

Nemoci z nachlazení

(The common cold)

Heikkinen T., Järvinen A.

Lancet, Vol. 361, 2003, č. 9351, s. 51 – 59

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

„Nemoc z nachlazení“ je termín běžně užívaný pro lehká onemocnění horních cest dýchacích (OHCD - ARO). K jejich charakteristickým projevům patří ucpaný nos s výtokem nosního sekretu, kýčání, škrábání v krku a kašel. Je to velmi pestrá směs onemocnění, kterou vyvolává řada virů z několika různých rodů. ARO je obvykle spontánně ustupující nemoc HCD. U některých pacientů však může virová infekce postihnout i okolní orgány, což se projeví odlišným klinickým obrazem a někdy i predispozicí ke komplikacím bakteriálního původu.

Byť je ARO obvykle nezávažnou nemocí zapříčiňuje enormní ekonomické ztráty společnosti, dané návštěvami lékařů a dalších poskytovatelů zdravotní péče, léčením, absencí v práci, ve škole, nebo v dětském zařízení. Každý rok navštíví v USA zhruba 25 milionů lidí své rodinné lékaře pro nekomplikované respirační infekce. Potíže při nemocích z nachlazení vedou ročně asi ke 20 milionům dnů absence v práci a 22 milionům dnů absence ve škole.

Původci

Rozsáhlé, longitudinální studie výskytu ARO v rodinách a v kolektivech, které se uskutečnily v šedesátých a osmdesátých letech 20. století, ukázaly, že mimo chřipkových virů se na vzniku ARO podílí adenoviry, viry parainfluenzy, rhinoviry, respiračně syncytiální virus (RSV), enteroviry a coronaviry. V té době však byla možnost průkazu virové etiologie ARO omezena jen izolací původce, takže byla zjištěna jen asi u 25 % pacientů s ARO. Během posledních dvaceti let doznaly techniky k detekci virů podstatného zlepšení, včetně průkazu antigenů různých virů pomocí reakce polymerázového řetězení (PCR).

Relativní podíl různých virů na vyvolání ARO souvisí s několika faktory, jako je věk, roční období, způsob odběru vzorků, nebo detekční metoda. Téměř vždy bývají nejčastějšími původci ARO ve všech věkových skupinách rhinoviry. Celoročně působí cca 30-50 % všech ARO, ale na podzim mohou být původci až 80 % všech OHCD. Bylo identifikováno víc jak 100 odlišných sérotypů rhinovirů, jejichž prevalence v určitých geografických oblastech, ale i v průběhu doby, je odlišná.

O úloze coronavirů při ARO je dosud málo poznatků. Bývají prokazovány u 7-18 % dospělých osob s ARO. Odhad podílu jiných virů na ARO v průběhu celého roku přináší následující přehled:

Rhinoviry	30-50 %	Parachřipkové viry	5 %
Coronaviry.....	10-15 %	Adenoviry	< 5 %
Viry chřipky	5-15 %	Enteroviry.....	< 5 %
RS viry	5 %	Metapneumovirus	?
		Neznámé viry	20-30 %

Chřipka je často považována za nemoc zcela odlišnou od ostatních ARO. Klinický obraz chřipky však sahá od asymptomatické nákazy až po těžké onemocnění. Překrývá se proto s obrazem ARO. Klinicky také nelze odlišit lehčí případy streptokokové od virové faryngitidy. Přes dnes už velké diagnostické možnosti stále se ještě u 20-30 % ARO nedaří

zjistit jejich virovou etiologii. Z části je příčinou nevhodný postup při odběru, transportu a zpracování klinických vzorků, mající za následek neprokázání infekce známými viry. Část ARO však mohou působit dosud neznámá infekční agens. Tuto hypotézu značně podpořil nedávný objev nového viru u malých dětí s respiračními infekcemi. Virus byl předběžně pojmenován „lidský metapneumovirus“. Podle výsledků sérologických vyšetření cirkuluje tento virus mezi lidmi nejméně 50 let. V Nizozemí zjistili, že prakticky všechny děti ve věku 5 let již nákazu tímto virem prožily. Zdá se, že metapneumovirus je rozšířen po celém světě.

Současná infekce 2 a více viry bývá zhruba u 5 % pacientů s ARO. Podíl duálních virových nákaz však narůstá se zlepšující se laboratorní diagnostikou. Je třeba pamatovat i na to, že pozitivní nález, např. pomocí PCR, ještě není důkazem přítomnosti živých virů, neboť materiál genomu viru může být u pacientů nalézán ještě po dlouhou dobu od vymizení projevů nemoci.

Epidemiologie

Výskyt ARO má zřetelnou sezónnost. V mírném podnebním pásu severní polokoule rychle stoupá frekvence ARO na podzim, vysoká bývá během zimy a klesá až na jaře. V tropech se většina ARO objevuje v období dešťů. Incidence ARO je nepřímo úměrná věku. Malé děti mívají průměrně 6-8, dospělí 2-4 ARO za rok. Ženy v domácnosti, zřejmě pro větší expozici dětem, mívají vyšší incidenci ARO než ty ženy, které jsou zaměstnané. Pobyt v zařízeních pro děti je dalším faktorem, zvyšujícím incidenci ARO, zvláště v početnějších kolektivech dětí. Prožití častých ARO v předškolním věku však může vést k nižšímu počtu ARO u školáků. Dosud není z velké části objasněna podstata individuální predispozice k ARO. Stres a nadměrné tělesné zatížení zvyšují riziko výskytu ARO, zatímco přiměřená tělesná aktivita toto riziko snižuje.

Protože rhinoviry jsou nejčastějšími původci ARO odpovídá vrchol incidence ARO také největší frekvenci rhinovirových infekcí. Rhinoviry lze detekovat po celý rok, incidence rhinovirových infekcí je však nejvyšší na podzim a druhý, o něco nižší vrchol, má na jaře. Výsledky surveillance dokládají vysokou incidenci rhinovirových infekcí u dětí v prvním roce života. Ve věku 6 měsíců se u více než 20 % dětí najde laboratorní důkaz o prožití této infekce. Asi 79 % dvouletých dětí prokazatelně (kultivačně nebo PCR) prožilo rhinovirovou infekci a 91 % má protilátky proti rhinovirům.

Také řada jiných původců ARO má vliv na sezónní incidenci ARO. Epidemie chřipky na severní polokouli typicky vznikají v zimě, často navazují nebo překrývají výskyt rhinovirových infekcí.

Přenos původců ARO se děje kterýmkoli ze tří hlavních mechanismů: (1) rukama potřísněnými sekrety obsahujícími virus, buď přímo od infikované osoby, nebo nepřímo po styku s kontaminovanými předměty; (2) jemným aerosolem poletujícím ve vzduchu po delší dobu, nebo (3) přímým dopadem kapének, obsahujících původce ARO, na vnímavého jedince. Převažující mechanismus se u jednotlivých nákaz poněkud liší. Např. chřipkové viry se šíří hlavně jemným aerosolem, kdežto přenos kontaminovanými rukama s inokulací viru do nosu nebo očí je hlavním mechanismem u rhinovirů.

Patogeneze

Patogeneze ARO je velmi komplexní proces mezi replikujícím se virem a zánětlivou reakcí vnímavého jedince. Její průběh se může v závislosti na viru značně lišit: primární ložisko replikace chřipkových virů je v epitelu trachey a bronchů, kdežto rhinoviry se začínají replikovat v nosohltanu. Široce zastávaná domněnka, že ARO vzniká po prochlazení, není seriózně doložena.

Rhinovirová infekce začíná uchycením rhinovirů na sliznici nosu nebo oka, odkud se dostávají do nosohltanu. V místní lymfatické tkáni se vážou na specifické receptory a

pronikají do buněk epitelu. Asi 90 % serotypů rhinovirů využívá jako receptor intracelulární adhezní molekulu -1 (ICAM-1). Po vniknutí do buňky se virus začne rychle replikovat. Progeny viru lze detekovat již za 8-10 hodin po intranazální inokulaci rhinovirů. Infekční dávka rhinovirů je malá. Až 95 % osob nemajících protilátky proti specifickému serotypu je po intranazální čelendži infikováno. Ne vždy však asymptomatická nákaza přejde do zjevného onemocnění. Z nejasných příčin onemocní jen 75 % infikovaných osob. Vylučování rhinovirů vrcholí ve druhém dnu po intranasální inokulaci a pak rychle klesá. Malá množství viru lze však prokázat v nosním sekretu až 3 týdny po nákaze.

Virová infekce nosní sliznice vede k vasodilataci a zvýšené propustnosti cév, což má za následek ucpávání nosních průduchů a rýmu. To jsou dva hlavní příznaky ARO. Cholinergní stimulace vyvolává zvýšení sekrece slizničních žlázek a kýčání. Zatím co viry chřipky a adenoviry nosní sliznici značně poškozují, rhinoviry tak nečiní. To vedlo k hypotéze, že klinický obraz ARO nemusí být následek přímého cytopatického účinku virů, ale že může být dán především zánětlivou reakcí hostitele. V nosním sekretu pacientů s rýmou byly zjištěny zvýšené hladiny několika mediátorů zánětu (kininů, leukotrienů, histaminu, interleukinu 1,6 a 8, TNF-tumor necrosis factor aj.). Jejich koncentrace korelovala se závažností potíží.

Zánět není omezen jen na nosní průduchy, často postihuje také obličejové dutiny. Většina sinusitíd není bakteriální superpozicí, ale patří k normálnímu průběhu virového ARO. Často vzniká i dysfunkce Eustachovy trubice, která je považována za významný faktor vzniku akutního zánětu středního ucha.

Některé respirační viry, jako jsou viry chřipky, parachřipky a RSV, mohou infikovat také dolní cesty dýchací. Rhinoviry byly nalezeny v sekretech bronchů, odebraných při bronchoskopii, ale dosud není jasné, zda nejde o jen o kontaminaci.

Klinický obraz

Inkubace ARO, vyvolávaných různými virovými původci, může být značně proměnlivá. U experimentálních rhinovirových infekcí se prvé potíže mohou dostavit již za 10-12 hodin po inokulaci rhoviru do nosu. Inkubační doba chřipky však bývá 1-7 dnů. Intenzita potíží se obvykle rychle stupňuje, vrcholí ve 2.-3. dnu po nákaze a pak klesá. Průměrně ARO trvá 7-10 dnů, ale některé potíže mohou přetrvávat i tři týdny.

Rhinovirová infekce obvykle začíná škrábáním v krku a krátce na to ucpáváním nosních průduchů, rýmou, kýčáním a kašlem. Škrábání v krku zpravidla brzy ustoupí, ale zpočátku vodnatá rýma se stává hlenovitou až hnisavou. Nedochozí při tom ke změně bakteriální flóry v nosohltanu a tato změna se nepovažuje za známku bakteriální superinfekce sliznice nosu. Horečka, která je u dětí obvyklá, bývá u dospělých přítomna zřídka. Mezi další projevy ARO se řadí chrapot, bolest hlavy, malátnost a apatie. Bolesti svalů jsou častější a typické jen u chřipky.

Ač průběh virových ARO je často benigní, krátký, se spontánní úzdravou, někdy se objeví komplikace působené bakteriemi. U dětí jde zpravidla o akutní zánět středouší, postihující asi 20 % pacientů s ARO. Komplikace bývá nejčastěji diagnostikována za 3-4 dny od počátku ARO. Průkaz přítomnosti různých respiračních virů v tekutině středouší naznačuje, že při nejmenším aspoň některé z nich mohou tam aktivně pronikat a přispívat k zánětu sliznice středního ucha.

Mezi další běžné bakteriální komplikace ARO patří záněty obličejových dutin a plic. Pneumonie bývá zpravidla skutečnou bakteriální superpozicí na virové ARO. Výzkum ukázal, že zejména u dětí jsou časté smíšené virové infekce. Zřejmá je souvislost virových ARO s akutní exacerbací astmatu u dětí i dospělých. Další ohroženou skupinou jsou osoby trpící chronickou obstrukční nemocí plic (COPD). ARO je u nich závažnou událostí, často vyžadující hospitalizaci a léčbu na JIP. U imunokompromitovaných osob bývá nejčastějším původcem závažné virové infekce horních cest dýchacích RS-virus.

Diagnostika

U dospělých osob je klinická diagnostika ARO jednoduchá a spolehlivá. U kojenců a malých dětí, u nichž průběh ARO nemusí být typický, je diagnostika založená jen na klinickém obrazu, dosti problematická. Velkou potíž představuje u kojenců horečka, která bývá hlavním příznakem počínající nemoci. Lékař musí rozlišit benigní virové ARO od závažné invazivní bakteriální infekce. Někdy napodobuje ARO alergická nebo vasomotorická rýma. Odlišit tato onemocnění od ARO bývá snadnější. Škrábání v krku při streptokokové faryngitidě často připomíná začátek ARO, ale ucpávání nosu a rýma je pro ni netypická.

Většina exudativních tonsilitid u dětí je virového původu, ale pouhou prohlídkou nosohltanu nelze spolehlivě odlišit jejich bakteriální nebo virovou etiologii. U dětí s přetrvávajícím výtokem z jednoho nosního průduchu, je třeba pomýšlet na přítomnost cizího tělesa v nose.

Pro řadu společných symptomů nelze odlišit virová ARO mezi sebou. Dokonce i u chřipky, která je považována za nemoc zcela odlišnou od ostatních ARO, lze podle klinického obrazu stanovit správnou dg chřipky jen ve 27 – 79 % případech.

K průkazu virů při ARO slouží jejich kultivace, detekce antigenů a PCR. Za zlatý standart je považována kultivace virů na buněčných liniích. Z praktického hlediska má však malou cenu, protože její výsledek je znám až po delší době. Imunoperoxidázové barvení kultury monoklonálními protilátkami podstatně zrychluje identifikaci virů, která je obvykle ukončena během 48 hodin. K průkazu antigenů respiračních virů (chřipky, parachřipky, RSV, adenovirů) se užívá různých testů. Pro velký počet různých serotypů nelze jich však využít k detekci rhinovirů. Nové expresní detekční testy pro chřipku a RSV poskytují výsledek za 15-30 minut, ale jsou pochybnosti o jejich citlivosti a specifitě. Testy využívající PCR jsou pro běžné klinické pracoviště stále příliš pracné a jejich extrémní citlivost může činit potíže při posuzování výsledku testu.

Metodou volby při odběru vzorku materiálu na vyšetření je aspirace sekretu z nosohltanu nebo výplachy nosu. Pro snazší provedení se však častěji volí výtěry z nosu a nosohltanu.

Terapie

K nespecifickým lékům patří při rýmě dekongestiva nosní sliznice, některá antihistaminika, kortikosteroidy, antitussika a mukolytika.

Jedině u chřipky máme dnes specificky působící preparáty. Podávání Amantadinu a Rimantadinu omezují jednak nežádoucí reakce, jednak jejich neúčinnost na chřipku typu B a rychlý vývoj resistance viru na ně. Nové specifické protichřipkové léky, Zanamivir a Oseltamivir, mají méně nežádoucích reakcí a působí na viry chřipky A i B. Je-li terapie zahájena v prvních 48 hodinách nemoci, dojde ke zkrácení nemoci o 1-2 dny. O významu těchto preparátů pro prevenci bakteriálních komplikací, zvláště u rizikových pacientů, je málo poznatků. Bylo však prokázáno, že včasná léčba chřipky Oseltamivirem může u dětí snížit výskyt akutního zánětu středouší o více jak 40 %.

S ohledem na významnou roli rhinovirů při vzniku ARO lze očekávat, že účinné preparáty proti rhinovirům by mohly mít největší terapeutický efekt. V osmdesátých letech 20. století byla velká naděje kladena do interferonu, ale výsledky jak u přirozeně vniklých ARO, tak u experimentálních rhinovirových infekcí, byly rozčarováním. Zjištění, že ICAM-1 je hlavním buněčným receptorem pro rhinoviry vedlo k pokusům o blokádu vazby viru na tento receptor pomocí solubilní rekombinanty ICAM-1, sloužící jako vnadidlo rhinovirů. Výsledky klinických studií svědčí o zmírnění průběhu experimentálních rhinovirových infekcí, ale dosažený efekt byl jen malý.

K posledním novinkám preparátů proti rhinovirům patří nově vyvinutý Pleconaril, který se váže na kapsidu viru a Rupintrivir, což je inhibitor proteázy lidského rhinoviru 3C. Pleconaril se podává orálně a působí na široké spektrum rhinovirů a enterovirů. Výsledky

prvých klinických studií ukazují, že je-li preparát podán v prvních 14-36 hodinách nemoci, dojde ke zkrácení doby nemoci o 1-1,5 dne.

Prohlubující se poznatky o centrální úloze zánětlivé reakce hostitele při vzniku symptomů ARO vedly ke zkoumání možnosti terapie ARO kombinacemi protivirových a protizánětlivých preparátů. Ve zcela nedávné studii u dospělých, čelendžovaných rhinoviry, vedla kombinace intranazálně podávaného interferonu s orální aplikací chlorphenaminu a ibuprofenu k redukci nejen nosních, ale i několika dalších symptomů ARO.

Prevence

Prevence i terapie ARO je obtížná pro velký počet původců těchto onemocnění. Pravděpodobnost vývoje vakciny proti rhinovirům, je s ohledem na široké spektrum serotypů a chybění vhodného společného antigenu malá. Jedinou respirační infekcí, proti níž je komerčně dostupná vakcína, je chřipka. Mimo současných inaktivovaných chřipkových vakcín, které se aplikují do svalu, byl připraven nový typ vakcíny k intranazální aplikaci. Bylo vyvinuto také několik typů vakcín proti RSV a virům parachřipky, které se nyní ověřují v prvních klinických studiích.

Současná antivirotika k prevenci ARO se uplatňují jen u chřipky. Jejich specifický účinek byl prokázán jak při profylaxi sezónního výskytu chřipky, tak při postexpoziční profylaxi u rodinných příslušníků pacientů. Na rozdíl od chybějícího efektu terapie rhinovirových infekcí interferonem, je spolehlivě prokázán profylaktický efekt jeho intranazální aplikace. Zájem o takovou možnost prevence ARO však opadl pro nepříjemně častý výskyt nežádoucích reakcí při delším podávání interferonu.

V pilotní studii bylo zjištěno, že intranazální podání imunoglobulinu snižuje u dětí incidenci rýmy, ale nebyly publikovány další zprávy o možnostech pasivní imunizace nosní sliznice.

Přes často doporučované a široké využívání vitamínu C a výtažku z rostliny Echinacea k prevenci ARO, stále chybí spolehlivé důkazy o účinnosti. Podle současných poznatků se zdá, že prevence všech ARO by byla možná jen naprostou a dlouhodobou izolací chráněné osoby od všech ostatních lidí. Řadu lidí však může potěšit zpráva, že pití vína, zvláště červeného, může mít protekční efekt proti ARO.

Nemalý podíl ARO nezjištěné etiologie, spolu s nedávným objevem lidského metapneumoviru, naznačuje existenci dalších významných respiračních virů, které dosud nebyly zjištěny. Vysoce rafinované molekulární techniky mohou přinést další objevy. Také další výzkum zánětlivé odpovědi hostitele a interakce virů s bakteriemi při ARO může naznačit cestu k většímu zmírnění potíží nemoci a k prevenci vzniku komplikací ARO. Optimální využití nových a budoucích antivirotik asi vyvolá potřebu prostého, rychlého, levného a přesného testu k identifikaci původce, který u nemocného vyvolává ARO, navíc použitelného i v ordinaci praktického lékaře. Dosud stále narůstající resistance bakterií ukazuje nezbytnost zdravotní výchovy občanů. Musí vědět o neúčinnosti antibiotik při léčbě nekomplikovaného ARO.

148 citací, kopie u překladatele.

Tímto aktuálním tématem zahajujeme rok 2004, který také bude posledním rokem vydávání SMD. Děkuji všem čtenářům za pozornost věnovanou SMD, za jejich vlídné hodnocení a přeji hodně úspěchů v další práci !