

CHŘIPKA – STÁLE AKTUÁLNÍ PROBLÉM

Plk. doc. MUDr. Jiří BERAN, CSc. mjr. doc. MUDr. Roman PRYMULA, CSc., kpt. MUDr. Roman CHLÍBEK
Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové
(rektor: plk. doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.)

Úvod

Ačkoli je chřipka velmi často vnímána odbornou i laickou veřejností jako benigní onemocnění, opak je pravdou. Chřipka je velmi závažné onemocnění, které je každoročně příčinou tisíců úmrtí na celém světě, Českou republiku nevyjímaje. Je potřebné si uvědomit, že nejen tři velké pandemie v minulosti, mezi něž řadíme například „španělskou chřipku“ (H₁N₁), která byla v sezóně 1918-1919 příčinou přibližně 21 milionů úmrtí hlavně mezi mladými lidmi, „asijskou chřipku“ (H₂N₂) v sezóně 1956 až 1957 a „hongkongskou chřipku“ (H₃N₂) v r. 1968, ale především mezipandemické období je v kumulativních počtech zodpovědné za mnohem vyšší morbiditu a mortalitu chřipky (1). Chřipkové pandemie se neobjevily v tomto století tak často, protože jejich vznik je vždy spojen s antigenním shiftem (zlom, zvrát), který se objevuje jednou za mnoho let. Naproti tomu epidemie vznikající po antigenním driftu (posun, posuv) jsou daleko častější, protože nevyžadují tak zásadní změnu v chřipkovém viru (2). Od roku 1977 je většina epidemií vyvolána sérotypy H₃N₂ a H₁N₁.

Struktura a vlastnosti původce

Velký podíl na izolaci původce chřipky v r. 1933 měli W. Smith, P. Laidlaw a C. H. Andrew. Původce chřipky je řazen do čeledi *Influenzaviridae* - jde o strukturálně obalený RNA-virus velikosti 80-120 nm (1). Jádro viru obsahuje nukleokapsidy (8 nebo 9), přičemž každá z nich je tvořena jednoduchou RNA-šroubovicí obklopenou nukleoproteinem (NP-antigen). Reakce antigenu NP se specifickými protilátkami při komplement fixační reakci umožňuje právě dělení chřipkových virů do 3 subtypů A, B, C (1). Obal viru, který je tvořen 8 koncentrickými vrstvami, obklopuje nukleokapsidy. Vnitřní bílkovinná vrstva obalu se označuje jako matrix. Důležité jsou i 2 povrchové lipidické vrstvy. Oba glykoproteinové antigeny hemagglutinin a neuraminidáza jsou součástí zevní vrstvy (1). Všechny zmíněné struktury hrají a hrají podstatnou roli ve vlastnostech očkovacích látek, především v imunogenitě a reaktogenitě.

Chřipkový virus je nadán vysokou schopností procházet těžko kontrolovatelnými změnami. V zásadě existují 2 základní varianty změn (mutací), jejichž důsledkem je změněná antigenní výbava

chřipkového viru (9, 10, 11, 12), proti které nemá lidská populace protilátky. Z tohoto důvodu je šíření chřipkové infekce velmi jednoduché. Důsledným projevem bývá pak zvýšená hospitalizace a nárůst úmrtí (13, 14).

K antigennímu shiftu dochází tehdy, jestliže je nahrazena část genetické informace. Shift je zvláštností viru chřipky A (9) a jako fenomén je již částečně prozkoumán (15). Ve třech ze čtyř chřipkových pandemií, které vznikly od roku 1900 (1918, 1957, 1968, 1977 - tzv. ruská chřipka (15)), došlo k vnesení části genomu ptačích chřipkových virů do lidské populace. Nicméně virus ptačí chřipky se u lidí replikuje velmi těžce a lidské chřipkové viry se nedají replikovat u vodního ptactva téměř vůbec. Výsledky posledních výzkumů ukazují, že vhodným prostředím pro vzájemnou rekombinaci ptačích a lidských chřipkových virů je trachea prasat, která totiž obsahuje receptory jak pro lidské, tak i ptačí chřipkové viry, a vytváří tak vhodné prostředí pro replikaci i uspořádání nových virionů (15).

Antigenní drift je naproti tomu vytvářen prostřednictvím mnohonásobných lokalizovaných změn v oblastech, které kódují genom hemagglutininu a neuraminidázy. Vzniká v důsledku nedokonalé virové replikace ve spojitosti s přirozenou selekcí nejvíce virulentních variant viru chřipky. Tento typ změny je velmi častý u chřipky A, nicméně byl pozorován i u typu B. Změny genetické informace nám poté umožňují rozlišovat určité varianty jednoho subtypu (10).

Rizikové skupiny

Většina odborníků doporučuje očkování proti chřipce ve 3 základních skupinách indikací z hlediska jasných lékařských, sociálních a ekonomických důvodů (3):

1. Skupina osob s vysokým rizikem rozvoje chřipkových komplikací

- Osoby starší 65 let.
- Pacienti z léčen pro dlouhodobě nemocné v jakémkoli věku.
- Obyvatelé domovů důchodců.
- Dospělí nebo děti s chronickým kardiovaskulárním nebo respiračním onemocněním.
- Dospělí nebo děti, kteří jsou v péči lékaře pro metabolické nebo renální onemocnění, pro hemoglobinopatie nebo imunodeficitní stavy.

- Děti a adolescenti ve věku 6 měsíců až 18 let s dlouhodobě prováděnou aspirinovou léčbou.

2. Skupina osob, které mohou lehce přenést chřipku do rizikových skupin

- Lékaři, sestry a další zdravotničtí pracovníci.
- Zaměstnanci léčených dlouhodobě nemocných a domovů důchodců.
- Pracovníci zabývající se „home-care“.
- Členové rodin osob s vysokým rizikem rozvoje chřipkových komplikací.

3. Skupina osob, které by mohly mít z vakcinace prospěch

- Osoby zaměstnané ve službách vysoké důležitosti (energetika, doprava, školství, policie, armáda).
- Adolescenti v internátních školách, studenti bydlicí na kolejích.

Vakcinace právě v rizikových skupinách může výrazně snížit negativní dopad případné chřipkové epidemie nebo pandemie nejen na tuto skupinu, nýbrž na populaci jako celek. K úmrtím v rizikových skupinách dochází nejen na chřipku, ale především na její komplikace, z nichž nejdůležitější je sekundární bakteriální pneumonie nebo dekompenzace předchozího onemocnění (srdeční, ledvinné nebo cukrovka). Například v USA chřipka a její komplikace způsobují od 10 000 do 40 000 úmrtí (4). V sezóně 1989 až 1990 byla chřipka příčinou smrti u 26 000 osob ve Velké Británii, 55 000 osob v USA a 4100 v Holandsku (5).

V České republice bylo v průběhu chřipkové epidemie v sezóně 1995-1996 akutním respiračním onemocněním postiženo přibližně 11 % všech obyvatel. Celkem bylo během 7 týdnů epidemie hlášeno 94 500 komplikací a 1050 úmrtí (6). Mezi nejvíce postižené skupiny osob v České republice v sezóně 1996-1997 patřily především děti školního i předškolního věku (7, 8).

Typy používaných vakcín

První pokusy s přípravou vakcíny byly započaty na konci 30. let, práce však byly velmi zintenzivněny po „asijské chřipce“ v roce 1957. V současnosti existují 3 základní typy vakcíny, u nichž je koncentrace povrchových antigenů přibližně shodná, liší se však v dalších charakteristikách:

1. **Celovirionová trivalentní** vakcína obsahuje celý inaktivovaný virus. Lipidické vrstvy obalu jsou sice zodpovědné za vysokou reaktogenitu vakcíny, protože však očkovací látka obsahuje nukleoprotein, je její imunogenita vcelku dobrá (16). Pro vysokou reaktogenitu tohoto typu se ve vývoji chřipkových vakcín objevil kvalitativně vyšší stupeň - subjednotková vakcína.
2. **Subjednotková trivalentní** vakcína obsahu-

je pouze zevní antigeny hemagglutinin a neuraminidázu, které jsou odděleny od jádra viru (a tím i vnitřních antigenů) i obalu původce. Tak je samozřejmě dosaženo nízké reaktogenity (neobsahuje lipidické vrstvy). Po vakcinaci je však vykazována současně nižší imunogenita, protože vakcína neobsahuje ani matrix, ani vnitřní NP-antigeny (16, 17). Proto se výrobci snažili vyrobit 3. typ vakcíny, který je rovněž založen na štěpné technologii, avšak s rozdílným purifikačním procesem.

3. **Inaktivovaná, štěpená (split) trivalentní** vakcína je vyrobena z inaktivovaných virových částic, které jsou frakcionovány a reaktogenní lipidy jsou u tohoto typu odstraněny. Vakcína je dostatečně imunogenní díky obsahu vnitřních antigenů při zachované velmi nízké reaktogenitě (16, 17). Pro svoje vlastnosti je doporučována především starším osobám (18).

Protože do současné doby neexistuje dostatečně efektivní kauzální léčba chřipky, v prevenci je prioritní především vakcinace. Důrazné provádění tohoto preventivního protiepidemického opatření s sebou nese rapidní snížení nemocnosti a smrtlosti na chřipku v očkované populaci. Samozřejmě, že toto opatření má i nesmírný ekonomický efekt (11-14).

Díky mutacím v chřipkovém virionu je nutná každoroční příprava nové varianty vakcíny. Proto Světová zdravotnická organizace vybere na základě vyhodnocení původců epidemií z předchozího roku na přelomu února a března kmeny pro přípravu vakcíny na následující sezónu. Od té doby začíná boj s časem v přípravě vakcíny, protože ta se musí připravit, vyrobit, projít klinickým testováním a být registrována v jednotlivých zemích ještě v průběhu září téhož roku (11).

Imunitní odpověď na vakcinaci

Sedm dní po vakcinaci má přibližně 59 % osob protektivní titry protilátek, které nám potvrzují domněnku o rychlé imunitní odpovědi na chřipkovou vakcinaci (19-21). U většiny zdravých dospělých se protilátky vytvářejí za 2 týdny po vakcinaci a vrcholu dosahují mezi 4. a 6. týdnem (22, 23). Protilátky proti chřipkové vakcíně klesají v průběhu času a za 6 měsíců jsou dvakrát menší, než je nejvyšší postvakcinační hodnota (24, 25). Hladina protilátek však klesá mnohem rychleji, například u obyvatel domovů důchodců. Klinický význam tohoto poklesu je nejasný (26). Detekovatelná imunitní odpověď proti specifickému virovému druhu může trvat od 3 do 6 let, po přirozené infekci (22) nebo imunizaci (27) i déle.

Mnohé studie prokázaly, že mezi mladými nebo

staršími zdravými dospělými druhá dávka chřipkové vakcíny aplikovaná za měsíc po první nezvyšuje signifikantně protektivní titr protilátek (28).

Na otázku, zda tedy použít booster dávku ve vakcinaci proti chřipce, můžeme na základě předchozích údajů odpovědět záporně (29). Proto současné navrhované schéma pro dospělé je pouze jedna intramuskulární injekce. Výjimkou z jednodávkového schématu by měly být děti do 9 let, které předtím nikdy nebyly proti chřipce vakcinovány, nebo imunokompromitovaní pacienti, u nichž je samozřejmě doporučována booster dávka (30).

Kinetika humorálních protilátek proti antigenům štěpené vakcíny proti chřipce se liší u osob podle toho, zda byly, nebo nebyly v předchozím roce očkovány (26). V jedné publikované studii byly porovnávány 2 skupiny dobrovolníků (26). Ze závěrů studie vyplynulo, že osoby, které byly očkovány poprvé, měly mohutnější imunitní odpověď, která byla násobkem protilátkové odpovědi nevakcinovaných osob. Obě skupiny měly protektivní titr protilátek 59 % sedm dní po vakcinaci a 70 % vakcinovaných mělo protektivní protilátky ještě po 280 dnech. Osoby, které byly předcházející rok očkovány, vykazují statisticky významně vyšší prevakcinační GMT a protekci oproti osobám, které byly vakcinovány poprvé (26). Studie tak ukázala odlišnou kinetiku humorální imunity mezi vakcinovanými poprvé a těmi, kteří byli vakcinováni již dříve (31-34).

Hodnocení imunitní odpovědi po vakcinaci se provádí prostřednictvím kritérií Evropského společenství (tab. 1) (35). Jsou také přesně stanoveny hodnoty těchto kritérií pro jednotlivé věkové skupiny s výjimkou dětí a adolescentů (tab. 2) (35).

Tabulka 1

Základní kritéria Evropského společenství pro hodnocení účinnosti vakcín proti chřipce

Kritérium	Popis
Protektce (PR - Protection Rate)	Počet osob vyjádřený v %, u nichž je HIT > 40
Sérokonverze (SC - Seroconversion Rate)	Procento vakcinovaných s minimálně 4násobným nárůstem titru protilátek v postvakcinačním séru
Konverzní faktor (CF - Conversion Factor)	GMT postvakcinační dělený GMT prevakcinačním

Poznámka:

HIT - hemaglutinačně inhibiční titr protilátek

GMT - geometrický titr protilátek

Tabulka 2

Hodnoty kritérií Evropského společenství pro hodnocení účinnosti vakcín proti chřipce

Kritérium/věk	18-60	60 a více let
Protektce (PR)	>70 %	>60 %
Sérokonverze (SC)	>40 %	>30 %
Konverzní faktor (CF)	>2,5	>2,0

Chřipka a specifické skupiny

Chřipka je samozřejmě velkým problémem v kolektivních zařízeních, kde se díky aerogenní cestě přenosu velmi dobře šíří. Proto je i v Armádě ČR kladen důraz na vakcinaci vojenských kolektivů a kontrolu vlastností použitých očkovacích látek. Vakcinace se neprovádí masově jako dříve, ale selektivně s důrazem na jednotky rychlého nasazení, Hradní stráž a českou jednotku operující pod hlavičkou NATO v Bosně.

Očkování u dětí proti chřipce a kontrola imunitní odpovědi po vakcinaci není ošetřena žádnými závaznými pravidly, protože Evropské společenství má vypracované tyto požadavky na chřipkovou vakcínu jenom pro dospělé (36).

Ve studii, která byla prováděna v sezóně 1994 až 1995 v Lipsku, byl dětským dobrovolníkům aplikován FluorixTM. Děti ve věku 3-6 let byly rozděleny do 2 skupin. První skupina dostala pouze první dávku vakcíny, druhá skupina dostala dvě dávky s odstupem 28 dnů. Ve druhé skupině všechny sledované parametry (protektce, sérokonverze, konverzní faktor) překračovaly kritéria stanovená Evropským společenstvím (35) pro dospělé (tabulka 2).

Publikovaná imunogenita štěpené vakcíny u osob starších 60 let, které pobývaly v léčebném zařízení, se ukázala jako dostatečná a reaktogenita byla minimální (25). K signifikantnímu nárůstu GMT došlo za 28 dní po vakcinaci. Titr protilátek po vakcinaci vyšší než prevakcinační titr přetrvával ještě 6 měsíců (25). U osob starších 60 let tak v této studii sledovaná vakcína splňovala kritéria Evropského společenství (35).

Očkování zdravotnických pracovníků proti chřipce je vždy problematické, protože právě oni je odmítají z mnoha důvodů, z nichž nejdůležitější jsou možné vedlejší účinky vakcinace, neodůvodněné přesvědčení o neefektivnosti vakcíny, nutnost každoročního přeočkování atd. (37). Nozokomiální chřipkové epidemie ve zdravotnických zařízeních se vyskytují velmi často a nemocní zdravotníci pracovníci mohou snadno přenést chřipku na pacienty (38, 39). Je třeba mít na paměti prokázaný fakt, že 3/4 zdravotnických pracovníků s chřipkovým onemocněním pokračují v práci, i když jsou nemocní (40).

V USA si nechává každoročně aplikovat vakcínu proti chřipce přibližně 1/4 zdravotnických pracovníků. Všeobecně je známo, že nejčastěji to jsou zdravotníci pracovníci ve vyšším věku, s lepším sociálně-ekonomickým zázemím a pracující ve zdravotnictví delší dobu (37, 40).

Závěr

I přes trvale probíhající variabilitu chřipkového viru máme stále možnost preventivně zasáhnout

jak proti rozvoji onemocnění u jednotlivce, tak i proti šíření epidemie v populaci, především pak v kolektivních zařízeních. Současné štěpené vakcíny proti chřipce umožňují velmi dobrou protekci po celou dobu chřipkové sezóny při minimálních nežádoucích reakcích.

Souhrn

Chřipka je velmi závažné onemocnění, které je každoročně příčinou tisíců úmrtí na celém světě. Původce chřipky, který je nadán velmi výraznou plasticitou antigenní výbavy, je řazen do čeledi *Influenzaviridae*. Jde o strukturálně obalený RNA-virus velikosti 80-120 nm. V zásadě existují dvě základní varianty změn (mutací), jejichž důsledkem je změněná antigenní výbava chřipkového viru. K antigennímu shiftu dochází tehdy, jestliže je nahrazena část genetické informace. Antigenní drift je vytvářen prostřednictvím mnohonásobných lokalizovaných změn v oblastech, které kódují genom hemagglutininu a neuraminidázy.

Většina odborníků doporučuje očkování proti chřipce ve 3 základních skupinách indikací z hlediska jasných lékařských, sociálních a ekonomických důvodů:

- Skupina osob s vysokým rizikem rozvoje chřipkových komplikací.
- Skupina osob, které mohou lehce přenést chřipku do rizikových skupin.
- Skupina osob, které by mohly mít z vakcinace prospěch.

V současnosti existují 3 základní typy vakcíny, u nichž je koncentrace povrchových antigenů přibližně shodná, liší se však v dalších charakteristikách (celovirionová, subjednotková, štěpená).

I přes trvale probíhající variabilitu chřipkového viru máme stále možnost preventivně zasáhnout jak proti rozvoji onemocnění u jednotlivce, tak proti šíření epidemie v populaci především prostřednictvím vakcinace.

Literatura

1. MURRAY, PR, et al.: Medical Microbiology. London. Wolfe Publishing Ltd, 1990. p. 573-581.
2. TIMBURY, MC.: Medical virology. London. Churchill Livingstone, 1991. p. 39-46.
3. ANONYMOUS: Prevention and control of influenza: part I, vaccines. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morb. Mortal. Wkly Rep., 1993, vol. 42, p. 1-14.
4. ANONYMOUS: Prevention and control of influenza: part I, vaccines. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morb. Mortal. Wkly Rep., 1994, vol. 43, p. 1-10.
5. PALACHE, AM.: Influenza subunit vaccine - ten years experience. Eur. J. Clin. Research, 1992, vol. 3, p. 117-138.
6. TŮMOVÁ, B. - HELCL, J.: Acute respiratory infections include. Influenza in the season 1995/96 in the Czech republic. Praha. Národní referenční laboratoř pro chřipku - SZÚ, 1996.
7. TŮMOVÁ, B.: Přehled vývoje epidemiologické situace ARO v první polovině sezony 1996-1997. Zprávy CEM, 1997, roč. 6, č. 2, s. 10.
8. TŮMOVÁ, B.: Duben - lokální epidemie chřipky. Zprávy CEM, 1997, roč. 6, č. 5, s. 13.
9. GERACI, JR, et al.: Mass mortality of harbor seals; pneumonia associated with influenza A virus. Science, 1982, vol. 215, p. 1129-1132.
10. PARVIN, JD, et al.: Measurement of the mutation rate of animal viruses: Influenza A virus and polio virus tyoe. J. Virol., 1986, vol. 59, p. 377-383.
11. COX, NJ. - REGNERY, HL.: Global influenza surveillance: tracking a moving target in a rapidly changing world. Options for the control of influenza III. Elsevier Science B. V., 1996.
12. NOBLE, GR.: Epidemiological and clinical aspects of influenza. In: Beare, AS. (ed.) Basic and Applied Influenza Research. Boca Raton, FL: CRC Press, 1982, p. 11-50.
13. SIMONSEN, L., et al.: The impact of influenza epidemics on mortality: Introducing a severity index. Am. J. Public. Health, 1996.
14. GLEZEN, WP.: Serious morbidity and mortality associated with influenza epidemics. Epidemiol. Rev., 1982, vol. 4, p. 25-144.
15. ITO, T. - KIDA, H., - KAWAOKA, Y.: Receptors of influenza A viruses: Implications for the role of pigs for the generation of pandemic human influenza viruses. Options for the control of influenza III. Elsevier Science B. V., 1996.
16. BEYER, W., et al.: Immunogenicity and reactogenicity of three commercially available influenza vaccine preparations for the winter seasons 1987/1988 in healthy, young adult volunteers. WHO Influenza Centre, Preliminary Report, 1988.
17. KARK, JD., et al.: The antigenicity of whole virus versus subunit trivalent Influenza vaccines - a field trial in the Israel defence forces, 1978, Med. Microbiol. Immunol., 1981, vol. 179, p. 55-162.
18. MICHEL, JD., et al.: Vaccination at full age: 5 years of applied research. Med. Hyg., 1991, vol. 49, p. 3105-3110.
19. KUNZEL, W. - ENGELMANN, HD. - DONDT, E.: Immune response to influenza vaccination. Lancet, 1994, vol. 343, p. 173.
20. ZUCKERMAN, M., et al.: Serological responses in volunteers to inactivated trivalent subunit influenza vaccine: antibody reactivity with epidemic influenza A and B strains and evidence of a rapid immune response. J. Med. Virol., 1991, vol. 33, p. 133-137.
21. ZUCKERMAN, M., et al.: Rapid immune response to influenza vaccination. Lancet, 1993, vol. 342, p. 113.
22. COUCH, RB. - KASEL, JA.: Immunity to influenza in man. Annu. Rev. Microbiol., 1983, vol. 37, p. 529-549.
23. RASTOGI, S., et al.: Time to peak serum antibody response to influenza vaccine. Clin. Diagn. Lab. Immunol., 1995, vol. 2, p. 120-121.
24. CATE, TR., et al.: Reactogenicity, immunogenicity, and antibody persistence in adults given inactivated influenza virus vaccines-1978, Rev. Infect. Dis., 1983, vol. 5, p. 737-747.
25. HOECKE CH. van, et al.: Immunogenicity of an Inactivated Split Influenza Vaccine in Institutionalized Elderly Patients. Gerontology, 1996, vol. 42, p. 190-198.
26. KUNZEL, W., et al.: Kinetics of humoral antibody response to trivalent inactivated split influenza vaccine in subjects previously vaccinated or vaccinated for the first time. Vaccine, 1996, vol. 14, no. 12, p. 1108-1110.
27. FOY, HM. - COONEY, MK. - McMAHON, R.: A/Hong Kong influenza immunity three years after immunizations. JAMA, 1973, vol. 226, p. 758-776.
28. LO, W, et al.: Antibody response to a two-dose influenza vaccine regimen in adult lymphoma patients on chemotherapy. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis., 1993, vol. 12, p. 778-782.
29. NICHOL, KL.: Booster Doses of Influenza Vaccine. JAMA, December 18, 1996, vol. 276, no. 23.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morb. Mortal. Wkly Rep., 1996, vol. 45 (suppl. R R-5), p. 1-23.

31. CHERNESKY, M., et al.: Immunogenicity and adverse reactions of influenza vaccination in elderly patients given acetaminophen or placebo. *Clin. Diagn. Virol.*, 1993, 1, p. 129-136.
32. COX, R.J., et al.: An early humoral immune response in peripheral blood following parenteral inactivated influenza vaccination. *Vaccine*, 1994, vol. 12, p. 993-999.
33. PYHALA, R., et al.: Early kinetics of antibody response to inactivated influenza vaccine. *Clin. Diagn. Virol.*, 1994, 1, p. 271-278.
34. POWERS, R.G., et al.: Immune response of adults to sequential influenza vaccination. *J. Med. Virol.* 1984, vol. 14, p. 169-175.
35. Commission of the European Communities: Harmonization of Requirements for Influenza Vaccine. III/3188/91-En.
36. HOECKE, Ch. van, et al.: Immunogenicity and safety of influenza vaccination in 3- to 6-year-old children with a two dose immunisation schedule. *Eur. J. Pediat.*, 1996, vol. 155, no. 4, p. 346-347.
37. DOEBBELING, B.N., et al.: Influenza Vaccination of Health Care Workers: Evaluation of Factors That Are Important in Acceptance. *Prev. Med.*, 1997, vol. 26, p. 68-77.
38. WEINGARTEN, S., et al.: Influenza surveillance in an acute-care hospital. *Arch. Intern. Med.*, 1988, vol. 148, p. 113-116.
39. PACHUCKI, C.T., et al.: Influenza A among hospital personnel and patients: implications for recognition, prevention, and control. *Arch. Intern. Med.*, 1989, vol. 149, p. 77-80.
40. WEINGARTEN, S., et al.: Barriers to influenza vaccine acceptance: a survey of physicians and nurses. *Am. J. Infect. Control*, 1989, vol. 17, p. 202-207.

Klíčová slova: Chřipka; Očkování; Očkovací látky; Imunogenita.

Do redakce došlo 23. 12. 1997