaces to hands. *Applied and Environmental Microbiology* 59, 1579-1585.
46. Simoes, E.A.F. (1999) Respiratory syncytial virus infection. *Lancet* 354, 847-852.
47. Simonsen, L., Clarke, M. J., Schonberger, L. B., Arden, N. H., et al. (1998) Pandemic versus Epidemic Influenza Mortality: A Pattern of Changing Age Distribution. *The Journal of Infectious Diseases* 178, 53-60.
48. Smith, D. J. (2006) Predictability and preparedness in influenza control. *Science* 312, 5772, 392-394.
49. Sperber, S.J. (1994) The common cold. *Medicine* 11,235-242.
50. Tregoning, J. S., Schwarze, J. (2010) Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clinical Microbiology Reviews* 23, 1, 74- 98.
51. Wark, P. A., Johnston, S. L., Moric, I., et al. (2001) Neutrophil degranulation and cell lysis in associated with clinical severity in virus-induced asthma. *European Respiratory Journal* 19, 68-75.
52. Webster, R.G., Yakhno, M.A., Hinshaw, V.S., Bean, W.J. and Murti K.G. (1978) Intestinal influenza: Replication and characterization of influenza viruses in ducks. *Virology* 84, 268-278.
53. Williams, J. V., Harris, P. A., Tollefson, S. J., et al. (2004) Human metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *The New England Journal of Medicine* 350, 5, 443-450.
54. Wu, P. S., Chang, L. Y., Berghout, B., et al. (2008) Clinical manifestation of human coronavirus NL63 infection in children in Taiwan. *European Journal of Pediatrics* 167, 75-80.
55. Yellon, S.M., Fagoaga, O.R. and Nehlsen-Cannarella, S.L. (1999) Influence of photoperiod on immune cell functions in the male Siberian hamster. *American Journal of Physiology Regul Integr Comp Physiol* 276: R97-R102.

56. Zicha, J., Havlík, J. (2001) Chřipka: Přehled diagnostiky a preventivních opatření při výskytu shiftové varianty viru chřipky. Lékařské noviny 14, 28-29.

### **Internetové zdroje**

57. Lowen, A.C., Mubareka, S., Steel, J., Palese, P. (2007) Influenza Virus Transmission Is Dependent on Relative Humidity and Temperature. PLoS Pathogens 3(10): e151. doi:10.1371/journal.ppat.0030151 [citováno 15.4. 2010].
58. Pandemický plán České republiky (2006) <[http://mzcr.cz/Verejne/obsah/pandemicky-plan\\_1093\\_5.html](http://mzcr.cz/Verejne/obsah/pandemicky-plan_1093_5.html)> [citováno 15.4. 2010].