

CHŘIPKA - aktualizace poznatků (Influenza)

Cox Nancy, J., Subbarao K.

Lancet, Vol.354, 1999, č. 9186, s. 1277-82

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Plesník

Chřipka je nejčastější příčinou akutního respiračního onemocnění, vyžadujícího lékařské ošetření. Postihuje všechny věkové skupiny a onemocnění se může opakovat. V posledních 30-ti letech se snahy o prevenci a kontrolu chřipky zaměřily hlavně na očkování starých a oslabených osob, ohrožených komplikacemi chřipky, inaktivovanými chřipkovými vakcínami. Avšak trvající závažnost onemocnění chřipkou v těchto populačních skupinách a u ostatních lidí vedla k hledání nových cest prevence a kontroly chřipky. V posledních několika letech bylo dosaženo několika významných úspěchů boje proti chřipce. K ochraně malých dětí před chřipkou A H3N2 a chřipkou B se ukázala velmi účinnou živá, atenuovaná, intranazálně podávaná trivalentní vakcína. V klinických pokusech uspěla nová antivirotika, vycházející ze struktury molekuly neuraminázy, která byla účinná jak proti virům chřipky A, tak B. Předpokládané využití těchto nových preparátů vedlo k vývoji expresních diagnostických testů, použitelných v ordinaci ošetřujícího lékaře. Dostupnost takových testů, nové léky a vakcíny, nepochybně změni náš přístup ke kontrole chřipky a ovlivní ambulanci praxi.

Chřipka je vysoce nakažlivé ARO celosvětového významu, vyvolávající u lidí již po staletí epidemie a pandemie. Většina nemocných chřipkou se spontánně uzdraví, ale při epidemii mimořádně stoupá počet osob, vyhledávajících lékařskou pomoc. Komplikace ze strany dolních cest dýchacích (DCD) a srdce vedou ke značnému nárůstu hospitalizovaných a zemřelých i k vysokým nárokům na finance pro zdravotnictví. Očkování inaktivovanou vakcínou je dnes nejlepší způsob jak zmírnit dopad chřipkové epidemie. V některých státech jsou k dispozici také dva preparáty se specifickým účinkem na chřipku A : Amantadin a Rimantadin. Každoročně je doporučováno antigenní složení chřipkových vakcín vycházející z výskytu nových kmenů chřipkových virů, u nichž se očekává epidemické rozšíření. Pouze aplikace chřipkové vakcíny každý rok v předepidemickém období může poskytnout ochranu před chřipkou a jejími komplikacemi u vysoce ohrožených populačních skupin. Přesto každoroční epidemie vedou stále ve světě ke značné nemocnosti a úmrtnosti na chřipku. Slibnými novinkami prevence a terapie chřipky jsou živé, atenuované, intranazálně podávané chřipkové vakcíny a nová třída antivirotik, pojmenovaná jako inhibitory neuraminidázy.

Virologie

Chřipkové viriony mají dva povrchové glykoproteiny: hemaglutinin a neuraminidázu. Patří do

čeledě Orthomyxoviridae, zahrnující čtyři rody: Influenzavirus A, Influenzavirus B, Influenzavirus C a Thogovirus. Viry chřipky A a B obsahují jednovláčnitou RNK, členěnou na 8 úseků, které kódují nejméně deset polypeptidů. Z nich osm je strukturálními proteiny virionu a dva bývají nalézány v infikovaných buňkách.

- 2 -

Influenzavirus A se dále člení na dva subtypy podle antigenních a genetických odlišností jejich povrchových glykoproteinů a genů, které je kódují. Dosud bylo zjištěno 15 subtypů hemaglutininů (H1-H15) a 9 subtypů neuraminidázy (N1-N9). Všechny subtypy chřipkových virů cirkulují mezi divokými vodními ptáky, u nichž se replikují v jejich respiračním, nebo gastrointestinálním traktu, aniž by obvykle docházelo k onemocnění ptáků. Viry chřipky A se subtypy hemaglutininu H1, H2 a H3 a s neuraminidázou N1 a N2 vyvolaly po roce 1900 u lidí epidemie a pandemie. Různé subtypy viru byly také izolovány od prasat, koní, tuleňů a velryb. Hlavním rezervoárem všech známých subtypů chřipky A jsou vodní ptáci. Schopnost těchto ptačích virů překonat hostitelskou bariéru znamená, že chřipkové viry nelze eradikovat.

Úspěšnost šíření chřipkových virů je založena hlavně na dvou typech antigenních změn, vyskytujících se u hemaglutininu a neuraminidázy. Tyto změny činí jedince vnímavého na nový kmen i když prožil infekci jiným chřipkovým virem. Jeden typ změny (antigenní drift-posun) se objevuje u chřipky A i B. Je dán nahromaděním bodových mutací v genech pro hemaglutinin (H) a neuraminidázu (N). Antigenní posun je součástí stálého vývoje (evoluce) virů chřipky. Jak stoupá v populaci hladina protilátek vůči nově se objevivším kmenům chřipky, začínají díky přirozené selekci prevalovat kmeny se změněnými antigeny H nebo N.

Antigenní shift (skok) je druhý, ještě závažnější typ antigenní změny, vyskytující se jen u virů chřipky A. Shift znamená objevení se v lidské populaci nového chřipkového viru, obsahujícího nový H (nebo nových H a N), imunologicky odlišných od virů chřipky, cirkulujících v předchozích několika letech. K antigennímu skoku dochází následkem přenosu nového subtypu viru, který normálně infikuje jen ptáky nebo prasata, na člověka. Pandemie nastane, když ve vnímavé lidské populaci se takový nový virus začne šířit. Nové pandemické kmeny mohou vzniknout přesunem genů mezi lidskými a zvířecími chřipkovými viry, nebo přímým přenosem zvířecího kmene viru na člověka.

Epidemiologie

Chřipkové viry mají jedinečnou schopnost vyvolávat každoročně se opakující epidemie, nebo závažnější pandemie. Rychlost šíření je velká, postiženy mohou být všechny věkové skupiny. Velikost epidemií a jejich závažnost je dána vztahy mezi antigení změnou virů, výškou ochranné imunity populace a relativní virulencí virů. Byť epidemiologie chřipky byla podrobně studována již od první izolace viru v r. 1933 (Wilson Smith a spol.), byla hlediska posuzování rozsahu a závažnosti epidemií obvykle jen nepřímá a nepřesná. Není potřebné hlášení jednotlivých případů chřipky, protože většina nemocných stejně nejde k lékaři a

diagnostikována je jen malá část případů. Dnes máme několik rychlých testů k laboratorní (či klinické) diagnostice chřipky. K potvrzení správnosti diagnostiky lze užít průkaz viru, nebo serologické vyšetření.

Chřipkové viry se replikují v buňkách epitelu dýchacích cest. Odtud mohou pronikat do respiračních sekretů a šířit se jako jejich aerosol při kašli, kýchání a mluvení. Možný je i přenos přímým stykem. Všeobecně se uznává, že chřipkové viry se mezi lidmi přenáší jen při kontaktu s nemocnou osobou. Není přesvědčivých důkazů o opakovaném objevení se chřipkového viru od

- 3 -

latentně, či trvale infikované osoby. Inkubační doba chřipky je krátká (1-4 dny). Explosivní výskyt epidemií a pandemií se současným začátkem v lokalitě naznačuje, že jediná infikovaná osoba může přenést virus na velký počet vnímavých. Toto bylo také prokázáno specifickými experimenty.

Oba subtypy chřipky A H1N1 a H3N2 cirkulují současně i spolu s viry chřipky B. Prevalence těchto tří skupin virů se může v jedné chřipkové sezóně měnit co do času a místa jak ve státě, tak mezi státy a kontinenty. Cirkulace chřipkových virů A H3N2 je častěji spojena s těžším onemocněním i s excesy úmrtnosti na pneumonie a chřipku. Antigenní variabilita a následné epidemiologické charakteristiky chřipky mají poměrně stálý průběh: nová varianta vždy nahraňuje předchozí po krátkém období současně cirkulace obou odlišných variant. Intenzivní surveillance prokázala, že často lze aktivitu chřipky zjistit během letních měsíců

Onemocnění a komplikace

Chřipka mladistvých a dospělých obvykle začíná náhlým vznikem horečky a mrazení, provázeným bolestmi hlavy, svalstva, únavou, nechutenstvím a suchým kašlem. Horečka 38-40°C vrcholí za 24 dny po začátku nemoci a trvá 1-5 dnů. Objektivně je zřejmá teplota a spocená kůže, zarudlé tváře, nastříknuté spojivky, překrvené sliznice a vodnatý výtok z nosu. U dětí bývá častější záneť středouší, gastrointestinální potíže, křeče a krup, u dospělých také bolesti kloubů a zad, nespavost, u starých osob dyspnoe.

Chřipka imunokompromitovaných osob trvá obvykle déle a virus se u nich může replikovat i několik měsíců. Chřipka gravidních žen ve 2. a 3. trimestru bývá častěji provázena hospitalizací pro kardiopulmonální potíže. Ohrožena je nejen žena, ale i plod. V pandemiích roku 1918 a 1957 došlo k vyšší incidenci potratů, mrtvorozených dětí a předčasných porodů.

V Hongkongu bylo r.1997 zjištěno 18 laboratorně prokázaných případů chřipky A H5N1, z toho šest pacientů zemřelo. Věk nemocných byl od 1-60 let, těžší průběh a úmrtí byla častější u nemocných starších 13-ti let. Mimo neobvykle vysoké letality byla nápadná převaha gastrointestinálních potíží u dospělých a velký podíl komplikací, včetně akutní dušnosti, jaterního selhávání, pancytopenie, selhávání ledvin a krvácení do plic.

Z plicních komplikací má nejvyšší úmrtnost primární virová pneumonie. Začíná v prvních 24 hodinách horečky suchým kašlem, později přecházejícím ve vykašlávání krvavého sputa, s tachykardií progredující cyanózou a selháním

činnosti plic. Sekundární bakteriální pneumonii charakterizuje opětovný vzestup horečky v časně rekonvalescenci s vykašláváním sputa. Nejčastější původci této komplikace jsou *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* a skupina A beta-hemolytických streptokoků. Chřipka může vést u osob s obstrukční nemocí plic, nebo s cystickou fibrózou, k akutní exacerbaci chronické bronchitidy a k záchvatům dušnosti a sípání u astmatiků.

K neurologickým komplikacím patří Reyův syndrom, což je akutní encefalopatie s otokem mozku a s tukovou degenerací jater pozorovaná u některých pacientů s chřipkou, léčenou aspirinem. Popsána byla také pochřipková encefalitída, encefalopatie, transverzální myelitída a syndrom Guillaina-Barrého.

- 4 -

Z ostatních komplikací uvedeme aspoň syndrom toxického šoku po chřipce, myositidu častější u dětí než u dospělých a častější po chřipce typu B. Vzácné bývá selhání ledvin a poškození srdce.

K úplné úzdavě po chřipce dochází zpravidla za 3-4 dny.

Laboratorní diagnostika

K spolehlivé diagnóze chřipky je nutné laboratorní vyšetření. Máme, či brzo budeme mít k dispozici několik nových diagnostických testů. Ty lze členit do čtyř skupin: izolace viru, detekce virových bílkovin, detekce virové RNK a serologické testy. K vyšetření prvými třemi způsoby je nejlepší materiál získaný kombinací výtěrů z nosohltanu a z krku. Význam řádného odběru a manipulace s materiálem má zásadní význam pro vyšetření všemi způsoby.

Izolace viru je základem laboratorní diagnostiky chřipky. Umožňuje genetickou a antigenní analýzu izolátu, pozdní výsledek však neumožňuje včasnou antivirovou terapii či specifická protiepidemická opatření. Některé laboratoře pracují s rychlou metodou kultivace, při níž materiál je po centrifugaci nanesen na vrstvu (monolayer) buněk, které jsou po 24-48 hodinách fixovány a obarveny k imunofluorescentnímu průkazu virových antigenů. Výsledku je sice dosaženo podstatně dříve, ale ani to nestačí k časnému zahájení antivirové terapie.

Velmi nadějně jsou metody k průkazu virových proteinů (viz tabulku). Jsou rychlé a snadno proveditelné, některé lze provést u lůžka nemocného. Tyto testy byly teprve dány na trh a ještě chybí jejich vzájemné srovnání. Jsou méně citlivé než kultivace nebo PCR, ale výsledky dávají za necelou hodinu.

Současné či vyvíjené expresní diagnostické testy na chřipku :

Název	Typ chřipky	Princip	Metoda
Directigen Flu A	A	Antigen se váže na podložku po- taženou proti- látkami	Enzymatická imunoana- lýza (Elisa)
ZstatFlu	A+B	Neuraminidáza	Kolorimetrické stano-

štěpí chromato- vení neuraminidázy
grafický substrát

Biostar	A+B	Antigen se váže na nosič potažený protilátkou, mění jeho optickou hustotu a dráhu odraženého světla	Optická enzymatická imunoanalýza
---------	-----	---	----------------------------------

Název	Potřebná doba a počet kroků	Citlivost	Specifičnost
Directigen Flu A	15 minut, 8 kroků	67-96% a)	88-97% a)

- 5 -

Název	Potřebná doba a počet kroků	Citlivost	Specifičnost
ZstatFlu	30 minut, 4 kroky	62 %	99 %
Biostar	17 minut, 7 kroků	62-88% a)	51-90% a)

a) = v závislosti na druhu vyšetřovaného materiálu

K průkazu virové RNK v odebraném materiálu se užívá reverzní transkripce, po níž následuje reakce polymerázového řetězce s genově specifickými oligonukleotidovými priméry. Ty se vybírají podle typu a subtypu chřipkových virů. Mohou být také kombinovány se specifickými priméry jiných virových agens např. RSV. Metoda je vysoce citlivá, prokazuje i neživý virový materiál. Velice je však nutno dbát na to, aby vyšetřovaný vzorek nebyl v laboratoři kontaminován.

Serologický průkaz chřipky spočívá v nálezů čtyřnásobného a vyššího vzestupu titru specifických protilátek ve dvojici sér, vyšetřené v testu inhibice hemaglutinace (HIT), enzymatické imunoanalýzy (EIA), fixace komplementu (KFR), nebo neutralizace viru (VNT). Prvé sérum musí být odebráno co nejdříve po začátku nemoci, druhé za 10-14 dnů po prvním odběru.

Volba způsobu potvrzení diagnózy závisí na ceně, citlivosti a specifičnosti metody.

Kontrola a prevence chřipky

Použitelné jsou dva způsoby: očkování, nebo podávání anti-virotik.

O č k o v á n í:

Proteiny hemaglutininu a neuraminidázy jsou hlavním cílem protilátkové imunitní reakce. Protilátky vůči H likvidují infekci ozitu viru, protilátky proti N mohou ovlivnit závažnost nemoci. Chřipkové vakcíny navozují kmenově specifickou imunitní odpověď vůči H vakcinálního kmene viru.

Dosažené titry nepřímo korelují se stupněm ochrany: postvakcinační titr HI protilátek 1:40 chrání asi polovinu očkovaných.

Současné vakcíny, určené rizikovým populačním skupinám, jsou trivalentní, inaktivované směsi hemagglutininů viru chřipky A (H1N1), A (H3N2) a chřipky B. Jsou bezpečné a vyvolávají imunitu u 60-90% očkovaných dětí a dospělých. U starých osob je však imunogenita nižší. Protekční efekt očkování mezi zdravými, mladými osobami činí 70-90%, u jiných populačních skupin může být slabší. Protože virus je kultivován ve slepičích vejcích, nemá být očkován člověk s vysokou přecitlivělostí na vaječné bílkoviny. Vakcíny obsahující méně než 1,2mg/mL vaječné bílkoviny je možné bezpečně užít i k očkování těchto alergiků při aplikaci dvou polovičních dávek.

K nevýhodám inaktivované vakcíny patří slabá indukce IgA protilátek na sliznicích a malý stimul buněčné imunity, menší imunogenita a protekční efekt u starých osob. Ke zlepšení tohoto stavu se zkoumá aplikace vakcíny na sliznice a přídavek látek s adjuvantním účinkem.

- 6 -

Intranasálně podané vakcíny se živým, atenuovaným, na chlad adaptovaným chřipkovým virem, vedou k replikaci viru v HCD a navození specifické imunitní reakce. Jsou užívány hlavně v Rusku, vyvíjí je také v USA. Vakcinální virus se získává přeskupením genomů vhodného divokého chřipkového viru a dárcovského kmene, adaptovaného na chlad. Geny pro H a N má od divokého viru, ale ostatní geny od dárcovského kmene. V klinických studiích byla prokázána bezpečnost, imunogenita a účinnost atenuovaných, živých vakcín, adaptovaných na chlad. Protekční efekt, hodnocený stupněm ochrany proti laboratorně potvrzené chřipce, byl u dětí po dvou dávkách vakcíny 96% proti A H3N2 a 91% proti chřipce B. Zdá se, že i u starých osob bude možné využívat kombinovaného očkování inaktivovanou a pak živou, atenuovanou vakcínou. K výhodám intranazální aplikace živé vakcíny patří navození imunitních reakcí humorálních, buněčných i slizničních, jednoduchost aplikace a její přijatelnost očkovaní. Živá vakcína může také vyvolávat trvalejší a širší imunitu, než inaktivovaná vakcína.

A n t i v i r o t i k a

V některých státech jsou dnes licenzovány dva přípravky vůči chřipce A. Jsou chemicky příbuzné odvozeniny od adamantanu: Amantadin (A) a Rimantadin (R). Jejich protekční efekt vůči onemocnění chřipkou A při profylaktickém podávání zdravým dospělým nebo dětem v době expozice při epidemii činil 70-90%. Terapeutické podání během prvních 48 hodin po začátku potíží také sníží jejich závažnost a trvání. Ač účinnost obou preparátů je stejná, R je bezpečnější. Preparát A se vylučuje ledvinami a může způsobit i značné neurologické potíže, zvláště u osob s nedostatečnou funkcí ledvin, včetně starých osob.

Američané doporučují tyto preparáty k profylaxi u velmi ohrožených osob, které nebyly očkovány, u osob s imunodeficitem, u osob s výraznou přecitlivělostí na vaječné bílkoviny či jiné složky vakcíny, u chovanců asylových ústavů k prevenci epidemie a u personálu pečujícího o vysoce

ohrožené osoby. Oba preparáty interferují s replikací virů chřipky A (nikoli B !) tak, že blo- kují funkci M2 proteinu, nezbytného pro uvolnění genomu viru z jeho obalu po proniknutí do buňky. Objevily se rezistentní kme- ny vůči oběma antivirotikům, jejich vliv na epidemiologická opa- tření vůči chřipce však není znám.

Analogy kyseliny sialové specificky inhibují neuraminidázu virů chřipky A i B tak, že brání uvolnění virionů z infikované buňky a brání kompletizaci virionu. Úspěšně byly dokončeny tes- ty dvou inhibitorů neuraminidázy: - ZANAMIVIR (také GG 167, Re- lenza), který se aplikuje inhalačně, a - OSELTAMIVIR (GS4104, či Tamiflu) k orální aplikaci. Při podání do 30-36 hodin od začát- ku nemoci Zanamivir zkrátil u laboratorně prokázané chřipky tr- vání potíží o 1-2 dny. Je bezpečný a účinný u zdravých dospělých osob. Oba analogy kyseliny sialové působí na viry chřipky A i B a zdá se, že vznik rezistence vůči nim bude méně častý než u A- mantadinu.

47 citací, kopie v archivu epid. odd. KHS Ostrava