

Powikłania grypy

Monika Franczuk, Joanna Chorostowska-Wynimko

Grypa jest schorzeniem układu oddechowego, które wywołuje wirus grypy typu A i typu B. Odpowiada za 3–5 mln zachorowań rocznie i około 300 tysięcy przypadków śmiertelnych. Grypa może powodować dolegliwości o różnym nasileniu: gorączkę, katar, kaszel, bóle głowy, bóle mięśni i stawów oraz osłabienie. W zakażeniu o łagodnym przebiegu dominują objawy przypominające przeziębienie: ból gardła, kaszel, katar, zapalenie spojówek i gorączka. Częściej jednak choroba rozpoczyna się nagle gorączką, suchym kaszlem, dreszczami, uogólnionymi bólami mięśni i stawów, uczuciem ogólnego rozbicia i zmęczeniem. Z czasem może dołączyć się wykrztuszanie wydzieliny w czasie kaszlu oraz dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego: ból brzucha, nudności i wymioty. Większość chorych wraca do zdrowia po upływie 1–2 tygodni.

W przebiegu zakażenia wirusem grypy niekiedy rozwijają się powikłania ze strony układu oddechowego, krążenia i nerwowo-mięśniowego. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej grypa odpowiada za 36–50 tys. zgonów rocznie, z których większość ma związek z zapaleniem płuc i zaostrzeniem chorób przewlekłych. Ponad 90% zgonów notuje się w starszych grupach wiekowych. Według polskich danych epidemiologicznych, opracowanych przez Instytut Zdrowia Publicznego-Państwowy Zakład Higieny, w 2011 roku zanotowano ogółem 95 zgonów z powodu grypy. W roku 2012 zanotowano 1 mln 460 tys. zachorowań (3789/100 tys. ludności) i 4 zgony, a w 2013 roku 119 zejść śmiertelnych z powodu grypy. Od września 2014 do marca 2015 roku na grypę i choroby grypopodobne zachorowało 2 623 878 osób, ponad 8,5 tysiąca chorych wymagało leczenia w szpitalu. Zareportowano 11 zgonów z powodu grypy o udokumentowanej etiologii.

W grupie ryzyka powikłań grypy są pacjenci z rozpoznaniem przewlekłych chorób układu krążenia, układu oddechowego, chorób metabolicznych (cukrzyca), reumatycznych, chorób nerek. Czynnikiem ryzyka są także demencja i przebyty udar oraz wiek >65 r.ż. Współistnienie wymienionych chorób zwiększa ryzyko powikłań grypy istotnie

już u pacjentów po 50 r.ż. Ryzyko hospitalizacji z powodu powikłań i ryzyko zgonu szacuje się w tych grupach na blisko 30-krotnie większe niż u osób nieobciążonych.

Odrębną grupą pacjentów obciążonych ryzykiem powikłań grypowych są kobiety w ciąży, szczególnie w III trymestrze. U tych pacjentek dominują powikłania ze strony układu krążenia. Pomimo to stosowanie szczepień ochronnych w tej grupie utrzymuje się na niskim poziomie (w USA 13%) i jest najprawdopodobniej konsekwencją powszechnej niechęci położników do szczepień.

Kolejnym czynnikiem ryzyka powikłań grypowych jest upośledzenie odporności. Dotyczy ono osób zakażonych HIV i często prowadzi do powikłań wymagających hospitalizacji oraz wiąże się z większym wskaźnikiem ryzyka zgonu. Także pacjenci po przeszczepieniu narządów znajdują się w grupie większego ryzyka zachorowania na gripę i większego ryzyka powikłań, głównie pod postacią wirusowego zapalenia płuc i wtórnego bakteryjnego zapalenia płuc z wysokim wskaźnikiem śmiertelności (50%). Opisywano odrzucanie przeszczepu w przebiegu zakażenia wirusem grypy u ponad 60% chorych w badanej populacji.

ZAPALENIE PŁUC

Najczęstsze są powikłania zakażenia wirusem grypy ze strony układu oddechowego. Powikłania występują pod postacią:

- wirusowego zapalenia płuc
- zapalenia płuc o etiologii wirusowo-bakteryjnej
- wtórnego bakteryjnego zapalenia płuc
- zapalenia płuc o nietypowej etiologii
- zapalenia płuc u chorych z upośledzoną odpornością
- zaostrzenia przewlekłych chorób układu oddechowego.

Zapalenie płuc, szczególnie o etiologii bakteryjnej, jest jedną z głównych przyczyn zgonu w grupach szczególnego ryzyka, czyli dzieci, osób w podeszłym wieku i pacjentów z przewlekłymi chorobami układu krążenia i oddechowego oraz chorych z immunosupresją. Wykazano, że dodatkowym niezależnym czynnikiem ryzyka zapalenia płuc jest otyłość.

Wirusowe zapalenie płuc

Zapalenie płuc wywołane przez wirus grypy jest jednym z rzadszych powikłań pulmonologicznych, obarczonych jednakże dużą śmiertelnością, szacowaną na 10–20%. Wskaźniki śmiertelności w okresie pandemii sięgają nawet 80%, w infekcjach sezonowych szacuje się je na 6–29%. Wirusowe zapalenie płuc występuje najczęściej u chorych po 45 r.ż., częściej z towarzyszącymi chorobami układu krążenia, nerwowego lub oddechowego, szczególnie w przebiegu astmy oskrzelowej. Nieco inny charakter miały zapalenia płuc w przebiegu pandemii AH1N1 w 2009 roku. Występowały one u pacjentów znacznie młodszych, głównie dzieci i młodych dorosłych, wśród których zdecydowanie rzadziej stwierdzano choroby przewlekłe. Wśród czynników ryzyka znalazły się: ciąża, otyłość ze wskaźnikiem masy ciała (BMI) $>30 \text{ kg/m}^2$ oraz immunosupresja. Nasilenie objawów zapalenia płuc oszacowane za pomocą skali CURB-65 było mniejsze u chorujących na wirusowe zapalenie płuc w przebiegu grypy AH1N1 niż u chorych na grypę sezonową. Jednak w grupie pacjentów z rozpoznaniem grypy AH1N1 śmiertelność była większa i wynosiła odpowiednio 12% w porównaniu z 5,8%. W około 30% przypadków wirusowemu zapaleniu płuc towarzyszyło zakażenie bakteryjne. W ostatnich latach zakażenie wirusem typu AH5N1 (tzw. ptasia grypa) powodowało grypę i wirusowe zapalenie płuc głównie u osób młodych i bardzo młodych wcześniej zdrowych. Było to zakażenie o bardzo gwałtownym przebiegu, z niewydolnością oddechową i wysokim wskaźnikiem śmiertelności wynoszącym blisko 60%.

Objawy kliniczne typowo towarzyszące zakażeniu narastają bardzo gwałtownie, w ciągu kilku godzin mogą przyjąć postać ciężkiego zapalenia płuc z niewydolnością oddechową i wstrząsem. W obrazie klinicznym dominuje wysoka gorączka, suchy nieproduktywny kaszel i bóle mięśni. Szybko narastają duszność i objawy sinicy. Badania dodatkowe wykazują cechy infekcji wirusowej. Stężenie leukocytów i szybkość opadania krwinek pozostają w normie, w zakażeniu A(H5N1) często obserwuje się leukopenię i trombocytopenię. Badania bakteriologiczne są ujemne. W obrazie radiologicznym klatki piersiowej obserwuje się obustronne rozlane zaciemnienia, możliwe jest stwierdzenie obecności płynu w jamach opłucnowych, ale nie są to zmiany patognomoniczne dla infekcji wirusowej. Tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości

może wykazać zacienienia o typie matowej szyby, z obecnością konsolidacji podopłucnowych i zlokalizowanych wokół drobnych naczyń i oskrzelików. Ocena histopatologiczna wykazuje obraz zmian martwiczych w drogach oddechowych, obecność błon hialinowych, cechy krwawienia wewnątrzpręcherzykowego i obrzęk oraz zapalenie śródmiąższowe. W przypadkach o bardzo gwałtownym przebiegu zmiany są podobne, nieraz nawet identyczne z opisywanymi u chorych z rozpoznaniem zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS – acute respiratory distress syndrome). Istotne dla przebiegu klinicznego czynniki prognostyczne to m.in. wstrząs septyczny, częstość oddechów $\geq 25/\text{min}$ i kwasica. W przypadku przebiegu niezakończonego zgonem powrót do zdrowia następuje po 5–16 dniach, jednak w mięszu płuc mogą pozostać trwałe zmiany, typowe dla ostrego uszkodzenia.

Wirusowe grypowe zapalenie płuc jest czynnikiem predysponującym do zawału mięśnia sercowego. Zaostrzenia niewydolności zastoinowej serca są częstsze podczas sezonu grypowego.

Mieszane wirusowo-bakteryjne zapalenie płuc

Bardzo trudno różnicować etiologię zapalenia płuc jako powikłania grypy na podstawie objawów klinicznych. Szacuje się, że zapalenie płuc o złożonej etiologii wirusowo-bakteryjnej jest trzykrotnie częstsze od zakażenia wirusowego. Rozpoznanie wymaga wyizolowania szczepów bakteryjnych.

Śmiertelność kształtuje się na poziomie 10%. Synergistyczne działanie wirusa grypy i bakterii w mieszanych zapaleniach płuc jest związane ze zwiększonym wiązaniem cząstek bakterii, cechami nasilonej inwazyjności, zwiększonej replikacji wirusa i modyfikacji odpowiedzi zapalnej organizmu gospodarza. Synergizm tego działania jest wyrażony najbardziej w przypadku zakażenia *Streptococcus pneumoniae*.

Wtórne (pogrypowe) bakteryjne zapalenie płuc

Wtórne bakteryjne zapalenie płuc występujące jako powikłanie grypy jest główną przyczyną zgonów i zachorowań związanych zarówno z grypą sezonową, jak i pandemiczną. Szacuje się, że występuje u około 30% chorych z wirusowym zapaleniem płuc. Śmiertelność w przebiegu

tego powikłania wynosi średnio 7%. Raporty dotyczące pandemii grypy AH1N1 w 2009 roku wykazują, że 20–29% zgonów w przebiegu tego zakażenia było związane z wtórnym bakteryjnym zapaleniem płuc i jest to wskaźnik niższy niż opisywany w poprzednich pandemicznych zakażeniach wirusem grypy.

Zarówno w okresie pandemii, jak i zachorowań sezonowych najbardziej narażeni są pacjenci w podeszłym wieku i dzieci. Inny charakter miała pandemia AH1N1 w 2009 roku, podczas której chorowali głównie ludzie młodzi. Niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia wtórnego bakteryjnego zapalenia płuc są przewlekłe choroby układu oddechowego i układu krążenia, choroby metaboliczne, immunosupresja oraz ciąża.

Bakteryjne zapalenie płuc należy podejrzewać, gdy typowy przebieg zdrowienia ulega załamaniu i w ciągu 4–14 dni od początku objawów grypy występuje nawrót dolegliwości. Pojawiają się objawy typowe dla zakażenia bakteryjnego – gorączka, dreszcze, duszność i produktywny kaszel. Może wystąpić także ból w klatce piersiowej o charakterze opłucnowym. Badanie radiologiczne wykazuje nacieki w płucach o zlewnym charakterze, możliwe są ogniska rozpadu z poziomami płynu. Najczęstszymi patogenami odpowiedzialnymi za bakteryjne zapalenie płuc są: gronkowiec złocisty (*Staphylococcus aureus*), paciorkowiec zapalenia płuc (*Streptococcus pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* i rzadziej pałeczki Gram(-).

Pierwsze zachorowania na zapalenie płuc wikłające grypę wywołane przez gronkowca złocistego opisano w czasie pandemii w 1918 roku. Zwrócono uwagę na gwałtowny przebieg i charakterystyczne objawy tego zakażenia: nasiloną sinicę, wykrztuszanie ropnej plwociny zabarwionej krwią na brudnotososiowy kolor i leukopenię w morfologii krwi obwodowej oraz liczne mikroropnie w mięszu płuc stwierdzone post mortem. Podobny obraz zakażenia opisywano także w czasie epidemii grypy 1968–1969. W czasie masowych zachorowań w latach 2003–2004 oraz 2006–2007 przypadki zapalenia płuc w przebiegu grypy wywołane przez metycylinyoporne szczepy *Staphylococcus aureus* (MRSA – methicillin-resistant *S. aureus*) były odpowiedzialne za 33% przypadków śmiertelnych. Aktualnie szacuje się, że zakażenie gronkowcem złocistym jest najczęstszą przyczyną wtórnych pogrypowych

zapaleń płuc (46% zachorowań). Około połowy tych przypadków jest wynikiem zakażenia szczepami MRSA. Zakażenie *Streptococcus pneumoniae* jest odpowiedzialne za blisko 30% wtórnych bakteryjnych zapaleń płuc i koinfekcji z wirusem grypy. Inwazyjny przebieg choroby jest związany z obecnością bakterii we krwi lub płynie opłucnowym. Był to główny patogen odpowiedzialny za śmiertelne przypadki w czasie grypy AH1N1 w 2009 roku.

Powikłania płucne wywołane przez patogeny nietypowe

Wiele prac kazuistycznych wskazuje na występowanie płucnych powikłań grypy wywołanych przez rzadsze patogeny, takie jak *Aspergillus sp.*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, paciorkowce β -hemolizujące, *Legionella pneumophila*. W większości opisywanych przypadków te powikłania dotyczą pacjentów z upośledzoną odpornością.

Rzadziej występujące powikłania płucne grypy mogą imitować przypadki zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (UIP – usual interstitial pneumonia), organizującego się zapalenia płuc (COP – cryptogenic organizing pneumonia) i zarostowego zapalenia oskrzelików (bronchiolitis obliterans). To ostatnie powikłanie było opisywane u chorych po przeszczepieniu płuc i było wyrazem odrzucenia przeszczepu.

Zaostrzenie przewlekłych chorób układu oddechowego

Szacuje się, że zakażenie wirusem grypy odpowiada za około 25% zaostrzeń chorób przewlekłych układu oddechowego. Patomechanizm zaostrzeń o etiologii wirusowej nie jest do końca znany, ale sądzi się, że główną rolę odgrywają mediatory reakcji zapalnej, w tym interleukiny, cytokiny, zmiana składu populacji komórek T prowadząca do nasilenia reakcji zapalnych i alergicznych.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest jedną z głównych przyczyn zachorowań i zgonów na świecie. W przeważającej części przypadków odpowiadają za to zaostrzenia, które przyspieszają przebieg choroby, prowadzą do postępującego upośledzenia czynności płuc i stanowią czynnik ryzyka kolejnego zaostrzenia. Zaostrzenie POChP może być wywołane przez wiele różnych czynników, ale często rozpoczyna się od zakażenia górnych dróg oddechowych. Badania

epidemiologiczne wykazują, że wirusy oddechowe są odpowiedzialne za 40–60% zaostrzeń w przebiegu POChP. Rozpoznanie przewlekłej choroby układu oddechowego jest czynnikiem ryzyka koinfekcji bakteryjnej w przebiegu grypy i zwiększa jej ryzyko prawie 12-krotnie. U chorych na POChP częściej dochodzi do zaostrzenia wymagającego pilnej hospitalizacji i zastosowania wentylacji mechanicznej. Śmiertelność w przebiegu epidemii grypy typu A u chorych na POChP wynosi ok. 30% w porównaniu z 1–2% w populacji bez tego czynnika ryzyka. Zaostrzenie astmy w przebiegu zakażenia wirusem grypy jest jedną z najczęstszych przyczyn hospitalizacji chorych z tym rozpoznaniem. Częściej dotyczy dzieci i pacjentów niestosujących leczenia zgodnie z zaleceniami.

Pacjenci z rozpoznaniem przewlekłej choroby układu oddechowego są bardziej narażeni na poważne powikłania w przebiegu infekcji wirusem grypy. Szczepienie przeciwko grypie w istotny sposób zmniejsza ryzyko zaostrzeń i powikłań związanych z grypą. Zalecenie szczepienia zostało uwzględnione w rekomendacjach ekspertów dotyczących POChP i astmy oskrzelowej.

POWIKŁANIA ZE STRONY UKŁADU KRAŻENIA

Zapalenie mięśnia sercowego

Powikłania bezpośrednio dotyczące układu krążenia u osób uprzednio zdrowych nie są częste, ale dane epidemiologiczne wykazują, że w okresach epidemii grypy notuje się znacznie większą śmiertelność z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Szacuje się, że pogrypowe zapalenie mięśnia sercowego, którego etiologia została potwierdzona metodami molekularnymi, występuje nie częściej niż w 1–2% przypadków chorych z rozpoznaniem myocarditis. Inne badania wskazują na zajęcie mięśnia sercowego w przebiegu grypy u 10–12% chorych. Wydaje się jednak, że epidemiologia powikłań obejmujących układ krążenia może być mocno niedoszacowana. W badaniach EKG wykonywanych chorym na grypę obserwuje się różne nieprawidłowości aż u ok. 50% chorych, nie towarzyszą im jednak objawy kardiologiczne ani nie stwierdza się markerów uszkodzenia mięśnia sercowego. W większości przypadków nieprawidłowości w zapisie EKG ustępują samoistnie do 4 tygodni po chorobie.

Pogrypowe zapalenie mięśnia sercowego może obejmować kardiomiocyty, osierdzie, wsierdzie i naczynia serca. Kliniczne postacie zapalenia mięśnia sercowego mają bardzo zróżnicowany obraz: od przebiegu bezobjawowego przez ostre zapalenie z arytmia do ostrej niewydolności krążeniowej, wstrząsu kardiogennego i nagłego zgonu.

Postacie zapalenia mięśnia sercowego

Można wyróżnić następujące postacie zapalenia mięśnia sercowego:

- zapalenie mięśnia sercowego o przebiegu bezobjawowym (rozpoznanie głównie na podstawie EKG)
- zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia (z objawami osierdziowymi)
- zapalenie mięśnia sercowego z dolegliwościami typu ostry epizod wieńcowy (imitujące zawał mięśnia sercowego)
- postać klasyczną zapalenia mięśnia sercowego (kardiomiopatię zastoinową z zaburzeniami rytmu)
- zapalenie mięśnia sercowego w postaci objawów ogólnych
- zapalenie mięśnia sercowego przejawiające się zaburzeniami rytmu (głównie komorowymi) i znacznym upośledzeniem wydolności wysiłkowej.

Objawy kliniczne

Wśród objawów klinicznych zapalenia mięśnia sercowego podkreśla się ich mało specyficzny charakter, co sprawia, że często pozostaje ono nierozpoznane. Objawy pojawiają się najczęściej w 4–7 dni od początku infekcji wirusowej. Dominuje duszność, głównie w czasie wysiłku, która jednak może nasilać się również po przyjęciu pozycji leżącej. Oprócz duszności pacjent może odczuwać bóle w klatce piersiowej, zaburzenia rytmu (kołatanie serca, szybkie bicie serca). Dolegliwości mogą występować także podczas spoczynku, snu i bardzo upośledzać funkcjonowanie chorego. W przypadku zajęcia błon surowiczych mogą wystąpić objawy zapalenia osierdzia. W przebiegu zapalenia mięśnia sercowego może rozwinąć się kardiomiopatia rozstrzeniowa, w której komory serca ulegają rozszerzeniu z jednoczesnym upośledzeniem czynności skurczowej. To nasila objawy niewydolności krążenia i prowadzi do postępującej dysfunkcji mięśnia sercowego, znacznie ogranicza tolerancję wysiłku i w skrajnych przypadkach stanowi wskazanie