

Publikováno v konečné upravené podobě jako:

Žurnál *Infekčních Nemocí* 1. říjen 2008; 198(7): 962–970. doi:10.1086/591708.

## Převládající role bakteriální pneumonie jako příčina smrti při pandemické chřipce: Závěry pro připravenost při pandemické chřipce

David M. Morens, Jeffery K. Taubenberger, a **Anthony S. Fauci**

Národní Institut Alergických a Infekčních Nemocí, Národní Institut Zdraví, Bethesda, Maryland

### Stručný výtah

**Okolnosti**— Navzdory dostupnosti zveřejněných údajů o 4 pandemiích, ke kterým došlo v průběhu za posledních 120 let existuje jen málo moderních informací o příčinách úmrtí souvisejících s pandemií chřipky.

**Metody**— Zkoumali jsme relevantní informace z nejnovější chřipkové pandemie, k níž došlo v době před použitím antibiotik, pandemie tzv. „španělské chřipky“ v letech 1918–1919. Zkoumali jsme části plicní tkáně získané během 58 pitev a přezkoumali jsme patologická a bakteriologická data ze 109 publikovaných pitevních sérií, které popisovaly 8.398 individuálních pitevních zpráv.

**Výsledky**— Posmrtné vzorky, které jsme zkoumali od lidí, kteří zemřeli na chřipku v letech 1918–1919 **stejněměrně vykazovaly závažné změny svědčící o bakteriální pneumonii**. Bakteriologické a histopatologické výsledky ze zveřejněné pitevní série jasně a přesvědčivě prokazují sekundární bakteriální pneumonie **následně vyvolané běžnými bakteriemi horních cest dýchacích** u většiny úmrtí na chřipku.

**Závěry**— Většina úmrtí v době pandemie chřipky v letech 1918–1919 pravděpodobně přímo souvisela se sekundární bakteriální pneumonií způsobenou běžnými bakteriemi horních cest dýchacích. Méně dochované údaje z následujících pandemií z let 1957 a 1968 jsou v souladu s těmito poznatky. Pokud je závažná pandemie chřipky do značné míry patogenetickým problémem primární virové a sekundární bakteriální infekce, **pandemické plánování musí jít nad rámec řešení samotné virové příčiny** (např. chřipkové vakcíny a antivirotika). Prevence, diagnostika, profylaxe a léčba sekundární bakteriální pneumonie, ale také **hromadění antibiotik a bakteriálních vakcín by mělo být také vysokou prioritou pandemického plánování**.

“Pokud onemocníme chřipkou, dochází k sekundární infekci” [1, p. 448].

—Louis Cruveilhier, 1919

Strategie připravenosti na chřipkovou pandemii ve Spojených státech [2] předpokládají 3 úrovně potenciálu závažnosti odpovídající pandemii „španělské chřipky“ H1N1 ve 20. století (1918–1919), H2N2 „Asijské chřipky“ (1957–1958) a H3N2 „Hongkongské chřipky“ (1968–1969), které byly odpovědné za odhadovaný počet úmrtí ve Spojených státech 675 000 [3], 86 000 [4] a 56 300 [5]. Extrapolace dat pandemie z let 1918–1919 na současnou populaci

Dotisky nebo korespondence: David M. Morens, MD, Bldg. 31, Room 7A-10, 31 Center Dr., MSC 2520, Národní institut pro alergie a infekční nemoci, Národní Institut Zdraví, Bethesda, MD 20892–2520 (dmorens@niaid.nih.gov).

Finanční podpora: Program intramurálního výzkumu Národního Institutu Zdraví; Národní institut pro alergie a infekční nemoci.

Potenciální střet zájmů: žádný nebyl nahlášen.

Částečně představeno: Výroční zasedání Americké epidemiologické společnosti 2006, Berkeley, Kalifornie, 30. března 2006; a 2007

a věkový profil vedl vládní úředníky Spojených států k plánování více než 1,9 milionu nadměrných úmrtí během těžké pandemie [2].

Důležitá otázka týkající se připravenosti na pandemii zůstává nezodpovězena: co zabilo lidi během pandemie v letech 1918–1919 a následných chřipkových pandemií? V této studii jsme zkoumali vzorky znovu odebrané tkáně získané během pitvy od 58 obětí chřipky v letech 1918–1919 a přezkoumali jsme epidemiologické, patologické a mikrobiologické údaje ze zveřejněných zpráv o 8.398 posmrtných vyšetřeních týkajících se této otázky. Zkontrolovali jsme také relevantní informace shromážděné v průběhu 9 desetiletí, které se týkaly oběhu potomků viru z roku 1918. S nedávnou rekonstrukcí viru pandemické chřipky z roku 1918 začali vyšetřovatelé zkoumat, proč byl tak smrtelný [6,7]. Na základě současných a moderních důkazů zde docházíme k závěru, že infekce virem chřipky A ve spojení s bakteriální infekcí vedla k většině úmrtí během pandemie v letech 1918–1919.

## METODY

### Vyšetření tkáňových kultur zemřelých v letech 1918–1919 na chřipku

Zkontrolovali jsme hematoxylin – eosinem barvené preparáty odebrané části plicní tkáně získané při pitvě u 58 zemřelých na chřipku v letech 1918–1919. Tyto materiály zaslané během pandemie z různých vojenských základen Spojených států do Národního tkáňového úložiště USA Ústavu patologie ozbrojených sil [8–10] představují nám všechny známé případy chřipky z této sbírky, pro které je plicní tkáň k dispozici.

### Záznamy z výzkumu patologie a bakteriologie z doby pandemie chřipky v letech 1918–1919

Zkontrolovali jsme literaturu z konce 19. a počátku 20. století o základní a mikroskopické chřipkové patologii a bakteriologii, včetně důkazů z pitevnické série z let 1918–1919 s posmrtnými kulturami plicní tkáně, krevními vzorky (obvykle srdeční krví), pleurální tekutinou a vzorky z jiných oddílů. Ve snaze získat všechny publikace, které by pravděpodobně popisovaly patologicko – bakteriologické aspekty chřipky v letech 1918–1919, jsme hledali hlavní bibliografické zdroje [např. 11–17] článků ve všech jazycích a obsahy hlavních časopisů v angličtině, němčině a francouzštině; kromě toho jsme prohledali všechny citované články, abychom našli další citace. Z více než 2.000 těchto publikací jsme pečlivě zkoumali 1.539 zpráv, které obsahovaly lidské patologicko – bakteriologické nálezy (úplný bibliografický seznam je k dispozici na adrese <http://www3.niaid.nih.gov/topics/Flu/1918/bibliography.htm>), z nichž 109 poskytlo užitečné bakteriologické informace odvozené ze 173 pitevnických sérií. Tyto série uváděly 8.398 individuálních pitevnických vyšetření provedených v 15 zemích, které lze charakterizovat následovně: 96 sérií postmortální kultury plicních tkání, 42 sérií krevních kultur a 35 sérií kultur pleurální tekutiny. Když byly publikovány jako součást pitevnické série, zahrnuli jsme do našich analýz také kultury vzorků krve a pleurální tekutiny, které byly většinou získané krátce před smrtí během terminálních stádií nemoci. A priori jsme stratifikovali data podle vojenských a civilních populací (viz diskuse) a podle kvality výsledků kultivace plicní tkáně, přičemž jsme považovali za „kvalitnější“ 68 pitevnických sérií s výsledky kultivace plicní tkáně, které uváděly, pro všechny pitvy, pozitivitu či negativitu výsledků kultivace bakteriálních kultur.

## VÝSLEDKY

### Základní epidemiologické údaje o míře úmrtnosti na chřipku v letech 1918–1919

Přestože počet úmrtí se seznamem srdečních a jiných chronických příčin smrti během období pandemie 1918–1919 [18] vzrostl, u všech věkových skupin byla smrt spojena převážně s pneumonií a souvisejícími plicními komplikacemi [13,14, 18–20]. Pandemie způsobila věkově specifickou úmrtí křivku ve tvaru písmene „W“, která projevila své

vrcholy v kojeneckém věku, mezi 20–40 lety, a u starších osob [3,21]. Ve všech věkových skupinách mladších než 65 let byla míra úmrtnosti na chřipku vyšší, než by se dalo očekávat na základě údajů z předchozí pandemie „ruské chřipky“ (1889–1893) [3,22,23]. Zvýšená míra úmrtnosti ve 3 vysoce rizikových věkových skupinách byla převážně způsobena zvýšenou frekvencí bronchopneumonie, nikoli zvýšeným výskytem chřipky [19]. Pro nedostatek pitevnických zpráv a pokud víme, i z důvodu, že žádná pitevnická série neřešila jiné podmínky než převážně plicní komplikace, nejsou zde uvažovány neplícní příčiny smrti.

### Záznamy z výzkumu patologie a bakteriologie z doby pandemie chřipky v letech 1918–1919

Vyšetření částí materiálu již odebraných plicních tkání z případu chřipky v letech 1918–1919 odhalilo prakticky ve všech případech přesvědčivé histologické důkazy o závažné akutní bakteriální pneumonii, buď jako převládající patologie, nebo ve spojení se základními patologickými vlastnostmi, o nichž se nyní předpokládá, že jsou spojeny s infekcí chřipkovým virem [10,24] (obrázek 1). Mezi tyto patří nekróza a deskvamace respiračního epitelu tracheobronchiálního a bronchiolárního stromu, dilatace alveolarduktů, hyalinních membrán a důkazy o obnově bronchiálního a / nebo bronchiolárního epitelu [25,26]. Většina vyšetřovaných případů prokázala asynchronní histopatologické změny, u nichž byly v ohniskových oblastech zaznamenány různé fáze vývoje infekčního procesu, od časných bronchiolárních změn po těžkou bakteriální parenchymální destrukci. Histologické spektrum pozorovaných vzorků odpovídalo charakteristické patologii bakteriální pneumonie, včetně bronchopneumonie [10,24–33]: lobární konsolidace s plicní infiltrací neutrofilů u pneumokokové pneumonie; bronchopneumonický vzorec, edém a pleurální výpotky u streptokokové a někdy u pneumokokové pneumonie; a při stafylokokové pneumonii několik malých abscesů s výraznou neutrofilní infiltrací do dýchacích cest a alveolů [27]. Bakterie byly běžně pozorovány v sekcích, a často v obrovských počtech.

### Publikované patologické a / nebo bakteriologické nálezy z chřipkové pandemie v letech 1918–1919

Přestože byla příčina chřipky v roce 1918 sporná, mezi odborníky panovala téměř všeobecná shoda [např. 20,27–33], že úmrtí nebyla prakticky nikdy způsobena samotným neidentifikovaným etiologickým agens, ale byla způsobena přímo těžkou sekundární pneumonií způsobenou známými bakteriálními kmeny „pneumopatogeny“, které kolonizovaly horní dýchací cesty (převážně pneumokoky, streptokoky a stafylokoky). Bez této sekundární bakteriální pneumonie odborníci obecně věřili, že většina pacientů by se uzdravila [20]. Typem a četností úmrtí byla bakteriální pneumonie spojená s chřipkou typická pro pneumonii, která byla endemická v obdobích, kdy chřipka nepřevládala [25,28,33,34]. Jak je popsáno výše, v případech, kdy byl z kultury izolován jediný plicní patogen, odpovídal anatomicko-patologický typ pneumonie očekávanému. Bakterie byly běžně pozorovány v případech pneumonie způsobené každým z těchto patogenů. Tyto nálezy odrážejí charakteristickou podobu bakteriální pneumonie [10,25,27].

Mezi překvapivé aspekty úmrtí na pneumonii související s chřipkou v letech 1918–1919 patřily následující: (1) vysoký výskyt sekundární pneumonie spojené se standardními bakteriálními pneumopatogeny; (2) frekvence pneumonie způsobené jak smíšenými pneumopatogeny (zejména pneumokoky a streptokoky), tak dalšími smíšenými bakteriemi horních cest dýchacích; (3) agresivita bakteriální invaze do plic, která často vede k „fenomenálnímu“ [30] počtu bakterií a polymorfonukleárních neutrofilů, stejně jako rozsáhlá nekróza, vaskulitida a krvácení [20,32,33]; a (4) převaha bronchopneumonie a lobulární pneumonie, na rozdíl od lobární pneumonie, v souladu s difúzním predisponujícím bronchiolárním poškozením [27–33].

## Současné pohledy na přirozenou historii těžké chřipky během chřipkové pandemie v letech 1918–1919

Zkoumáním chřipkových pitevních materiálů od řady pacientů v různých stádiích onemocnění identifikovali patologové v letech 1918–1919 primární lézi u časně závažné chřipkové pneumonie jako deskvamativní tracheobronchitidu a bronchiolitidu šířící se difúzně přes celý nebo velkou část plicního stromu do alveolárních kanálků a alveolů ve spojení s odlupováním bronchiolárních epitelálních buněk do bazální vrstvy, tvorba hyalinní membrány v alveolárních kanálkách a alveolech a dilatace ductu [20,24,27,29-33].

Předpokládalo se, že primární „panbronchitida“ [35] představuje rychle se šířící epitelální cytolytickou infekci celého bronchiálního stromu [32,35,36]; toto vedlo k představě sekundárního šíření enormního množství bakterií podél obnaženého bronchiálního epitelu do každé části bronchiálního stromu, přes který prorazily fokální bronchiolové infekce do plicního parenchymu. V závažných případech byla pozorována sekundární bakteriální invaze a zóny vaskulitidy, kapilární trombózy a nekrózy obklopující oblasti poškození bronchiolů. Stejně jako v případě 58 pitevních případů, které jsme přezkoumali (viz výše), zveřejněné pitvy obětí pandemie v letech 1918–1919 obecně vykazovaly histopatologickou asynchronii [20]. Obnova, představovaná včasnou regenerací epitelu, obnovením kapilár a příležitostně fibrózou, byla běžně pozorována v řezech tkání dokonce i z těch nejzávažnějších fatálních případů [20,27,32]. U  $\geq 60$  % jedinců, kteří přežili tak těžkou pneumonii, bylo zjevné neobvyklé těžké chronické poškození plic [37,38]

### Bakteriologické studie v pitevních sériích během pandemie chřipky v letech 1918–1919

Negativní výsledky kultivace plic byly neobvyklé u 96 identifikovaných vojenských a civilních pitevních sérií, které vyšetřovaly 5.266 subjektů (4,2% celkových výsledků) (tabulka 1); úplný bibliografický seznam je k dispozici na adrese <http://www3.niaid.nih.gov/topics/Flu/1918/bibliography.htm>). V 68 pitevních sériích vyšší kvality, ve kterých lze vyloučit možnost nehlášených negativních kultur, bylo 92,7% pitevních plicních kultur pozitivních na bakterii  $\geq 1$  (tabulka 1). Z těchto 96 sérií 82 hlásilo pneumopatogeny v  $\geq 50$ % vyšetřovaných plic, buď samostatně, nebo ve výsledcích smíšené kultury, které zahrnovaly další bakterie (tabulka 1). Byly také zdokumentovány ohniska meningokokové pneumonie komplikující chřipku [39]. Navzdory vyšší míře úmrtnosti vojenských případů byly rozdíly ve frekvenci, s jakou byly izolovány specifické bakterie z kultur plicních tkání (tabulka 1) a z kultury krve a pleurálních nebo empyémových tekutin (data nejsou uvedena) minimální. Mnoho z těchto sérií bylo metodologicky přísných: v jedné studii přibližně 9 000 subjektů, kteří byli sledováni od klinického projevu chřipky po vyřešení nebo pitvu [40], získali vědci sterilní technikou kultury buď pneumokoků nebo streptokoků ze 164 až 167 vzorků plicních tkání bylo 89 čistých kultur pneumokoků; 19 kultur, z nichž byly získány pouze streptokoky; 34, které poskytly směs pneumokoků a / nebo streptokoků; 22, které poskytly směs pneumokoků, streptokoků a dalších organismů (prominentně pneumokoky a nehemolytické streptokoky); a 3, které poskytly samotné nehemolytické streptokoky. **Nebyly zjištěny žádné negativní výsledky kultivace plic.**

Ve 14 z 96 pitevních sérií, které neuváděly převahu plicních pneumopatogenů [29,36,41-53], byly pneumopatogeny společně zodpovědné za 37,4 % úmrtí na zápal plic. Zbytek úmrtí byl souhrnně spojen buď s kulturou nepneumopatogenních „jiných bakterií“, jako jsou nehemolytické a viridanové streptokoky, produkující zelenou barvu [54], pravděpodobně do značné míry odpovídající  $\alpha$ -hemolytickým streptokokům, necharakteristickým diplostreptokokům, *Micrococcus (Moraxella) catarrhalis*, *Bacillus (Escherichia) coli*, druhu *Klebsiella* a komplexní smíšené bakterie (36,1 % kultur). Kultury také obsahovaly *Bacillus influenzae* (18,8 %) a některé neprokázaly žádný výskyt bakterií (7,7 %). Tato zjištění odrážejí poměry izolovaných bakterií podobné těm ze série, která uvádí převahu pneumopatogenů (výše a tabulka 1), ale s vyšším poměrem izolace pro

„jiné bakterie“ kompenzující nižší poměr izolovaných pneumokoků, streptokoků a stafylokoků. Je pozoruhodné, že pneumokoková typická antisera nebyla k dispozici v 11 z těchto 14 studií, a že mnoho kultivovaných „jiných“ bakterií bylo označeno jako „grampozitivní diplokoky, „streptokoky“ nebo „diplostreptokoky“ (data nejsou uvedena), v souladu s možností, že v této ranné éře typizace bakterií mohly být některé z neidentifikovaných organismů v kultuře pneumopatogeny.

Převažujícím mikroorganismem infikujícím plicní tkáňové kultury obsahující  $\geq 1$  pneumopatogen byl bacillus influenzae (do značné míry odpovídající modernímu Hemophilus influenzae), což je mikroorganismus horních cest dýchacích, který se běžně nenachází v čisté kultuře vzorků z jakéhokoli anatomického kompartmentu [20,36,55]. Bacillus influenzae měl tendenci se u symptomatické chřipky objevovat brzy v souvislosti s difúzní bronchitidou a / nebo bronchiolitidou, někdy infiltrující bronchiolární submukózu [35]; způsobil sérokonverzi [56] a poté byl obvykle nahrazen jinými sekundárními organismy.

Kultury krevních vzorků ve 30 vojenských a 12 civilních sériích, které vyšetřovaly celkem 1887 subjektů (tabulka 2), měly pozitivní výsledky v 70.3 % případů a obvykle obsahovaly v čisté kultuře buď pneumokoky nebo streptokoky. Kultury pleurální nebo empyémové tekutiny, hlášené u 23 vojenských a 12 civilních sérií zkoumajících celkem 1245 subjektů (tabulka 2), odhalily streptokoky nebo pneumokoky jako nejčastěji se vyskytující organismus ve všech sériích kromě 7: ve 4 sériích převládaly smíšené pneumopatogeny, a ve 3 sériích převažoval Staphylococcus aureus. Většina subjektů s pozitivními výsledky kultivace z krve a pleurální tekutiny nebo empyému měla také  $\geq 1$  pneumopatogen kultivovaný ve vzorcích z plic (data nejsou uvedena).

Z 2007 pneumokokových izolátů bylo 874 (43.5 %) sérotypizováno aglutinací. Typ I byl izolován od 124 (14.2 %) z 874 subjektů; typ II od 163 (18.6 %); typ IIa od 26 (3.0 %); typ III od 184 (21.1 %); a typ IV, kategorie obsahující různé a v té době netypické organismy, od 377 (43.1 %).

### Patologické a bakteriologické informace získané z pozdějších případů pandemie a sezónní chřipky

Viry, které způsobily pandemii v letech 1957 a 1968, byly potomky viru z roku 1918, ve kterém byly novým přeskupením získány 3 (virus z roku 1957) nebo 2 (virus z roku 1968) nové ptačí genové segmenty [21]. Ačkoli nižší patogenita vedla k mnohem menšímu počtu úmrtí, a tudíž i k menšímu počtu pitev, většina úmrtí v letech 1957–1958 byla způsobena sekundární bakteriální pneumonií, jak tomu bylo v roce 1918. Staphylococcus aureus, relativně malá příčina úmrtí z roku 1918, převládal v kultuře z výsledků z let 1957–1958 [21,57–61] a častější byly negativní plicní tkáňové kultury, pravděpodobně v důsledku rozsáhlého podávání antibiotik [57,58,61]. Několik relevantních údajů z pandemie 1968–1969 (viz níže) odpovídá informacím z dřívějších pandemií 20. století.

Studie vzorků z lidské tracheobronchiální biopsie prováděné v rámci epidemie 1957–1958 charakterizovaly přirozenou historii infekce chřipkovým virem tak, že se vyznačovala rychlým (do 24 hodin) vývojem nekrózy epitelu průdušek, zachováním bazální vrstvy, omezenou zánětlivou odpovědí a důkazy o okamžité léčbě [62], v souladu s pozorováním patologů v letech 1918–1919.

### DISKUZE

V době poslední pandemie chřipky, která nezahrnovala použití antibiotik k potlačení bakterií (pandemie v letech 1918–1919), histologické a bakteriologické důkazy naznačují, že drtivá většina úmrtí na chřipku byla způsobena sekundární bakteriální pneumonií. Mezi přesvědčivé důkazy pro tento závěr patří vyšetření 58 vzorků,

kteřé vykazovaly změny plně v souladu s klasickými popisy rozsáhlé bakteriální pneumonie [25], výsledky kultivace z mnoha mezinárodních pitevnických sérií a konzistentní epidemiologické a klinické nálezy (tabulka 3).

V letech 1890 až 1950 většina pozorovatelů věřila, že smrtelnou chřipkou je polymikrobiální infekce, při které působí podněčující látka s nízkou patogenitou (buď bakterie, jako je *Bacillus influenzae*, nebo „látka procházející filtrem“ - většina z nich byla nyní identifikována jako viry) synergicky se známými neumopatogenními bakteriemi [13,14,20,33,64-66]. Tento názor v letech 1917–1918 dramaticky podpořily epidemie spalniček ve výcvikových táborech americké armády, kde většina úmrtí byla způsobena streptokokovou pneumonií nebo méně často pneumokokovou pneumonií [20,30,32]. Úmrtí na zápal plic během pandemie chřipky v roce 1918 se patologicky ukázala jako velmi podobná úmrtím na zápal plic, která byla v nedávné době způsobena epidemiemi spalniček, která odborníci považovali za důsledek jedné nově se objevující nemoci: epidemie bakteriální pneumonie vyvolaná převládajícími patogeny dýchacích cest [20, 33,63].

Otázka, zda patogeneze těžké pneumonie spojené s chřipkou byla primárně virová (tj. předpokládána jako neznámá etiologická látka v roce 1918), nebo kombinace virových a bakteriálních látek, byla patology v letech 1918–1919 pečlivě zvažována bez definitivního vyřešení [26,33]. Tato otázka byla řešena znovu na počátku 30. let 20. století, kdy Shope publikoval řadu experimentálních studií, které zahrnovaly právě objevený virus prasečí chřipky A: závažné onemocnění se na zvířecím modelu vyvinulo až při společném podávání viru a *Hemophilus influenzae suis* [67]. V roce 1935 studoval Brightman kombinovanou lidskou chřipku a streptokokovou infekci na modelu intranasální inokulace fretky. I když ani jedno z těchto činidel nebylo patogenní, při podání samostatně, byly v kombinaci vysoce fatální [68]. U opic „rhesus“ nebyly lidské chřipkové viry podávány intranasálně patogenní, ale mohly být významně patogenní při nasofaryngeální instilaci jinak nepatogenních bakterií [69]. V průběhu 40. let 20. století další studie na fretkách, myších a potkanech prokázaly, že virus chřipky v kombinaci s některou z několika pneumopatogenních bakterií působil synergicky a způsoboval buď vyšší výskyt onemocnění, vyšší úmrtnost nebo zkrácenou dobu úmrtí [70-73]; tyto účinky lze zmírnit nebo eliminovat, pokud budou antibiotika podána krátce po vzniku kombinované infekce [73]. Novější údaje naznačují, že očkování proti chřipce může zabránit bakteriálním onemocněním [74].

Jak nedávno zhodnotil McCullers [75], soubor experimentálních výzkumů během posledních 3 dekad identifikoval možné mechanismy, kterými by koinfekce virem chřipky a bakteriemi mohla ovlivnit patogenitu. Patří sem expozice virových neuraminidáz (NA) indukovaná receptory bakteriální adherence; bakteriální NA-indukovaná upregulace chřipkové infekce; citlivost na pneumokoky a možná stafylokoky vyvolaná interleukinem 10 [76]; účinky interferonu typu 1 [77]; virové účinky PB1-F2, jejichž proapoptické a mitochondriopatické účinky korelují se zesílenou bakteriální infekcí [78]; a desenzibilizace vyvolaná viry na bakteriální ligandy receptoru podobného Toll [79].

Věříme, že váha 90 let důkazů (tabulka 3), včetně výjimečné, ale z velké části zapomenuté práce dřívější generace patologů, naznačuje, že drtivá většina úmrtí na pandemické viry chřipky byla způsobena špatně pochopenými interakcemi mezi infikujícím virem a sekundárními infekcemi způsobenými bakteriemi, které kolonizují horní dýchací cesty. Data jsou v souladu s přirozenou historií, ve které virus, vysoce cytopatický až do bronchiálních a bronchiolárních epitelálních buněk, se rychle a difúzně rozšiřuje po respiračním stromu, dostatečně poškozuje epitel, aby rozbil mukociliární bariéru proti bakteriálnímu šíření a pokud je schopen získat přístup k distálnímu respiračnímu stromu - možná na základě receptorové afinity [80] - vytváří jak přímou cestu sekundárního bakteriálního šíření, tak prostředí (nekrózu buněk a edematózní bílkovinnou tekutinu) příznivé pro růst bakterií.

Zůstává nevyřešeno, zda kolonizující, nepneumopatogenní organismy horních cest dýchacích, jako je *Bacillus (Hemophilus) influenzae*, hrají pomocnou roli, nebo jsou pouze nevinnými přihlížejícími. Není jisté, proč byl *Hemophilus influenzae* v letech 1957–1958 a později mnohem méně výrazný, ale tento jev může souviset s užíváním antibiotik a v posledních letech se může jednat o očkování dětí proti *Hemophilus influenzae* b.

Mimořádná závažnost pandemie z roku 1918 zůstává nevysvětlitelná. To, že příčiny smrti zahrnovaly tolik různých bakterií, samostatně nebo ve složitých kombinacích, argumentuje proti konkrétním virulentním bakteriálním klonům. Patologické a bakteriologické údaje se zdají být v souladu s patogenními vlastnostmi samotného viru, které pravděpodobně souvisejí s růstem viru, možností šíření mezi buňkami, tropismem buněk nebo interferencí nebo indukci imunitních odpovědí. Někteří pozorovatelé věřili, že kotransmise chřipkového činidla a pneumopatogenních bakterií byla zodpovědná za mnoho závažných a smrtelných případů, zejména během vrcholných hodnot úmrtnosti a úmrtnosti na případy v období od října do listopadu 1918 [81]. **Spekulujeme, že jakýkoli virus chřipky se zvýšenou schopností šířit se a poškodit bronchiální a / nebo bronchiolární epitelální buňky, dokonce i za přítomnosti neporušené rychlé reparativní reakce, by mohl vyvolat výskyt těžké a potenciálně smrtelné bakteriální pneumonie v důsledku bakterií převládajících v horních cestách dýchacích.**

V moderní době rozšířené používání antibiotik a zavedení život prodlužující léčby na jednotce intenzivní péče znesnadňují dokumentaci významu bakteriální plicní infekce pro úmrtnost na chřipku, než tomu bylo v roce 1918. Vzory pneumonie spojené s chřipkou mohou být nyní ovlivněny podáním vakcíny proti pneumokokům, *Hemophilus influenzae* b a meningokokům a případy se obvykle vyskytují u starších jedinců, kteří pitvu zřídka podstupují. Pandemie chřipky z roku 1968 byla mírná a pitevní studie byly neobvyklé [21]. Smrtelné případy virové pneumonie spojené s chřipkou, které jsou považovány za „primární“ (tj. s malým nebo žádným množením bakterií), jsou nadále identifikovány [82,83]; jejich výskyt se však zdá být nízký, a to i při pandemických špičkách. **Otázka patogeneze smrtelné pneumonie spojené s chřipkou zůstává důležitá; skutečnost, že i po vážném poškození tkáně vyvolaném virem obvykle následuje rychlá a rozsáhlá reparace [20, 26], naznačuje, že včasná a agresivní léčba, včetně antibiotik a intenzivní péče, by mohla většinu pacientů zachránit [84,85] a také zdůrazňuje význam prevence a profylaxe.**

Pandemie z roku 1918 a následné pandemie se lišily s ohledem na spektrum a rozsah sekundární bakteriální pneumonie (např. přechod v prevalenci během období antibiotik k převážně stafylokokové sekundární pneumonii, na rozdíl od streptokokové, pneumokokové a smíšené sekundární pneumonie; a výrazně snížené zapojení *Bacillus [Hemophilus] influenzae*), což naznačuje, že další faktory ovlivňují úroveň morbiditu a úmrtnosti chřipky. Může se jednat o používání antibiotik a antivirotik, míru očkování proti chřipce a bakteriálního očkování a demografické a sociální faktory. Stárnoucí populace ve Spojených státech, zvyšující se počet osob žijících v zařízeních s pečovatelskou službou a počet osob, které mají potlačenou imunitu nebo jsou postiženy srdečními chorobami, onemocněním ledvin nebo cukrovkou – to vše představuje potenciální faktory, které by mohly změnit profil nemoci a úmrtnosti během budoucí pandemie. Například starší osoby v domovech s pečovatelskou službou jsou vystaveny riziku pneumonie způsobené enterickými organismy a někdy nozokomiálními organismy rezistentními na léky. Šíření bakterií, jako je methicilin rezistentní *Staphylococcus aureus* a vysoce patogenní klony *Streptococcus pyogenes*, představují obecnější rizika [86].

Virovou etiologii a načasování příští chřipkové pandemie nelze předvídat [87]. Pokud je obava, že budoucí pandemie bude způsobena derivátem současného vysoce patogenního ptačího viru H5N1, poučení z předchozích pandemií nemusí být striktně použitelná. Ačkoli histopatologické informace týkající se současných lidských infekcí H5N1 jsou řídké [10], jeho

patogenní mechanismy mohou být atypické, protože virus je špatně adaptován na člověka [88] a protože u některých experimentálních zvířecích modelů [např. 89] některé kmeny vyvolaly závažné patologie, která se liší od nálezů spojených s cirkulujícími viry lidské chřipky (které v těchto modelech způsobují u lidí onemocnění připomínající sezónní chřipku s omezeným přístupem [90]). Pokud by se však virus H5N1 plně adaptoval na člověka, klinicko-patologické spektrum přidruženého onemocnění by se mohlo podobat spektru předchozích pandemií.

Pokud bude další pandemie vyvolána virem adaptovaným na člověka, podobným těm, které byly identifikovány od roku 1918, věříme, že se infekce pravděpodobně bude chovat stejně jako při minulých pandemiích, což urychlí závažné onemocnění spojené s převládajícími kolonizujícími bakteriemi. Nedávné recenze diskutovaly o důležitosti nových a vylepšených chřipkových antivirotik a chřipkových vakcín při kontrole pandemie [84,91,92]. Tato práce nás vede k závěru, že kromě těchto kritických snah by v pandemickém plánování měla být mezi nejvyšší prioritou prevence, diagnostika, profylaxe a léčba bakteriální pneumonie, stejně jako hromadění antibiotik a bakteriálních vakcín [84,85,93]. Doporučujeme, aby tyto úvahy již byly projednány a implementovány agenturami a jednotlivci odpovědnými za tyto plány [94,95].

## Poděkování

Děkujeme Betty Murgolo a pracovníkům knihovny National Institutes of Health (NIH) za rozsáhlé výzkumné úsilí při hledání publikací a pracovníkům divize History of Medicine, National Library of Medicine, NIH, za další podporu výzkumu knihoven. Děkujeme také Cristině Cassetti, PhD, a Andrei Scollard, DDS, PhD za překlady do italského a portugalského jazyka; Hillery A. Harvey, PhD, za vědeckou pomoc; a Gregory K. Folkersovi, MS, MPH, za užitečnou diskusi a redakční pomoc. John J. McGowan, PhD, a pracovníci projektu Pandemic Influenza Digital Archives Národního ústavu pro alergie a infekční nemoci (NIAID) poskytli významnou pomoc při organizaci a indexaci historických rukopisů.

## Reference

1. Cruveilhier L. Action du sérum antipneumococcique au cours de la pneumonie et dans les complications de la grippe. *Annales de l'Institut Pasteur* 1919; 33:448–61.
2. United States Department of Health and Human Services (HHS). HHS pandemic influenza plan. Washington, DC: US Government Printing Office; 2005 [16 June 2008]. Available at: <http://www.hhs.gov/pandemicflu/plan/pdf/HHSPandemicInfluenzaPlan.pdf>
3. Morens DM, Fauci AS. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century. *J Infect Dis* 2007; 195:1018–28. [PubMed: 17330793]
4. Dauer CC, Serfling RE. Mortality from influenza 1957–1958 and 1959–1960. *Am Rev Respir Dis* 1961;83(Suppl):15–28.
5. Alling DW, Blackwelder WC, Stuart-Harris CH. A study of excess mortality during influenza epidemics in the United States, 1968–1976. *Am J Epidemiol* 1981; 113:30–43. [PubMed: 7457477]
6. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. *Science* 2005; 310:77–80. [PubMed: 16210530]
7. Palese P, Tumpey TM, Garcia-Sastre A. What can we learn from reconstructing the extinct 1918 pandemic influenza virus? *Immunity* 2006; 24:121–4. [PubMed: 16473822]
8. Taubenberger JK, Reid AH, Krafft AE, Bijwaard KE, Fanning TG. Initial genetic characterization of the 1918 “Spanish” influenza virus. *Science* 1997; 275:1793–6. [PubMed: 9065404]
9. Reid AH, Fanning TG, Hultin JV, Taubenberger JK. Origin and evolution of the 1918 “Spanish” influenza virus hemagglutinin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96:1651–6. [PubMed: 9990079]
10. Taubenberger JK, Morens DM. The pathology of influenza virus infections. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2008; 3:499–522.
11. Billings, JS.; Fletcher, R.; Garrison, FH., editors. *Index Medicus*. 18. Washington, DC: Government Printing Office; 1903–1920.

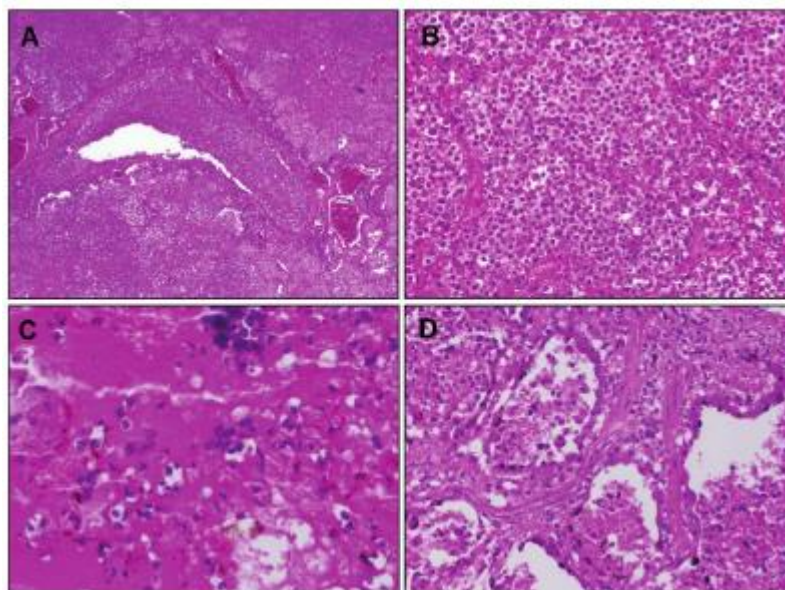


12. Library of the Surgeon General's Office, United States Army. Index-catalogue of the Library of the Surgeon-General's Office, United States Army. Authors and Subjects. 10. Washington, DC: US Government Printing Office; 1918–1932.
13. Vaughan, WT. Influenza: an epidemiological study. Monograph series no. 1. Baltimore, Maryland: American Journal of Hygiene; 1921.
14. Jordan, EO. Epidemic influenza: a survey. Chicago, Illinois: American Medical Association; 1927.
15. Thomson, D.; Thomson, R. With special reference to the complications and sequellæ, bacteriology of influenzal pneumonia, pathology, epidemiological data, prevention and treatment. London: Baillière, Tindall & Cox; 1934. Annals of the Pickett-Thomson Research Laboratory Volume X. Influenza (Part II).
16. Phillips, H.; Killingray, D., editors. The Spanish Influenza Pandemic of 1918–19. New Perspectives. London: Routledge; 2003.
17. Byerly, CR. Fever of War: the influenza epidemic in the U. S. Army during World War I. New York: New York University Press; 2005.
18. Frankel LK, Dublin LI. Influenza mortality among wage earners and their families. A preliminary statement of results. *Am J Public Health* 1919; 9:731–42.
19. Collins SD. Age and sex incidence of influenza and pneumonia morbidity and mortality in the epidemic of 1928–29 with comparative data for the epidemic of 1918–19. *Public Health Rep* 1931; 46:1909–37.
20. Opie, EL.; Blake, FG.; Rivers, TM. The pathology and bacteriology of pneumonia following influenza. In: Opie, EL.; Blake, FG.; Small, JC.; Rivers, TM., editors. Epidemic respiratory disease. The pneumonias and other infections of the respiratory tract accompanying influenza and measles. Chapter IV. St Louis: CV Mosby; 1921. p. 107-281.
21. Taubenberger JK, Morens DM. 1918 influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:15–22. [PubMed: 16494711]
22. Legislative Assembly, New South Wales. Report of the Director-General of Public Health, New South Wales, for the Year 1919, including a report on the influenza epidemic, 1919. Sydney: William Applegate Gullick; 1920.
23. Reid AH, Taubenberger JK. The 1918 flu and other influenza pandemics: “over there” and back again. *Lab Invest* 1999; 79:95–101. [PubMed: 10068198]
24. Hers JFP, Masurel N, Mulder J. Bacteriology and histopathology of the respiratory tract and lungs in fatal Asian influenza. *Lancet* 1958; 2:1141–3. [PubMed: 13612141]
25. Mulder, J.; Hers, JFP. Influenza. Groningen: Wolters-Noordhoff; 1972.
26. Hers, JFP. The histopathology of the respiratory tract in human influenza. Leiden: HE Stenfert; 1955.
27. Goodpasture EW. The significance of certain pulmonary lesions in relation to the etiology of influenza. *Am J Med Sci* 1919; 158:863–70.
28. Klotz, O. Members of the Faculty of the School of Medicine, University of Pittsburgh. Studies on epidemic influenza comprising clinical and laboratory investigations by Members of the Faculty of the School of Medicine, University of Pittsburgh. Pittsburgh: University of Pittsburgh; 1919. The pathology of epidemic influenza; p. 207-294.
29. Lucke B, Wight T, Kime E. Pathologic anatomy and bacteriology of influenza: epidemic of autumn, 1918. *Arch Intern Med* 1919; 24:154–237.
30. MacCallum WG. Pathology of epidemic pneumonia in camps and cantonments in 1918. *Med Rec* 1919; 95:776–84.
31. Tobias JW. Anatomía Patológica de la gripe pandémica. *Rev Med Univ Buenos Aires* 1920; 17:109–99.
32. Winternitz, MC.; Wason, IM.; McNamara, FP. The pathology of influenza. New Haven: Yale University Press; 1920.
33. MacCallum WG. Pathological anatomy of pneumonia associated with influenza; 23 plates. *Johns Hopkins Hosp Rep* 1921; 20:149–249.
34. Kelly FB. Observations on 6,500 cases of lobar pneumonia at the Cook County Hospital, Chicago. *J Infect Dis* 1926; 38:24–36.

35. Reckford FFD. Acute alveolar and interstitial emphysema in influenza bronchopneumonia. *Pennsylvania Med J* 1920; 23:379–87.
36. Roos C. Notes on the bacteriology, and on the selective action of *B. influenzae* Pfeiffer. *J Immunol* 1919; 4:189–201.
37. Wynn WH. Chronic influenzal fibrosis of the lungs. *Lancet* 1927; 2:964–7.
38. Nuzum JW, Pilot I, Stangl FH, Bonar BE. Pandemic influenza and pneumonia in a large civil hospital. *J Am Med* 1918; 71:1562–5.
39. Holm ML, Davison WC. Meningococcus pneumonia. I. The occurrence of post-influenzal pneumonia in which the diplococcus intracellularis meningitidis was isolated. From observations at Camp Coetquidon, A. E. F., France. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1919; 30:324–9.
40. Hirsch EF, McKinney M. An epidemic of pneumococcus bronchopneumonia. *J Infect Dis* 1919; 24:594–617.
41. Little TR. Discussion on influenza. *Proc R Soc Med (Great Britain)* 1918; 12:36–41.
42. Rucker JB, Wenner JJ. Friedländer bacillus, the causative factor in bronchopneumonia following influenza. *Proc Pathol Soc Philadelphia* 1918; 21:41–2.
43. Rucker JB, Wenner JJ. Friedlander bacillus the causative factor in bronchopneumonia following influenza. *N Y Med J* 1918; 108:1066–9.
44. Abrahams A, Hallows N, French H. A further investigation into influenzo-pneumococcal and influenzo-streptococcal septicæmia: epidemic influenzal “pneumonia” of highly fatal type and its relation to “purulent bronchitis”. *Lancet* 1919; 1:1–11.
45. Findlay GM. Notes on the bacteriology of influenza epidemic in Lower Egypt. *Lancet* 1919; 1:1113–14.
46. Fiore G. Contributo allo studio batteriologico dell’epidemia di influenza 1918. *Riv Clin Pediatr (Firenze)* 1919; 17:281–303.
47. Gibson, HG.; Bowman, FB. MRC (Medical Research Council). Special Report Series, No. 36. Studies of influenza in hospitals of the British Armies in France, 1918: part I. Abbeville Research Team. 2. London: His Majesty’s Stationery Office; 1919. The bacteriological flora of the respiratory tract in cases of influenza; p. 37-46.
48. Medalia LS. Influenza epidemic at Camp MacArthur: etiology, bacteriology, pathology, and specific therapy. *Boston Med Surg J* 1919; 180:323–30.
49. Moses A. Bacteriologia da grippe. *Bras Med* 1919; 33:37–9.
50. Spooner LH, Scott JM, Heath EH. A bacteriologic study of the influenza epidemic at Camp Devens, Mass. *J Am Med Assoc* 1919; 72:155–9.
51. Baker SL. Report on bacteriological work on influenza at the Royal Naval Hospital, Haslar. *J R Nav Med Serv* 1920; 6:446–53.
52. Bakwin H. Gross pathology of influenzal pneumonia in France. *Am J Med Sci* 1920; 159:435–42.
53. Schärer, R. Zur pathologischen Anatomie der Grippe. Mit besonderer Berücksichtigung der mikroskopischen Lungenbefunde [inaugural dissertation]. Bern: Paul Haupt; 1920.
54. Tunncliffe R. Observations on green producing cocci of influenza. *J Infect Dis* 1920; 26:405–17.
55. Harkavy J, Selby JH. Influenza pneumonia from a clinical and X-ray study. *Am J Roentgenol* 1920; 7:109–16. 148–65.
56. Wollstein M. Pfeiffer’s bacillus and influenza: a serological study. *J Exp Med* 1919; 30:555–68.
57. Mark DD. The pathology of 1957 (Asian) influenza. *Am Rev Tuberc Pulmon Dis* 1959; 79:440–9.
58. Robertson L, Caley JP, Moore J. Importance of *Staphylococcus aureus* in pneumonia in the 1957 epidemic of influenza A. *Lancet* 1958; 2:233–6. [PubMed: 13564806]
59. Luria DB, Blumenfeld HL, Ellis JT, Kilbourne ED, Rogers DE. Studies on influenza in the pandemic of 1957–1958. II. Pulmonary complications of influenza. *J Clin Invest* 1959; 38:213–65. [PubMed: 13620784]
60. Oswald NC, Shooter RA, Curwen MP. Pneumonia complicating Asian influenza. *Br Med J* 1958; 2:1305–11. [PubMed: 13596593]
61. Oseasohn R, Adelson L, Kaji M. Clinicopathologic study of thirty-three fatal cases of Asian influenza. *N Engl J Med* 1959; 260:509–18. [PubMed: 13632920]

62. Walsh JJ, Dietlein LF, Low FN, Burch GE, Mogabgab WJ. Bronchotracheal response in human influenza, type A Asian strain, as studied by light and electron microscopic examination of bronchoscopic biopsies. *Arch Intern Med* 1961; 108:376–88. [PubMed: 13782910]
63. MacCallum WG. Pathological studies in the recent epidemics of pneumonia. *Trans South Surg Assoc* 1918–1919; 31:180–92.
64. Leichtenstern O. Mittheilungen über die Influenzaepidemie in Köln. *Dtsch Med Wochenschr* 1890; 16:212–5. 320–1, 388–9, 485–6, 509–11, 642–3, 665–6, 936–40, 957–8.
65. Maxwell ES, Ward TG, Van Metre TE. The relation of influenza virus and bacteria in the etiology of pneumonia. *J Clin Invest* 1949; 28:307–18.
66. Taubenberger JK, Hultin JV, Morens DM. Discovery and characterization of the 1918 pandemic influenza virus in historical context. *Antivir Ther* 2007; 12:581–91. [PubMed: 17944266]
67. Shope RE. Swine influenza. III. Filtration experiments and etiology. *J Exp Med* 1931; 54:373–85.
68. Brightman IJ. Streptococcus infection occurring in ferrets inoculated with human influenza virus. *Yale J Biol Med* 1935; 8:127–35.
69. Wilson HE, Saslaw S, Doan CA, Woolpert OC, Schwab JL. Reactions of monkeys to experimental mixed influenza and Streptococcus infections. An analysis of the relative roles of humoral and cellular immunity, with the description of an intercurrent nephritic syndrome. *J Exp Med* 1947; 85:199–215.
70. Glover RE. Spread of infection from the respiratory tract of the ferret. II. Association of influenza A virus and Streptococcus group C. *Br J Exp Pathol* 1941; 22:98–107.
71. Schwab JL, Blubaugh FC, Woolpert OC. The response of mice to the intranasal inoculation of mixtures of Streptococcus hemolyticus and influenza virus. *J Bacteriol* 1941; 41:59–60.
72. Francis T, Vicente de Torregrosa M. Combined infection of mice with H. influenzae and influenza virus by the intranasal route. *J Infect Dis* 1945; 76:70–7.
73. Harford CG, Smith MR, Wood WB. Sulfonamide chemotherapy of combined infection with influenza virus and bacteria. *J Exp Med* 1946; 83:505–18.
74. Lee S-E, Eick A, Bloom MS, Brundage JF. Influenza immunization and subsequent diagnoses of group A Streptococcus-illnesses among US Army trainees, 2002–2006. *Vaccine* 2008; 26:3383–6. [PubMed: 18501484]
75. McCullers JA. Insights into the interaction between influenza virus and pneumococcus. *Clin Microbiol Rev* 2006; 19:571–82. [PubMed: 16847087]
76. van der Sluijs KF, Nijhuis M, Levels JHM, et al. Influenza-induced expression of indoleamine 2,3-dioxygenase enhances interleukin-10 production and bacterial outgrowth during secondary pneumococcal pneumonia. *J Infect Dis* 2006; 193:214–22. [PubMed: 16362885]
77. Navarini AA, Recher M, Lang KS, et al. Increased susceptibility to bacterial superinfection as a consequence of innate antiviral responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:15535–9. [PubMed: 17030789]
78. McAuley JL, Hornung F, Boyd KL, et al. Expression of the 1918 influenza A virus PB1-F2 enhances the pathogenesis of viral and secondary bacterial pneumonia. *Cell Host Microbe* 2007; 2:240–9. [PubMed: 18005742]
79. Didierlaurent A, Goulding J, Patel S, et al. Sustained desensitization to bacterial Toll-like receptor ligands after resolution of respiratory influenza infection. *J Exp Med* 2008; 205:323–329. [PubMed: 18227219]
80. Stevens J, Blixt O, Glaser L, et al. Glycan microarray analysis of the hemagglutinins from modern and pandemic influenza viruses reveals different receptor specificities. *J Mol Biol* 2006; 355:1143–55. [PubMed: 16343533]
81. Logan WR. A study of the pneumococcus and streptococcus groups in their relation to influenza. *Edinburgh Med J* 1921; 26:294–312.
82. Bogart DB, Liu C, Ruth WE, Kerby GR, Williams CH. Rapid diagnosis of primary influenza pneumonia. *Chest* 1975; 68:513–7. [PubMed: 1175410]
83. Guarner J, Paddock CD, Shieh W-J, et al. Histopathologic and immunohistochemical features of fatal influenza virus infection in children during the 2003–2004 season. *Clin Infect Dis* 2006; 43:132–40. [PubMed: 16779738]

84. Memoli MJ, Morens DM, Taubenberger JK. Pandemic and seasonal influenza: therapeutic challenges. *Drug Discov Today* 2008; 13:590–5. [PubMed: 18598914]
85. Brundage JF. Interactions between influenza and bacterial respiratory pathogens: implications for pandemic preparedness. *Lancet Infect Dis* 2006; 6:303–12. [PubMed: 16631551]
86. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med* 2008; 121:258–64. [PubMed: 18374680]
87. Taubenberger JK, Morens DM, Fauci AS. The next influenza pandemic: can it be predicted? *JAMA* 2007; 297:2025–27. [PubMed: 17488968]
88. Writing Committee of the Second World Health Organization Consultation on Clinical Aspects of Human Infection with Avian Influenza A (H5N1) Virus: update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. *N Engl J Med* 2008; 358:261–73. [PubMed: 18199865]
89. Salomon R, Franks J, Govorkova EA, et al. The polymerase complex genes contribute to the high virulence of the human H5N1 influenza virus isolate A/Vietnam/1203/04. *J Exp Med* 2006; 203:689–97. [PubMed: 16533883]
90. Reuman PD, Keely S, Schiff GM, James N. Assessment of signs of influenza illness in the ferret model. *J Virol Methods* 1989; 24:27–34. [PubMed: 2760163]
91. Palese P. Influenza: old and new threats. *Nat Med* 2004;10(12 Suppl): S82–7. [PubMed: 15577936]
92. Subbarao K, Murphy BR, Fauci AS. Development of effective vaccines against pandemic influenza. *Immunity* 2006; 24:5–9. [PubMed: 16413916]
93. Scientific Advisory Group on Pandemic Influenza, Department of Health (United Kingdom). Review of the evidence base underpinning clinical countermeasures and risk from H5N1. [16 June 2008]. Available at: [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH\\_077276](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Publications/PublicationsPolicyAndGuidance/DH_077276)
94. US Centers for Disease Control and Prevention. Strategic National Stockpile. 2008 [16 June 2008]. Available at: <http://www.bt.cdc.gov/stockpile/>
95. World Health Organization. Pandemic preparedness. 2008 [16 June 2008]. Available at: <http://www.who.int/csr/disease/influenza/pandemic/en/>

**Obrázek 1.**

Příklady posmrtných řezů plic barvených hematoxylinem a eosinem od 4 obětí pandemie chřipky v letech 1918–1919 (viz text). A, Typický obraz těžké, rozšířené bakteriální bronchopneumonie s transmurální infiltrací neutrofilů v bronchiolu a s neutrofilami vyplňujícími vzdušné prostory okolních alveol (původní zvětšení, 40 ×). B, Masivní infiltrace neutrofilů ve vzdušných prostorech alveol spojená s bakteriální bronchopneumonií jako v A (původní zvětšení, 200 ×). C, Bronchopneumonie s intraalveolárním edémem a krvácením. V edémové tekutině i uvnitř jsou viditelné četné bakterie cytoplazma makrofágů (původní zvětšení, 400 ×). D, bronchopneumonie se známkami plicní reparaace. Alveolární epitel je hyperplastický; intersticiální fibróza je vidět mezi alveoly (původní zvětšení, 200 ×).

Tabulka 1

Výsledky bakteriální kultury v pitevní sérii zahrnující 96 posmrtných kultur plicní tkáně obětí pandemické chřipky v letech 1918–1919

Type of autopsy series	No. of results	No. (%) of cultures from which organism was recovered, by organism							
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus hemolyticus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Diplococcus intracellulare meningitidis</i>	Mixed pneumopathogens	<i>Bacillus influenzae</i>	Other bacteria	No growth
All military (n = 60)	3515	855 (24.3)	615 (17.5)	263 (7.5)	40 (1.1)	707 (20.1)	387 (11.0)	484 (13.8)	164 (4.7)
All civilian (n = 36)	1751	380 (21.7)	281 (16.0)	164 (9.4)	1 (<0.1)	398 (22.7)	132 (7.5)	339 (19.4)	56 (3.2)
All military and civilian (n = 96)	5266	1235 (23.5)	896 (17.0)	427 (8.1)	41 (0.8)	1105 (21.0)	519 (9.9)	823 (15.6)	220 (4.2)
All higher-quality military and civilian <sup>a</sup> (n = 68)	3074	712 (23.2)	553 (18.0)	238 (7.7)	21 (0.7)	828 (26.9)	144 (4.7)	353 (11.5)	225 (7.3)
Predominance of Pneumopathogens not confirmed (n = 14)	1115	209 (18.7)	132 (11.8)	52 (4.7)	0 (0.0)	24 (2.2)	210 (18.8)	402 (36.1)	86 (7.7)

**POZNÁMKA:** Bakterie jsou uvedeny podle běžných jmen v roce 1918. *Streptococcus pneumoniae* byl kultivován a (někdy) typizován antisérem do typů I, II, II a, III a IV; typ IV byl obecně považován za typ obsahující řadu „netypovatelných typů“. *Streptococcus hemolyticus* ve většině případů pravděpodobně odpovídá *Streptococcus pyogenes*; většina pozorovatelů odlišila *Staphylococcus aureus* od *Staphylococcus albus*, ale v některých případech pozorovatelé zaznamenali pouze „*Staphylococcus*“, který jsme kategorizovali jako „*aureus*“, pokud kontext naznačuje patogenní organismus. *Diplococcus intracellulare meningitidis* odpovídá *Neisseria meningitidis*. *Bacillus influenzae* odpovídá *Haemophilus influenzae*. Podrobnosti o kategoriích „smíšené pneumopatogeny“ a „jiné bakterie“ najdete ve výsledcích. Mnoho „jiných“ organismů bylo nepochybně netypickými pneumokoky a streptokoky. Tučné písmo označuje největší procento.

<sup>a</sup> Série vyšší kvality byla definována jako série, ve které byly u všech pitev uvedeny výsledky kultivace plicní tkáně, a to jak přítomnost, tak nepřítomnost negativních výsledků kultivace a bakteriální složky výsledku smíšené kultury.

Tabulka 2

Výsledkem bakteriálních kultur jsou pitevní série zahrnující kultivaci krve a pleurální tekutiny nebo empyemu od obětí let 1918–1919 z doby chřipkové epidemie

Type of autopsy series	No. of results	No. (%) of cultures from which organism was recovered, by organism							
		<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Streptococcus hemolyticus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Diplococcus intracellulare meningitidis</i>	Mixed pneumopathogens	<i>Bacillus influenzae</i>	Other bacteria	No growth
Blood culture ( <i>n</i> = 42)									
All military and civilian	1887	509 (27.0)	377 (20.0)	68 (3.6)	5 (0.3)	28 (1.5)	61 (3.2)	278 (14.7)	561 (29.7)
Pleural fluid or empyema fluid culture ( <i>n</i> = 35)									
All military and Civilian	1245	263 (21.1)	539 (43.3)	59 (4.7)	0 (0.0)	74 (5.9)	21 (1.7)	45 (3.6)	244 (19.6)

**POZNÁMKA:** Bakterie jsou uvedeny podle běžných jmen v roce 1918. *Streptococcus pneumoniae* byl kultivován a (někdy) typizován antisérem do typů I, II, III a IV; typ IV byl obecně považován za typ obsahující řadu „netypovatelných typů“. *Streptococcus hemolyticus* ve většině případů pravděpodobně odpovídá *Streptococcus pyogenes*; většina pozorovatelů odlišila *Staphylococcus aureus* od *Staphylococcus albus*, ale v některých případech pozorovatelé zaznamenali pouze „*Staphylococcus*“, který jsme kategorizovali jako „*aureus*“, pokud kontext naznačuje patogenní organismus. *Diplococcus intracellulare meningitidis* odpovídá *Neisseria meningitidis*. *Bacillus influenzae* odpovídá *Haemophilus influenzae*. Podrobnosti o kategoriích „smíšené pneumopatogeny“ a „jiné bakterie“ najdete ve výsledcích. Mnoho „jiných“ organismů bylo nepochybně netypickými pneumokoky a streptokoky. Tučné písmo označuje největší procento.

Tabulka 3

Souhrn důkazů z pandemie chřipky v letech 1918–1919 odpovídá závěru, že příčinou většiny úmrtí byla spíše bakteriální pneumonie než primární virová pneumonie.

Důkazy – podle typu	Relevantní reference
<b>Patologické důkazy</b>	
Většina pitev odhalila těžkou bakteriální pneumonii způsobenou běžnými organismy horních cest dýchacích.	{20,27–33}
Typově, znaky a mírou úmrtí na bakteriální pneumonii související s chřipkou, včetně chronického zápalu plic, tyto byly typickými projevy onemocnění v obdobích, kdy chřipka nepřevládala; převládala bronchopneumonie, spojená s difúzní „panbronchitidou“.	[25,28,33,34]
Při pitvě byly patrné časté a / nebo rozsáhlé změny toho, co se nyní považuje za evidentní primární virové změny; těžké následky u pacientů, kteří přežili zápal plic, byly minimální.	[20,30,32]
Patologický obraz bakteriální bronchopneumonie spojené s chřipkou v letech 1918–1919 byl velmi podobný více smrtelné epidemii spalniček – bakteriální bronchopneumonie z let 1917–1918.	[20,27,63]
<b>Smíšená pneumonie (přítomno více patogenů) spojená s pneumopatogenem byla smrtelnější než pneumonie s jedním pneumopatogenem.</b>	[29]
Případy pneumonie vykazovaly rovnoměrně difúzní a rozsáhlou tracheobronchitidu a / nebo bronchiolitidu, stupeň závažnosti se tedy odvíjel od jejího rozsahu, a anatomického umístění.	[29]
<b>Demografické a / nebo epidemiologické důkazy</b>	
Většina případů chřipky byla typická pro dnešní případy: mírná, nekomplikovaná a spojená s úplným uzdravením.	[13–17]
Úmrtnost v každém věku byla spojena s výskytem bakteriální pneumonie, nikoli s nikoli s postižením chřipkou.	[19,21]
Děti ve věku 5–15 let v letech 1918–1919 měli nejvyšší míru napadení, ale nejnížší míru úmrtnosti, podobně jako nízkou míru úmrtnosti zaznamenanou v letech 1889–1893 a bezprostředně před a po pandemií v letech 1918–1919 – míra úmrtnosti byla zdánlivě nekonzistentní s úrovní virulence (tj. neodpovídala virulenci příslušného viru).	[14,21]
Míra výskytu pneumonie související s chřipkou a míra úmrtí na chřipku byly v americké armádě významně vyšší v táborech, které zažily bakteriální „kolonizační epidemii“.	[63]
Průměrná doba od nástupu chřipky do nástupu zápalu plic ve smrtelných případech (~ 10 dní) může být konzistentnější s bakteriální než virovou pneumonií.	[29]
<b>Důkaz úspěšnosti léčby</b>	
Téměř univerzální návod, že přísný odpočinek na lůžku časně ještě v průběhu nekomplikované chřipky zabránil vzniku pneumonie a smrti, a je v souladu s účinkem izolace přenašeče bakteriálních patogenů.	[13,14]