

PATOFIZJOLOGIA I EPIDEMIOLOGIA

**NASTĘPSTWA INFEKCJI
WIRUSEM GRYPY**

Wirus ludzkiej grypy początkowo ulega replikacji w nabłonku oddechowym. Inne komórki również mogą być zainfekowane i mogą rozpocząć proces namnażania się wirusa. Jednakże replikacja wirusa różni się pomiędzy poszczególnymi komórkami i ludzki nabłonek oddechowy jest jedynym miejscem, gdzie cząsteczka hemaglutyniny ulega rozpadowi generując namnażanie się wirusa. Do zarażenia dochodzi poprzez kontakt z wydzielinami z dróg oddechowych zainfekowanej osoby.

W badaniu na fretkach stwierdzono, że podniebienie miękkie jest głównym miejscem bytowania wirusa. Podniebienie miękkie fretek jest bogate w kwas sjałowy, który niezbędny jest hemaglutyninie wirusa do połączenia się z receptorami powierzchni komórek. Podobne bogactwo kwasu sjałowego w podniebieniu miękkim występuje u ludzi.

Podstawowy mechanizm infekcji wirusowej jest wynikiem zapalenia i niewydolności oddechowej spowodowanym bezpośrednim wnikaniem wirusa do nabłonka oddechowego, połączonym z odpowiedzią zapalną układu odpornościowego. Zapalenie może się rozprzestrzeniać powodując wielonarządowe uszkodzenia, ale są one zazwyczaj wynikiem niewydolności oddechowej i ARDS. Może również dochodzić do powikłań kardiologicznych (np. Choroby miokardium) w tygodniach następujących po infekcji.

Wirus grypy atakuje nabłonek oddechowy w górnej i dolnej części dróg oddechowych. Kluczowym wskaźnikiem charakteryzującym rozległość infekcji jest, stopień inwazji dolnych dróg oddechowych. Zapalenie nabłonka oddechowego pęcherzyków płucnych prowadzi do zniszczenia mediatorów wymiany gazowej i umożliwia wnikanie wirusa do nabłonka oddechowego. Interakcje pomiędzy wirusem, makrofagami pęcherzykowymi i samym nabłonkiem są determinantą progresji zapalenia. Cytokiny i antygeny wirusa po naruszeniu bariery nabłonkowej stymulują proces zapalny poprzez uwolnienie pro-zapalnych cytokin stymulujących odpowiedź układu odpornościowego.

Niemożliwość pełnienia przez płuca swojej podstawowej funkcji wymiany gazowej może spowodować obturację dróg oddechowych, zaburzenie struktury pęcherzyków, utratę integralności nabłonka płuc i degradację macierzy zewnątrzkomórkowej podtrzymującej strukturę płuc.

Osoby otyłe są znacznie bardziej narażone na ciężki przebieg grypy, przebiegającej z uszkodzeniem płuc, przetrwałą replikacją wirusa, zaburzeniami odporności i zwiększoną patogennością wirusa. To mechanizm wieloczynnikowy, wlicza się przetrwały stan zapalny oraz gorsze gojenie ran. Dodatkowo otyłość powoduje pewne zmiany adaptacyjne układu odpornościowego, które opóźniają pozbywanie się wirusa lub przyczyniają do większej podatności podczas kontaktu z wirusem.

U około 30-40% hospitalizowanych pacjentów z laboratoryjnie potwierdzoną grypą diagnozowane jest zapalenie płuc. Pacjenci, którzy rozwinęli zapalenie płuc to głównie:

- < 5 r.ż.
- > 65 r.ż.
- Rasa kaukazka (!!!)
- Osoby przebywające w zakładach opiekuńczo-leczniczych
- Osoby z przewlekłą chorobą płuc lub serca
- Palacze tytoniu
- Osoby z niedoborem odporności

Pacjenci narażeni na poważne powikłania infekcji grypy:

- Kobiety w ciąży
- Pierwotna ludność Stanów Zjednoczonych i Alaski
- Osoby otyłe

W odróżnieniu od sezonowych infekcji grypy, pandemia spowodowana wirusem H1N1 związana była z wyjątkowo dużym odsetkiem hospitalizacji osób młodych i zdrowych z powodu niewydolności oddechowej.

Wirus H3N2 związany był z niespodziewanie dużym odsetkiem osób hospitalizowanych w OIT z powodu współistnienia wirusowego i bakteryjnego zapalenia płuc.

ARDS jest częściej spowodowany sepsą bakteryjną i nieinfekcyjnymi czynnikami, takimi jak uraz, OZT, wdychanie substancji toksycznych, zachłyśnięcie.

W populacji pediatrycznej ARDS spowodowany infekcją wirusową związany jest z zarażeniem RSV i grypą A. W populacji dorosłej jest to grypa A.

Infekcja wirusem H7N9 (w porównaniu do H1N1) związana była z cięższym przebiegiem infekcji, z większą ilością komplikacji, z większą ilością szpitalnych zapaleń płuc oraz z wyższą śmiertelnością.

Nowy czynnik ryzyka rozwinięcia ARDS w sezonie grypowym to poddanie się operacji kardiochirurgicznej.

Czynniki ryzyka rozwinięcia ARDS u pacjentów z zdiagnozowaną grypą:

- 36-55 lat
- Cięża
- Otyłość

Czynniki chroniące przed rozwinięciem ARDS:

- Płeć żeńska
- **SZCZEPIENIA OCHRONNE**
- Infekcja szczepem wirusa H3N2 lub grypą B

Czynniki związane z ryzykiem zgonu:

- Wysoka punktacja w skali ciężkości
- Wiek > 55 r.ż.

Rozpoznanie zapalenia płuc i współistniejącego ARDS u pacjentów z gripą potwierdzoną laboratoryjnie jest wyzwaniem. Kluczowym jest czas pojawiania się objawów. Wirus grypy samodzielnie może powodować ciężkie zapalenie płuc i ARDS, ale również może współistnieć z infekcją bakteryjną. Może poprzedzać zapalenie płuc spowodowane wtórną infekcją bakteryjną (*S. Aureus*, *S. Pneumoniae*) lub może być następstwem szpitalnego zapalenia płuc.

U 2/3 pacjentów z laboratoryjnie potwierdzoną grypą klinicyści nie rozpoznają grypy. W przypadku ciężkiego zapalenia płuc lub ARDS, jedyną wskazówką, że przyczyną jest wirus grypy może być kryterium czasowe - sezon grypowy. Objawy kliniczne nie pozwalają na rozróżnienie pomiędzy grypą a innymi bakteryjnymi lub wirusowymi infekcjami dróg oddechowych.

Zapalenie płuc spowodowane pierwotnie grypą wykazuje trwałość i następnie pogorszenie wydolności oddechowej. Podczas gdy wtórne bakteryjne zapalenie płuc występuje jako „nawrót” 1-3 tygodnia po ustąpieniu objawów infekcji. Jednakże koinfekcja bakteryjna może nastąpić również kilka dni po rozpoczęciu infekcji wirusowej.

Tylko 5% ciężkich zapaleń płuc przyjętych do OIT ma etiologię wirusową.

Infekcja wirusem grypy ma bardzo podobną kliniczną manifestację jak sepsa bakteryjna. W zależności od podtypu wirusa, różne są mechanizmy odpowiedzi odpornościowej organizmu. Wirus grypy predysponuje do wtórnego bakteryjnego zapalenia płuc oraz zwiększa predyspozycję do rozwinięcia sepsy bakteryjnej.

Etiologia wirusowa występuje w 1/3 przypadków pozaszpitalnych zapaleń płuc. Najczęściej są to wirusy: grypy, paragrypy, adenowirusy, rinowirusy, RSV oraz mniej częste mikroorganizmy.

Równoczesna infekcja wirusowa i bakteryjna w pozaszpitalnych zapaleniach płuc dotyczy 30-50% przypadków w populacji zarówno dorosłych jak i pediatrycznej.

Równoczesna infekcja wirusowa i bakteryjna dotyczy także 10-20% pacjentów ze szpitalnym zapaleniem płuc.

Czynniki ryzyka szpitalnego zapalenia płuc u pacjentów z zdiagnozowaną infekcją H1N1pdm09:

- Mechaniczna wentylacja
- Sepsa
- Pobyt w OIT od 1. Dnia
- Limfocytopenia
- Starszy wiek
- Anemia

20-30% populacji dorosłych i pediatrycznej z podejrzeniem sepsy bakteryjnej może mieć koinfekcję wirusową (grypa, RSV, coronavirus) i 2/3 z tych przypadków są błędnie zdiagnozowane przez klinicystów.

Brak dowodów by potwierdzić, że współistnienie infekcji wirusowej i bakteryjnej prowadzi do gorszych wyników leczenia, ale pojawiają się pierwsze wnioski, że może prowadzić do większej zachorowalności i śmiertelności.

Współistnienie infekcji wirusowej i bakteryjnej wymagające terapii ECMO powoduje czterokrotny wzrost śmiertelności.

W OIT, grypa, zwłaszcza podczas sezonu grypowego powinna być podejrzewana nie tylko u pacjentów z typowymi objawami i epidemiologią, ale także u pacjentów z ciężkim zapaleniem płuc, ARDS, sepsą z towarzyszącą lub nie infekcją bakteryjną, jak również u pacjentów z encefalopatią, zapaleniem mięśnia sercowego i rabdomiolizą.