

Powikłania grypy

dr n. med. Tadeusz Przybyłowski

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Medycyna po Dyplomie 2011(20); 11(188): 85-91

Wstęp

Grypa jest sezonową chorobą zakaźną o istotnej zapadalności i śmiertelności. W 2009 r. w Polsce odnotowano 1 081 974 przypadki zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę, zapadalność oceniono na 2835,9/100 tys. ludności, a 8944 osoby (0,3%) wymagały hospitalizacji.¹ Z danych Państwowego Zakładu Higieny wynika, że w okresie od 8 do 15 września br. (a więc przed właściwym okresem epidemicznym) odnotowano w Polsce 10 313 przypadków zachorowań lub podejrzeń zachorowań na grypę, co daje średnią dzienną zapadalność na poziomie 3,4/100 tys. ludności.² Ocenia się, że w USA w latach 1979-2001 zakażenie wirusem grypy było każdego roku głównym powodem średnio 226 tys. hospitalizacji, przy czym w poszczególnych latach wartość ta wahała się od około 50 tys. do ponad 430 tys., w zależności od szczepu wirusa oraz czasu trwania sezonu grypowego.³ W latach 1976-1999 w USA grypa była przyczyną średnio 34 tys. zgonów rocznie, a około 90% zgonów z powodu powikłań dotyczących układu oddechowego lub krążenia miało miejsce u chorych >65. r.ż.^{4,5} W latach 1990-1999 w USA średnią liczbę zgonów ze wszystkich przyczyn związanych z grypą oceniono na 19,6/100 tys. osobolat; w grupie wiekowej 5-49 lat wskaźnik ten wyniósł 1,5/100 tys. osobolat, ≥65. r.ż. 13,25/100 tys.⁴ W skali świata w okresach epidemicznych obserwuje się 3-5 mln przypadków grypy o ciężkim przebiegu oraz 300-500 tys. zgonów.⁶

Informacje ogólne

Wirusy grypy należą do rodziny *Orthomyxoviridae*. Wirus A jako czynnik odpowiedzialny za rozwój grypy u człowieka został wyizolowany po raz pierwszy w 1933 r., wirusy typu B oraz C zostały wyizolowane odpowiednio w 1940 oraz 1949 r.⁷ Wirus grypy przyjmuje najczęściej kształt sferyczny, ma średnicę 80-120 nm i otoczony jest przez podwójną otoczkę lipidową pochodzącą z komórki gospodarza. Materiałem genetycznym wirusa jest pojedyncza nić RNA zawierająca 8 lub 7 segmentów. Nić RNA w połączeniu z nukleoproteiną (NP) oraz białkami polimerazy wchodzi w skład kompleksu rybonukleoproteinowego stanowiącego rdzeń wirionu otoczony przez białko M1. W otoczce lipidowej są zamocowane białko błonowe M2 oraz hemaglutynina

(HA) i neuraminidaza (NA). Różnice antygenowe w budowie NP oraz M1 stanowią podstawę do podziału na trzy typy wirusa: A, B i C. Wirus typu A występuje u ptaków, ssaków (m.in. świń, koni) oraz ludzi, typ B atakuje wyłącznie ludzi, a typ C występuje u ludzi i świń. Dodatkowy podział na podtypy wirusa uwzględnia różnice budowy hemaglutyniny oraz neuraminidazy. Do chwili obecnej wyodrębniono 16 podtypów hemaglutyniny oraz 9 podtypów neuraminidazy. U ludzi najczęściej występują podtypy hemaglutyniny H1, H2, H3 i podtypy neuraminidazy N1 i N2.⁷ Charakterystyczną cechą wirusa grypy, znacznie utrudniającą walkę z tą chorobą, jest zmienność antygenowa, dotycząca przede wszystkim białek HA oraz NA. Największą częstość mutacji obserwuje się w przypadku wirusa typu A, najbardziej stabilny jest wirus typu C. Mechanizmy odpowiedzialne za dużą zmienność antygenową wirusa grypy to przesunięcie antygenowe (*drift*) oraz skok antygenowy (*shift*). Przesunięcie antygenowe to zmiany punktowe powstające w wyniku delekcji, podstawień oraz insercji. Taki mechanizm zmian w genach kodujących HA oraz NA jest odpowiedzialny za powtarzające się każdego roku epidemie grypy. Zjawisko skoku antygenowego jest natomiast związane z wymianą całych segmentów RNA, do czego może dojść w wyniku zakażenia jednej komórki dwoma typami wirusa. Wymiana materiału genetycznego może nastąpić nie tylko pomiędzy ludzkimi wirusami grypy, ale również między wirusami grypy występującymi u człowieka i u zwierząt (np. ptaków wędrownych). Skok antygenowy może doprowadzić do powstania wariantów wirusa grypy o podtypach HA lub NA zasadniczo różnych od krążących w ostatnich sezonach w populacji lub o całkowicie nowych podtypach HA lub NA, na które większość osób nie jest uodporniona. Powstanie szczepów wirusa grypy posiadających nowe podtypy HA i NA niesie ze sobą zagrożenie pandemią o znacznej zapadalności oraz śmiertelności, szczególnie gdy dany szczep posiada dodatkowo sprawne i wydajne mechanizmy replikacji oraz jest zdolny do łatwego szerzenia się w populacji. Uważa się, że takie cechy miał wyizolowany w 2009 r. szczep H1N1 – wirus tzw. świńskiej grypy,⁵ który powstał w wyniku potrójnej reasortacji genów wirusa grypy ludzi, świń oraz ptaków.⁸

Tabela 1. Różnice pomiędzy grypą a przeziębieniem¹³

Objaw	Grypa	Przeziębienie
Podwyższenie ciepłoty ciała	Zazwyczaj znaczne, utrzymujące się przez 3-4 dni	Zazwyczaj nie występuje
Bóle głowy	Tak	Zazwyczaj nie występują
Zmęczenie/osłabienie	Może utrzymywać się przez 2-3 tygodnie	Nasilenie łagodne
Dolegliwości bólowe	Pojawiają się wcześniej i zazwyczaj są znacznie nasilone	Nasilenie łagodne
Uczucie zatkania nosa	Może wystąpić	Zazwyczaj występuje
Ból gardła	Może wystąpić	Zazwyczaj występuje
Kaszel	Tak	Zazwyczaj nie występuje
Dyskomfort w klatce piersiowej	Zazwyczaj występuje, nasilenie nawet do znacznego	Nasilenie łagodne do umiarkowanego
Powikłania	Zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, u części chorych powikłania mogą mieć bardzo ciężki przebieg	Uczucie zatkanego nosa, zajęcie zatok przynosowych

Inaczej niż w przypadku klasycznej grypy sezonowej, gdzie do grup największego ryzyka zalicza się małe dzieci oraz osoby w podeszłym wieku, do grupy największego ryzyka zakażenia wirusem H1N1 należą noworodki, małe dzieci, niechorujący wcześniej dorośli w wieku 24-49 lat oraz kobiety ciężarne lub w okresie połogu i chorzy z upośledzoną odpornością.⁹

Na obszarach o klimacie umiarkowanym epidemie grypy pojawiają się pomiędzy październikiem a kwietniem na półkuli północnej i pomiędzy majem a wrześniem na półkuli południowej, w krajach tropikalnych grypa może występować przez cały rok. Największe pandemie grypy obserwowano w latach 1918-1919 (wirus H1N1 – tzw. hiszpanka, która mogła pochłonąć 50-100 mln ofiar), 1957-1958 (wirus H2N2 – tzw. grypa azjatycka, liczbę zgonów szacuje się na 1-1,5 mln) oraz 1968-1970 (wirus H3N2 – tzw. grypa Hongkong, z liczbą zgonów szacowaną na 0,75-1 mln).^{5,9,10}

Zakażenie wirusem grypy

Do zakażenia dochodzi najczęściej drogą kropelkową, czasem również przez bezpośredni kontakt z chorym lub ze skażoną powierzchnią. W zależności od wielkości materiału inokulacyjnego czas inkubacji wynosi od około 18 h do 72 h. Do adsorpcji wirionu na powierzchni komórki gospodarza (komórki nabłonka dróg oddechowych) dochodzi z wykorzystaniem wolnych końców aminokwasowych jednej z podjednostek hemaglutyniny. Neuraminidaza ułatwia penetrację cząsteczek wirusa w drogach oddechowych przez zwiększenie wydzielania i upłynnienie śluzu pokrywającego drogi oddechowe, a do wnętrza komórki wirus dostaje się w wyniku endocytozy. Po przeniesieniu do cyto-

plazmy nukleokapsydy wędrują do jądra komórkowego, gdzie rozpoczyna się transkrypcja mRNA wirusa, następnie w cytoplazmie zakażonej komórki dochodzi do translacji transkryptów. Cały cykl replikacji wirusa trwa 6-12 h i w tym czasie w jednej zakażonej komórce powstaje około 1000 potomnych wirionów, co prowadzi m.in. do martwicy urzęsionych komórek błony śluzowej.⁷

Osoby dorosłe mogą zakażać innych już na 24 h przed pojawieniem się objawów i przez następne 5-7 dni, u dzieci okres zakaźności może rozpocząć się już kilka dni przed pojawieniem się objawów i trwać >10 dni, a u chorych z upośledzeniem odporności okres zakaźności może utrzymywać się nawet przez wiele miesięcy.^{9,11-13} Zakaźność jest również zależna od dominującego sposobu wydalania wirusa – podczas kichnięcia chory może wydaląć z siebie nawet do 20 tys. kropelek wydzieliny, podczas gdy jedno kasznięcie uwalnia jedynie kilkaset kropelek.¹⁴

W niepowikłanych przypadkach grypy przebiegających pod postacią rozlanego stanu zapalnego w obrębie krtani, tchawicy oraz oskrzeli dochodzi do wakuolizacji komórek nabłonka, obumierania oraz złuszczenia się komórek aż do poziomu warstwy podstawnej. Proces gojenia przebiega z szybką regeneracją komórek nabłonka oraz pseudometaplazją.⁹

Przebieg kliniczny choroby

Grypa rozwija się najczęściej nagle, czemu towarzyszą objawy ze strony układu oddechowego (ból gardła, uczucie zatkanego nosa, katar, kaszel) oraz objawy ogólnoustrojowe (dreszcze, podwyższenie ciepłoty ciała, bóle mięśni, złe samopoczucie, osłabienie,

bóle głowy).¹³ Należy pamiętać, że u osób w starszym wieku mogą nie występować typowe dolegliwości ze strony układu oddechowego, a dominującymi objawami mogą być podwyższenie ciepłoty ciała, uczucie zmęczenia lub zaburzenia świadomości. Miejscowe objawy ze strony układu oddechowego są związane głównie z postępującą replikacją wirusa i obumieraniem komórek nabłonka dróg oddechowych, objawy ogólnoustrojowe są natomiast wyrazem odpowiedzi immunologicznej – przede wszystkim sekrecji cytokin oraz chemokin.^{7,14} U osób bez chorób współistniejących, szczególnie ze strony układu oddechowego oraz krążenia, większość objawów ustępuje po 3-5 dniach, ale kaszel oraz złe samopoczucie, określane potocznie jako osłabienie pogrypowe, mogą utrzymywać się nawet przez ponad 2 tygodnie, szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku.¹³ Najistotniejsze różnice kliniczne pomiędzy grypą a przeziębieniem przedstawiono w tabeli 1.

Nawet u osób bez współistniejących chorób układu oddechowego w przebiegu grypy obserwuje się zaburzenia funkcji układu oddechowego. Do najwyraźniejszych zalicza się zmniejszenie natężonego przepływu wydechowego, zwiększenie całkowitego oporu płucnego, zwiększenie nadreaktywności oskrzeli, obniżenie pojemności dyfuzyjnej dla tlenu węgla, zwiększenie gradientu pęcherzykowo-włośniczkowego dla tlenu oraz obniżenie progu pobudzenia dla odruchu kaszlowego.^{9,13,15} U dzieci chorych na astmę grypa może przebiegać z obniżeniem natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV_1) nawet o 20%.¹⁶ Należy dodać, że u części chorych nieprawidłowości wyników badań czynnościowych mogą utrzymywać się nawet przez kilka tygodni po ustąpieniu objawów klinicznych grypy.^{9,15,17}

Powikłania grypy

W tabeli 2 przedstawiono grupy szczególnego ryzyka wystąpienia powikłań grypy.

Powikłania grypy dotyczą najczęściej układu oddechowego i dzielone są na 4 główne kategorie:

- pierwotne zapalenie płuc wywołane przez wirusa grypy,
- wtórne bakteryjne zapalenie płuc,
- wtórne zapalenie płuc wywołane nietypowym patogenem lub zapalenie płuc u chorego z upośledzeniem odporności,
- zaostrzenie przewlekłych chorób płuc.

Wirusowe zapalenie płuc

Pierwsze przypadki zapalenia płuc wywołanego przez wirusa grypy udokumentowano podczas pandemii z lat 1957–1958. Chorzy z grypowym zapaleniem płuc stanowili w tym czasie prawie 18% wszystkich hospitalizowanych z powodu zakażenia dolnych dróg oddechowych. Grypowe zapalenie płuc rozpoznawano głównie u osób >45. r.ż. ze współistniejącymi chorobami układu krążenia. Początkowo zakażenie wirusem grypy przebiegało w sposób typowy, ale w krótkim czasie obserwowano znaczne pogorszenie stanu ogólnego chorych, z silną dusznością oraz sinicą. W badaniu przedmiotowym stwierdzano trzeszczenia

Tabela 2. Grupy ryzyka wystąpienia powikłań grypy:¹⁸

- dzieci <5. r.ż., szczególnie <2. r.ż
- osoby >65. r.ż.
- kobiety w ciąży
- pacjenci z chorobami współistniejącymi, przede wszystkim:
 - astmą i innymi przewlekłymi chorobami układu oddechowego (POChP, mukowiscydoza)
 - chorobami neurologicznymi (m.in. chorobami mózgu, rdzenia kręgowego, nerwów obwodowych, porażeniem mózgowym, padaczką, udarem, niedorozwojem umysłowym, dystrofią mięśniową, uszkodzeniem rdzenia kręgowego)
 - chorobami serca (wrodzone wady serca, niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca)
 - chorobami hematologicznymi (niedokrwistość sierpowatokrwinkowa)
 - chorobami układu endokrynologicznego (przede wszystkim cukrzyca)
 - chorobami nerek
 - chorobami wątroby
 - zaburzeniami metabolicznymi (wrodzone zaburzenia metaboliczne, choroby mitochondrialne)
 - z upośledzeniem odporności (z powodu stosowanych leków [np. przyjmowanych przewlekle glikokortykosteroidów], w przebiegu zakażenia HIV, u chorych na AIDS lub chorobę nowotworową)
- osoby <19. r.ż. przyjmujące przez dłuższy czas preparaty kwasu acetylosalicylowego
- osoby z otyłością olbrzymią (BMI ≥ 40 kg/m²)

oraz świsły, wyniki badań bakteriologicznych były ujemne, a obraz RTG klatki piersiowej przypominał zmiany pojawiające się w niewydolności serca. Śmiertelność z powodu grypowego zapalenia płuc przekraczała 80%. W okresach międzypandemicznych grypowe zapalenie płuc również rozwija się częściej u osób ze współistniejącymi chorobami układu krążenia i oddechowego, a związaną z nim śmiertelność ocenia się na 6-29%.^{19,20} Zmiany histopatologiczne charakterystyczne dla grypowego zapalenia płuc to martwicze zapalenie oskrzeli, powstawanie błon szklistych, krwawienie pęcherzykowe, obrzęk oraz stan zapalny tkanki śródmiąższowej.

W ostatnich latach notowano również przypadki zapalenia płuc wywołanego wirusem ptasiej grypy H5N1. Większość udokumentowanych przypadków dotyczyła osób <40. r.ż., dotychczas zdrowych. W przypadkach o najcięższym przebiegu dochodziło do rozwoju zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS – *acute respiratory distress syndrome*) oraz zespołu niewydolności wielonarządowej, a śmiertelność oceniono na blisko 60%.²¹

Zapalenie płuc wywołane przez bakterie

Objawy bakteriologicznego zapalenia płuc wnikającego grype pojawiają się zazwyczaj po 4-14 dniach od prawie całkowitego ustąpienia objawów grypy. Chory zaczyna ponownie gorączkować, pojawiają się duszność, kaszel z odkrztuszaniem, a w badaniu RTG klatki piersiowej widoczne są zagęszczenia miąższowe. Najczęstszymi patogenami wywołującymi bakteriologiczne zapalenie płuc są *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* oraz *Haemophilus influenzae*. Gronkowcowe zapalenie płuc będące powikłaniem grypy obserwowano już w czasie pandemii z 1918 r., a do jego typowych cech zaliczono wówczas bardzo gwałtowny przebieg, nietypową sinicę, brak klasycznych zagęszczeń miąższowych w obrazie radiologicznym, obecność licznych mikroopni w badaniu sekcyjnym

oraz prawie 100% śmiertelność.²² W czasie następnych epidemii oraz pandemii grypy również bardzo często obserwowano gronkowcowe zapalenie płuc. W ostatnich latach w patogenezie tego powikłania coraz większą rolę zaczynają odgrywać szczepy metycylooporne gronkowca złocistego (MRSA – *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*). W jednym z opracowań szczepy MRSA stanowiły 55% wszystkich szczepów gronkowca izolowanych u dzieci oraz 77% u dorosłych.²³ Śmiertelność w przebiegu ciężkich pogrypowych zapaleń płuc wywołanych przez MRSA w latach 2003-2004 oraz 2006-2007 oceniono na 33%.²²

Istnieje kilka mechanizmów synergistycznego działania wirusa grypy oraz bakterii odpowiedzialnych za ropne powikłania. Rozszczepienie kwasu sialowego przez neuraminidazę wirusa w celu uwolnienia potomnych wirionów uszkadza powierzchnię dróg oddechowych, co sprzyja adhezji pneumokoków. Zakażenie wirusowe może również osłabiać miejscowe mechanizmy obronne i sprzyjać w ten sposób inwazji bakteryjnej (wiadomo, że leukopenia wywołana przez zakażenie wirusowe wiąże się z gorszym rokowaniem). Zmiany czynnościowe wynikające z uszkodzenia komórek nabłonka, takie jak obturacja drobnych oskrzeli wywołana zaburzoną syntezą surfaktantu, zalegającym śluzem i obrzękiem oraz upośledzenie transportu śluzowo-rzęskowego to czynniki sprzyjające namnażaniu się bakterii i zwiększające ryzyko rozwoju infekcji bakteryjnej.^{22,24}

Inne powikłania płucne

W wielu opracowaniach opisano wtórne zapalenia płuc wywołane przez mniej typowe patogeny, takie jak *Chlamydomphila pneumoniae*, paciorkowce β -hemolizujące oraz *Legionella pneumophila*.²² Opisano również 6 przypadków inwazyjnej aspergilozy płucnej u chorych bez istotnych zaburzeń odporności, w 5 przypadkach choroba zakończyła się zgonem.²⁵

Tabela 3. Grupy osób, które powinny zostać objęte programem szczepień przeciwko grypie w pierwszej kolejności⁴²

- dzieci od 6. m.ż. do 4. r.ż.
- osoby ≥ 50 . r.ż.
- osoby ze współistniejącymi chorobami układu oddechowego (m.in. astmą), układu krążenia (poza nadciśnieniem tętniczym), nerek, wątroby, układu nerwowego, krwiotwórczego, zaburzeniami metabolicznymi (w tym z cukrzycą)
- osoby z upośledzeniem odporności (w wyniku stosowania leków lub zakażenia HIV)
- kobiety w ciąży lub planujące ciążę w okresie epidemicznym
- dzieci i młodzież w wieku od 6. m.ż. do 18. r.ż. stosujący przez dłuższy czas preparaty kwasu acetylosalicylowego, co zwiększa ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a w przebiegu infekcji wirusowej
- pensjonariusze domów opieki lub innych zakładów opiekuńczo-leczniczych
- chorzy z otyłością olbrzymią (BMI ≥ 40 kg/m²)
- pracownicy zakładów opieki zdrowotnej
- osoby mające kontakt z dziećmi < 5 . r.ż. (a szczególnie < 6 . m.ż.) lub osobami ≥ 50 . r.ż.
- osoby mające kontakt z cierpiącymi na choroby sprzyjające rozwojowi ciężkich powikłań grypy

Zakażenie wirusem grypy może być także czynnikiem wyzwalającym choroby o nieinfekcyjnym charakterze. Garanziotis i wsp. opisali 3 przypadki pacjentów po przeszczepieniu płuca, u których pojawienie się zespołu zarostowego zapalenia oskrzelików (BOS – *bronchiolitis obliterans syndrome*), traktowane jako objaw przewlekłego odrzucenia przeszczepu, poprzedzone było zapaleniem płuc wywołanym przez wirusa grypy.²⁶ Opisano również rozwój zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc²⁷ oraz zespołu Goodpasture'a w bardzo krótkim czasie po infekcji grypowej, co może sugerować związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy zakażeniem wirusem grypy a rozwojem tych powikłań.²⁸

Zaostrzenie przewlekłych chorób układu oddechowego

Ocenia się, że zakażenia wirusowe są przyczyną prawie 23% zaostrzeń przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), a kolejne 25% zaostrzeń spowodowanych jest przez mieszane zakażenia wirusowo-bakteryjne.²⁹ W jednym z opracowań wirus grypy uznano za przyczynę około 25% zaostrzeń POChP wymagających hospitalizacji.³⁰ Zakażenia wirusowe są odpowiedzialne prawdopodobnie również za 14-45% zaostrzeń astmy u dzieci oraz 10-36% u dorosłych.³¹ Zaostrzenia astmy wywołane wirusem grypy u dzieci przebiegają z istotnym i stopniowo narastającym obniżeniem FEV₁. W badaniu przeprowadzonym przez Kondo i wsp. u 15 z 20 chorych na astmę dzieci zakażenie wirusem grypy spowodowało obniżenie wartości FEV₁ o więcej niż 20% wartości wyjściowej, a normalizację parametrów spirometrycznych obserwowano dopiero po 7-10 dniach.¹⁶

Powikłania ze strony układu krążenia

Zakażenie wirusem grypy zwiększa ryzyko zaostrzenia niewydolności serca, a grypowe zapalenie płuc zwiększa ryzyko zawału mięśnia sercowego.²² Częstość zajęcia mięśnia sercowego w przebiegu grypy jest oceniana różnie przez poszczególnych autorów, podawane są wartości w przedziale od 0% do ponad 50%, co w dużej mierze uzależnione jest od badanej grupy oraz zastosowanej

metodyki.³⁸ Ison i wsp. po przeprowadzeniu badań w grupie 30 pacjentów chorych na grypę bez obciążen ze strony układu krążenia wykazali, że w początkowym okresie choroby nieprawidłowości w zapisie EKG można zaobserwować nawet u 53% chorych, a po 28 dniach odsetek ten zmniejsza się do 23%. Mimo zmian zapisu EKG w czasie trwania badania nie obserwowano istotnych zmian aktywności kinazy kreatynowej (CK), izoenzymu sercowego kinazy kreatynowej (CK-MB), stężenia troponiny oraz zmian frakcji wyrzutowej i zaburzeń kurczliwości mięśnia sercowego.³⁹ W jednej z najnowszych analiz, która dotyczyła grupy pacjentów wymagających z powodu grypy H1N1 hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej, u 48% odnotowano echokardiograficzne cechy niewydolności prawej komory, a u 17% upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory.⁴⁰ Z opisu przypadków wynika, że zakażenie wirusem H1N1 może mieć niekiedy bardzo dramatyczny przebieg, z cechami ciężkiego zapalenia mięśnia sercowego, płynem w worku osierdziowym oraz tamponadą i niewydolnością serca opornymi na leczenie i prowadzącymi do zgonu.⁴¹

Zespół wstrząsu toksycznego

Jednym z rzadkich powikłań grypy jest zespół wstrząsu toksycznego charakteryzujący się wysoką gorączką, gwałtowną, postępującą i oporną na leczenie hipotensją oraz obecnością szczepów *S. aureus* produkujących toksyny.¹³

Inne powikłania grypy

Zapalenie mięśni to rzadko opisywane powikłanie zakażenia wirusem grypy typu B, a niekiedy typu A. Objawy zapalenia mięśni pojawiają się najczęściej w ciągu pierwszych kilku dni choroby, częściej u dzieci niż u dorosłych, towarzyszy im wzrost aktywności kinazy kreatynowej w surowicy. W około 69% przypadków dochodzi do zajęcia mięśni podudzia, u blisko 30% chorych proces chorobowy może obejmować również inne grupy mięśniowe. Dolegliwości ustępują zazwyczaj w ciągu kilku dni, ale niekiedy mogą utrzymywać się dłużej.^{13,22}

W niektórych przypadkach uszkodzenie mięśni obwodowych może mieć dramatyczny przebieg i prowadzić do rabdomiolizy z ostrą niewydolnością nerek wymagającą leczenia nerkowego zastępczego.³²⁻³⁴

Zakażenie wirusem grypy może prowadzić także do powikłań neurologicznych, wśród których wymienia się zespół Reye'a, zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zespół Guillaina-Barrégo, ostrą martwiczą encefalopatię oraz ogniskowe uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Powikłania neurologiczne zdarzają się częściej u dzieci niż u dorosłych, a ich przyczyna nie została jednoznacznie ustalona. Rozważa się zarówno bezpośrednią inwazję wirusa, jak i udział kompleksów antygen/przeciwciała.¹³ Historycznym przykładem neurologicznych powikłań jest *encephalitis lethargica* obserwowane podczas pandemii z lat 1917-1918, a historia z tym związana została przeniesiona na ekran w filmie „Przebudzenia” z niezapomnianą rolą Roberta De Niro.

Zespół Reye'a to niezapalna encefalopatia o ostrym początku z towarzyszącym uszkodzeniem wątroby i ponad 30% śmiertelnością. Większość udokumentowanych przypadków wystąpiła u dzieci <14. r.ż. Na przestrzeni ostatnich 20 lat, po wykazaniu związku przyczynowego zespołu Reye'a ze stosowaniem salicylanów, częstość jego występowania znacznie się zmniejszyła.^{13,35}

Zapalenie mózgu oraz ostro martwicza encefalopatia to powikłania grypy występujące przede wszystkim u dzieci, ale czasami również u dorosłych. Objawy zaburzeń neurologicznych pojawiają się najczęściej w okresie kilku dni do tygodnia od początku choroby. Najwięcej przypadków zapalenia mózgu i ostrej martwiczej encefalopatii ze śmiertelnością sięgającą 30% oraz dużym prawdopodobieństwem poważnych następstw neurologicznych odnotowuje się w Japonii,³⁵ ale opisywano również występowanie tych powikłań w innych krajach.³⁶

Duże wątpliwości budzi związek zakażenia wirusem grypy z zaburzeniami psychicznymi. Część autorów sugeruje związek pomiędzy zakażeniem wirusem grypy w drugim trymestrze ciąży a zwiększonym ryzykiem rozwoju schizofrenii w dorosłym życiu u dziecka.³⁷

Wpływ profilaktyki oraz leczenia grypy na występowanie powikłań

Ze względu na ekonomiczne oraz zdrowotne konsekwencje grypy profilaktyka zarówno samej choroby, jak i jej powikłań jest niezmiernie istotna. Najważniejszym działaniem prewencyjnym pozostaje coroczne szczepienie trójwartościową inaktywowaną szczepionką.²² W 2010 r. amerykański Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) działający w ramach Centers for Disease Control and Prevention (CDC) opublikował wskazania do szczepień przeciwko grypie, zgodnie z którymi programem szcze-

pień ochronnych powinny zostać objęte wszystkie osoby ≥ 6 . miesiąca życia.⁴² W dokumencie wymieniono jednocześnie grupy osób, które w przypadku braku odpowiedniej liczby szczepionek powinny być kwalifikowane do szczepienia w pierwszej kolejności (tab. 3). Skład szczepionki na sezon 2011/2012 jest taki sam jak szczepionki stosowanej w sezonie 2010/2011, ale według ACIP szczepieniu powinny zostać poddane również osoby zaszczepione w poprzednim sezonie. Takie zalecenie tłumaczy się wcześniejszymi obserwacjami o zmniejszaniu się miana swoistych przeciwciał w ciągu roku od szczepienia.⁴³

Pozostałe elementy profilaktyki w okresie epidemii grypy to rygorystyczne przestrzeganie podstawowych zasad ochrony osobistej, w tym:

- częste mycie rąk
- stosowanie odpowiednich masek ochronnych
- izolacja chorych w okresie zakaźnym
- stosowanie profilaktyki farmakologicznej po udowodnionym kontakcie z chorym w okresie zakaźnym, czyli profilaktyki poekspozycyjnej (np. oseltamiwir u dorosłych w dawce 1×75 mg/24 h przez 10 dni)
- właściwa utylizacja materiałów skażonych pochodzących od chorych (dotyczy warunków szpitalnych).

Zgodnie z zasadami kontroli zakażeń osoby dorosłe powinny pozostawać w domu przez 5-7 dni po normalizacji ciepłoty ciała, u dzieci, ze względu na znacznie dłuższy okres zakaźności, okres ten powinien być wydłużony nawet do 21 dni.

Przetawione powyżej zalecenia są szczególnie istotne w kontekście zakażenia wirusem H5N1.⁴⁴

Czas powrotu do zdrowia po ostrej chorobie wirusowej jest w dużej mierze sprawą indywidualną, a utrzymujące się osłabienie pogrypowe może być przejawem powolnej rekonwalescencji organizmu, normalizacji funkcji układu oddechowego oraz krążenia. U części chorych kaszel może utrzymywać się nawet przez kilka tygodni po przebyciu infekcji wirusowej.⁴⁵ Utrzymujące się osłabienie, zmęczenie czy ponowny wzrost ciepłoty ciała mogą też być pierwszymi objawami któregoś z powikłań omówionych wcześniej.

Podsumowanie

Pomimo ogromnego postępu medycyny grypa pozostaje bardzo groźną chorobą, a jej możliwe powikłania mogą być przyczyną wielu problemów zdrowotnych. Niestety, mimo wielu lat badań i wysiłków ryzyko pandemii na miarę hiszpanki z początku XX w. wcale nie znajduje się w sferze rozważań teoretycznych. Warto również pamiętać, że zgodnie z obecnym stanem wiedzy jedną z podstawowych metod zapobiegania grypie i jej powikłaniom jest coroczne szczepienie.

© 2011 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Piśmiennictwo:

1. Czarkowski MP, Cielebąk E, Kondej B. i wsp. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2009 roku. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii; Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Przeciwepidemiczny, Warszawa, 2010;104-106.
2. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny. Zachorowania i podejrzane zachorowań na grype w Polsce. [dostęp 20.09.2011]; Adres: <http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm>

3. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004;292(11):1333-1340.
4. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA* 2003;289(2):179-186.
5. Lambert LC, Fauci AS. Influenza vaccines for the future. *New England Journal of Medicine* 2010;363(21):2036-2044.
6. Kamps BS, Reyes-Terán G. Influenza 2006. W: Kamps BS, Hoffmann C, Preiser W, eds. *Influenza Report 2006*. Flying Publisher, Paris, Cagliari, Wuppertal, Sevilla, 2006;92-110.
7. Machala MK, Brydak LB. [Various sides of influenza, part I - structure, replication, changeability of influenza viruses, clinical course of the disease, immunological response and laboratory diagnostics]. *Pol Merkuriusz Lek* 2006;21(123):270-276.
8. Novel Swine-Origin Influenza A (H1N1) Virus Investigation Team. Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans. *New England Journal of Medicine* 2009;360(25):2605-2615.
9. Lee FE-H, Treanor J. Viral infections. W: Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, et al. eds. *Textbook of Respiratory Medicine*. Saunders, Elsevier, Philadelphia, USA, 2010;661-699.
10. Machala MK, Brydak LB. [Various sides of influenza. Part II - epidemiology, influenza surveillance and prophylaxis]. *Pol Merkuriusz Lek* 2006;21(123):277-285.
11. Weinstock DM, Gubareva LV, Zuccotti G. Prolonged shedding of multidrug-resistant influenza A virus in an immunocompromised patient. *New England Journal of Medicine* 2003;348(9):867-868.
12. Pinsky BA, Mix S, Rowe J, et al. Long-term shedding of influenza A virus in stool of immunocompromised child. *Emerg Infect Dis* 2010;16(7):1165-1167.
13. Hoffmann C, Kamps BS. Clinical Presentation. W: Kamps BS, Hoffmann C, Preiser W, eds. *Influenza Report 2006*. Flying Publisher, Paris, Cagliari, Wuppertal, Sevilla, 2006;160-169.
14. Behrens G, Stoll M. Pathogenesis and Immunology. W: Kamps BS, Hoffmann C, Preiser W, eds. *Influenza Report 2006*. Flying Publisher, Paris, Cagliari, Wuppertal, Sevilla, 2006;92-110.
15. Shimizu T, Mochizuki H, Morikawa A. Effect of influenza A virus infection on acid-induced cough response in children with asthma. *Eur Resp J* 1997;10(1):71-74.
16. Kondo S, Abe K. The effects of influenza virus infection on FEV₁ in asthmatic children. The time-course study. *Chest* 1991;100(5):1235-1238.
17. Little JW, Hall WJ, Douglas RG, Jr. et al. Airway hyperreactivity and peripheral airway dysfunction in influenza A infection. *Am Rev Respir Dis* 1978;118(2):295-303.
18. Centers for Disease Control and Prevention. People at high risk of developing flu-related complications. [Dostęp 20.09.2011]; Adres: http://www.cdc.gov/flu/about/disease/high_risk.htm
19. Oliveira EC, Marik PE, Colice G. Influenza pneumonia: a descriptive study. *Chest* 2001;119(6):1717-1723.
20. Murata Y, Walsh EE, Falsey AR. Pulmonary complications of inter-pandemic influenza A in hospitalized adults. *Journal of Infectious Diseases* 2007;195(7):1029-1037.
21. Peiris JS, de Jong MD, Guan Y. Avian influenza virus (H5N1): a threat to human health. *Clin Microbiol Rev* 2007;20(2):243-267.
22. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *American Journal of Medicine* 2008;121(4):258-264.
23. Podewils LJ, Liedtke LA, McDonald LC, et al. A national survey of severe influenza-associated complications among children and adults, 2003-2004. *Clin Infect Dis* 2005;40(11):1693-1696.
24. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006;19(3):571-582.
25. Lewis M, Kallenbach J, Ruff P, et al. Invasive pulmonary aspergillosis complicating influenza A pneumonia in a previously healthy patient. *Chest* 1985;87(5):691-693.
26. Garantzios S, Howell DN, McAdams HP, et al. Influenza pneumonia in lung transplant recipients: clinical features and association with bronchiolitis obliterans syndrome. *Chest* 2001;119(4):1277-1280.
27. Pinsky KL, Schneyer B, Becker N, et al. Usual interstitial pneumonia following Texas A2 influenza infection. *Chest* 1981;80(2):123-126.
28. Wilson CB, Smith RC. Goodpasture's syndrome associated with influenza A2 virus infection. *Annals of Internal Medicine* 1972;76(1):91-94.
29. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(10):1114-1121.
30. Rohde G, Wiethege A, Borg I, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax* 2003;58(1):37-42.
31. Teichtahl H, Buckmaster N, Pertnikovs E. The incidence of respiratory tract infection in adults requiring hospitalization for asthma. *Chest* 1997;112(3):591-596.
32. D'Silva D, Hewagama S, Doherty R, et al. Melting muscles: novel H1N1 influenza A associated rhabdomyolysis. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2009;28(12): 1138-1139.
33. Fearnley RA, Lines SW, Lewington AJ, et al. Influenza A-induced rhabdomyolysis and acute kidney injury complicated by posterior reversible encephalopathy syndrome. *Anaesthesia* 2011;66(8):738-742.
34. Ng YS, Li HS, Chan CW. Bilateral femoral nerve compression and compartment syndrome resulting from influenza A-induced rhabdomyolysis: a case report. *J Orthop Surg* 2008;16(1):117-121.
35. Studahl M. Influenza virus and CNS manifestations. *Journal of Clinical Virology* 2003;28(3):225-232.
36. Weitkamp JH, Spring MD, Brogan T, et al. Influenza A virus-associated acute necrotizing encephalopathy in the United States. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2004;23(3):259-263.
37. Barr CE, Mednick SA, Munk-Jorgensen P. Exposure to influenza epidemics during gestation and adult schizophrenia. A 40-year study. *Archives of General Psychiatry* 1990;47(9):869-874.
38. Mamas MA, Fraser D, Neyses L. Cardiovascular manifestations associated with influenza virus infection. *Int J Cardiol* 2008;130(3):304-309.
39. Ison MG, Campbell V, Rembold C, et al. Cardiac findings during uncomplicated acute influenza in ambulatory adults. *Clin Infect Dis* 2005;40(3):415-422.
40. Brown SM, Pittman J, Miller III RR, et al. Right and left heart failure in severe H1N1 influenza A infection. *Eur Resp J* 2011;37(1):112-118.
41. Puzelli S, Buonaguro FM, Facchini M, et al. Cardiac tamponade and heart failure due to myopericarditis as a presentation of infection with the pandemic H1N1 2009 influenza A virus. *J Clin Microbiol* 2010;48(6):2298-2300.
42. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recommendations and reports* 2010;59(RR-8):1-62.
43. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the advisory committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1128-1132.
44. Hoffmann C, Kamps KS. Treatment and prophylaxis. W: B.S. Kamps, C. Hoffmann, W. Preiser, eds. *Influenza Report 2006*. Flying Publisher, Paris, Cagliari, Wuppertal, Sevilla, 2006;170-187.
45. Braman SS. Postinfectious cough. *Chest* 2006;129(1 suppl):138S-146S.

Piśmiennictwo ze str. 96:

11. Rogers C. Presbyastasis multifactorial cause of balance problems in the elderly. *SA Farm Pract* 2010;52:431-434.
12. Jurkiewicz D, Stryto A, Chomiccki A, et al. Endoscopic sinus surgery in 102-year-old woman with inverted papilloma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;138:537-539.
13. Kantor I, Jurkiewicz D, Rapiejko P, et al. Zaburzenia równowagi u osób starszych. *Ann Univ M Curie-Skłodowska* 2004;59:445-448.
14. Jung JY, Kim JS, Chung PS, et al. Effect of vestibular rehabilitation on dizziness in the elderly. *Am J Otolaryngol* 2009;30:295-299.
15. Walther LE, Rogowski M, Schaaf K, et al. Falls and dizziness in the elderly. *Otolaryngol Pol* 2010;64:354-357.
16. Pinto JM., Jeswani S. Rhinitis In the geriatric population. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2010;6:10-21.
17. Yilmaz AAS, Corey JP. Rhinitis in elderly. *Current Allergy Asthma reports*, 2006;6:125-131.
18. JurkiewiczD, Kiprian D, Wojdas A i wsp. Postępowanie w suchości błony śluzowej nosa i jamy ustnej. *Klinika Otolaryngologii WIM. Warszawa* 2008.