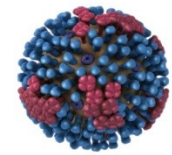


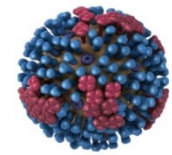
# CHŘIPKA

Svatava Snopková, 3/2020



# Chřipka

- Epidemie, pandemie
- Nejčastější lidské infekční onemocnění
- Každoročně >10% světové populace
- 5 mil těžkých případů/rok
- 0,5 mil úmrtí/rok v rozvinutých zemích
- V ČR kolem 3000 úmrtí/rok



# Pandemie chřipky

Exaktně dokumentované:

r. 1918 - „**Španělská chřipka**“ (H1N1)

50 - 100 mil obětí

r. 1957 - „**Asijská chřipka**“ (H2N2)

>2 mil obětí

r. 1968 - „**Hongkongská chřipka**“ (H3N2)

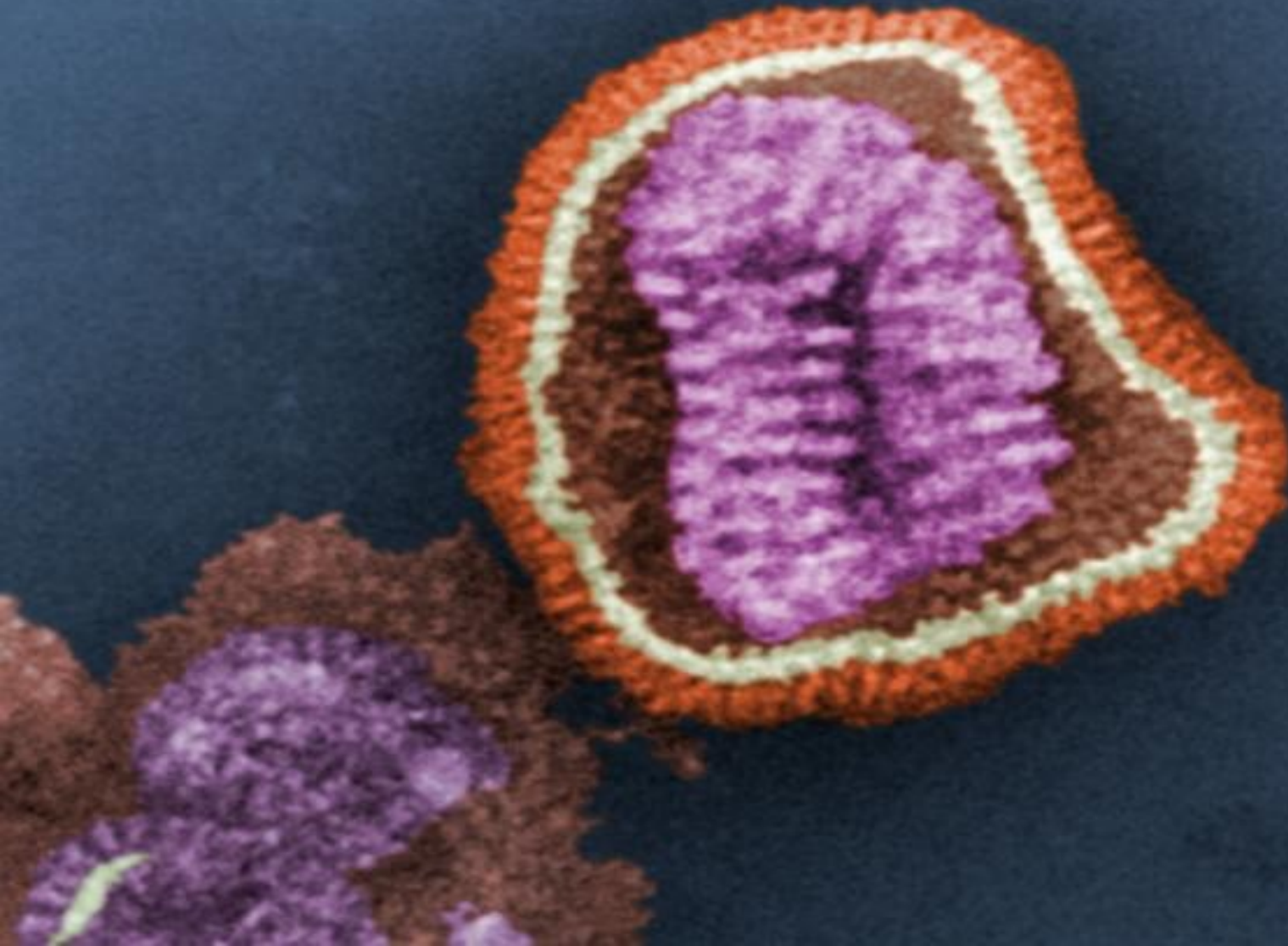
1 mil obětí

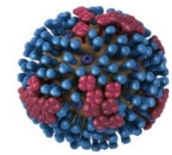
r. 2009 – „**Prasečí chřipka**“ (H1N1)

# Virus chřipky: RNA virus

čeleď – *Orthomyxoviridae*

8 genových segmentů





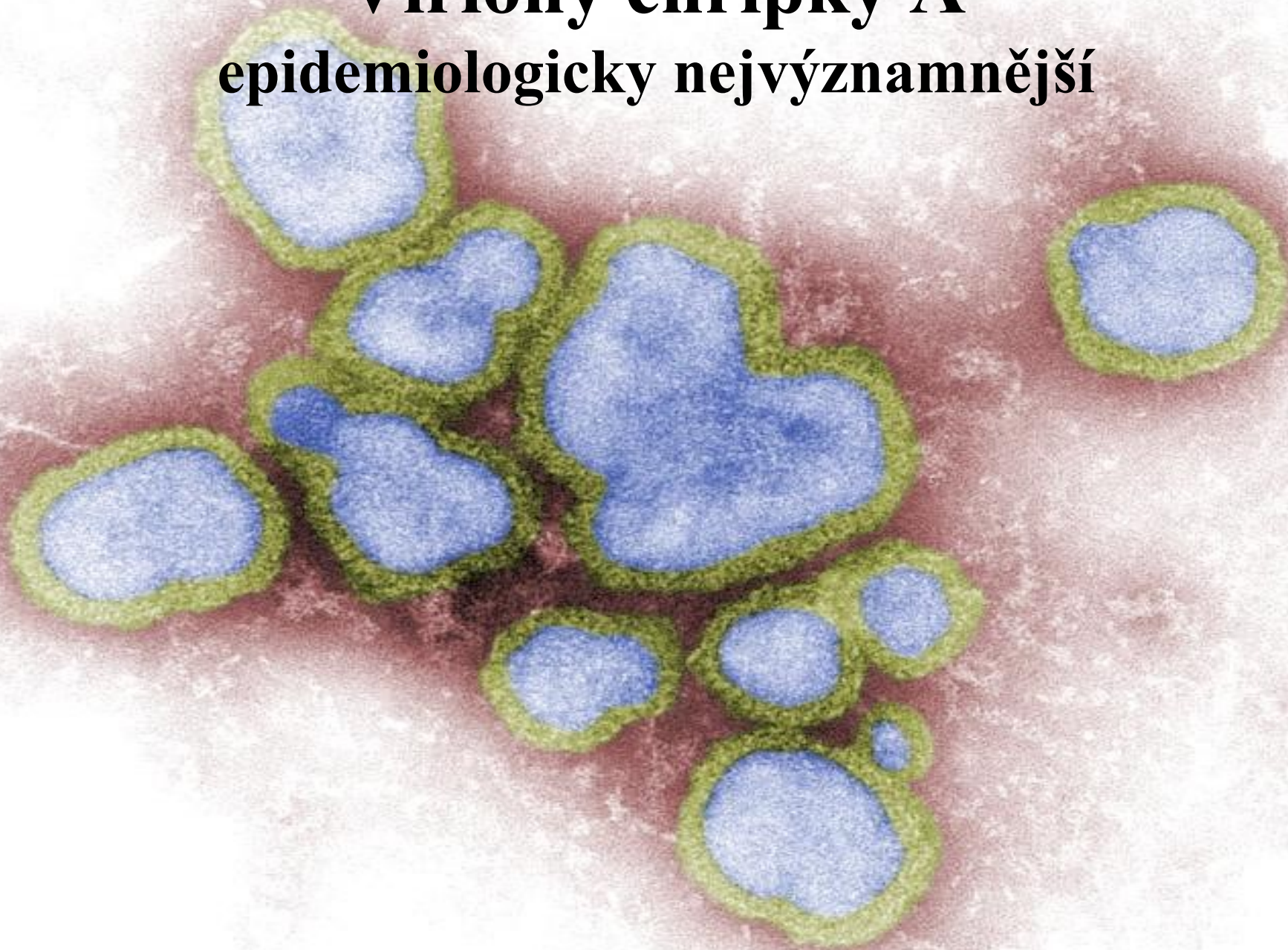
# Epidemiologicky odlišné typy viru <sup>(1)</sup>

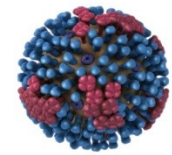
## Virus chřipky A

- Epidemiologicky nejzávažnější
- **Přirození hostitelé** - různé živočišné druhy  
lidé, prasata, koně, tuleni, ptáci...  
(nepostihuje primáty)
- **Viry vysoce druhově specifické**
- Přenos na jiné živočišné druhy není možný  
(pouze vzácně za abnormálních podmínek)



# **Viriony chřipky A** **epidemiologicky nejvýznamnější**





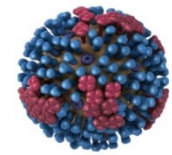
# Epidemiologicky odlišné typy viru <sup>(2)</sup>

## Virus chřipky B

- Hostitel pouze člověk
- Malá antigenní změna - drift
- **Syndrom střevní chřipky**

## Virus chřipky C

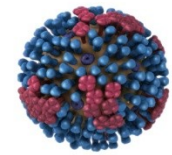
- Hostitel pouze člověk
- Malá antigenní změna (sporadicky) - drift
- **Syndrom infekční rýmy**



# Proměnlivost antigenní struktury

- Nejdůležitější znak viru chřipky A
- Postupná změna v průběhu let:  
**antigenní posun (vývoj), drift**
- Náhlá změna:  
**antigenní změna, shift**





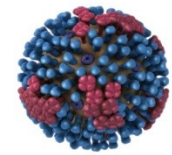
# Nejdůležitější antigeny viru chřipky A

## Povrchové glykoproteiny:

- **Hemagglutinin (HA): 16 typů (H1–H16)**  
přichycení viru na povrchu buňky
- **Neuraminidáza (NA): 9 typů (N1–N9)**  
uvolnění nových virionů z buňky pučením

## Vzájemná kombinace HA a NA

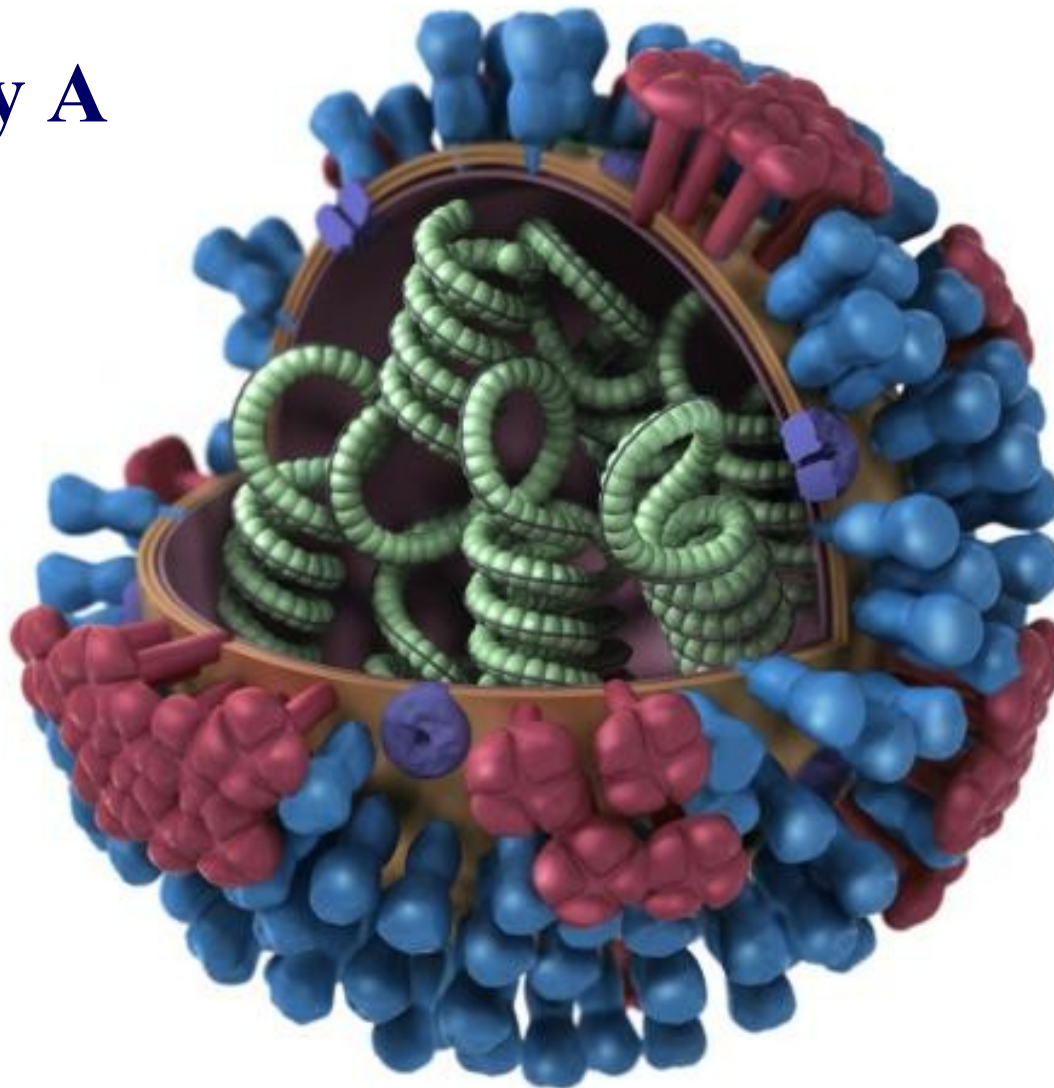
⇒ **Subtypy viru chřipky A**



# Povrchové antigeny viru chřipky A

- **U člověka:** H1-3, N1-2
- **U zvířat:** ostatní H a N
- **Analýza genomů:** totožnost nebo úzká příbuznost zvířecích a lidských kmenů H a N
- **Vodní ptactvo:** kompletní rozsah všech typů H a N (rezervoár všech známých antigenů H1-H16 a N1-N9)

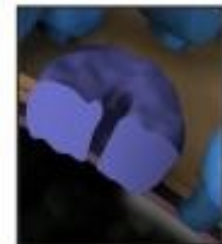
# Virus chřipky A



Hemagglutinin



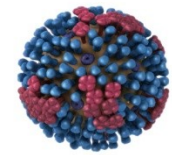
Neuraminidase



M2 Ion Channel



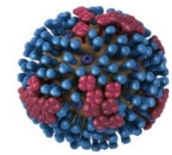
RNP



# Sezonní chřipka

Příčina:

- **Antigenní drift**
- Malé bodové mutace stávajících antigenů H (změna sekvence aminokyselin)
  - Oslabení vazby protilátky
    - Každoročně epidemie

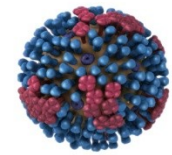


# Pandemická chřipka

Příčina:

- **Antigenní shift**
- Začlenění úplně nového genového segmentu, který kóduje H nebo N  
procesem „**přeskupení**“ (nejde o mutaci)
- Velká změna antigenní struktury
  - **Nová antigenní struktura**





# Pandemická chřipka

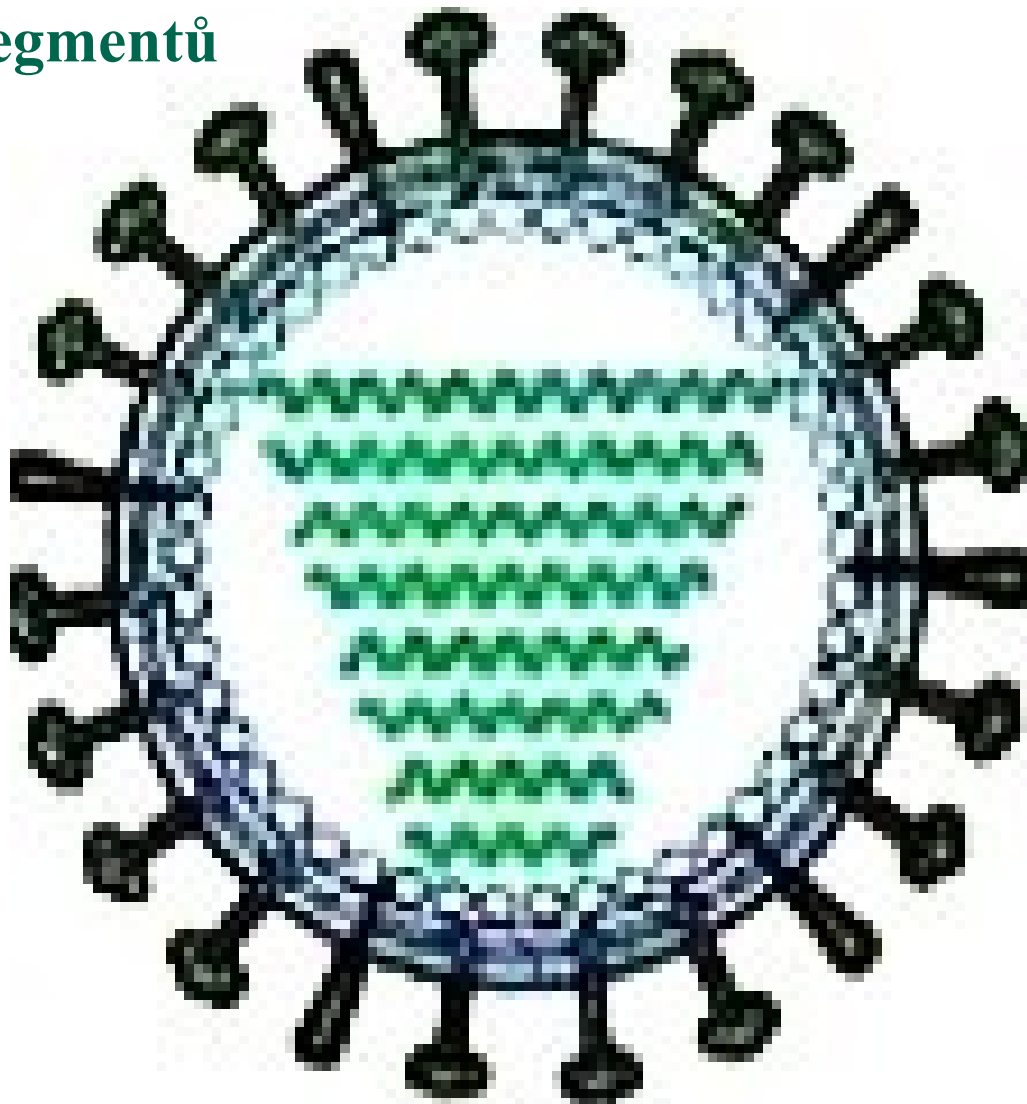
- **Nová antigenní struktura**

=

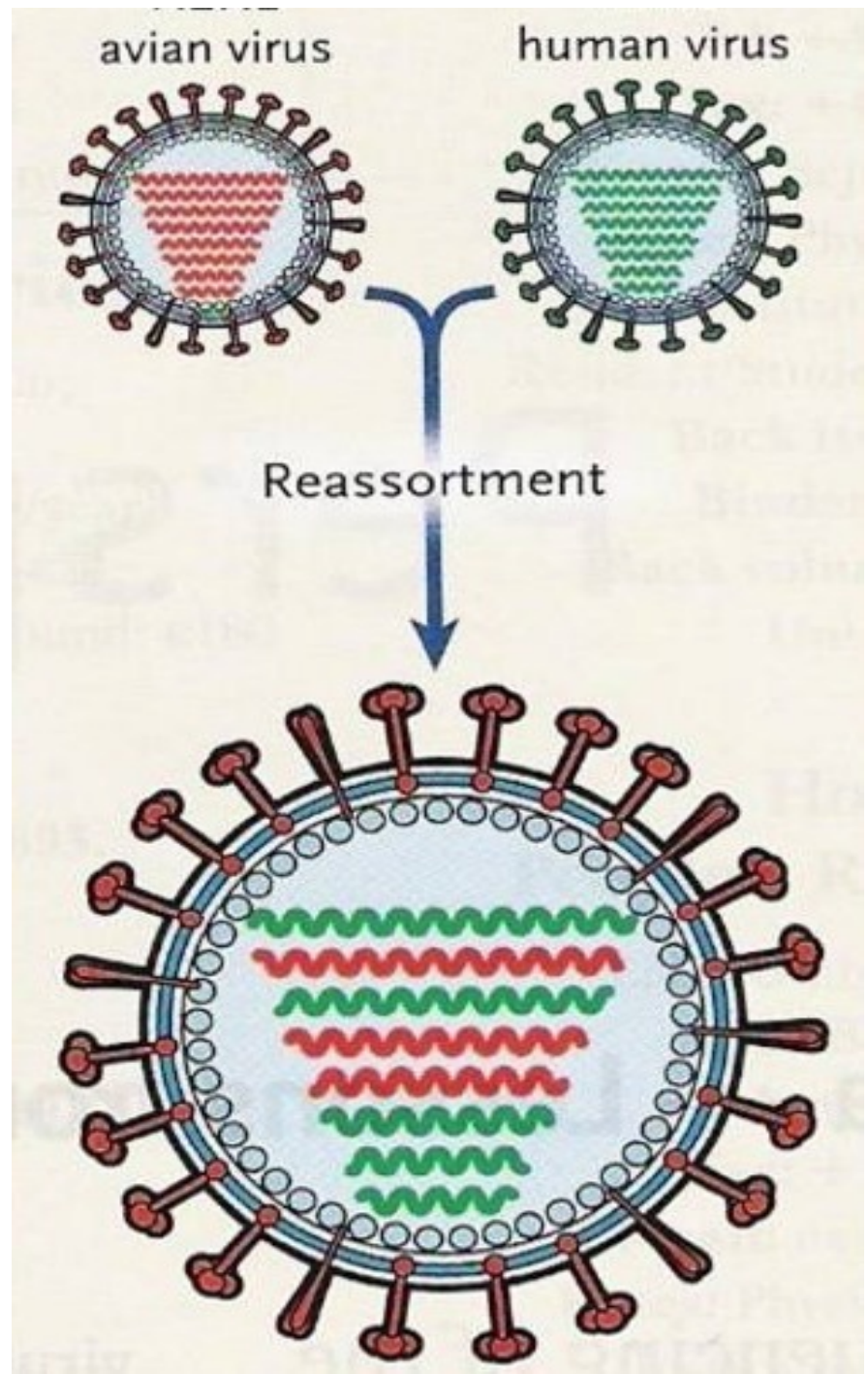
- **Nový subtyp viru**
  - **V populaci nejsou protilátky**
  - **Po 10-30 letech**

# Virus chřipky

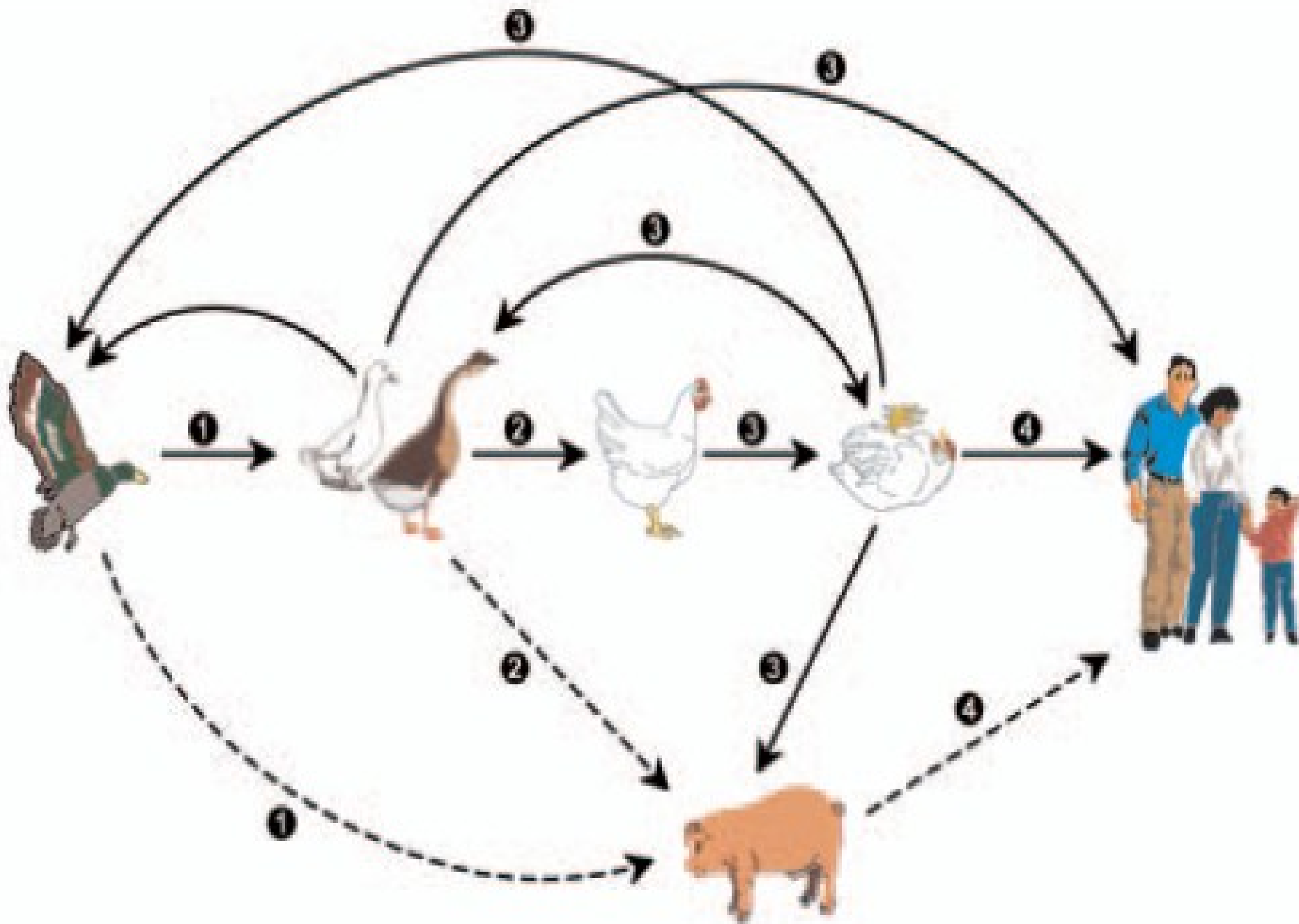
8 genových segmentů

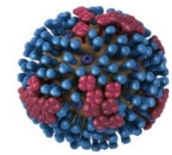


**Vznik pandemického  
kmene viru chřipky A  
- hybridní virus**



# Přenos viru chřipky A mezi různými živočišnými druhy



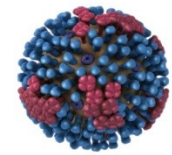


# Chřipka

- **Epidemie:** na počátku kalendářního roku  
(v Evropě, na sev. polokouli)
- **Zdroj nákazy:** nemocný člověk  
nejvyšší nakažlivost  
od 1. do 4. dne nemoci
- **Kapénková infekce**
  - přenos infekčním aerosolem
  - předměty kontaminovanými infekčním aerosolem







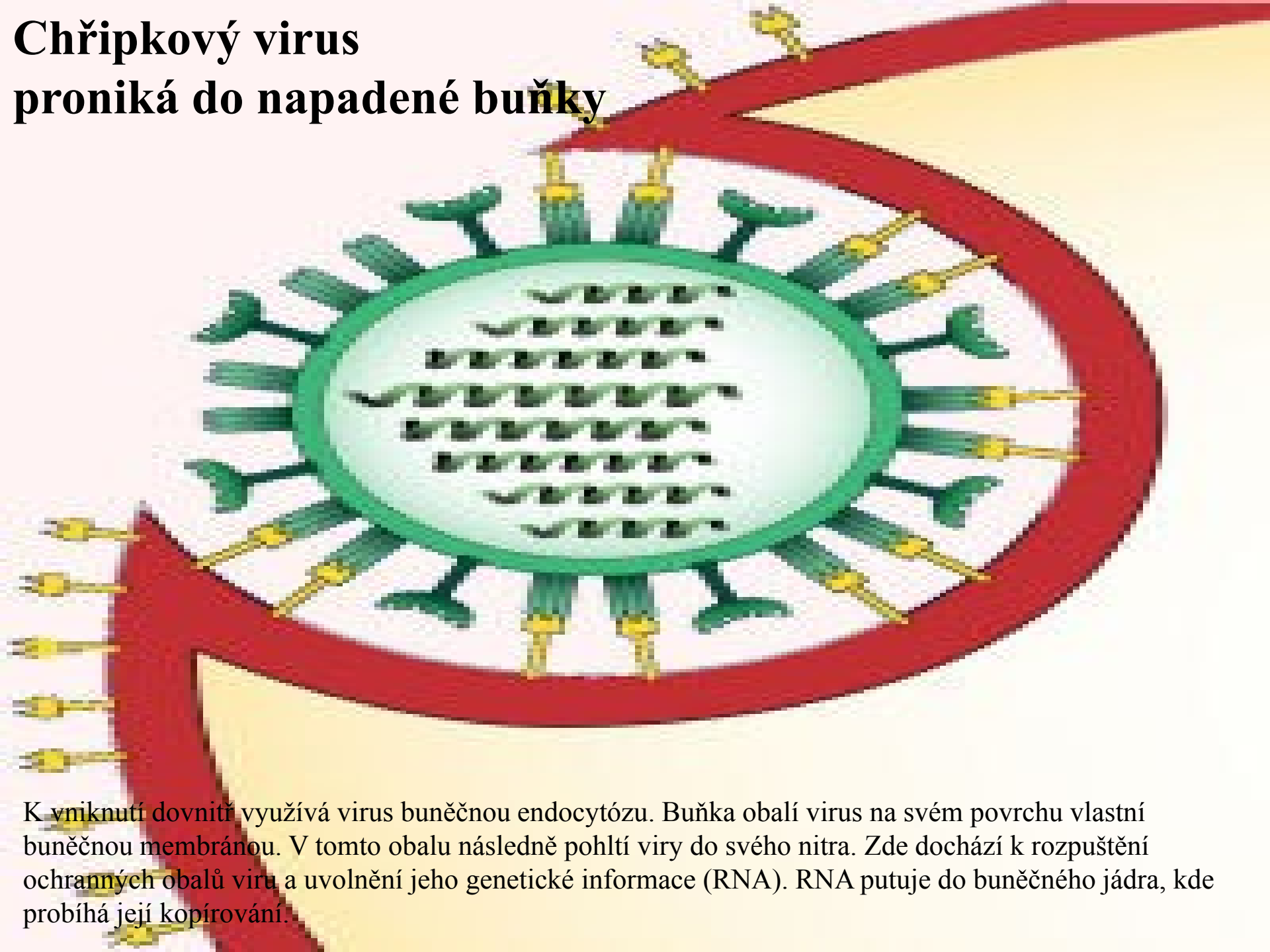
# Životní cyklus viru chřipky A

**Virus = intracelulární parazit**

- Vazba viru (H) na hostitelskou buňku
- Průnik do buňky
- Pomnožení v jádře
- Uvolnění z buňky (N)
- Napadá další buňky

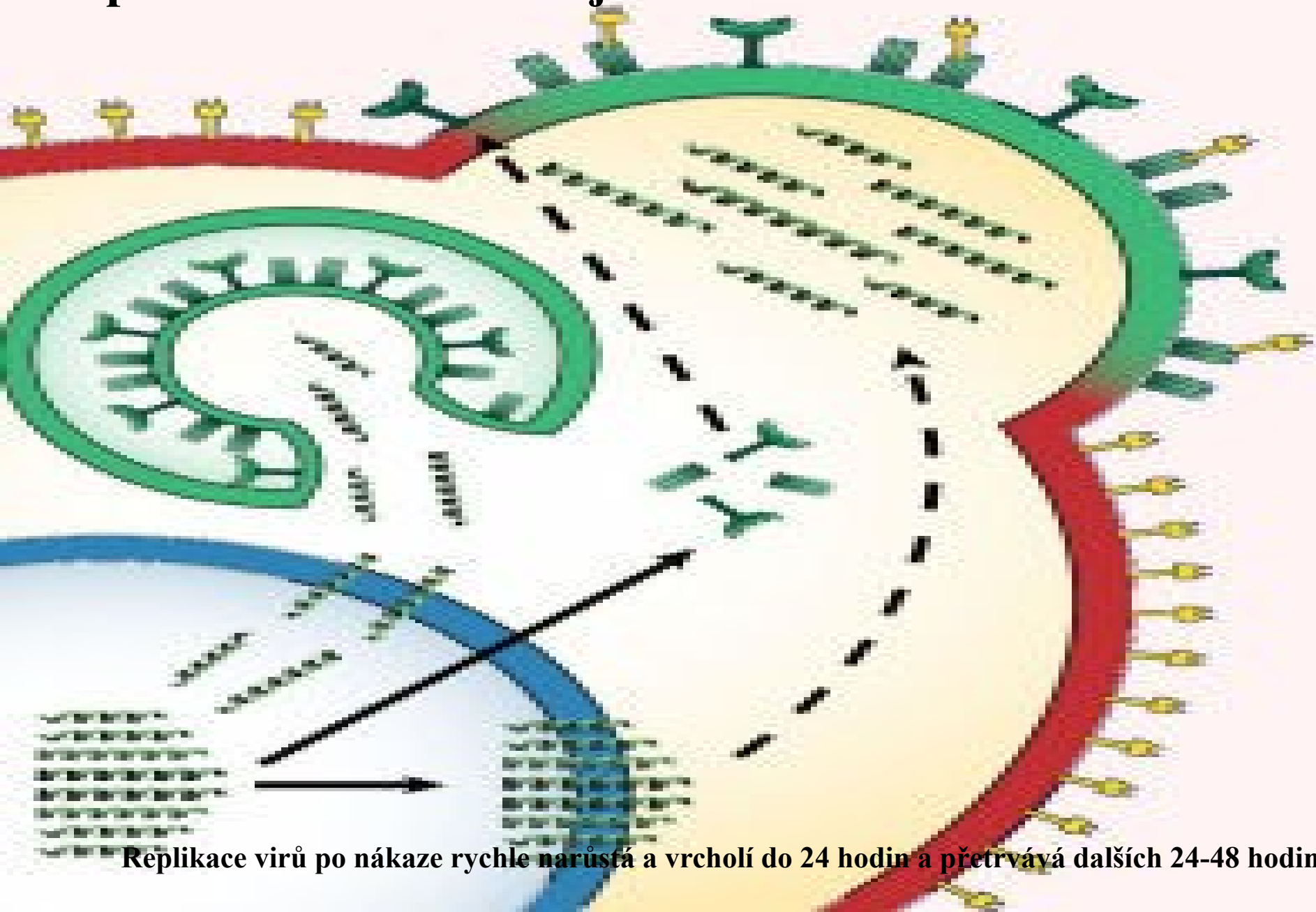
**⇒ Rozsáhlá destrukce řasinkového epitelu  
horních dýchacích cest**

# Chřipkový virus proniká do napadené buňky



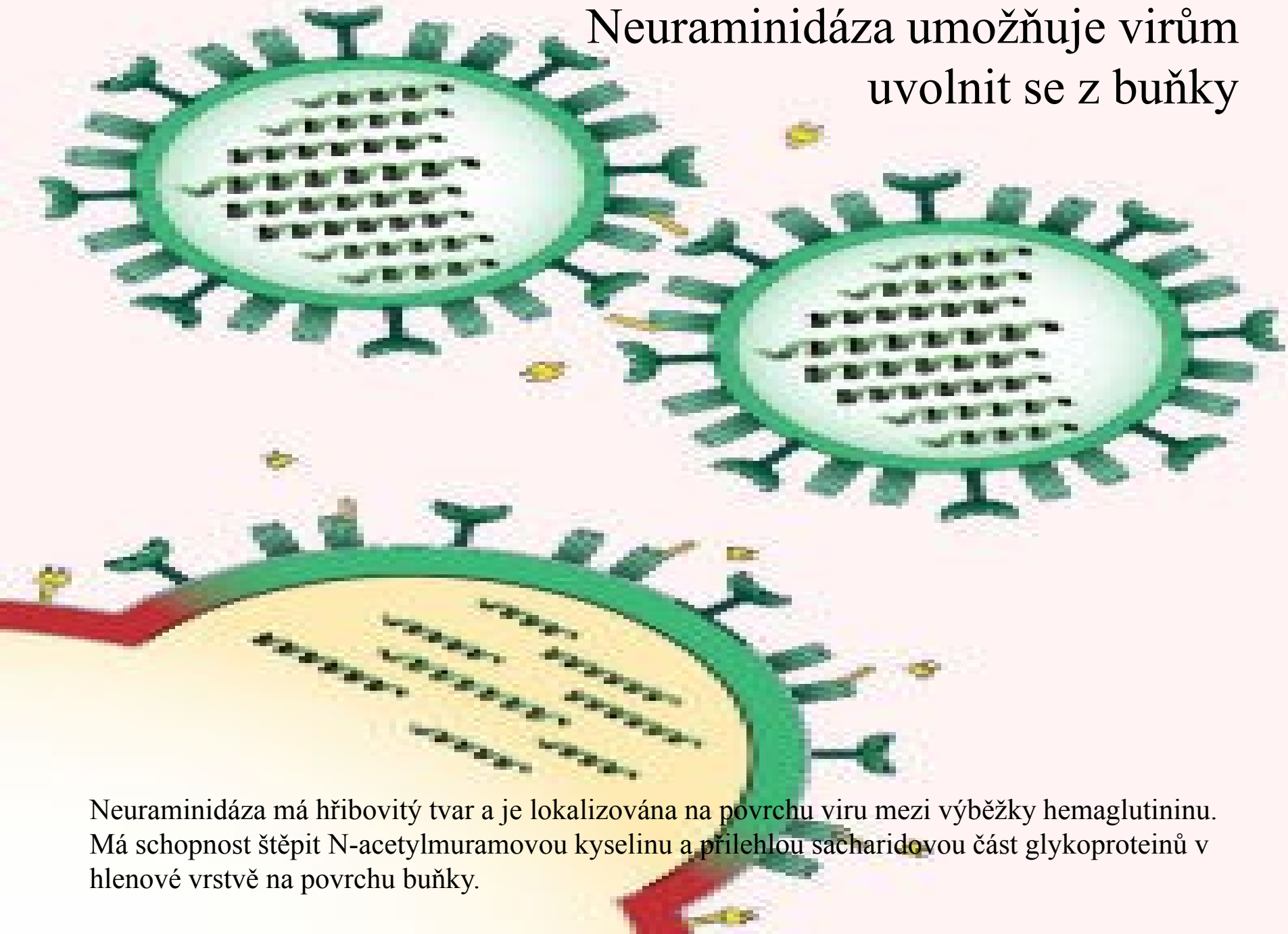
K vniknutí dovnitř využívá virus buněčnou endocytózu. Buňka obalí virus na svém povrchu vlastní buněčnou membránou. V tomto obalu následně pohltí viry do svého nitra. Zde dochází k rozpuštění ochranných obalů viru a uvolnění jeho genetické informace (RNA). RNA putuje do buněčného jádra, kde probíhá její kopírování.

# Replikace virové RNA v jádru



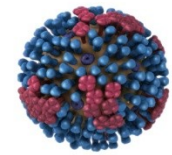
**Replikace virů po nákaze rychle narůstá a vrcholí do 24 hodin a přetrvává dalších 24-48 hodin**

# Neuraminidáza umožňuje virům uvolnit se z buňky



Neuraminidáza má hřibovitý tvar a je lokalizována na povrchu viru mezi výběžky hemagglutininu. Má schopnost štěpit N-acetylmuramovou kyselinu a přilehlou sacharidovou část glykoproteinů v hlenové vrstvě na povrchu buňky.





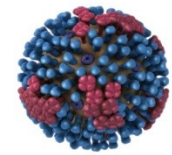
# Klinický průběh chřipky

Náhle **z plného zdraví** celkové příznaky

- Kontinuální horečka  $> 39$  st.C
- Zimnice, cefalea, mylagie, artralgie...

**V prvních dnech nevypadá jako respirační onemocnění**

- Později – symptomatologie postižení dýchacích cest, polykací potíže, suchý dráždivý kašel ...

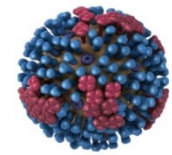


# Komplikace

## Virové (primární)

- Intersticiální virová pneumonie, respirační selhání, MOS
- Myokarditida
- Nefritida
- Encefalitida...

U kojenců a batolat – akutní stenozyjící laryngotracheobronchitida



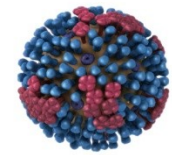
# Komplikace

## Bakteriální (sekundární)

- Důsledek destrukce řasinkového epitelu
- Sek. průnik mikrobů do dolních dýchacích cest
- Druhá fáze horečky
- Bronchopneumonie, sepse, MOS...  
(*Str. pneumoniae*, *St. aureus*...)

## U dětí:

- Infekce HCD, sinusitidy, otitidy...



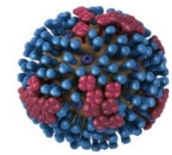
# Léčba

- **Nespecifická**

- Klidový režim
- Dostatek tekutin
- Antipyretika
- Analgetika
- Vitamíny

- **Specifická**

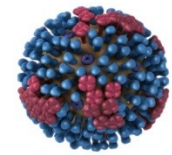
- Oseltamivir (inhibitor neuraminidázy)
- 75 mg á 12 hod po dobu 5 dnů
  - Specifické populace pacientů – imunokompromitovaní...



# Prevence

- 1. Zabránění šíření infekčního aerosolu**
- 2. Mytí rukou**
- 3. Oseltamivir (Tamiflu)**
  - inhibitor neuraminidázy
  - 75 mg 1 × denně p.o.
- 4. Aktivní imunizace - vakcinace**
  - zásadní !!!

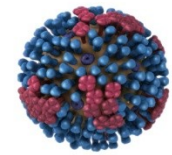




# Vakcinace

## Specifické protilátky:

- Proti distální části H, která se mění při antigenním driftu (mutace v genomu)
- Proti N (méně)
- Vazba Ig znemožňuje uvolnění nových partikulí a rozšíření viru

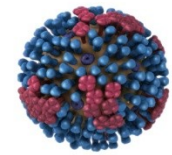


# Vakcinace

## Specifické protilátky:

- Dostatečná koncentrace  
na povrchu sliznice respiračního traktu
- Neutralizují virus
- Nemají pevnou vazbu ke změněnému H  
⇒ **revakcinace každý rok**



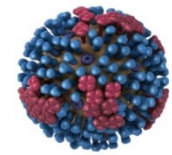


# Sezónní chřipka - vakcinace

Spotřeba **sezónních** protichřipkových  
vakuín na 1000 obyvatel:

- > 330 dávek – USA a Kanada
- 150 – 200 dávek – západní Evropa  
(proočkovanost seniorů > 75%)
- 40 - 70 dávek – Česká republika

# **Pandemická chřipka**



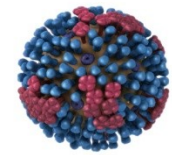
# Virus Pandemic (H1N1) 2009

## Tzv. „prasečí chřipka“

- původní předpoklad - vs.většina genů velmi podobná viru chřipky A cirkulujícímu mezi prasaty v Sev. Americe

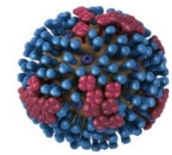
## Skutečnost

- nový virus byl velmi odlišný od normálně cirkulujícího viru mezi prasaty v Sev. Americe



# Virus Pandemic (H1N1) 2009

- Genové segmenty:
  - **lidského** viru chřipky A
  - **ptačího** viru chřipky A
  - **prasečího** viru chřipky A, cirkulujícího mezi prasaty v Evropě a Asii
  - **prasečího** viru chřipky A, cirkulujícího mezi prasaty v Severní Americe



# Pandemic (H1N1) 2009

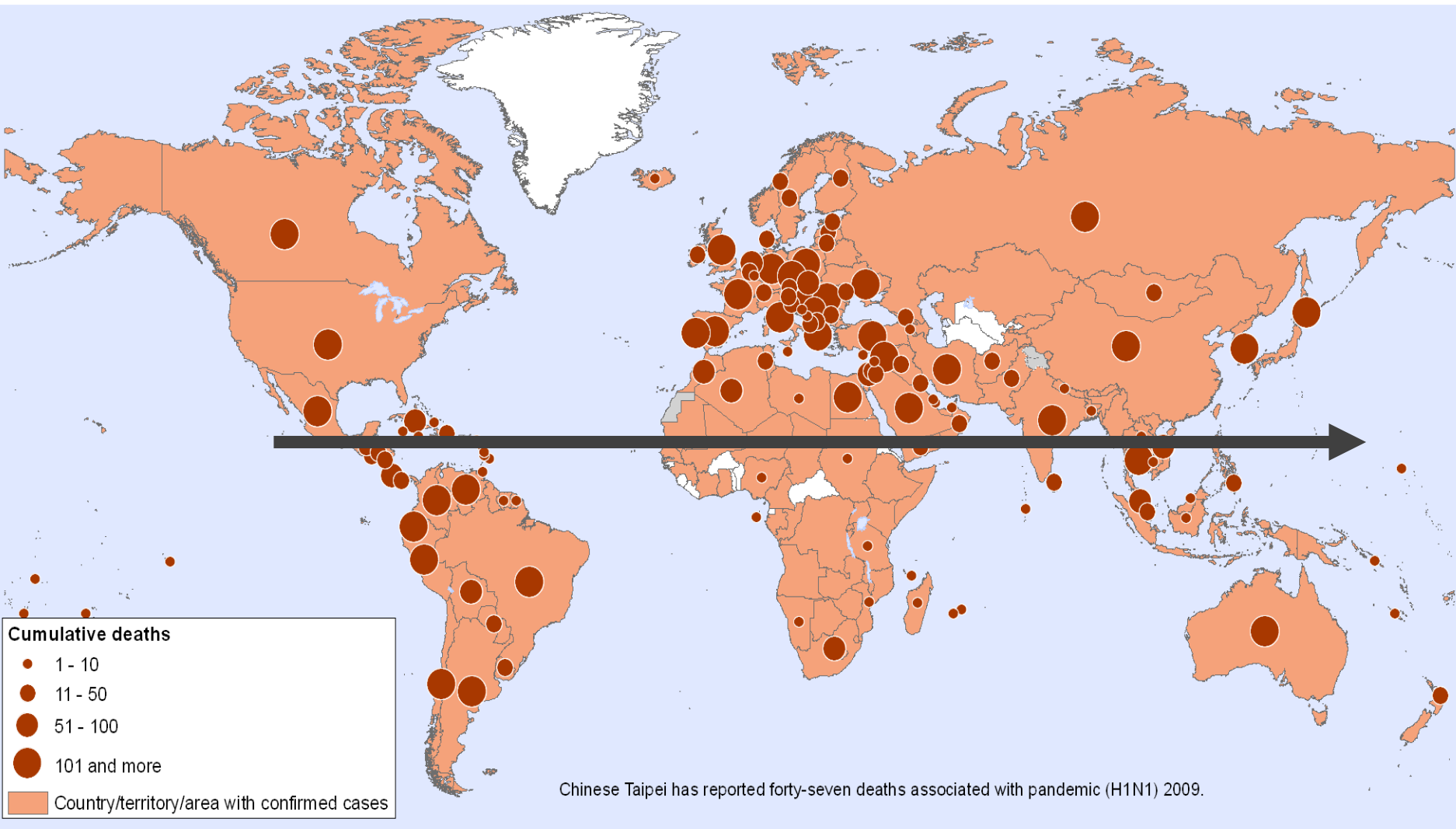
## První případy onemocnění:

- duben 2009
  - Mexiko
  - S. Amerika, J. Amerika

## Šíření:

- **západní polokoule → východ**  
(definitivní virus vznikl patrně na americkém kontinentu)

## Countries, territories and areas with lab confirmed cases and number of deaths as reported to WHO



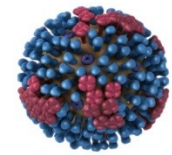
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization  
Map Production: Public Health Information and Geographic Information Systems (GIS)  
World Health Organization



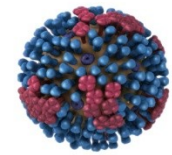
© WHO 2010. All rights reserved

Map produced: 19 August 2010, 11:30 GMT



# Pandemic (H1N1) 2009

- Virulence > virus sezónní chřipky
- **Průběh:**
  - Klinicky lehčí než sez. chřipka (obecně)
  - 2/3 nakažených inaparentně
- **Klinicky závažný průběh:**
  - Hospitalizace - 10% nemocných
    - 10-20% hospitalizovaných
      - Intenzivní péče (UPV)
      - Mortalita 2 - 9%



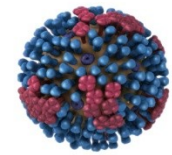
# Pandemic (H1N1) 2009

- **Rizikové faktory**

( $\Rightarrow$  těžký průběh, komplikace)

- **Nižší věk (i malé děti do 2 let!!!)**
- **Gravidita, obezita**
- Plicní onemocnění (astma, CHOPN)
- Hematoonkologická onemocnění
- Imunodeficiency
- Onemocnění srdce, diabetes
- Neurologická onemocnění





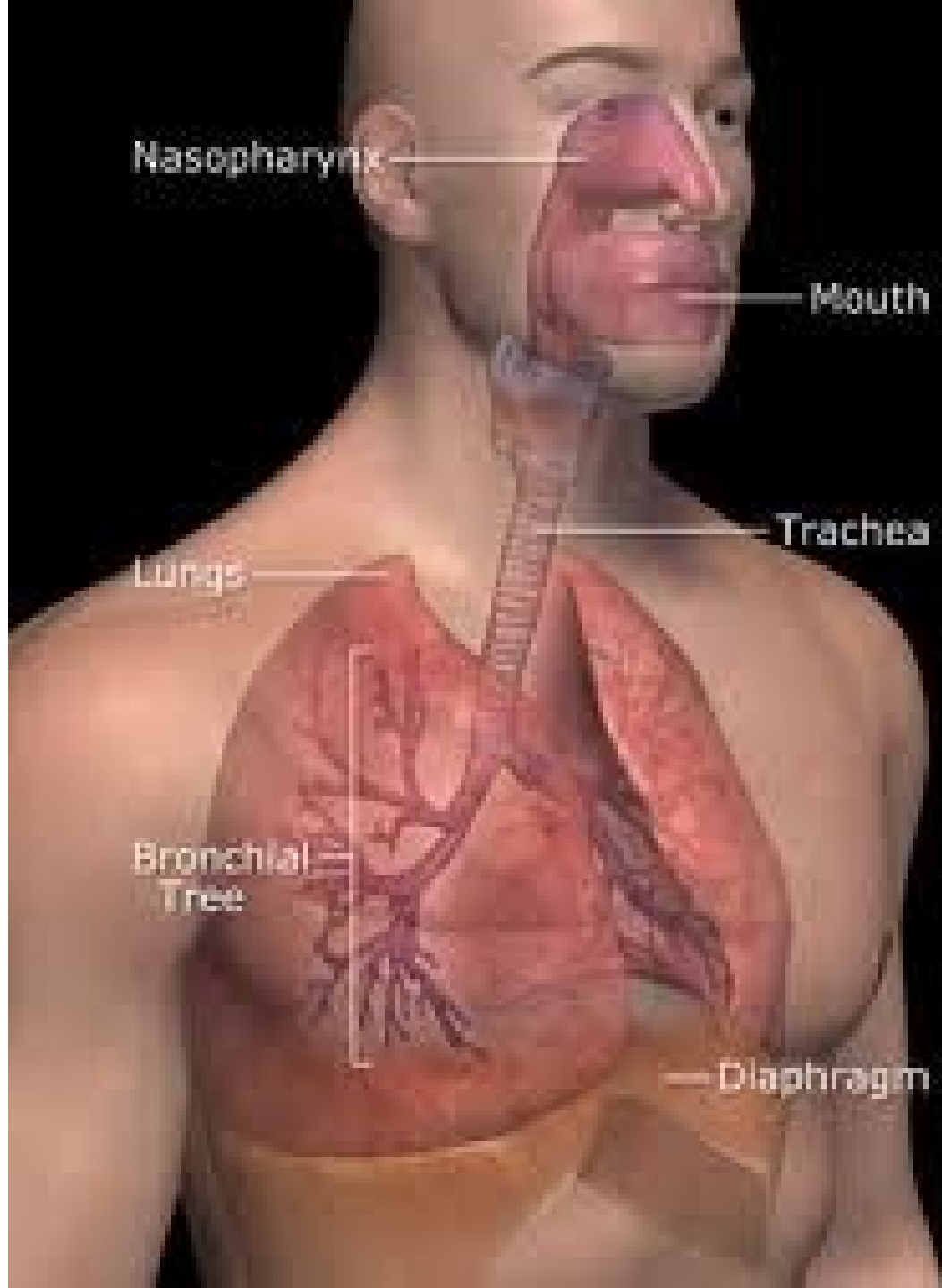
# Pandemic (H1N1) 2009

## Specifika – komplikace

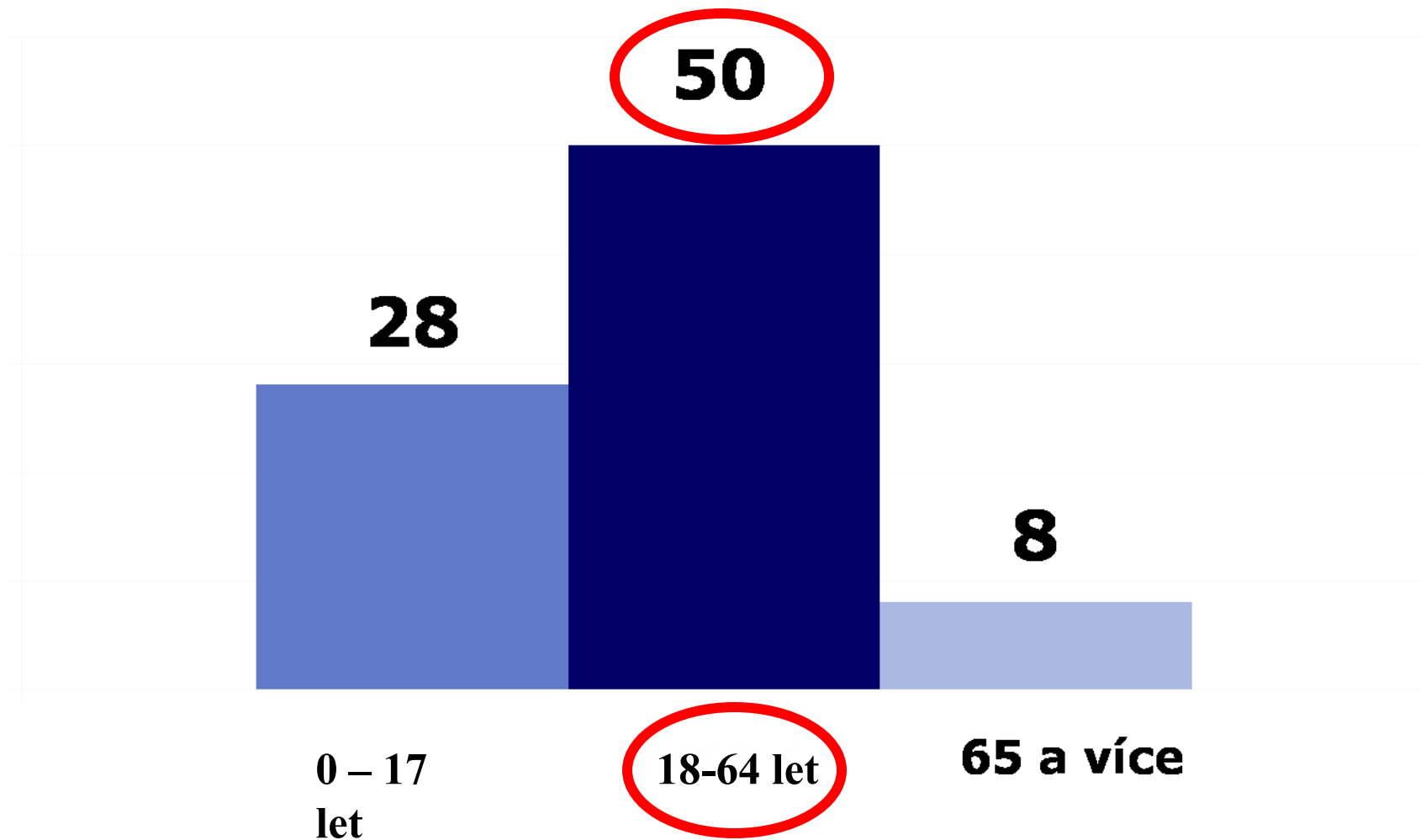
- Více postižena mladší populace
- Vysoká afinita k plicní tkáni
- ↑ akutní hemoragická virová pneumonie (intersticiální)
  - + paralelně probíhající superinfekce – bakteriální pneumonie
- Akutní respirační selhání (u sezónní chřipky vzácně)

## Pandemic (H1N1) 2009

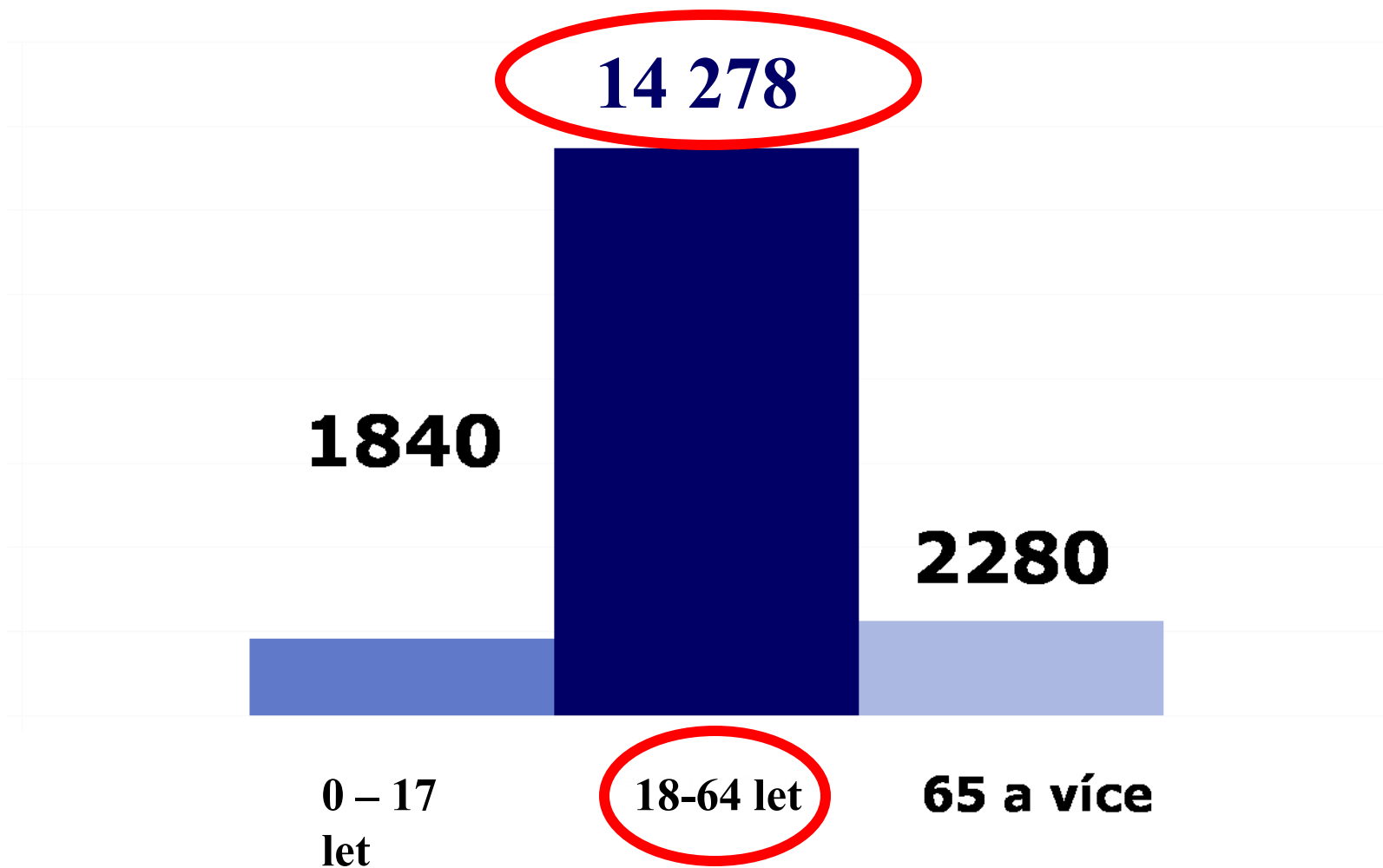
- Vysoká afinita k řasinkovému epitelu HCD
- + současně
- Vysoká afinita k plicní tkáni a DCD
  
- Aktivní replikace v plicních bb. (virová interstic. pneumonie)



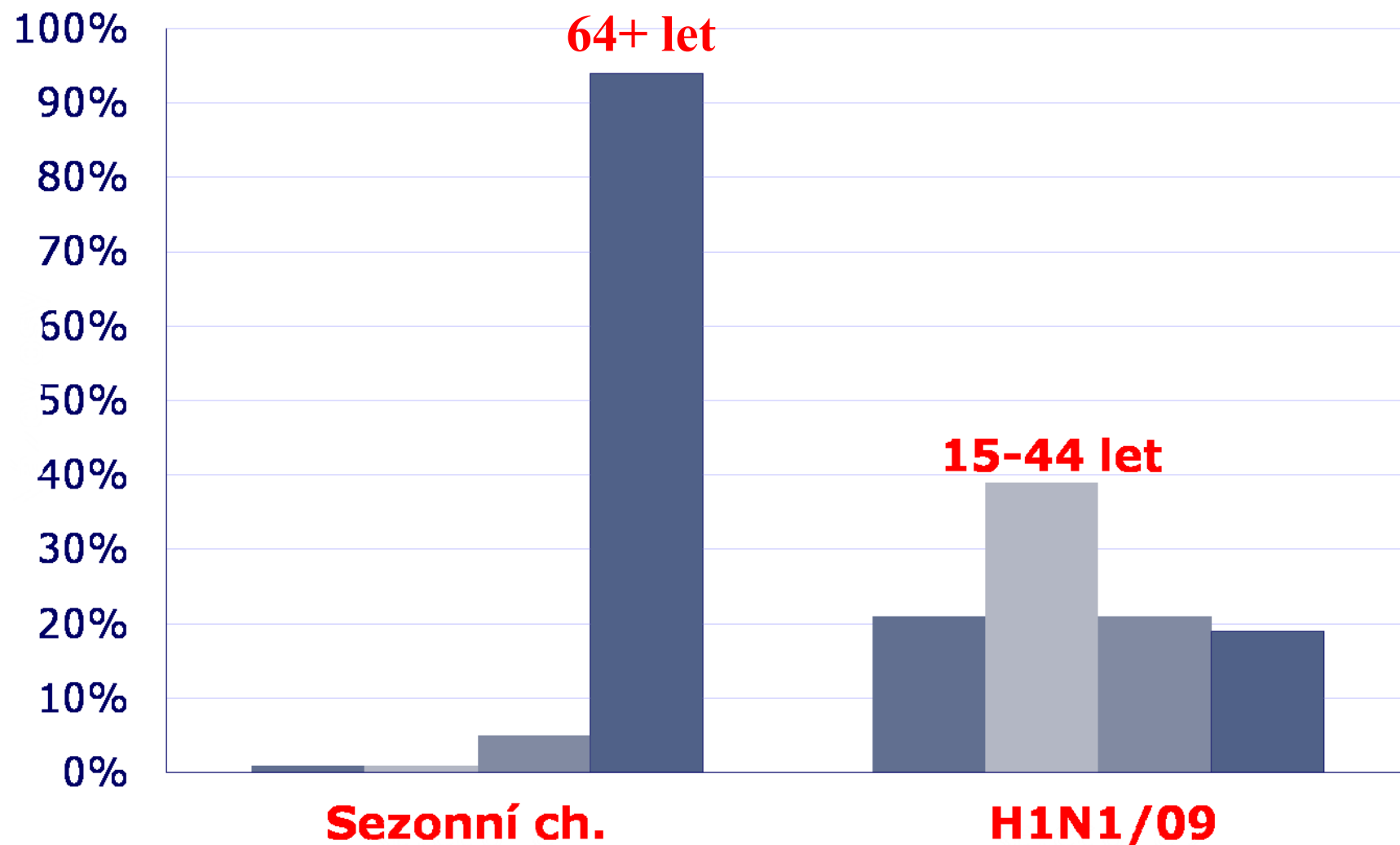
# Počet onemocnění – 86 mil

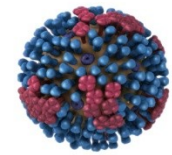


# Počet úmrtí – 18 398



# % fatálních případů sezónní chř. & pandemická chř.





# Pandemická chřipka – vakcinace

## USA:

- aplikováno 97. mil dávek vakcíny

## EU:

- $> 80\%$  -  $< 20\%$  vakcinace
- Velký rozdíl mezi zeměmi

## ČR:

- aplikováno 68973 dávek vakcíny (0,69%)



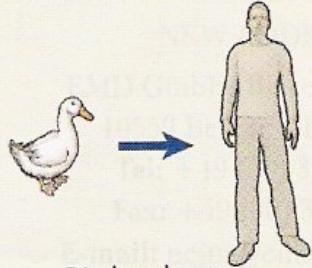
1918 "Spanish influenza"

1957 "Asian influenza"

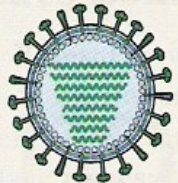
1968 "Hong Kong influenza"

Next pandemic influenza

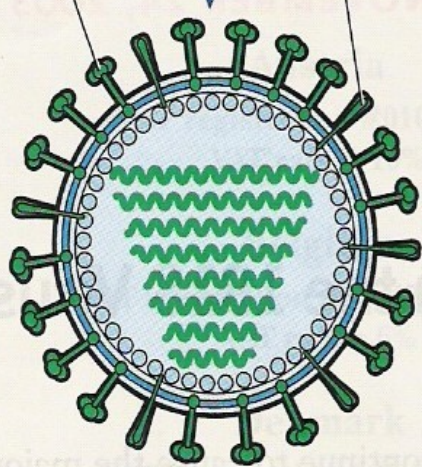
### H1N1 influenza virus



Bird-to-human transmission of H1N1 virus

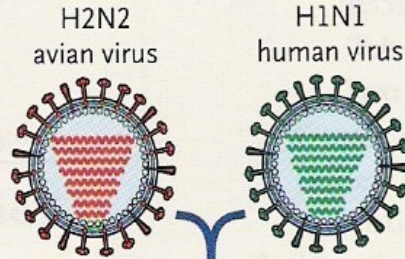


Hemagglutinin      Neuraminidase

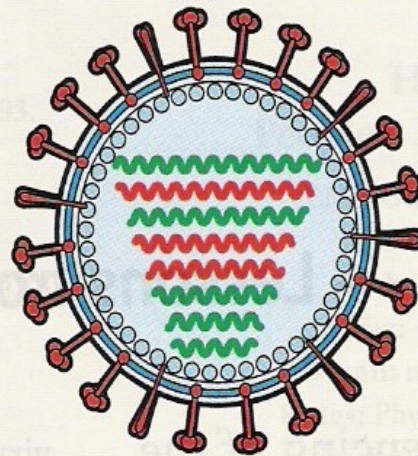


All 8 genetic segments thought to have originated from avian influenza virus

### H2N2 influenza virus

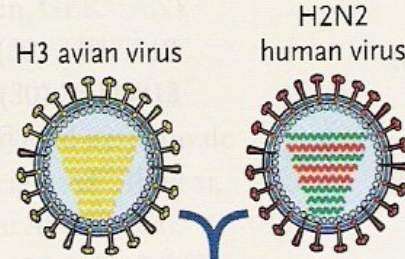


Reassortment

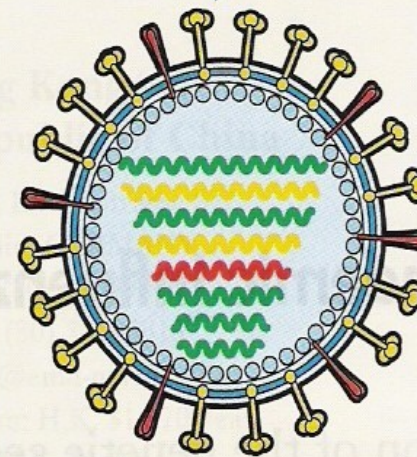


3 new genetic segments from avian influenza virus introduced (HA, NA, PB1); contained 5 RNA segments from 1918

### H3N2 influenza virus



Reassortment



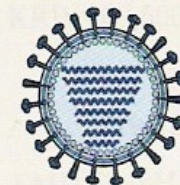
2 new genetic segments from avian influenza virus introduced (HA, PB1); contained 5 RNA segments from 1918



Avian virus

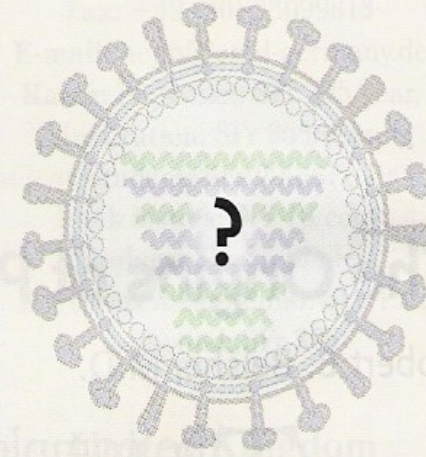
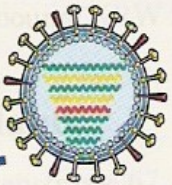
or

Avian virus



H3N2

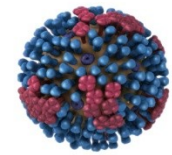
human virus



All 8 genes new or further derivative of 1918 virus

# **Ptačí chřipka**

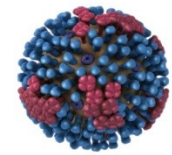




# Ptačí chřipka

## Onemocnění ptáků viry ptačí chřipky A

- Viry chřipky A – druhově specifické
- Ptačí chřipka – viry primárně patogenní pro ptáky (nikoli pro člověka)
- Rezervoár – vodní ptáci
- Onemocnění u ptáků poprvé popsáno v Itálii r. 1878
- Vzácně se mohou infikovat ptačími viry i jiné živočišné druhy (drůbež, prasata, ev. lidé...)



# Ptačí chřipka u lidí

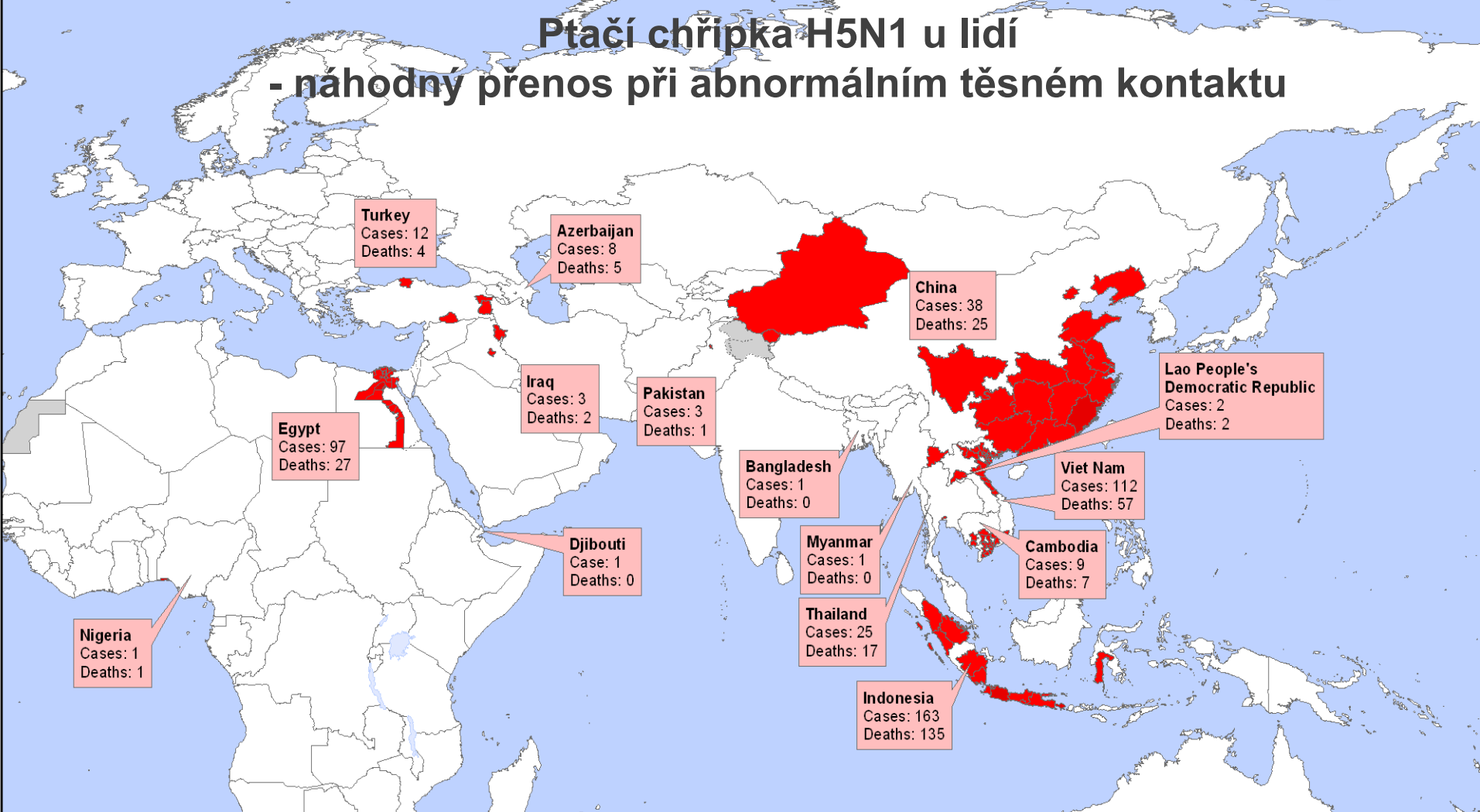
- **Náhodná transmise**

viru ptačí chřipky A na člověka

- Za abnormálních podmínek (těsný kontakt člověka s ptáky – drobní chovatelé...)
- Nikoli komerční velkochovy (hygienicko-epidemiologická opatření)

# Ptačí chřipka H5N1 u lidí

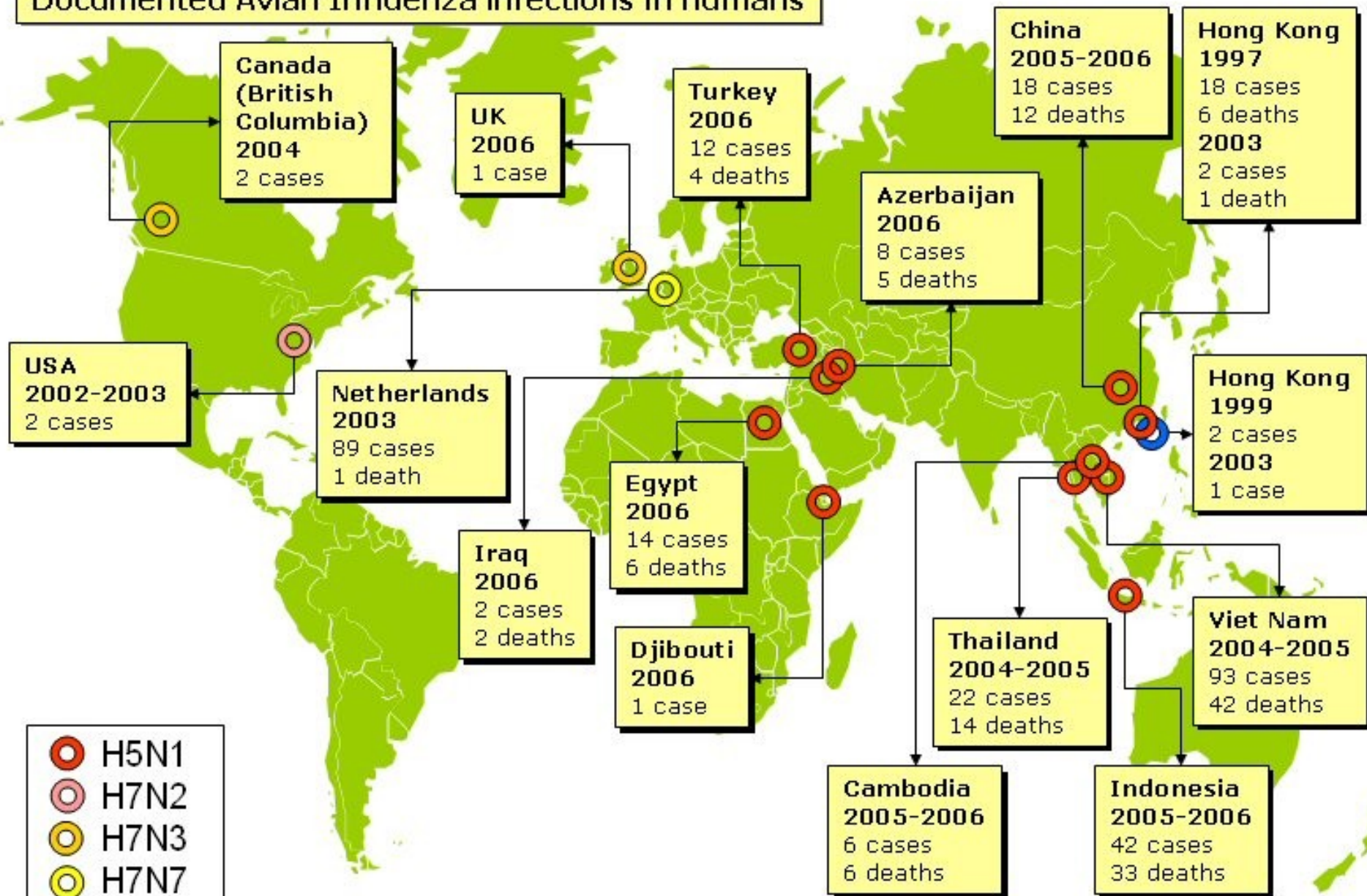
- náhodný přenos při abnormálním těsném kontaktu



- Více případů od r. 2003
- H5N1 není lidský virus
- Náhodná transmise při těsném kontaktu s ptáky
- **Interhumánní přenos viru H5N1 nebyl prokázán**



# Documented Avian Influenza infections in humans



- H5N1
- H7N2
- H7N3
- H7N7
- H9N2

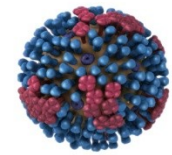
Data as of: 23.05.2006

**Nestandardní velmi těsný a blízký kontakt  
dvou živočišných druhů**



**Ne každá  
akutní respirační infekce  
je chřipka!**





# Akutní respirační infekce & chřipka

## Akutní respirační infekce

- akutní postižení tkání respiračního traktu (HCD i DCD) způsobené **jakýmkoliv mikrobiálním původcem** (bakterie, viry) s typickými symptomy a/nebo laboratorními nálezy
- **„chřipkové onemocnění“**
  - ILI (influenza like-illness)

**Chřipka** - způsobena výhradně virem chřipky



- Děkuji Vám za pozornost....