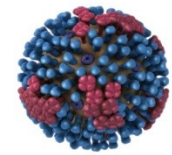


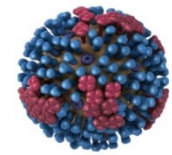
CHŘIPKA

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)

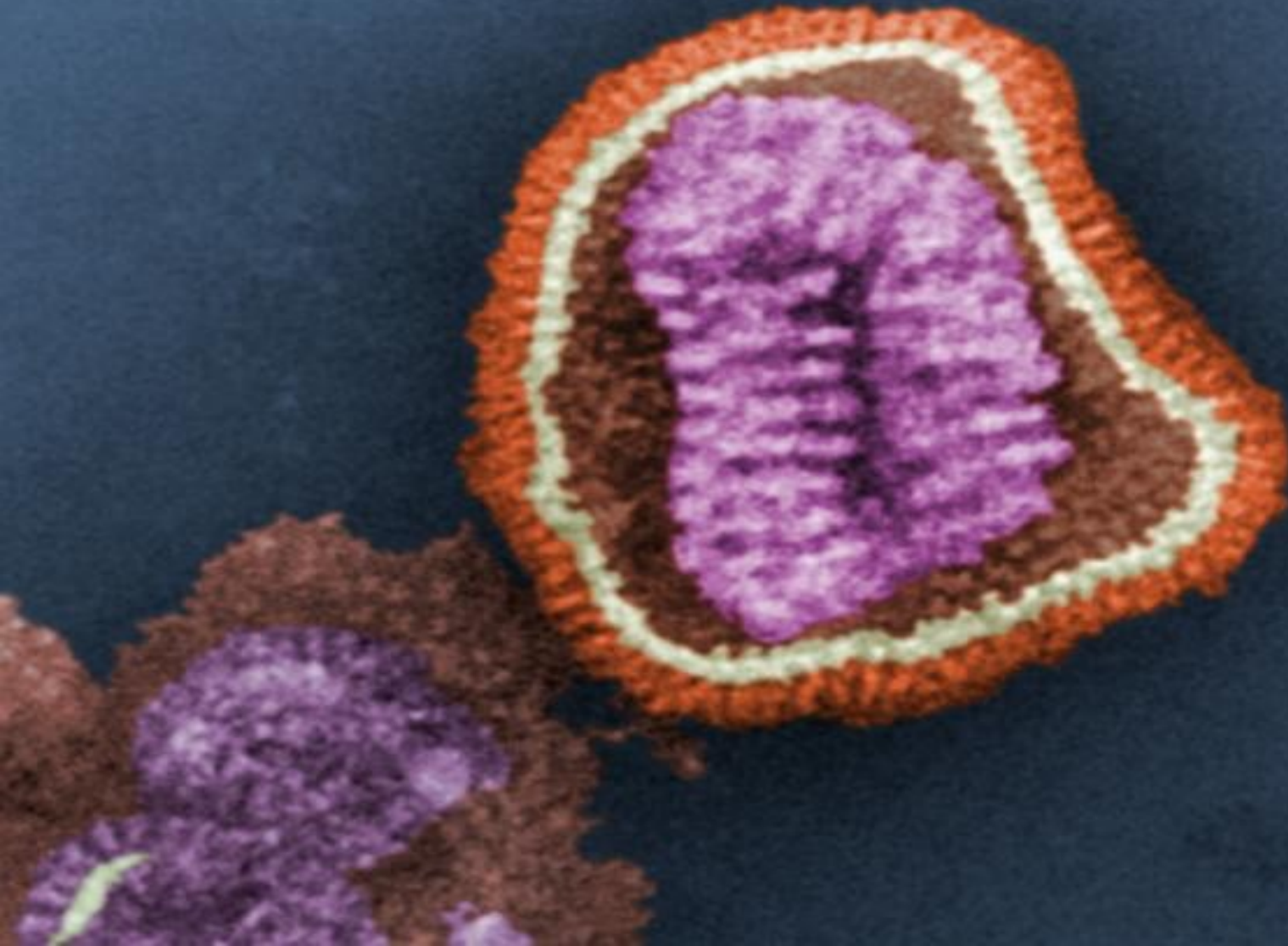
1 mil obětí

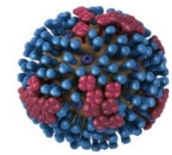
r. 2009 – „**Prasečí chřipka**“ (H1N1)

Virus chřipky: RNA virus

čeleď – *Orthomyxoviridae*

8 genových segmentů



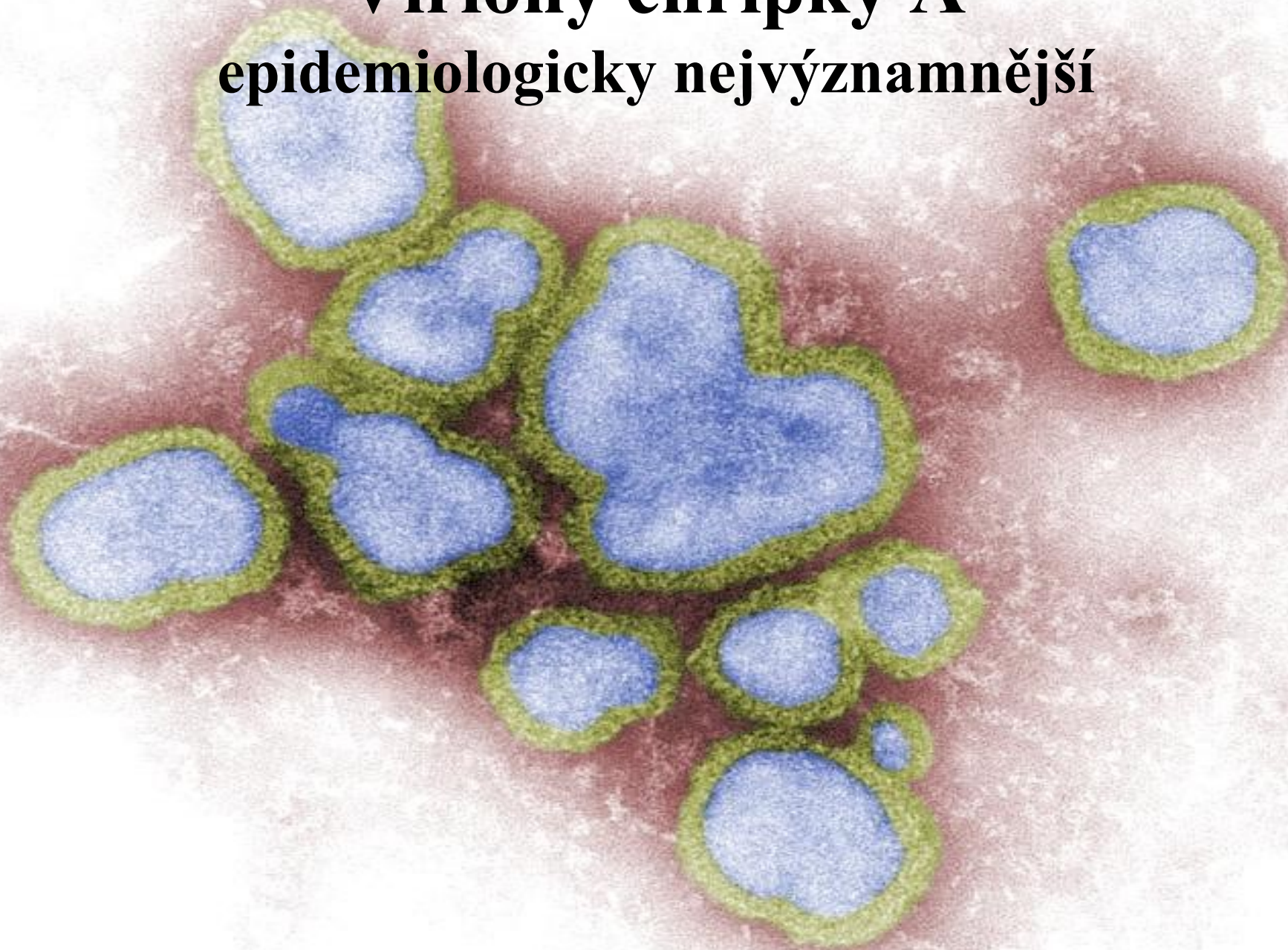


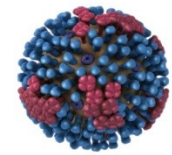
Epidemiologicky odlišné typy viru ⁽¹⁾

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**





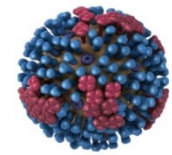
Epidemiologicky odlišné typy viru ⁽²⁾

Virus chřipky B

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

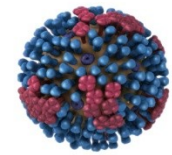
Virus chřipky C

- 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



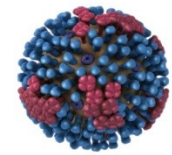
Nejdůležitější antigeny viru chřipky A

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

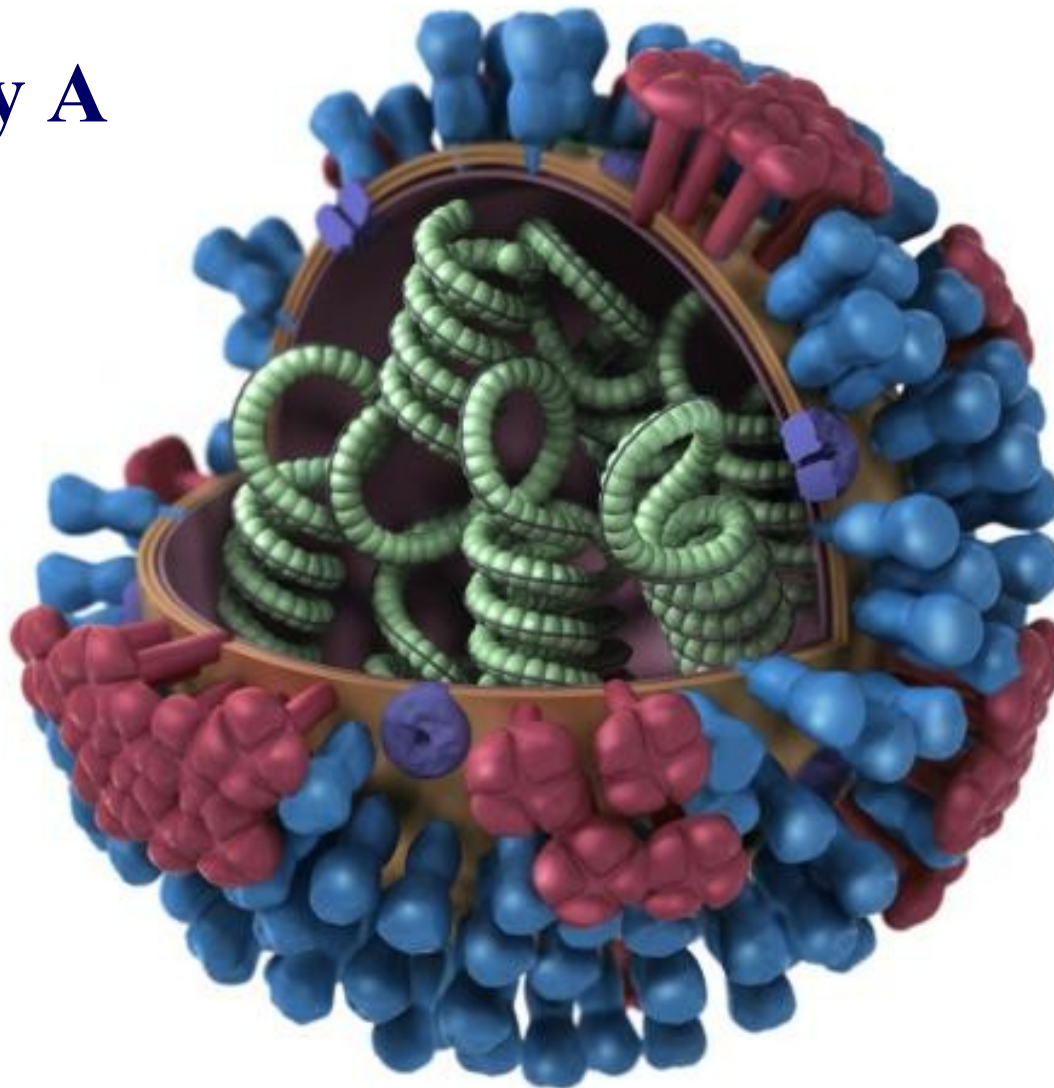
⇒ **Subtypy viru chřipky A**



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)

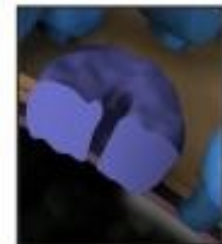
Virus chřipky A



Hemagglutinin



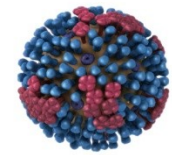
Neuraminidase



M2 Ion Channel



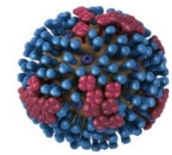
RNP



Sezonní chřipka

Příčina:

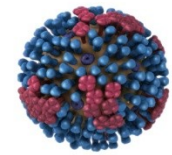
- **Antigenní drift**
- Malé bodové mutace stávajících antigenů H (změna sekvence aminokyselin)
 - Oslabení vazby protilátky
 - Každoročně epidemie



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

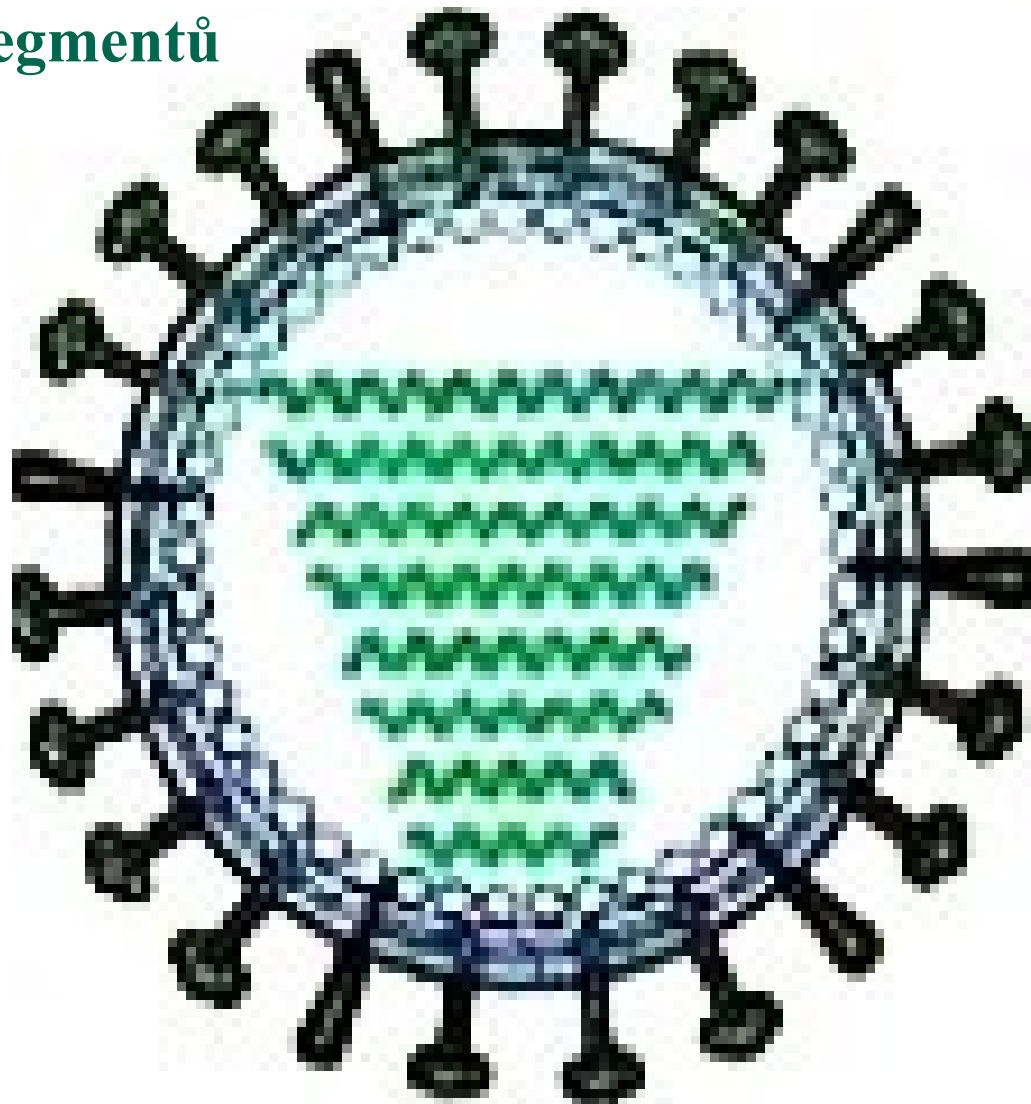
- **Nová antigenní struktura**

=

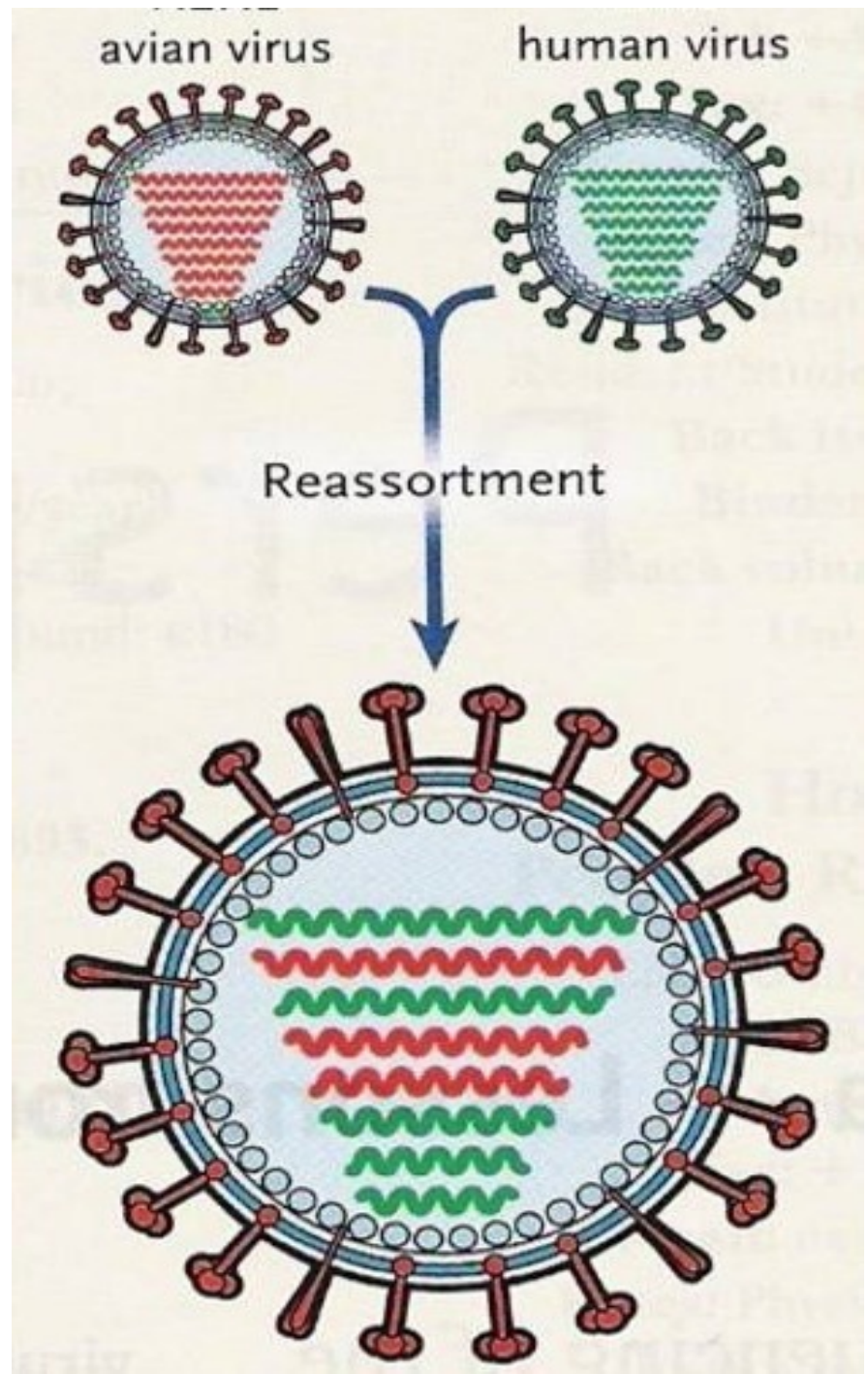
- **Nový subtyp viru**
 - **V populaci nejsou protilátky**
 - **Po 10-30 letech**

Virus chřipky

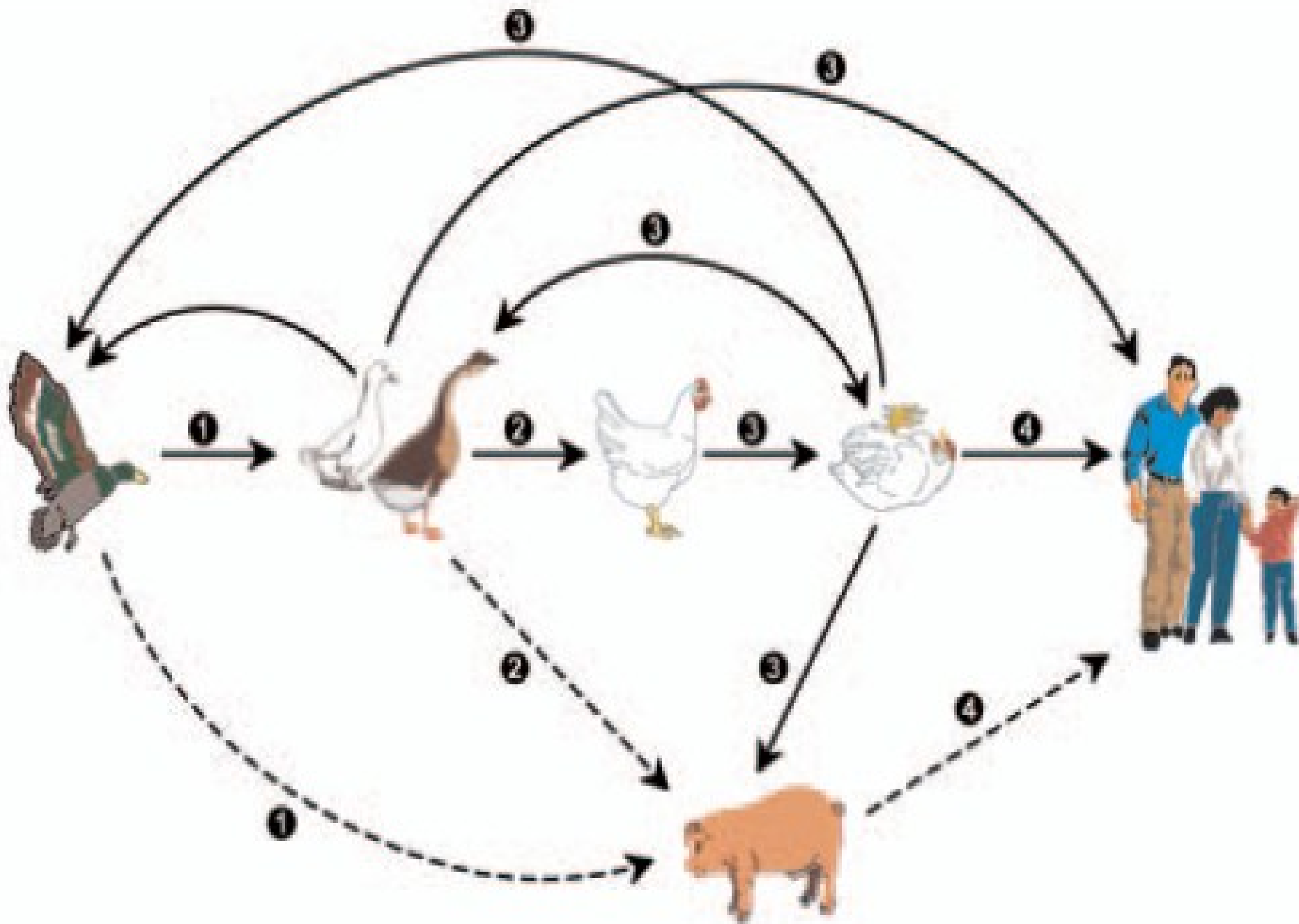
8 genových segmentů

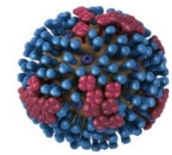


**Vznik pandemického
kmene viru chřipky A
- hybridní virus**



Přenos viru chřipky A mezi různými živočišnými druhy

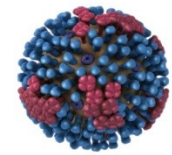




Chřipka

- **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





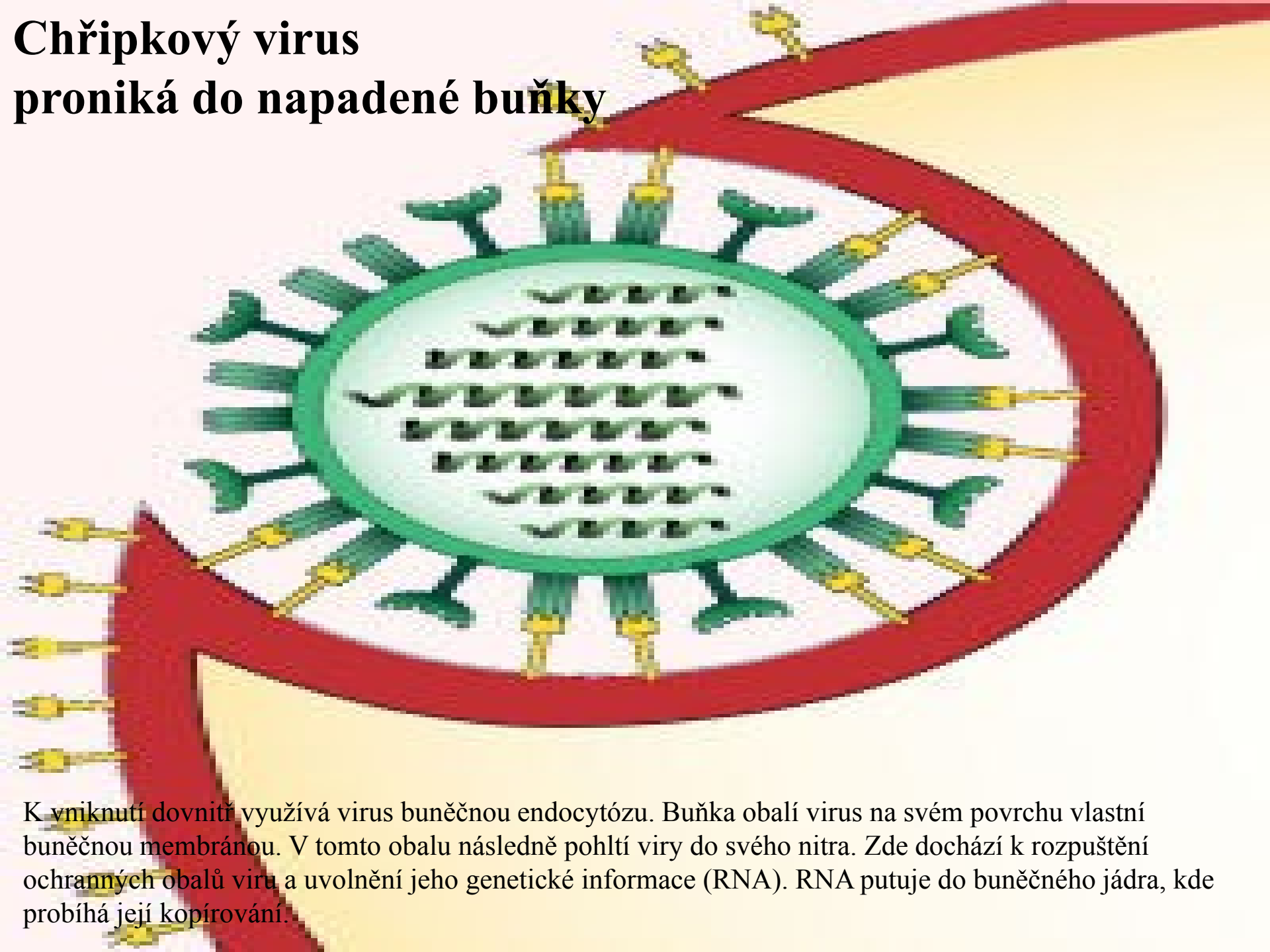
Životní cyklus viru chřipky A

Virus = intracelulární parazit

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

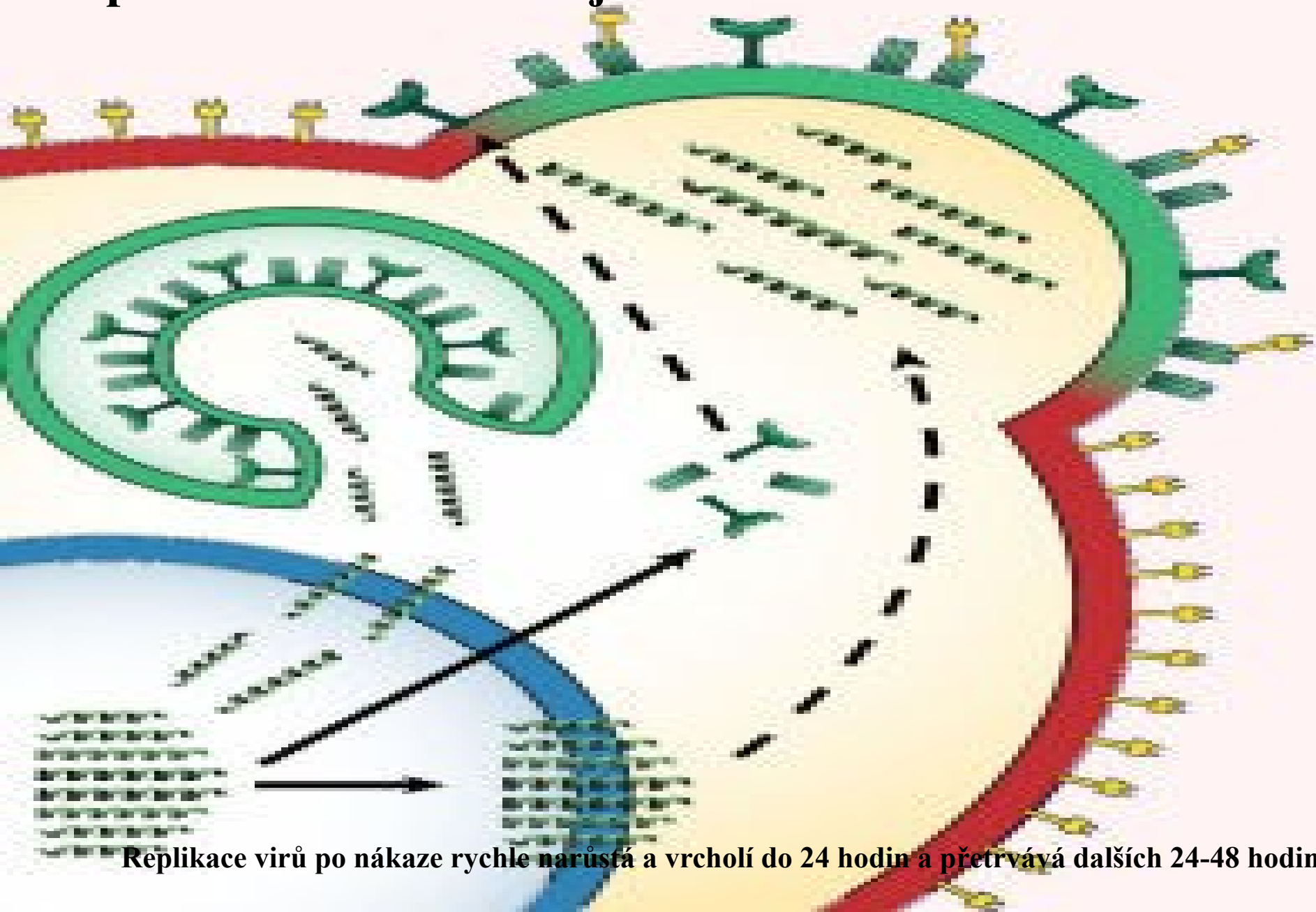
**⇒ Rozsáhlá destrukce řasinkového epitelu
horních dýchacích cest**

Chřipkový virus proniká do napadené buňky



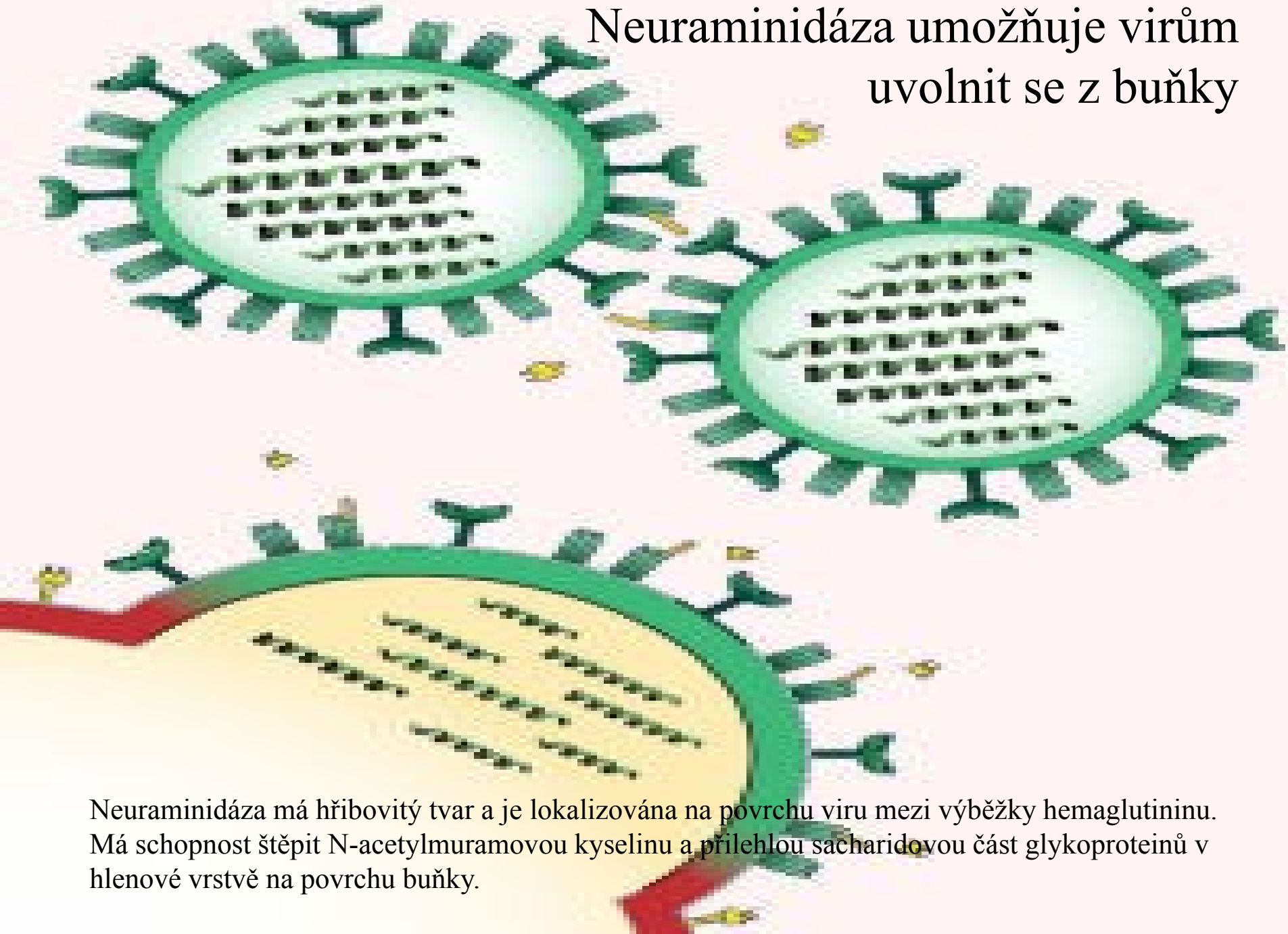
K vniknutí dovnitř využívá virus buněčnou endocytózu. Buňka obalí virus na svém povrchu vlastní buněčnou membránou. V tomto obalu následně pohltí viry do svého nitra. Zde dochází k rozpuštění ochranných obalů viru a uvolnění jeho genetické informace (RNA). RNA putuje do buněčného jádra, kde probíhá její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

Replikace virové RNA v jádru

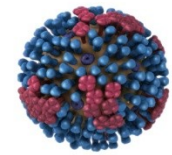


Replikace virů po nákaze rychle narůstá a vrcholí do 24 hodin a přetrvává dalších 24-48 hodin

Neuraminidáza umožňuje virům uvolnit se z buňky



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



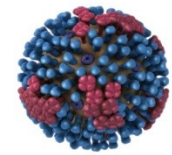
Klinický průběh chřipky

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 ...

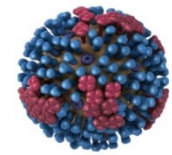


Komplikace

Virové (primární)

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

U kojenců a batolat – akutní stenozyující laryngotracheobronchitida



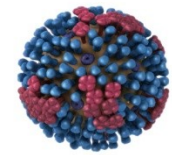
Komplikace

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...



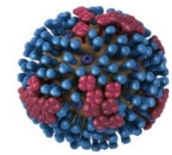
Léčba

- **Nespecifická**

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

- **Specifická**

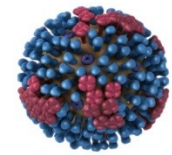
- Oseltamivir (inhibitor neuraminidázy)
- 75 mg á 12 hod po dobu 5 dnů
 - Specifické populace pacientů – imunokompromitovaní...



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 !!!

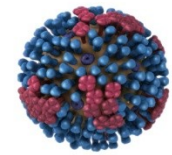




Vakcinace

Specifické protilátky:

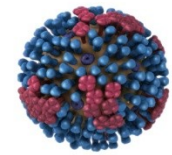
- Proti distální části H, která se mění při antigenním driftu (mutace v genomu)
- Proti N (méně)
- Vazba Ig znemožňuje uvolnění nových partikulí a rozšíření viru



Vakcinace

Specifické protilátky:

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

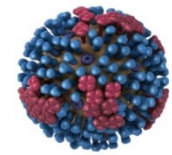


Sezónní chřipka - vakcinace

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



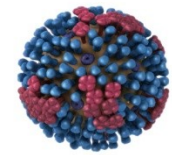
Virus Pandemic (H1N1) 2009

Tzv. „prasečí chřipka“

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

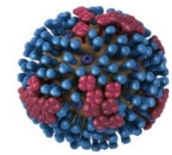
Skutečnost

- 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

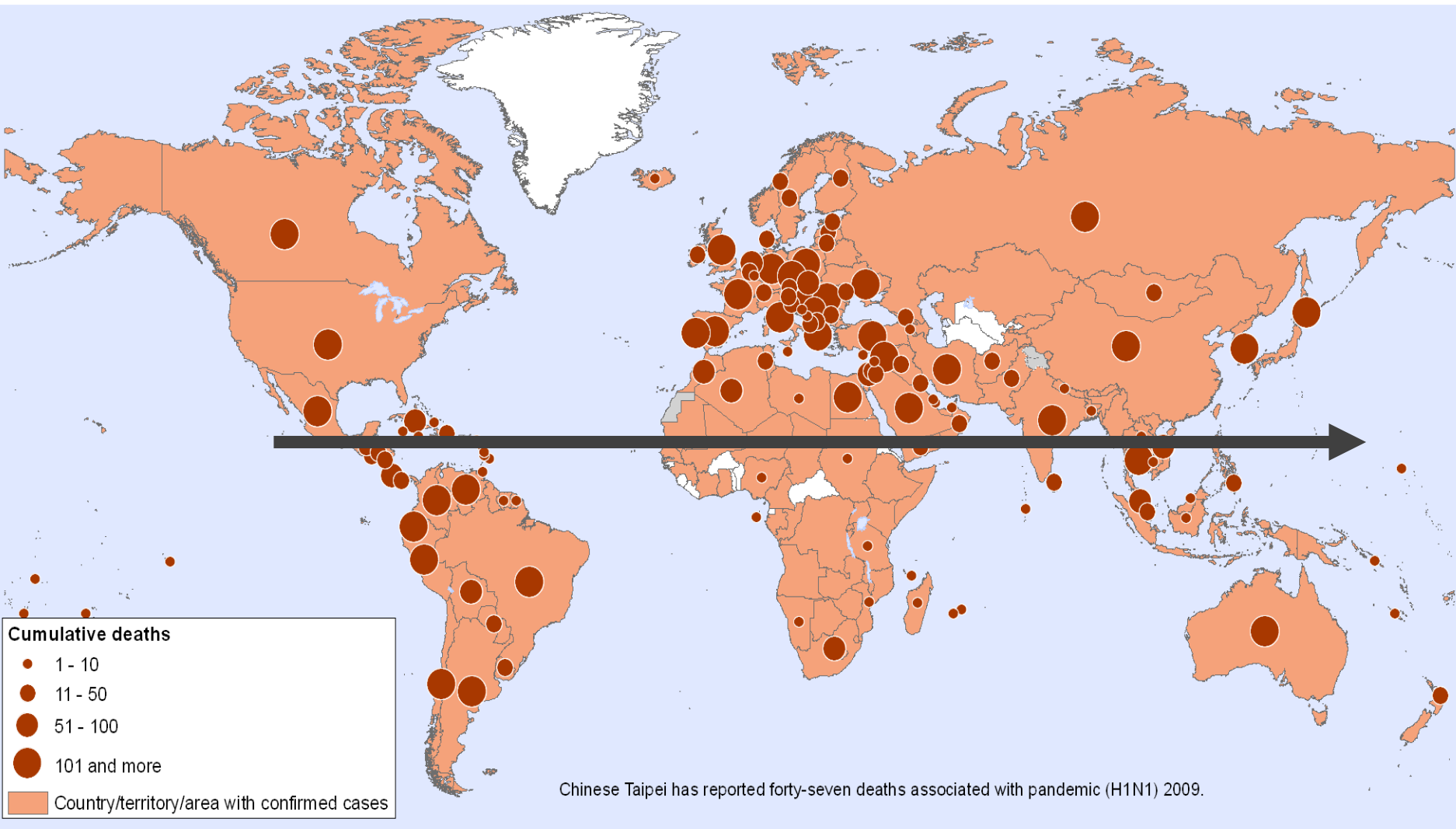
První případy onemocnění:

- 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



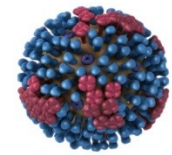
The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers 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



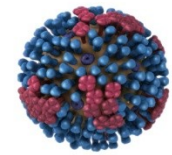
© WHO 2010. All rights reserved

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%

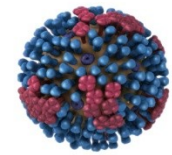


Pandemic (H1N1) 2009

- **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

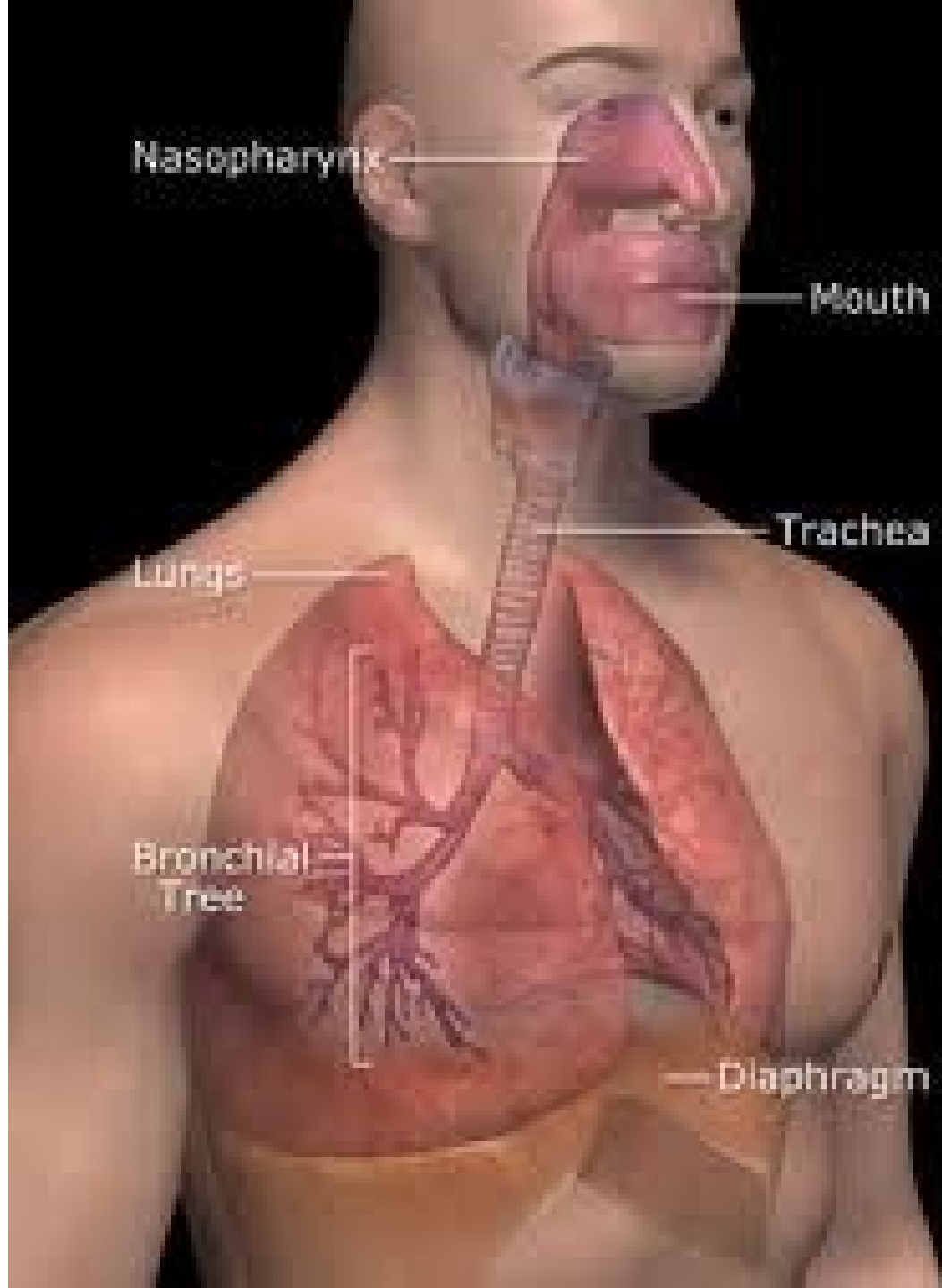
Specifika – komplikace

- 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)

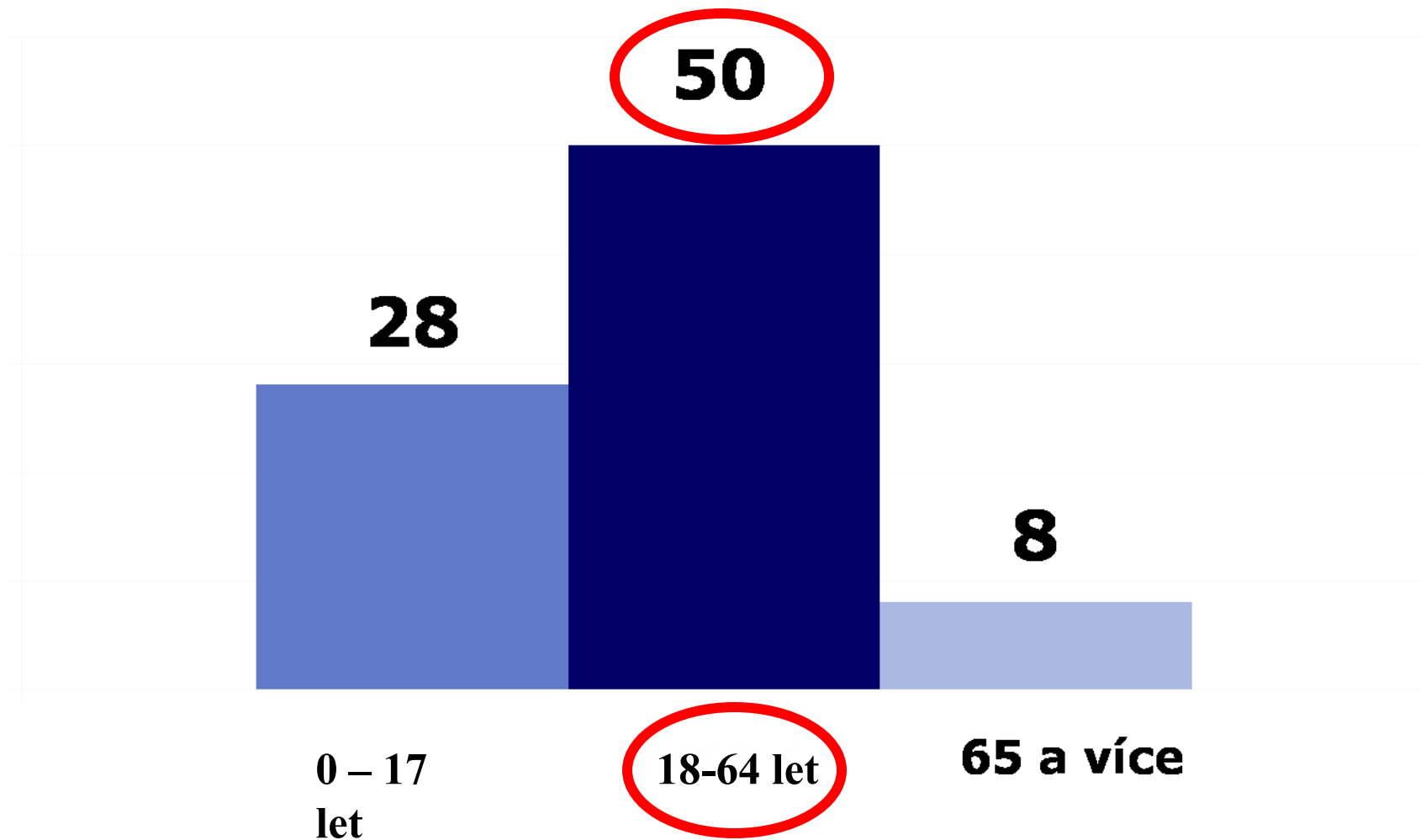
Pandemic (H1N1) 2009

- Vysoká afinita k řasinkovému epitelu HCD
- + současně
- Vysoká afinita k plicní tkáni a DCD

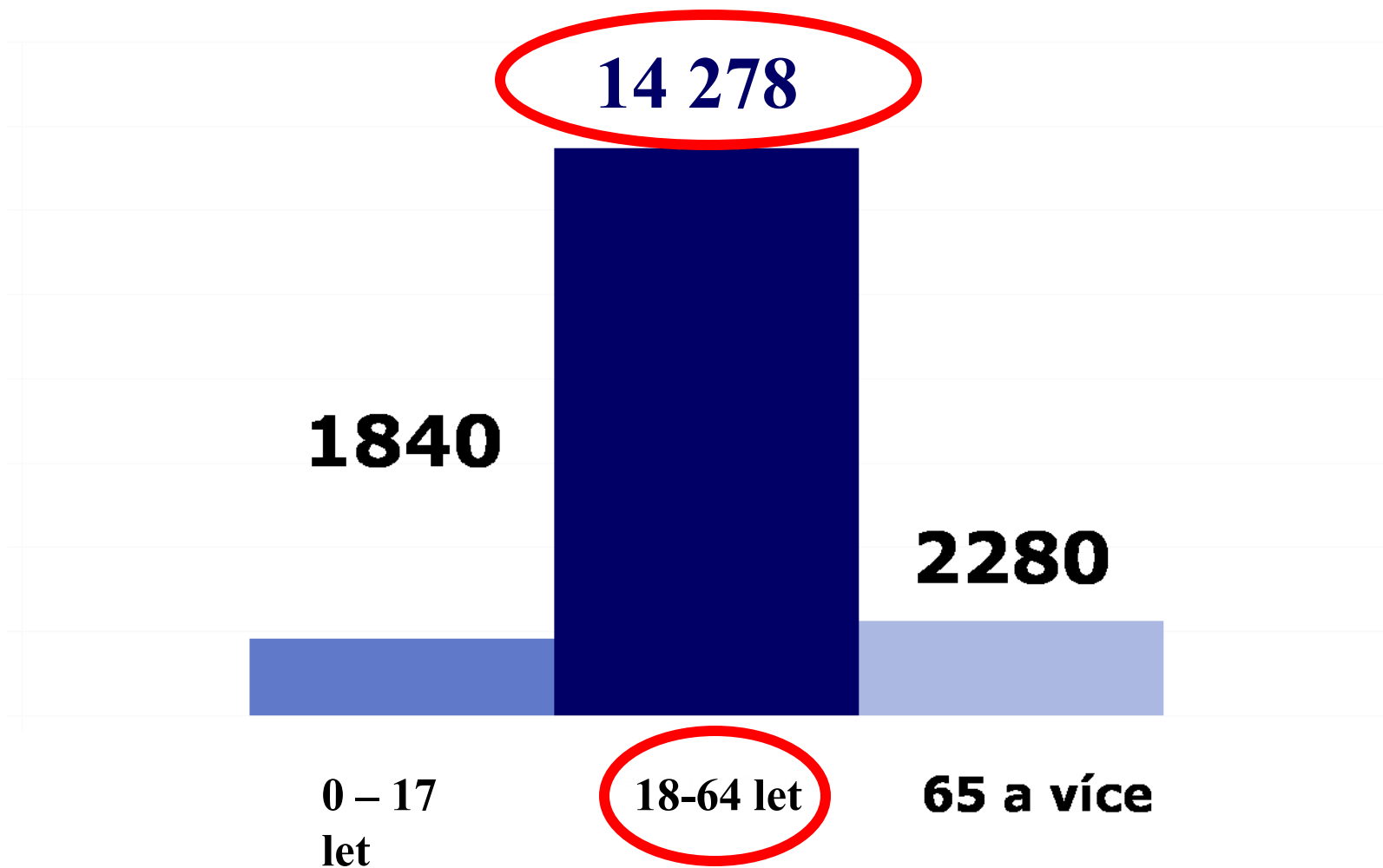
- Aktivní replikace v plicních bb. (virová interstic. pneumonie)



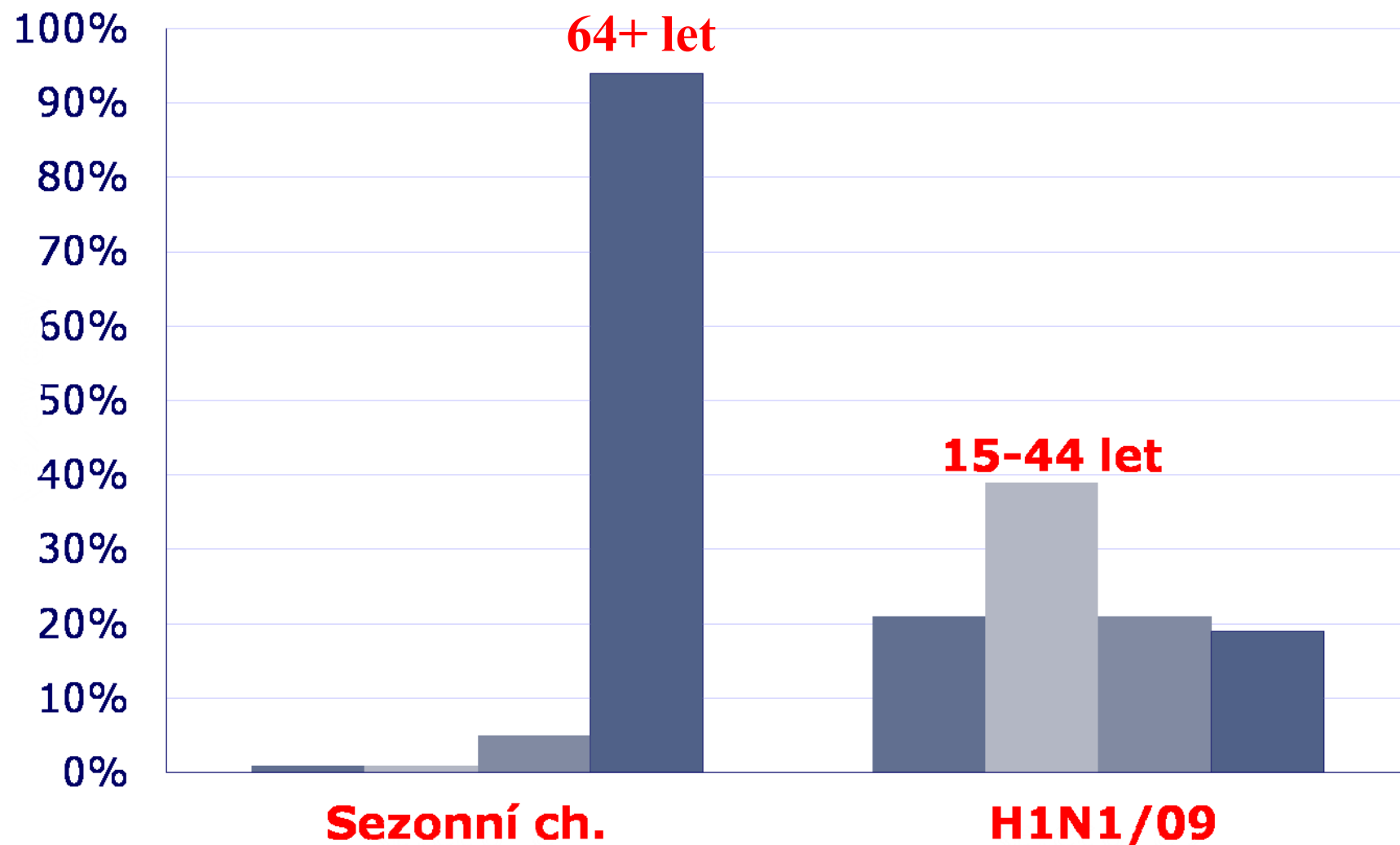
Počet onemocnění – 86 mil

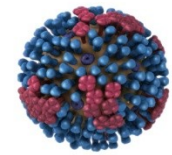


Počet úmrtí – 18 398



% 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%)

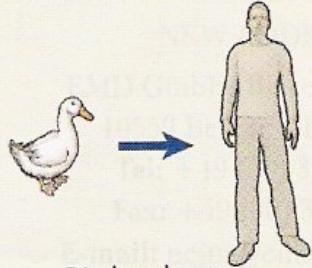
1918 "Spanish influenza"

1957 "Asian influenza"

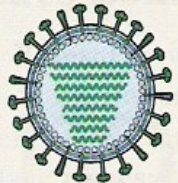
1968 "Hong Kong influenza"

Next pandemic influenza

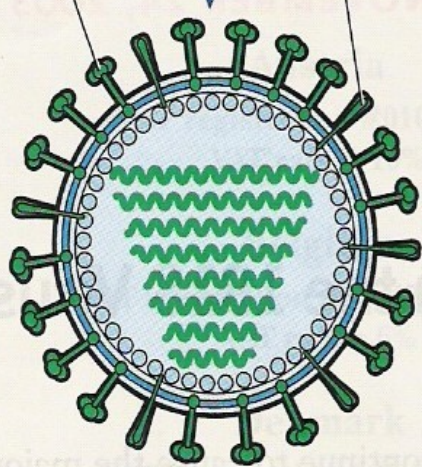
H1N1 influenza virus



Bird-to-human transmission of H1N1 virus

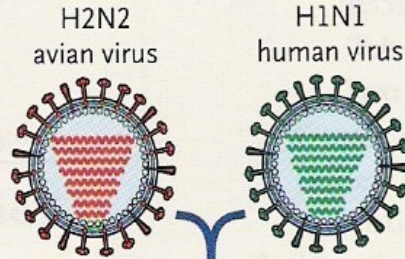


Hemagglutinin Neuraminidase

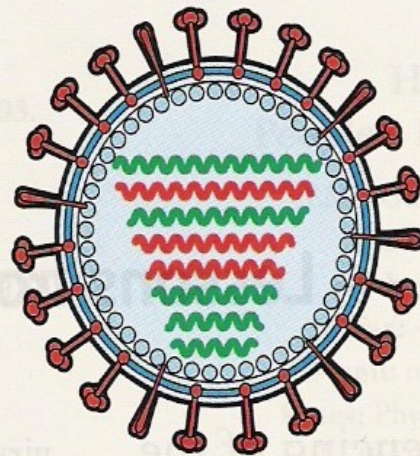


All 8 genetic segments thought to have originated from avian influenza virus

H2N2 influenza virus

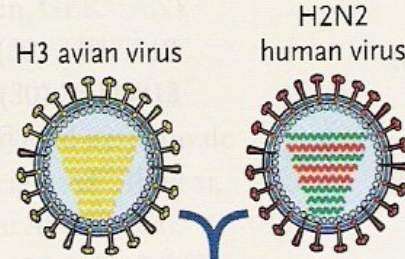


Reassortment

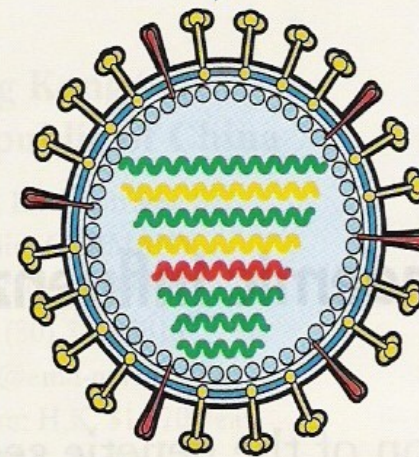


3 new genetic segments from avian influenza virus introduced (HA, NA, PB1); contained 5 RNA segments from 1918

H3N2 influenza virus



Reassortment



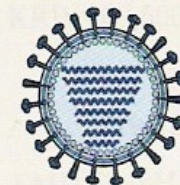
2 new genetic segments from avian influenza virus introduced (HA, PB1); contained 5 RNA segments from 1918



Avian virus

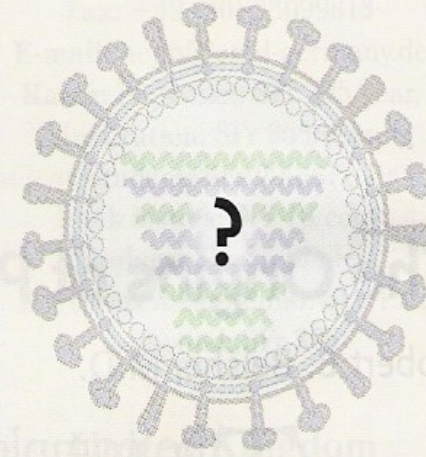
or

Avian virus



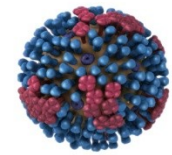
H3N2

human virus



All 8 genes new or further derivative of 1918 virus

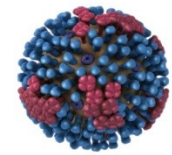
Ptačí chřipka



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...)

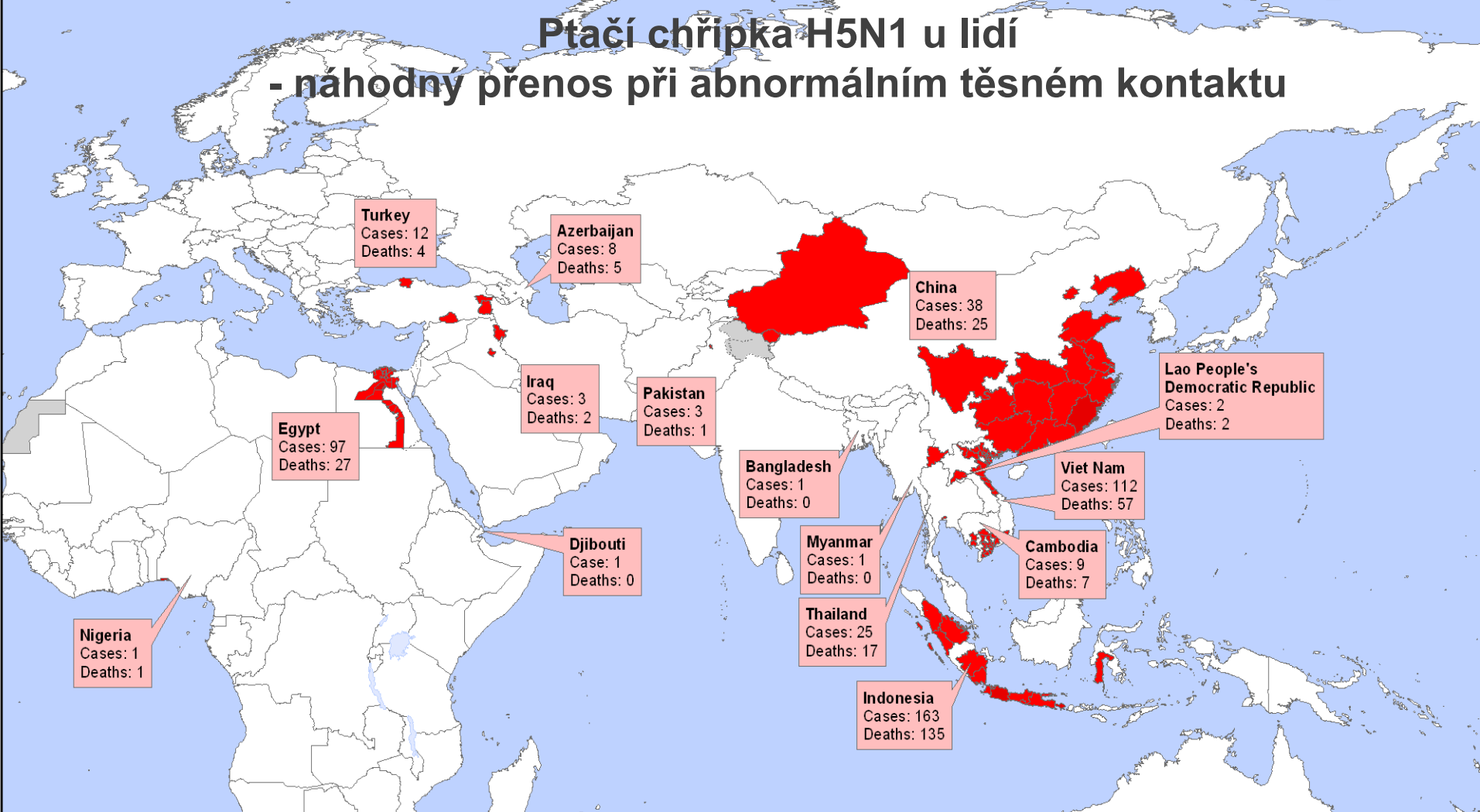


Ptačí chřipka u lidí

- **Náhodná transmise**
viry 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



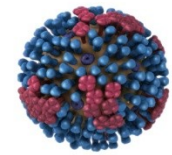
- H5N1
- H7N2
- H7N3
- H7N7
- H9N2

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....