

# УСЛОЖНЕНИЯ НА ГРИПА



## ГРИПЪТ ИМА ЗНАЧИТЕЛНО ГЛОБАЛНО ВЪЗДЕЙСТВИЕ ВЪРХУ ОБЩЕСТВЕНТО ЗДРАВЕ.

В някои случаи може да доведе до по-сериозни белодробни и извънбелодробни усложнения. Най-често описваните тежки усложнения са първична вирусна пневмония, миокардит и енцефалит. Разпознаването на тези усложнения е от решаващо значение за определяне на истинската тежест на грипната инфекция. Конкретни групи с висок риск от тежко заболяване, като по-възрастни хора, малки деца, бременни жени и лица с подлежащи здравословни състояния, са по-податливи на усложнения. Грипът носи допълнително бреме поради последици като обостряния на хронични основни заболявания и повишена чувствителност към вторични бактериални инфекции. Ежегодната ваксинация и антивирусно лечение са ефективни за намаляване на риска от усложнения.



д-р Анешия  
Гоцева, гм

Лаборатория  
по вирусология,  
Военномедицинска  
академия, гр. София

### Ключови думи:

болест на  
Nietzsch-Pick C,  
клинични прояви,  
лечение

Грипът (Influenza, Flu) е остро висококонтагиозно инфекциозно заболяване, свързано със значителна заболяемост и смъртност в световен мащаб<sup>[1]</sup>. Грипните вируси А, В и С, причиняващи заболявания при хората, са сред най-широко разпространените респираторни патогени. Те се отличават с уникална изменчивост, особено подчертана при доминиращия грипен вирус тип А. Постоянно възникващите структурни промени в повърхностните антигени хемаглутинин (НА) и невраминидаза (НА) обуславя възникването на ежегодни грипни епидемии. Грипът показва сезонен модел с пикова активност през зимата в регионите с умерен климат и целогодишно разпространение в тропическите страни. Всяка година по време на сезонните грипни епидемии се засягат от 5-10% от възрастните и 20-30% от децата<sup>[2]</sup>.

Инкубационният период на заболяването обикновено е от 24 до 48 часа. Първичните прояви са от страна на дихателната система. В преобладаващата част от случаите грипът е остро, самоограничаващо се заболяване (неусложнен грип), което завършва с оздравяване за около 7 дни. Началото е внезапно, с токсико-инфекциозни и катарални синдроми. Клиничните прояви включват фебрилитет до 39-40°C с втрисане,

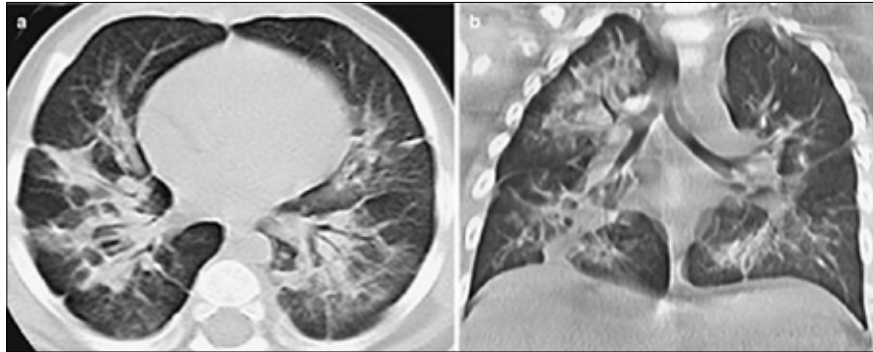
Инкубационният период на заболяването обикновено е от 24 до 48 часа. Първичните прояви са от страна на дихателната система. В преобладаващата част от случаите грипът е остро, самоограничаващо се заболяване (неусложнен грип), което завършва с оздравяване за около 7 дни. Началото е внезапно, с токсико-инфекциозни и катарални синдроми. Клиничните прояви включват фебрилитет до 39-40°C с втрисане,

главоболие, общо неразположение, отпадналост, мигалгии, артралгии, болки в гърлото, суха гразнеща кашлица и хрема. Мигалгиите са често срещан симптом при грип<sup>[3]</sup>. При децата са възможни стомашно-чревни прояви (гадене, повръщане, диарийен синдром).

**Представянето на грипа при възрастни може да бъде атипично, без температура, с кашлица, умора и объркване<sup>[4]</sup>.**

В протичането на грипа се наблюдават от леки до тежки и фулминантни форми с развитие на токсинфекциозен шок и неблагоприятен изход. В хода на заболяването е възможно да настъпят различни усложнения от страна на много органи и системи, някои от които животозастрашаващи. Дефинирани са високорисковите групи, при които усложненията са по-често срещани. Сред уязвимите популации са кърмачета, бременни, имunosупресирани индивиди и възрастните над 65 години с придружаващи заболявания. Свързаните с грип пневмония и сърдечно-съдови усложнения се срещат значително по-често при хора в напреднала възраст<sup>[5]</sup>. Най-често съобщавани са усложненията от страна на дихателната система, които включват пневмония (първична грипна пневмония или вторична бактериална пневмония), ларинготрахеобронхит, синусит, среден отит при деца, екзацербация на астма и ХОББ.

Грипният вирус се размножава в епитела на дихателните пътища по цялото им протежение. Възпалителните промени са катарално-хеморагично-некротични. Белогробните усложнения се проявяват с кашлица, диспнея, тахипнея, хипоксия и треска<sup>[6]</sup>. Проучванията сочат, че приблизително една трета от паци-



**Фигура 1:**  
Свързана с грип вирусна пневмония (<https://link.springer.com>)

ентите с лабораторно потвърдена диагноза грип, приети за болнично лечение, имат пневмония<sup>[7]</sup>. Грип А е често доказван при хоспитализирани пациенти в интензивно отделение с пневмония<sup>[8]</sup>. Пневмонията и синдромът на остър респираторен дистрес (ARDS) представляват по-голямата част от тежката заболяемост и смъртност, които съпътстват пандемичния грип. Първичната вирусна пневмония е призната за най-тежката белодробна проява на грипа. По време на пандемии, асоциираната с грип пневмония, е причина за висока смъртност както при имунокомпрометирани и коморбидни пациенти, така и при млади здрави възрастни без съпътстваща патология<sup>[9]</sup>. Аутопсиите на пациенти с първична грипна пневмония потвърждават наличието на тежък възпалителен процес (двустранна хеморагична интерстициална пневмония). Уврежданията в резултат на вирусно индуцираната некроза, имунно медираната апоптоза или други форми на клетъчна смърт водят до развитието на ARDS. Докладвано е развитието на некротичен трахеобронхит и хеморагична пневмония в рамките на часове<sup>[10]</sup>. Първичната грипна пневмония може да протече тежко с развитие на остра дихателна недостатъчност (ОДН), а в определени случаи и с фатален изход. Хистологичният образ на ран-

ните лезии на алвеоларния епител се изразяват с наличието на капилярна тромбоза, фокална некроза, хиалини мембрани, интерстициален оток, възпалителни инфилтрати, кръвоизливи и дифузно алвеоларно увреждане. Дегенеративните промени включват цитоплазмена вакуолизация и ядрена пикноза. В по-късните стадии на грипна пневмония се откриват интерстициални инфилтрати от мононуклеарни левкоцити, предимно лимфоцити и плазматични клетки. Рентгенологичните находки показват интерстициални възпалителни промени, разширени и размазани хилусни сенки, мрежовиден белодробен рисунък с клонести сенчести повлекла от хилуса към периферията на белодробните полета. Тези рентгенови изменения персистират от 2 до 3 седмици. В сравнение с традиционната рентгенография, компютърната томография (КТ) демонстрира по-добро изображение на лезиите в белодробния паренхим (Фиг. 1).

При деца до едногодишна възраст се среща круп синдром, който се проявява с лаеща кашлица и инспираторна диспнея. Развитието на бронхиолит се проявява с изразена ОДН от смесен тип. При кърмачета често усложнение е острият среден отит, който протича със силна болка в ухото, фебрилитет до 40°C, гла-

Воболие и намаление на слуха. Обективно при отоскопия се наблюдава хиперемизирана и инфилтрирана мембрана, с малки хеморагични везикули. Спонтанна перфорация настъпва рано. При неблагоприятна еволюция може да се развие лабиринтоневрит с последваща глухота или менингит.

Вторичните бактериални пневмонии най-често етиологично са свързани със *Streptococcus pneumoniae* или *Staphylococcus aureus*<sup>[11,12]</sup>.

Описани са сериозни извънбелогробни усложнения на грипа, повечето от които са свързани с острата фаза на инфекцията, а други се манифестират като постинфекциозни синдроми. Освен това е възможно възникването на множество екстрапулмонални усложнения при един и същи пациент<sup>[13]</sup>.

### **Сърдечно-съдовите увреди са втората най-честа причина за смърт при грип.**

Миокардит, причинен от грипните вируси А и В, е рядко срещано, но възможно фатално усложнение и обичайно се асоциира с грипен вирус тип А<sup>[14]</sup>. Докладвани са няколко случая на миокардит, свързан с грип В при млади пациенти с кардиогенен шок<sup>[15]</sup>. В детска възраст от 30-40% от случаите на миокардит са с fulminantно протичане, като смъртността достига до 48%<sup>[16]</sup>. Проучванията показват, че значителна част от пациентите с грип имат неразпознато, „тихо“ миокардно увреждане, проявяващо се главно с повишени сърдечни биомаркери. Установено е засягане на миокарда при 11.4% от пациентите с грип H3N2, които не са имали изяви сърдечни симптоми<sup>[17]</sup>. Миокардит е докладван при приблизително 0.4-13% от хоспитализираните възрастни пациенти

с грип и при 0.4 до 5% от педиатричните пациенти<sup>[18,19]</sup>. Миокардит, свързан с пандемичен грип А (H1N1), през 2009 г. е описан сред японски пациенти. От общо 15 докладвани случая, 10 пациенти са развили fulminantен миокардит, а при 6 от тях диагнозата е била потвърдена чрез ендомиокардна биопсия (ЕМБ)<sup>[20]</sup>. Повечето пациенти изпитват остри симптоми на сърдечна дисфункция, като болка в гърдите, диспнея, синкоп, хипотония и аритмия, обикновено настъпващи между 4 и 7 дни след първоначалната симптоматика<sup>[21]</sup>. Промени в електрокардиограмата (ЕКГ), документирани в няколко проучвания, включват синусова тахикардия, частични десен бегрен блок и ST депресия<sup>[22]</sup>. При грип сърдечните аритмии заемат централно място, най-често свързани с миокардит. Преобладаващо съобщаваните аритмии включват AV блок и камерно мъждене<sup>[23]</sup>. Ехокардиографски аномалии и повишени сърдечни ензими са наблюдавани при повечето пациенти. Освен миокардит се съобщава за свързани с грипна инфекция перикардит, сърдечна недостатъчност и остър миокарден инфаркт<sup>[24]</sup>. Кардио-васкуларните усложнения могат да се развият в резултат от директното действие на грипния вирус или се дължат на влошаване на съществуващи хронични сърдечни заболявания. Нарушенията в микроциркулацията играят ключова роля в регулирането на органната перфузия и водят до неблагоприятни клинични резултати.

Описани са широк спектър от неврологични усложнения при грип, фебрилни гърчове и енцефалопатия при деца, енцефалит, остър дисеминиран енцефаломиелит, трансверзален миелит, моно- и полиневрити, синдром на Guillain-Barré (GBS), синг-

ром на Reye<sup>[25]</sup>. Неврологичните усложнения могат да се появят рано или късно в хода на инфекцията. Засягането на нервната система при грип се осъществява по три възможни механизма – токсичен (с предимно съдов характер и водещо значение на мозъчния оток), възпалителен и инфекциозно-алергичен. Въпреки че неврологичните усложнения се отбелязват по-често в педиатричната популация, все повече се разпознават и при възрастни. Свързаната с грип енцефалопатия (IAE) е по-честа при малки деца и е бързо прогресираща, протича с количествени промени в съзнанието. С най-тежко протичане е острата некротизираща енцефалопатия (ANE), описана за първи път в Япония през 1995 г. Невроизобразяването обикновено показва наличието на множество симетрични мозъчни лезии<sup>[26]</sup>. Доказването на вирусна РНК чрез полимеразна верижна реакция (PCR) в мозъчната тъкан и цереброспиналната течност (CSF) предполага директна вирусна инвазия в ЦНС<sup>[27]</sup>. Установено е, че серумните нива на цитокините IL-6, TNF-α и IL-10 са значително повишени при педиатрични пациенти с IAE в сравнение с инфектираните с грип без неврологично засягане<sup>[28]</sup>. В едно проучване от Италия се описва, че 53.3% от педиатричните пациенти с неврологично засягане са диагностицирани като грипен енцефалит, а 46.7% – като грипна енцефалопатия и нито един от тях не е бил ваксиниран. Анализът на CSF, извършен при 7 пациенти, показва плеоцитоза и протеинораксия само при един случай<sup>[29]</sup>. Грипният енцефалит е рядко, но сериозно неврологично усложнение, както и синдромът на Гилен-Баре (GBS). Касае се за полирадикулоневрит, който се характеризира

със симетрични парализи (вяли парализи или квадриплегии), сетивни и двигателни нарушения и белтъчно-клетъчна дисоциация в ликвора. В повечето случаи се развива през първата седмица от началото на заболяването. GBS се разгръща прогресивно за няколко седмици, след което започва обратно развитие.

Сред другите по-редко наблюдавани усложнения на грипа са мускулно-скелетните (миозит и рабдомиолиза)<sup>[30]</sup>. Рядко, но потенциално животозастрашаващо усложнение при деца с грип В, които са приемали силицилати, е синдромът на Reye, който има лоша прогноза и се отличава с висок леталитет<sup>[31]</sup>. Клиничното му протичане включва засягане на черния дроб с изразена мастна дегенерация, както и развитието на тежък мозъчен оток, но без наличието на възпалителни промени в CSF.

Бъбречните усложнения при инфекцията с грипен вирус тип А са рядко срещани и включват остро бъбречно увреждане при приблизително една трета от пациентите с рабдомиолиза, хемолитично-уремичен синдром (ХУС), който се свързва с A(H1N1)pdm09, остър гломеруло-нефрит и остър тубулоинтерстициален нефрит<sup>[32]</sup>.

Грипната инфекция може да предизвика също обостряне на съществуващи хронични заболявания като сърдечна недостатъчност, бронхиална астма, ХОББ и диабет. Грипът влошава диабетния контрол, като води до хипергликемия и задълбочава недостига на инсулин, което повишава риска от сериозни метаболитни нарушения. Грипният вирус е отговорен за зимните екзацербации на астма. Бронхиалната астма е едно от най-честите основни заболявания при хоспитализирани възрастни и пе-

диатрични пациенти<sup>[33]</sup>. Грипен вирус тип А се открива по-често в респираторни проби от пациенти, хоспитализирани за екзацербации на ХОББ<sup>[34]</sup>.

Пандемичният грип се свързва с по-висока клинична тежест на инфекцията и повишена смъртност в сравнение със сезонния грип. Основно средство за превенция на грипа и свързаните с него усложнения е ежегодната имунизация с противогрипни ваксини. Доказано най-голямата профилактика на грипа остават фармацевтичните средства – ваксини и антивирусни медикаменти<sup>[35,36]</sup>. Установено е, че ваксинацията срещу грип предпазва от прием в интензивно отделение и смърт<sup>[37]</sup>.

## Заклучение

Грипът е широко разпространено инфекциозно заболяване с медико-социална значимост. Грипната инфекция крие сериозен риск от усложнения, увеличен брой прегледи, хоспитализации и смъртност сред високорисковите популации. Усложненията на грипа са свързани с прогнозата на заболяването. Възрастните хора са особено уязвими към инфекцията, което се дължи на задълбочаващата се имунна дисфункция с напредване на възрастта и често съпътстващите ги коморбидности. Основно място в превенцията на грипа и свързаните с него усложнения има имунизацията с противогрипни ваксини. ■

### Книгопис:

1. Paget J, Spreuwenberg P, Charu V, et al. Global mortality associated with seasonal influenza epidemics: new burden estimates and predictors from the GLAMOR Project. *J Glob Health*. 2019;9(2):020421.
2. WHO Vaccines against influenza WHO position paper – November 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;47(87):461-476.
3. Pedersen CJ, Quinn JV, Rogan DT, Yang S. Factors associated with influenza in an emergency department setting. *J Emerg Med*. 2019;56(5):478-483.
4. Walsh EE, Cox C, Faisey AR. Clinical features of influenza A virus infection in older hospitalized persons. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1498-1503.

5. Watson A, Wilkinson TMA. Respiratory viral infections in the elderly. *Ther Adv Respir Dis*. 2021 Jan-Dec; 15:1753466621995050.
6. Daoud A, Laktineh A, Macrander C, et al. Pulmonary complications of influenza infection: a targeted narrative review. *Postgrad Med*. 2019; 131(5): 299-308.
7. Garg S., Jain S., Dawood F.S., et al. Pneumonia among adults hospitalized with laboratory-confirmed seasonal influenza virus infection-United States, 2005-2008. *BMC Infect Dis*. 2015;15:369.
8. Johansson N., Kalin M., Tiveljung-Lindell A., Giske C.G., Hedlund J. Etiology of community-acquired pneumonia: increased microbiological yield with new diagnostic methods. *Clin. Infect. Dis*. 2010;50:202-209.
9. Rello J., Pop-Vicas A. Clinical review: primary influenza viral pneumonia. *Crit Care*. 2009;13(6):235.
10. Taubenberger JK, Morens DM. The Pathology of Influenza Virus Infections. *Annu Rev Pathol*. 2008;3: 499-522.
11. Rothberg MB, Haessler SD, Brown RB. Complications of viral influenza. *Am J Med*. 2008 Apr;121(4):258-64.
12. Treanor J. Influenza viruses, including avian influenza and swine influenza. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2010: 2265-2288.
13. Fearnley RA, Lines SW, Lewington AJ, Bodenham AR. Influenza A – induced rhabdomyolysis and acute kidney injury complicated by posterior reversible encephalopathy syndrome. *Anaesthesia*. 2011; 66:738-742.
14. Baral N, Adhikari P, Adhikari G, Karki S. Influenza Myocarditis: A Literature Review. *Cureus*. 2020 Dec 10;12(12): e12007.
15. Hékimian G, Jovanovic T, Bréchet N, Lebreton G, Leprince P, Trouillet JL, et al. When the heart gets the flu: Fulminant influenza B myocarditis: A case-series report and review of the literature. *J Crit Care*. 2018 Oct; 47:61-64.
16. Pérez IS T, Corena AG, Vergara ACZ. Myocarditis Associated with Influenza Virus B in Pediatric: A Case Report and Literature Review. *J Pediatr Care*. 2017; 3:1.
17. Kaji M, Kuno H, Turu T, Sato Y, Ozumi K. Elevated serum myosin light chain I in influenza patients. *Intern Med*. 2001 Jul;40(7):594-7.
18. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA 2nd. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017 Sep;11(5):372-393.
19. Dolader P, Balcells J, Gran F. Influenza myocarditis in paediatric patients. *Cardiol Young*. 2022 Jul;32(7):1188-1190.
20. Ukimura A, Izumi T, Matsumori A; Clinical Research Committee on Myocarditis Associated with 2009 Influenza A (H1N1) Pandemic in Japan organized by Japanese Circulation Society. A national survey on myocarditis associated with the 2009 influenza A (H1N1) pandemic in Japan. *Circ J*. 2010 Oct;74(10):2193-9.
21. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis*. 2005; 11(2): 201-209.
22. Mohammad Hassan Kalantar Neyestanaki et al. Influenza-related cardiovascular complications. *Acta Angiol*, 2024, 30(2):69-78.
23. Wiegand JA, Torgersen C, Bloechlinger S, et al. Influenza A(H1N1) infection and severe cardiac dysfunction in adults: A case series. *Wien Klin Wochenschr*. 2011; 123(3-4): 120-123.
24. Radovanovic M, Petrovic M, Barsoum MK, et al. Influenza myopericarditis and pericarditis: a literature review. *J Clin Med*. 2022; 11(14).
25. Goenka A, Michael BD, Ledger E, et al. Neurological manifestations of influenza infection in children and adults: results of a National British Surveillance Study. *Clin Infect Dis*. 2014;58:775-8.
26. Howard A, Uyeki TM, Fergie J. Influenza-associated acute necrotizing encephalopathy in siblings. *J Pediatric Infect Dis Soc*.(2018)7:e172-7.
27. Morishima T, Togashi T, Yokota S, et al. Encephalitis and encephalopathy associated with an influenza epidemic in Japan. *Clin Infect Dis*. 2002; 35: 512-517.
28. J-i Kawada, Kimura H, Ito Y, et al. Systemic cytokine responses in patients with influenza-associated encephalopathy. *J Infect Dis*. 2003; 188: 690-698.
29. Mastrolia, M.V., Rubino, C., Resti, M. et al. Characteristics and outcome of influenza-associated encephalopathy/encephalitis among children in a tertiary pediatric hospital in Italy, 2017–2019. *BMC Infect Dis* 19, 1012 (2019).
30. Kietai AT, Fangmeyer-Binder M, Göndör G, et al. Acute viral myositis: profound rhabdomyolysis without acute kidney injury. *Wien Klin Wochenschr*. 2021; 133(15-16): 847-850.
31. Noor A, Graddidge E. A Case of Reye Syndrome Caused by Influenza A Virus. *Ochsner J*. 2018 Winter;18(4):425-427.
32. Watanabe, T. Renal complications of seasonal and pandemic influenza A virus infections. *Eur J Pediatr* 172, 15–22 (2013).
33. Schwarze J, Openshaw P, Jha A, Del Giacco SR, Firinu D, Tsiiochristou O, et al. Influenza burden, prevention, and treatment in asthma-A scoping review by the EAACI Influenza in asthma task force. *Allergy*. 2018 Jun;73(6):1151-1181.
34. Rohde G, Wiethege A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A, Bufe A, Schultze-Werninghaus G. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax*. 2003 Jan;58(1):37-42.
35. Вълков Т. Лечение и спешна профилактика на грипа. *Медино*. 2024. 24(1):278-282.
36. Георгиева Т, Насева Е. Профилактика на сезонния грип в условията на пандемия от COVID-19. *Обща медицина*, 2022, 24(3): 41-45.
37. Fullana Barceló, M.I., Artigues Serra, F., Millan Pons, A.R. et al. Analysis of viral pneumonia and risk factors associated with severity of influenza virus infection in hospitalized patients from 2012 to 2016. *BMC Infect Dis* 24, 302 (2024).