

356.33:616.2—022.7—036.11—036.22:616.921.5

K ETIOLOGII A EPIDEMIOLOGII AKUTNÍCH RESPIRAČNÍCH INFEKČÍ VE VOJENSKÝCH KOLEKTIVECH

II. Poznatky z dlouhodobého sledování výskytu chřipky

Pplk. MUDr. Jaromír BRUJ a MUDr. Jiří FARNÍK, CSc.

1. okruhový hygienicko-epidemiologický oddíl v Plzni,

Ústav pro mikrobiologii a epidemiologii lékařské fakulty Karlovy university v Plzni

Mezi respiračními infekcemi zaujímá chřipka výjimečné postavení: její odlišnost byla zřejmá již v dobách, kdy etiologie onemocnění nebyla známa. I ve vojenských kolektivech má průběh chřipky určité zvláštnosti. Incidence onemocnění bývá vyšší a epidemie vznikají často s určitým předstihem před rozvojem epidemie v civilní populaci (6). Časný vznik epidemii a vysokou nemocnost vidíme někdy i v jiných kolektivech obdobného věkového složení (10, 20), jde tedy patrně o uplatnění vyšší expozice při kolektivním způsobu života, nikoliv o souvislost s ostatními charakteristikami vojenské služby.

Nebezpečí chřipky pro vojenské kolektivy nepočívá v ohrožení života nemocných, které je u mladých a jinak zdravých osob zpravidla malé, ale v narušení bojeschopnosti a výcviku současným vyřazením velkých počtů osob, případně jednotlivců v klíčových funkcích. Účinné prevenci, která by byla u vojenských jednotek jistě na místě, musí předcházet poznání epidemického procesu. Zde jsme dosud mnoho dlužni, přestože je chřipka jednou z nejdéle studovaných virových infekcí a zabývá se jí trvale celosvětová síť laboratorů pod patronací SZO. Jednou ze základních otázek tohoto problému je vztah protilátek k imunitě, který je sice uznáván a prakticky využíván v imunologických přehledech (3, 15, 16), ale jehož podstata je dosud nedostatečně osvětlena.

Dlouhodobá studie respiračních infekcí ve vybraném vojenském kolektivu poskytla nám příležitost zabývat se podrobněji i některými stránkami tohoto složitého vztahu, který má pro epidemiologii chřipky základní význam. Výsledky tohoto studia předkládáme ve stručném souhrnu.

Materiál a metody

Epidemiologie chřipky byla sledována v kolektivu popsaném v první části tohoto sdělení. V letech 1961 až 1967 jsme u části sledované populace, v průměru u 200 osob, odebírali krev na sérologická vyšetření vždy v říjnu po nástupu vojenské služby a pak po dalších 3 a 6 měsících. Séra byla stažena, inaktivována 30 minut při 56 °C a uložena při -20 °C až do konečného zpracování. Trojice sér byly vyšetřovány zároveň v jeden den. V udaných intervalech jsme tak zjišťovali dynamiku protilátek proti virům chřipky typů A i B vždy u stejných jednotlivců. Na etiologii sporadických infekcí jsme usuzovali z výsledků sérologických vyšetření. V epidemiích jsme kromě toho prováděli vždy několik

pokusů o izolaci viru chřipky na kuřecích embryích a od roku 1966 jsme doplnili diagnostiku metodou nepřímé fluorescence, což nám spolu s výběrem vhodných intervalů k odběru vzorků krve umožnilo spolehlivou diagnózu během 5—6 dnů od začátku první hlášené epidemie (4). Vzhledem k možnostem laboratoře je však i v epidemiích většina infekcí potvrzena pouze nálezem nejméně čtyřnásobného vzestupu protilátek v sérech z hromadných odběrů před epidemií a po ní.

Jako kritérium pro klinickou manifestaci onemocnění jsme zvolili teplotu nad 37 °C; tuto mez jsme také doporučovali lékařům jako rozhodující pro hospitalizaci. V době epidemie jsme většinu nemocných prohlíželi sami, údaje o nemocnosti takto získané jsme potom doplňovali ze záznamů v ambulantní knize a knize neschopných, na jejichž vedení jsme v průběhu epidemii dohlíželi.

Sérologická vyšetření byla prováděna podle metodiky SZO (21) hemaglutinačně-inhibičním testem s antigeny A2 Singapore 1/57, A2 Praha 2/62, B Lee a B Praha 1/61. Diagnosticky nejasné případy a první v každé vlně chřipkových epidemii byly ověřovány ještě komplementfixační reakcí.

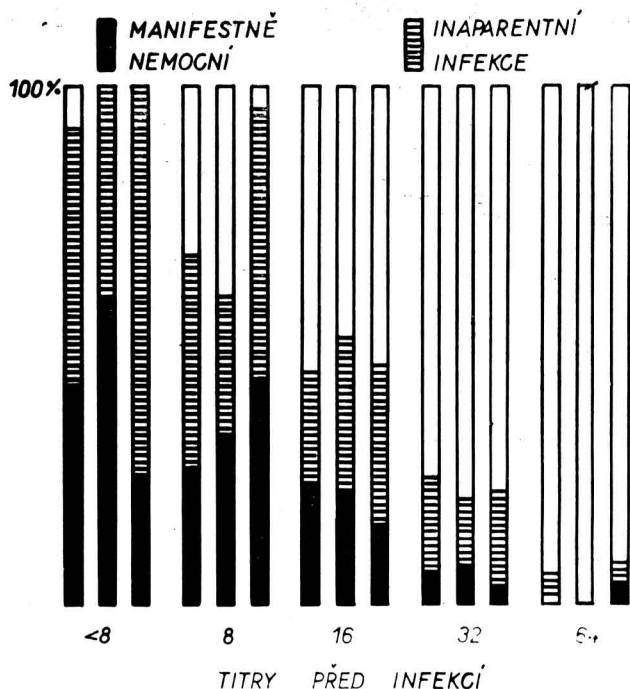
Výsledky

V době studie proběhly ve sledovaném kolektivu dvě epidemie chřipky typu A2 a jedna epidemie typu B. Etiologie onemocnění byla u epidemií chřipky typu A2 potvrzena izolací viru na kuřecích embryích a vzestupem protilátek v hemaglutinačně-inhibičním testu u převážné většiny nemocných, v roce 1966 také pomocí nepřímé fluorescence. Epidemie chřipky typu B proběhla v době celostátní epidemie v civilním sektoru. Nebyla potvrzena kultivačně, ale sérologické vyšetřování ukázalo daleko vyšší počet vzestupů protilátek u nemocných, ve srovnání se skupinou klinicky zdravých osob z téhož kolektivu.

Ve všech třech epidemiích jsme měli k dispozici séra odebraná v poměrně krátkých intervalech před epidemií a po ní a srovnáním změn v hladině protilátek s údaji o nemocnosti v průběhu epidemii jsme mohli analyzovat vztah protilátek před infekcí k některým epidemiologickým charakteristikám chřipky obou typů.

Vztah protilátek k vzniku a průběhu infekce je shrnut na grafu 1 (celkový počet vyšetřených osob ve všech skupinách je 693), který znázorňuje procento infikovaných a klinicky nemoc-

Graf 1



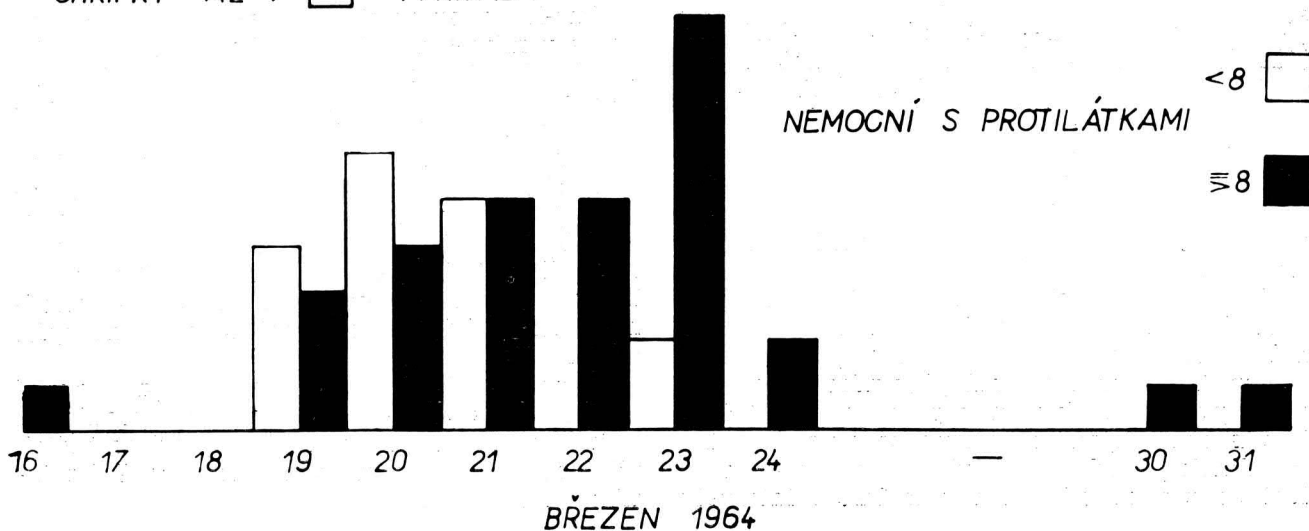
ných ve skupinách osob s různou hladinou protilátek. V prvních sloupcích v každé skupině jsou údaje z epidemie typu A2 v roce 1964, v druhých sloupcích z epidemie typu B v roce 1965 a v posledních z epidemie A2 v roce 1966.

I když procenta nemocných a infikovaných jsou v jednotlivých epidemiích různá, v celkové tendenci se výsledky shodují a ukazují, že se stoupající hladinou protilátek klesá výrazně počet infekcí a v závislosti na tom i počet nemocných.

Graf 2

HLADINA PROTLÁTEK PŘED INFEKČÍ A DOBA ONEMOCNĚNÍ V EPIDEMII

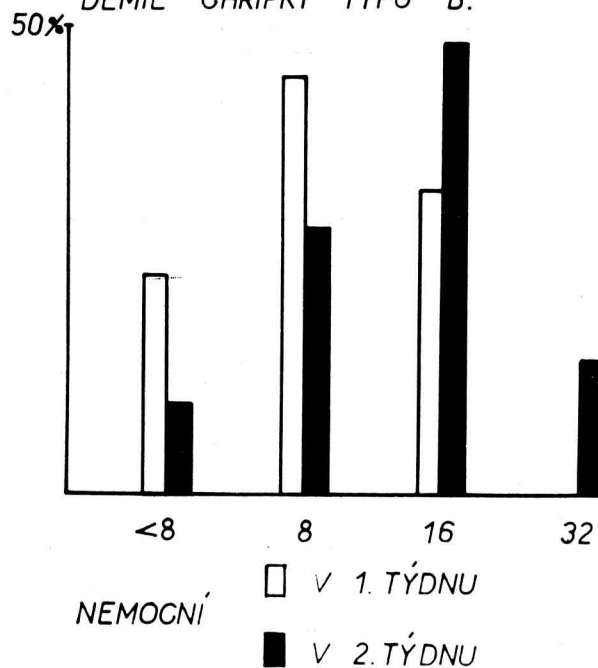
CHŘIPKY A2 / □ = 1 PŘÍPAD /



Určitá úroveň hladiny protilátek poskytuje také určitý stupeň imunity. To se projevuje i při sledování expozice, nutné k onemocnění. Na grafech 2 a 3 jsou znázorněny hladiny protilátek ve vztahu k době onemocnění v epidemii. Z obou je zřejmé, že osoby s nízkými titry protilátek onemocní zpravidla v časně fázi epidemie a osoby s vyššími titry později.

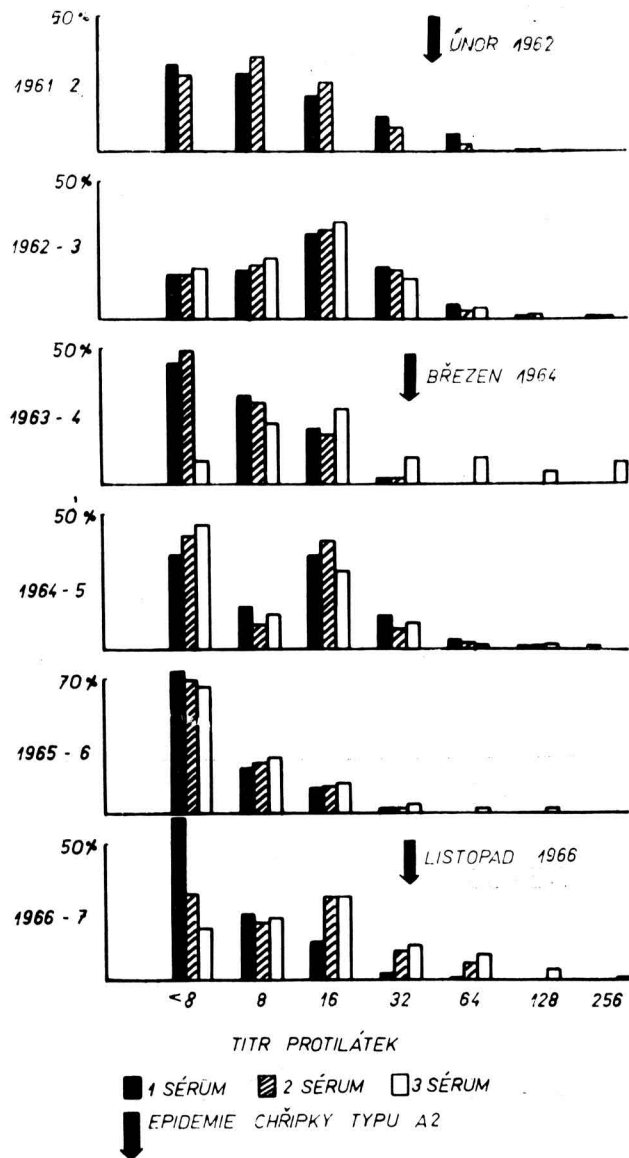
Graf 3

HLADINY PROTLÁTEK PŘED INFEKČÍ
U NEMOCNÝCH V 1. A 2. TÝDNU EPI-
DEMIE CHŘIPKY TYPU B.



Epidemické cykly u chřipky typu A jsou zpravidla dvouleté až tříleté. Vztah těchto cyklů k hladině protilátek v dlouhodobém sledování je zachycen na grafu 4. Vzhledem k možnosti

Graf 4



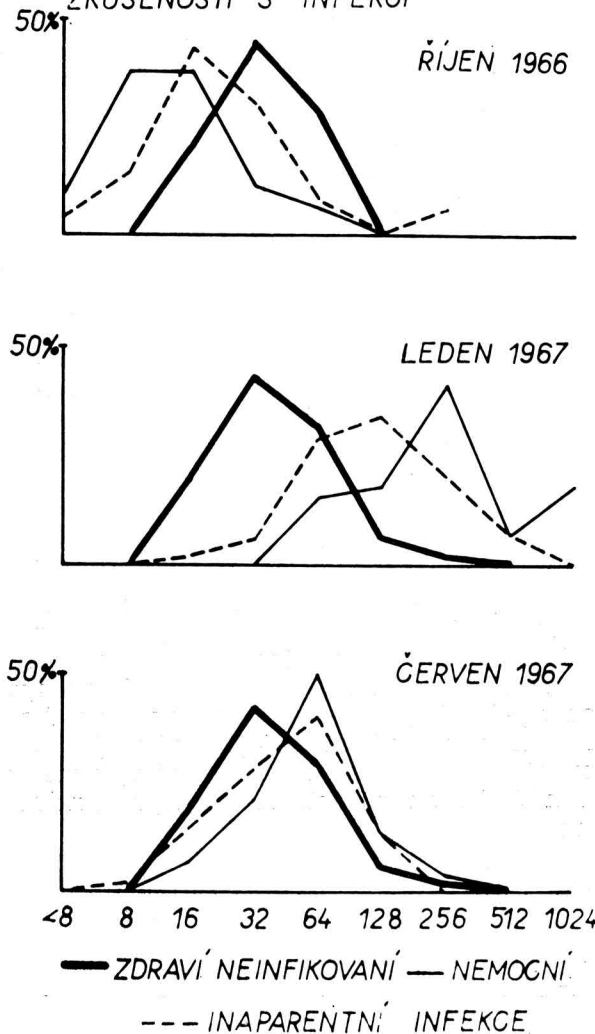
srovnání jednotlivých let bylo užito antigenu A2/57; protilátky vůči tomuto typu jsou sice v posledních letech značně nižší než proti novějším antigenním variantám, zato ukazují jasně cykličnost změn v protilátkové hladině v průběhu let v závislosti na periodicky se opakujících epidemiích. Protilátky jsou nejvyšší bezprostředně po epidemii, rok po epidemii převládají střední titry a před epidemií jsou titry nejnižší.

V mimoepidemických údobích jsou vzestupy protilátek řídké. V osmi čtvrtletích, ve kterých nebyla chřipka u útvaru zjištěna, jsme při vyšetření 1434 dvojic sér našli čtyřnásobné a vyšší vzestupy protilátek proti viru typu A2 u 1,6 %. Vliv sporadických infekcí na celkovou hladinu protilátek je tedy malý, většina změn v populaci se zřejmě odehrává v krátkém intervalu

v průběhu epidemie. I charakter těchto změn je do určité míry determinován hladinou protilátek před infekcí, jak je zřejmé z grafu 5. Roz-

Graf 5

ZMĚNY V TITRECH PROTILÁTEK V EPI-
DEMII CHŘIPKY U OSOB S RŮZNOU
ZKUŠENOSTÍ S INFEKČÍ



dělíme-li po epidemii populaci na tři skupiny podle vzniku a průběhu infekce, dostaneme tři odlišné distribuční křivky protilátek. Osoby, které v epidemii nebyly infikovány, měly před epidemií nejvyšší titry, které v průběhu epidemie nezaznamenaly žádné změny, a po epidemii se staly skupinou s relativně nejnižšími titry. Naopak je tomu s osobami, které v epidemii onemocněly manifestačně. Ty měly před epidemií nejnižší protilátky a po epidemii mají nejvyšší. Inaparentně infikovaní tvoří skupinu se středními titry, i když po epidemii s podstatně vyšší úrovní.

V grafu 1 bylo demonstrováno, jak souvisí ochrana před infekcí s hladinou protilátek. V tabulce 1 je shrnut význam úrovně protilátek před onemocněním pro vznik onemocnění u infikovaných osob.

Tab. 1

Manifestnost chřipky v závislosti na hladině protilátek před infekcí

Titry	% nemocných z počtu infik.		
	A2 1964	B 1965	A2 1966
<8	44,0	58,8	(25,0)
8	36,5	55,0	45,8
16	40,5	48,7	33,3
32	27,8	40,0	17,6
64	—	—	(50,0)

Se stoupající hladinou protilátek klesá manifestnost onemocnění. Diference mezi skupinami s nejnižšími a nejvyššími titry v jednotlivých pozorováních nejsou statisticky významné. Shoda trendu všech tří pozorování ukazuje, že přítomnost vyšších hladin protilátek je do určité míry spojena i s protekcí před onemocněním u infikovaných osob, závislost není ale zdaleka tak jednoznačná jako vztah mezi protilátkami a protekcí před infekcí.

Diskuse

Z několika starších (5, 9, 13) i novějších (2, 7, 8) epidemiologických prací, z pokusů na dobrovolnících (1, 11) a konečně z našeho pozorování je zřejmé, že přítomnost protilátek před infekcí je spojena s určitou imunitou. Podstata tohoto jevu není jasná, ovšem z epidemiologického hlediska postačí, víme-li, že sérové protilátky jsou ukazatelem imunity, ať už je nositelem imunity jakýkoli mechanismus. Naše pozorování může odstranit některé pochybnosti o významu protilátek, opakovaně vznikající při zjištění, že v některých případech mohou onemocnět při expozici i lidé s vysokou hladinou protilátek, zatímco jiní s nižší hladinou zůstanou zdraví (14). Imunita proti chřipce je jen relativní a má dva stupně: ochranu před infekcí a ochranu před manifestním onemocněním. Přítomnost protilátek znamená pouze určitou pravděpodobnost ochrany před infekcí, ale ani vysoké titry protilátek nezaručují inaparentní průběh infekce, pokud k ní u těchto osob dojde. Se stoupající hladinou protilátek stoupá i pravděpodobnost protekce před infekcí. Tato pravděpodobnost přesahuje 90 % u osob s protilátkami v titru nad 32, ale není nikdy stoprocentní. Proto onemocní v průběhu epidemie nebo při experimentální infekci i některé osoby s vysokými hladinami protilátek. Protože manifestnost infekce nepřesahuje 50–60 % ani u osob bez zjištěných protilátek, zůstane naopak zdráva i řada osob s nízkými nebo nulovými titry.

Ve dvou ze tří epidemií jsme se setkali s tím, že osoby s vyššími titry onemocněly převážně v pozdější fázi epidemie. Vykládáme si to tak, že k překonání relativní imunity u těchto osob je nutná vyšší infekční dávka. Význam vyšší expoziční doby nevidíme v tom, že by snad v tomto intervalu docházelo ke kumulaci infekčních dávek, ale delší časový interval poskytuje prostě

větší pravděpodobnost k setkání s dostatečně vysokou dávkou. V pozdější fázi epidemie je také v kolektivu více zdrojů infekce.

Toto zjištění má i praktický dosah. Lehký průběh chřipkového onemocnění a zkušenosti s malým efektem protiepidemických opatření nespecifického charakteru vedly v poslední době k určité pasivitě v protiepidemické práci v epidemiích. Ve vojenských kolektivech je v epidemiích pravděpodobně **stoprocentní expozice k infekci**. V populaci jsou jednak osoby plně vnímavé, které onemocní již při prvním kontaktu s infekcí, osoby vysoce odolné, které neomocní ani při masivní a dlouhodobé expozici, a potom skupina osob s relativní imunitou. Protiepidemická opatření nemohou expozici zcela vyloučit, mohou ji jen snížit; jejich efekt se tedy neprojeví ani u osob plně vnímavých, a samozřejmě ani u vysoce odolných. Mohou ale ochránit před onemocněním alespoň část osob s relativní imunitou. Jejich použití je tedy zcela opodstatněné, i když nemůžeme očekávat, že by podstatněji ovlivnila rozsah epidemie.

Chřipka typu A se objevuje jednak v pandemiích, spjatých s výskytem antigenně nového typu, jako naposledy v roce 1957 při objevení typu A2, jednak v epidemiích, které se v našich geografických podmínkách opakují na určitém území zpravidla v intervalech dvouletých až tříletých. Výskyt sporadických případů nebo ojedinělých epidemií je vcelku řídký; na našem malém a virologickými laboratořemi hustě pokrytém území nebyl kupříkladu virus chřipky typu A2 izolován opakovaně po řadu měsíců. Vznik jednotlivých epidemických vln se uvádí v souvislosti s poklesem imunity obyvatelstva, dorůstáním nové neimunní populace a vznikem menších antigenních variant v rámci daného typu (22). V civilní populaci jsou tyto otázky ještě zkomplikovány odlišností specifické imunity v závislosti na věku a snad také rozdíly v expozici souvisejícími se způsobem bydlení a zaměstnání. V naší studii jsme mohli vzhledem k homogenitě sledované populace tyto faktory pominout a zaměřili jsme se pouze na periodické změny v imunitě. Dynamika protilátek v populaci je taková, že krátce po epidemiích jsou titry nejvyšší, rok po epidemii pozorujeme ještě stopy po ní v převaze středních titrů a bezprostředně před další epidemií, v našem pozorování za jeden a půl až dva a půl roku, jsou titry nejnižší.

O vzniku a průběhu infekce u jednotlivců rozhodují hladiny protilátek před epidemií. Ani při všeobecné expozici nedochází však v průběhu epidemie k vyrovnání hladiny protilátek na stejnou úroveň u všech jednotlivců, ale vznikají difference v závislosti na průběhu infekce. Princip je asi v tom, že skupiny osob s nejvyššími a nejnižšími titry protilátek si v průběhu epidemie vymění místa a tím i pořadí pravděpodobnosti infekce a onemocnění v další epidemii způsobené stejným typem viru. Ze starších epidemiologických pozorování chřipky je známo, že členové rodin, kteří zůstali zdraví v jedné vlně, one-

mocněli potom ve vlně další. Naše výsledky přinášejí imunologický podklad k tomuto empirickému poznatku.

Souhrn

Po dobu šesti let jsme ve vybraném vojenském kolektivu vždy od října do března následujícího roku sledovali výskyt chřipky a změny v úrovni protilátek. Pozorovali jsme tři epidemie chřipky A2 a B, v mimoepidemickém údobí jsme vyšetřili dynamiku protilátek proti chřipce u 1434 dvojic sér, odebraných v tříměsíčních intervalech. Hlavní změny v hladině protilátek v populaci se odehrávají během krátkého údobí epidemie, sporadické vzestupy protilátek v mimoepidemickém údobí jsou ojedinělé a na celkovou hladinu protilátek nemají vliv. Přítomnost hemaglutinačně inhibičních protilátek je dobrým ukazatelem imunity. Imunita proti chřipce je relativní; určitá úroveň protilátek poskytuje také určitou pravděpodobnost protekce. Specifická protekce závislá na hladině protilátek je především protekcí před infekcí. Vliv přítomnosti protilátek na vznik klinicky manifestního onemocnění u infikovaných osob je daleko menší.

Literatura

1. Alford, R., Kasel, J. A., Gerone, P. J., Knight, V.: Human influenza resulting from aerosol inhalation. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 1966, 122:800—804.
2. Bashe, W. J., Stegmiller, H., Leonida, D., Greenwald, P.: Failure of polyvalent vaccine to provide clinical protection against Asian influenza. *New England J. Med.* 1964, 270:870—874.
3. Blaškovič, D.: The study of antibody level against influenza viruses in the population of Slovakia (1949—1957). *J. Hyg. Epid. Microb. Immunol.* 1961, 5:69—74.
4. Bruj, J., Farník, J., Kvěch, K.: Poznámky k rychlé diagnostice chřipky. *Voj. zdrav. listy* 1967, 36:201—204.
5. Eaton, M. D., Melkjohn, D.: Vaccination against influenza: A study in California during the epidemic of 1943—44. *Amer. J. Hyg.* 1945, 42:28—44.
6. Farník, J.: K epidemiologii chřipky a chřipkových komplikací. Kadidátská disertační práce Plzeň, 1967.
7. Farník, J., Bruj, J.: An outbreak of influenza A2 in a population with a known antibody profile. *J. Infect. Dis.* 1966, 116:425—428.
8. Fedová, D., Drašnar, M., Švejda, J., Pírková, Z., Sodja, J., Syrůček, L.: Epidemic of influenza in Czechoslovakia in February April 1964. *J. Hyg. Epid. Microb. Immunol.* 1965, 9:95—110.
9. Francis, T. Jr.: The development of the 1943 vaccination study of the commission on influenza. *Amer. J. Hyg.* 1945, 42:1—11.
10. Jordan, W. S.: The mechanism of spread of Asian influenza. *Amer. Rev. Resp. Dis.* 1961, 83:29—35 Suppl.
11. Knight, V., Kasel, J. A., Alford, R. H., Loda, F., Morris, J. A., Davenport, F. M., Robinson, R. Q., Buescher, E. L.: New research on influenza: studies with normal volunteers. *Ann. Intern. Med.* 1965, 62:1307—1325.
12. Langmuir, A. D., Henderson, D. A., Serfling, R. E.: The epidemiological basis for the control of influenza. *Amer. J. Publ. Hlth.* 1964, 54:563—571.
13. Rickard, E. R., Lennette, E. H., Horsfall, F. L. Jr.: A comprehensive study of influenza in a rural community. *Publ. Hlth. Rep.* 1940, 55: 2146—2167.
14. Morris, J. A., Kasel, J. A., Saglam, M., Knight, V., Loda, F. A.: Immunity to influenza as related to antibody levels. *New England J. Med.* 1966, 274:527—535.
15. Pečenka, J., Janíček, B., Nedvídek, J., Suchánek, M., Škvrnová, K., Tůmová, B., Vobecký, J., Vojtová, H., Voláková, N.: Immunological survey of influenza in the Czech regions. *J. Hyg. Epid. Microb. Immunol.* 1960, 4:477—488.
16. Pešek, J., Vobecký, J.: Attempt to apply the results of serological surveys in epidemiological practice in influenza. *J. Hyg. Epid. Microb. Immunol.* 1964, 8: 21—36.
17. Raška, K., Tůmová, B., Helcl, J., Fedová, D., Pírková, Z., Pečenka, J., Škvrnová, K.: Annual report of the Czechoslovak influenza centre 1962. *J. Hyg. Epid. Microb. Immunol.* 1963, 7:261—271.
18. Salk, J. E., Menke, W. J., Francis, T. J. Jr.: A clinical, epidemiological and immunological evaluation of vaccination against epidemic influenza. *Amer. J. Hyg.* 1945, 42:57—93.
19. Tůmová, B. a kol.: Práce chřipkové centrály v roce 1959. Zprávy z epidemiologie a mikrobiologie 1960, 2:1—11.
20. Trotter, Y., Dunn, F. L., Drachmann, R. H., Henderson, D. A., Pizzi, M., Langmuir, A. D.: Asian influenza in the United States 1957—1958. *Amer. J. Hyg.* 1959, 70:34—50.
21. WHO Tech. Rep. Series 170, 1959.
22. Ždanov, V. M.: Trends in epidemiology of influenza. *J. Hyg. Epid. Microb. Immunol.* 1962, 6:142—150.