



4

Zakażenia dróg oddechowych

Maciej Przybylski, Rafał Krenke

4.1. WSTĘP

Zakażenia układu oddechowego są jedną z głównych przyczyn hospitalizacji w Polsce, ocenia się bowiem, że stanowią rocznie mniej więcej 7–8% wszystkich przypadków. Wskaźnik ten jest jeszcze wyższy w grupie dzieci do 5. rż. i wynosi u niemowląt około 15–17%, u dzieci zaś w wieku 1.–4. rż. – około 30%. W tych grupach pacjenci wirusy są jednym z najczęstszych czynników etiologicznych ostrych zakażeń dróg oddechowych, w tym przeziębienia, zapalenia gardła, zapalenia błony śluzowej nosa i zatok, zapalenia krtań, zapalenia oskrzeli i zapalenia oskrzelików. W większości tych przypadków nie udaje się zidentyfikować czynnika etiologicznego infekcji. Dotyczy to nie tylko chorych leczonych w warunkach ambulatoryjnych, lecz także pacjentów hospitalizowanych. Diagnostyka etiologii ostrych wirusowych zakażeń układu oddechowego wciąż napotyka trudności, które są spowodowane kilkoma czynnikami: dużą liczbą możliwych czynników etiologicznych, podobnymi objawami w przebiegu zakażenia różnymi wirusami oraz pojawiającymi się nowymi wariantami krążących już w środowisku wirusów lub obecnością nowych wirusów. Wszystko to powoduje, że sumaryczne koszty badań diagnostycznych, które należałoby ponieść dla ustalenia etiologii poszczególnych wirusowych zakażeń układu oddechowego, byłyby bardzo wysokie. Ponadto znaczna liczba koniecznych do wykonania badań wirusologicznych przekraczałaby możliwości laboratoriów mikrobiologicznych. Ponieważ większość tych infekcji

ma łagodny i samoograniczający się charakter, a możliwości leczenia przyczynowego są bardzo ograniczone, wątpliwa byłaby także korzyść kliniczna z takiego postępowania. Z powyższych względów w Polsce diagnostyka wirusowych zakażeń dróg oddechowych jest zazwyczaj ograniczona do wykrywania i identyfikacji wirusów grypy we wszystkich grupach wiekowych oraz – rzadziej – syncytialnego wirusa oddechowego u dzieci.

W praktyce klinicznej ważny jest anatomiczny podział na górne i dolne drogi oddechowe. Do **górných dróg oddechowych** zalicza się jamę nosową, gardło i krtań, a także struktury mające z nimi kontakt – zatoki przynosowe i ucho środkowe. **Dolne drogi oddechowe** obejmują tchawicę, oskrzela, oskrzeliki i pęcherzyki płucne.

4.2. ETIOLOGIA

4.2.1. ZAKAŻENIA GÓRNYCH DRÓG ODDECHOWYCH

Przeziębienie (katar) jest najczęstszym objawowym zakażeniem wirusowym. Wywoływane jest najczęściej, bo w około 50% przypadków, przez rinowirusy (*Rhinovirus*, RV, rodzaj *Enterovirus*, rodzina *Picornaviridae*). Według nowej klasyfikacji rinowirusy podzielone zostały na 3 gatunki: RV-A, RV-B i RV-C. Do każdego gatunku zalicza się wiele typów rinowirusów; do gatunku A należy 77 typów, natomiast do gatunku B – 30 typów. Rinowirus C (do którego obecnie należy 51 typów) został odkryty w 2006 r., przy czym z ewolucyjnego punktu widzenia nie jest to najprawdopodobniej

nowy gatunek, a jego identyfikacja wynikała z zastosowania metod biologii molekularnej. Rinowirus C nie namnaża się w liniach komórkowych używanych standardowo w diagnostyce zakażeń rinowirusami. Oprócz rinowirusów, ważnymi czynnikami etiologicznymi typowych przeziębień (tzn. takich, których objawy ograniczone są z definicji tylko do górnych dróg oddechowych) są adenowirusy (*Human adenovirus*, HAdV, rodzina *Adenoviridae*), szczególnie gatunki HAdV-B, HAdV-C i HAdV-E, ludzki syncytialny wirus oddechowy (*Human respiratory syncytial virus*, HRSV, rodzina *Pneumoviridae*) oraz różne koronawirusy (*Human coronavirus*, HCoV). Wśród tych ostatnich należy wymienić koronawirusy 229E i NL63 należące do rodzaju *Alphacoronavirus* oraz koronawirusy OC43 i HKU1 z rodzaju *Betacoronavirus*. Adenowirusy, szczególnie u małych dzieci, są 2. najpowszechniejszym czynnikiem odpowiedzialnym za wywołanie objawów przeziębienia (do 30% przypadków). Koronawirusy odpowiadają mniej więcej za 10–15% przypadków przeziębienia, a HRSV – mniej więcej za 5%. W typowym przeziębieniu, przebiegającym z zapaleniem gardła i nieżytem nosa, objawy ogólnoustrojowe (gorączka, bóle mięśni, uczucie rozbicia) obserwowane są rzadko, a ich pojawienie się jest związane raczej z zakażeniem wirusem grypy, wirusami parainfluenzy lub adenowirusami niż z zakażeniem powodowanym przez rinowirusy lub koronawirusy. Wirusy grypy typu A i B (rodzina *Orthomyxoviridae*) odpowiadają za 5–20% przypadków przeziębienia, natomiast wirusy parainfluenzy – za 5–10%. Do rzadziej wykrywanych wirusów odpowiedzialnych za przeziębienia należą enterowirusy (rodzina *Picornaviridae*) oraz ludzki metapneumowirus (*Human metapneumovirus*, HMPV, rodzina *Pneumoviridae*). W materiale z górnych dróg oddechowych pobranym podczas przeziębienia sporadycznie wykrywa się parwovirus B19 (rodzina *Parvoviridae*), a ludzki bokawirus typu 1 (*human bocavirus 1*, rodzaj *Bocaparvovirus*), należący do tej samej rodziny, wykrywany jest u niewielkiego odsetka osób z objawami kataralnymi, jednak

jego rola w chorobotwórczości nie jest w pełni ustalona.

Wirusowe zapalenie gardła powodowane jest przez praktycznie tę samą grupę patogenów, która wywołuje przeziębienia, jednak ze zwiększonym udziałem wirusów parainfluenzy oraz wirusów Coxsackie A, które oprócz typowych objawów towarzyszących zapaleniu gardła (zaczerwienienie błon śluzowych, obrzęk, podrażnienie) powodują także herpanginę. Objawy zapalenia gardła są obserwowane także w okresie prodromalnym wielu ogólnoustrojowych wirusowych chorób, takich jak ospa wietrzna, odra, świnka, różyczka, cytomegalia, rumień nagły, rumień zakaźny, a także zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus*, HIV). Zapalenie gardła może towarzyszyć pierwotnemu zakażeniu wirusami opryszczki zwykłej, jest także, oprócz zapalenia migdałków, charakterystycznym objawem mononukleozy zakaźnej.

Wirusowe zapalenie migdałków może niekiedy towarzyszyć zapaleniu gardła, jednak najczęściej jest jego następstwem. Wirusy są odpowiedzialne za 50–85% przypadków ostrego zapalenia migdałków, pozostały odsetek powodowany jest przez patogeny bakteryjne. Uznaje się także, że wirusowe zapalenie migdałków stanowi czynnik usposabiający do zapalenia migdałków o podłożu bakteryjnym, zarówno ostrego, jak i przewlekłego. Wirusowe zapalenie migdałków powodowane jest przez spektrum wirusów oddechowych wywołujących przeziębienia oraz zapalenie gardła, czyli rinowirusy, HRSV, wirusy grypy oraz adenowirusy. Zapalenie migdałków, któremu towarzyszy silny obrzęk, obserwuje się w przebiegu mononukleozy zakaźnej oraz cytomegalii. Ważnym zjawiskiem w kontekście nawracających zakażeń górnych dróg oddechowych jest długotrwałe bezobjawowe zakażenie migdałków (zakażenie przetrwałe, zwane persystentnym) powodowane przez wiele gatunków wirusów oddechowych.

Zakażenia wirusowe odgrywają zasadniczą rolę w patogenezie 2 zespołów chorobowych,

w których tradycyjnie za podstawowy czynnik etiologiczny uważano wcześniej patogeny bakteryjne, mianowicie w **ostrym zapaleniu zatok przynosowych** oraz w **zapaleniu ucha środkowego**. Wirusy oddechowe wykrywano w wydzielinie z nosogardła u większości dzieci z zapaleniem ucha środkowego, a w 25% także w wydzielinie z ucha środkowego. Podobnie, we wczesnym etapie ostrego zapalenia zatok główną rolę odgrywają patogeny wirusowe. Do najczęściej identyfikowanych gatunków wirusów należą: ludzki syncytialny wirus oddechowy, wirus grypy A, enterowirusy, koronawirusy i rinowirusy. Często obserwuje się mieszane zakażenia wirusowo-bakteryjne, które przebiegają ciężiej niż zakażenia powodowane przez same bakterie.

Wszystkie wirusy odgrywające ważną rolę w zakażeniach dróg oddechowych należą do czynników etiologicznych wywołujących **zapalenie krtani**. W badaniach prowadzonych u dzieci > 5. rż. oraz u dorosłych najczęstszymi wirusami wywołującymi zapalenie krtani były w kolejności wirusy parainfluenzy (21%), rinowirusy (15%), wirusy grypy (3%) oraz adenowirusy (3%). U dzieci w wieku 1–14 lat obserwowano większy udział syncytialnego wirusa oddechowego oraz metapneumowirusa, które w tej grupie wiekowej mogą wywoływać zapalenie krtani o bardziej dokuczliwym przebiegu (duszność, uporczywy kaszel). Zapalenie krtani, podobnie jak zapalenie gardła, może towarzyszyć prodromalnej fazie pierwotnego zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca, wirusem cytomegalii, wirusami opryszczki zwykłej, a także parwowirusem B19.

4.2.2. ZAKAŻENIA DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH

Chociaż wykrycie czynnika etiologicznego ostrego zapalenia oskrzeli nastęrcza wiele trudności, to jednak uważa się, że najczęstszą przyczyną tej choroby są zakażenia wirusowe. Wśród nich można wymienić liczne gatunki wirusów, które są odpowiedzialne za około 90% wszystkich przypadków ostrego zapalenia oskrzeli. Pozostałe 10% przypadków pozostaje

w związku z zakażeniami bakteryjnymi, głównie *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* i *Bordetella pertussis*.

Względny udział poszczególnych gatunków wirusów w etiologii **zapalenia oskrzeli** różni się w zależności od wieku pacjentów i pory roku, a dodatkowym ważnym czynnikiem wpływającym na naszą wiedzę o etiologii tego schorzenia są zastosowane metody diagnostyczne. Techniki biologii molekularnej – w porównaniu z klasycznymi metodami hodowlanymi – wykazują większą czułość i umożliwiają wykrycie większej liczby gatunków wirusów. W populacji dziecięcej najczęstszymi wirusami wykrywanymi w przebiegu zapalenia oskrzeli są HRSV, metapneumowirus i wirusy parainfluenzy 1 i 3. W sezonie epidemicznym znacząco zwiększa się liczba przypadków ostrego zapalenia oskrzeli powodowanego przez wirus grypy A i B, co dotyczy zarówno dzieci, jak i dorosłych. U osób dorosłych, poza wymienionymi wyżej czynnikami, obserwuje się zwiększony udział zakażeń powodowanych przez wirus parainfluenzy typu 4 oraz bokawirus typu 1. Zapalenie oskrzeli może być także powikłaniem zakażeń górnych dróg oddechowych, powodowanych przez rinowirusy i koronawirusy. Duże znaczenie odgrywa tutaj rinowirus C, mimo iż temperatura w oskrzelach jest wyższa od temperatury optymalnej dla replikacji rinowirusów. Do rzadziej identyfikowanych wirusów należą adenowirusy oraz enterowirusy. Należy wspomnieć, że adenowirusy, szczególnie typ 4, pozostają ważnym czynnikiem etiologicznym ostrych zapaleń oskrzeli wykrywanym u żołnierzy. Problem ten został szczególnie dobrze opisany w odniesieniu do sił zbrojnych USA, gdzie adenowirusy odpowiedzialne są mniej więcej za 70% przypadków zapalenia oskrzeli rozpoznawanych u poborowych w sezonie jesienno-zimowym. Koinfekcje 2 lub więcej gatunkami wirusów obserwuje się w 10–30% przypadków ostrego zapalenia oskrzeli, przy czym 2. często wykrywanym wirusem jest bokawirus 1. Poza ostrym zapaleniem oskrzeli powodowanym przez typowe wirusy oddechowe, u nieszczepionych dzieci schorzenie to może być wywołane

przez wirus odry w prodromalnej fazie choroby, szczególnie w warunkach niedożywienia. U pacjentów poddanych immunosupresji może rozwinąć się krwotoczne zapalenie tchawicy i oskrzeli spowodowane zakażeniem wirusami opryszczki zwykłej (*herpes simplex virus type 1*, HSV-1, rzadziej *herpes simplex virus type 2*, HSV-2). Przewlekły świst oskrzelowy, któremu towarzyszą napady kaszlu, może być wynikiem zakażenia wirusami brodawczaka typu 6 i 11, chociaż wirusy te częściej powodują choroby górnych dróg oddechowych.

Grupa wirusów wywołujących ostre zapalenie oskrzeli jest także odpowiedzialna za **ostre zapalenie oskrzelików**, chociaż występują pewne różnice w częstości wykrywania poszczególnych gatunków. Głównym czynnikiem wywołującym zapalenie oskrzelików, zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci, jest syncytialny wirus oddechowy, odpowiedzialny za $> \frac{2}{3}$ przypadków; u pacjentów hospitalizowanych odsetek ten jest jeszcze wyższy. Spośród wirusów parainfluenzy najważniejszą rolę odgrywają typy 1 i 3, oprócz tego stosunkowo często wykrywa się metapneumowirus, wirusy grypy A i B, koronawirusy i rinowirusy. Sporadycznie za ostre zapalenie oskrzelików odpowiedzialne są adenowirusy, a u dzieci – bokawirus typu 1.

W niektórych sytuacjach wykrycie wirusa w materiale pobranym z dolnych dróg oddechowych nie wskazuje jednoznacznie na jego rolę w etiologii zapalenia oskrzelików. Wynika to z możliwości zanieczyszczenia materiału wirusami obecnymi w górnych drogach oddechowych (zakażenia bezobjawowe).

Ponieważ patogenezą **wirusowego zapalenia płuc** jest bardzo podobna do patogenezы ostrego zapalenia oskrzelików, lista najważniejszych czynników etiologicznych obu zespołów chorobowych jest identyczna. Z diagnostycznego punktu widzenia dużym problemem jest różnicowanie między wirusowym a bakteryjnym zapaleniem płuc, szczególnie w przypadku bakterii wywołujących atypowe zapalenia płuc, a także w przypadku mieszanych zakażeń wirusowo-bakteryjnych. Zakaże-

nie wirusowe wykrywa się u 20–40% chorych hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc, natomiast mieszane zakażenia wirusowo-bakteryjne – u 30–40% chorych. Najczęściej wykrywany pojedynczym czynnikiem etiologicznym, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, jest syncytialny wirus oddechowy, poza tym często stwierdza się obecność wirusów grypy A i B oraz wirusów parainfluenzy 1–3. Do rzadziej wykrywanych czynników zapalenia płuc należą rinowirusy, metapneumowirus, koronawirus 229E, NL63, OC43 i HKU1 oraz adenowirusy. Zapalenie płuc może być powikłaniem odry lub świnki, a u osób z upośledzeniem odporności – także zakażenia wirusem cytomegalii, wirusem ospy wietrznej i półpaśca lub wirusami opryszczki zwykłej typu 1 lub 2.

Koronawirus SARS (SARS-CoV, rodzina *Coronaviridae*) został wyizolowany po raz pierwszy w 2003 r., niedługo po wystąpieniu pierwszej epidemii SARS w chińskim mieście Guangdong. Nazwa wirusa pochodzi od choroby określanej jako zespół ciężkiej ostrej niewydolności oddechowej (*severe acute respiratory syndrome*, SARS). Badania struktury antygenowej i genetycznej koronawirusa SARS wskazują, że jest to prawdopodobnie nowy gatunek wirusa, wykazujący podobieństwo do koronawirusów zakażających myszy, bydło i trzodę chlewną. Bezobjawowe zakażenia koronawirusem SARS wykryto u łaskunów chińskich, a także u szopów amerykańskich, frettek oraz kotów. Zakażenia człowieka od człowieka w czasie jedynej dotychczas epidemii SARS notowano często, szczególnie u osób hospitalizowanych i pracowników medycznych. Niektóre osoby były bardzo efektywnym źródłem zakażenia.

Koronawirus MERS (*Middle-East respiratory syndrome coronavirus*, MERS-CoV) został odkryty w 2012 r. w Arabii Saudyjskiej. Podobnie jak SARS-CoV, jest wirusem odzwierzęcym, a jego naturalnym gospodarzem są najprawdopodobniej nietoperze i wielbłądy jednogarbane. Zakażenia człowieka od człowieka są częstsze w porównaniu z SARS-CoV i najczęściej stanowią infekcje związane z opieką zdrowotną (szpitalne).