

## PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

## Grypa znana od stuleci – nadal groźna

## Flu known for centuries – still dangerous

LIDIA B. BRYDAK<sup>B-F</sup>

Zakład Badania Wirusów Grypy Krajowego Ośrodka ds. Grypy Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny

A – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych, E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

PL ISSN 1734-3402

**Streszczenie** Grypa to problem, który powraca co sezon epidemiczny, z różnym nasileniem. Pod koniec XX i na początku XXI wieku pojawiło się wiele nowych jej podtypów, co świadczy o bardzo dużej zmienności tego patogenu od momentu jego wyizolowania do dnia dzisiejszego. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) jest globalną siecią laboratoriów zdrowia publicznego koordynowaną przez WHO, obecnie składającą się ze 141 Krajowych Ośrodków ds. Grypy znajdujących się w 110 krajach świata. Na podstawie licznych badań ocenia się, że efektywność inaktywowanych szczepionek przeciw grypie w redukowaniu zachorowalności i śmiertelności sięga od 50 do 70%. Wiadomo już od dziesiątków lat, że szczepionki przeciw grypie uratowały i ratują wiele ludzkich istnień, a stosowane szczepionki – choć jak wiadomo – redukują zachorowalność i śmiertelność związane z grypą, to jednak w Polsce ich zużycie w sezonie epidemicznym 2012/13 pozostaje na niskim poziomie – 3,75%.

**Słowa kluczowe:** grypa, zmiany antygenowe, szczepionka przeciw grypie.

**Summary** Influenza is a problem that comes back every epidemic season, with varying intensity. In the late twentieth and early twenty-first century, there were many new subtypes, which indicates a very high variability of this pathogen since its isolation until today. Global Influenza Surveillance Response System (GISRS) is a global network of public health laboratories coordinated by the WHO, currently consisting of 141 National Influenza Centres located in 110 countries around the world. Based on experiments it is estimated that the efficiency of inactivated influenza vaccine in reducing morbidity and mortality ranges from 50 to 70%. It has been known for decades that influenza vaccine saved and saves many lives, and vaccines used though, as we know reduce the morbidity and mortality associated with influenza, their consumption in Poland in the epidemic season 2012/13 remains at a low level – 3.75%.

**Key words:** influenza, antigenic changes, influenza vaccine.

## Zmienność wirusa grypy

Zmienność antygenowa wirusa grypy może występować bądź w formie drobnych zmian antygenowych (*antigenic drift*) bądź dużych, gwałtownych zmian (*antigenic shift*), które w konsekwencji mogą spowodować pandemię [1, 2]. Najgroźniejsza, pierwsza pandemia XX wieku w latach 1918–1919 według obecnych danych pochłonęła około 50–100 mln istnień. Dlatego też Światowa Organizacja Zdrowia na IV Międzynarodowym Kongresie Mikrobiologii w Kopenhadze w 1947 r. zaproponowała stworzenie Międzynarodowego Programu Nadzoru nad Grypą, obejmującego zarówno dane wirusologiczne, jak i epidemiologiczne [1]. Od 19 listopada 1957 r. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP–PZH) uczestniczy w tym nadzorze [1]. Obecna nazwa nadzoru to Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). GISRS jest globalną siecią laboratoriów zdrowia publicznego koordynowaną przez WHO, obecnie składającą się ze 141 Krajowych Ośrodków ds. Grypy (National Influenza Centres), znajdujących się w 110 krajach świata, 6 Ośrodków Referencyjnych WHO ds. Grypy, 4 Laboratoriów WHO (WHO Essential Regulatory Laboratory) oraz 12 Laboratoriów Referencyjnych WHO ds. Wirusa Grypy A/H5N1/ [3]. W wyniku intensywnej współpracy z GISRS, Zakład Badania Wirusów Grypy, Krajowy Ośrodek ds. Grypy, jeden ze 141 takich ośrodków w świecie, zlokalizowany jest w NIZP–PZH i bierze aktywny udział w pracach sieci na rzecz przeciwdziałania i zwalczania grypy. Raporty, ja-

kie są wysyłane do GISRS, jak również do European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) zawierają dane epidemiologiczne (liczba zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę), dane wirusologiczne uwzględniające wirusa grypy oraz wirusy grypopodobne pochodzące z programu SENTINEL i NON SENTINEL z całej Polski, jak również dane dotyczące szczepień przeciw grypie [1, 3, 4]. Sieć ta podejmuje liczne działania w sektorze zdrowia publicznego, m.in. ostrzeżenia i szacowanie ryzyka związanego z krążącymi wirusami grypy, takimi jak wirusy o potencjale pandemicznym, a także zbieranie i badanie próbek klinicznych od pacjentów przez Krajowe Ośrodki ds. Grypy, jak również późniejsze badanie i charakteryzacja reprezentatywnych izolatów wirusa grypy przez Ośrodki Referencyjne WHO ds. Grypy i WHO ERLs.

W XX wieku miały miejsce trzy pandemie wirusa grypy, wywołane różnymi podtypami wirusa: w latach 1918–1919 był to podtyp A/H1N1/, w latach 1957–1959 – A/H2N2/, a w latach 1968–1969 – A/H3N2/. Zmienność wirusa grypy jest nieprzewidywalna w skutkach swojej patogenności [1]. Od 9 maja 1997 r. minęło 17 lat, kiedy to wirus ptasiej grypy A/H5N1/ (HPAI) złamał barierę gatunkową i stał się patogenny dla człowieka. Ze względu na swoją patogenność został oznakowany jako HPAI – wysoce patogenny wirus ptasiej grypy (*highly pathogenic avian influenza*) [3, 5]. Wirus ten spowodował na fermach kurzych miliardowe straty liczone w dolarach dla hodowców i zasygnalizował światu możliwość wystąpienia pandemii. Wirus ptasiej grypy A/H5N1/ (HPAI) ponownie zaczął krążyć w populacji w lu-

tym 2003 r. i krąży do dnia dzisiejszego [3, 5]. Do 31.01.2014 r. spowodował u osób zakażonych około 60% zgonów.

Na przestrzeni 17 lat zakażenia HPAI potwierdzono w różnych grupach wieku od 3 miesięcy do 75 lat [3]. Zgodnie z danymi WHO, zakażonych osób z powodu wirusa ptasiej grypy było 667, a zmarło 394.

W tym miejscu warto przytoczyć interesujące badania prowadzone przez Gioia i wsp. z National Institute for Infectious Diseases w Rzymie w 2008 r., których celem była ocena immunologicznego krzyżowego oddziaływania między ludzkimi oraz ptasimi szczepami ptasiej grypy A/H5N1/ u zdrowych osób szczepionych przeciw sezonowej grypie A/H1N1/, A/H3N2/ [6]. Zaobserwowali oni, że sezonowe szczepienie jest zdolne podwyższyć odporność przeciw ciałom neutralizującym przeciw ptasiej grypie A/H5N1/ u dużej liczby osób. Szczepienie przeciw sezonowej grypie może zwiększyć krzyżową reakcję odporności przeciw niespokrewnionemu szczepowi odpowiedzialnemu za śmiertelne infekcje u ludzi, tj. ptasi szczep wirusa grypy A/Hong-Kong/156/97 [7, 8]. Przypadki zakażenia wirusem ptasiej grypy A/H5N1/ pojawiają się głównie wśród młodych ludzi [3, 5]. Te dane mogą być wyjaśnione na podstawie hipotezy, że starsi ludzie, chociaż nie byli uprzednio wystawieni na działanie A/H5N1/, mogli uzyskać odporność przez uprzednie zakażenia przez krążące szczepy wirusa grypy. Brak jest badań naukowych potwierdzających, że wirus A/H5N1/ jest transmitowany z człowieka na człowieka [3].

Wirusy grypy, które złamały barierę gatunkową posiadały różną patogenność. Były to podtypy wirusa grypy: A/H1N2/ (LPAI), A/H9N2/ (LPAI), A/H7N9/ [1, 3, 4]. W historii grypy do 2014 r. miał miejsce drugi, i jedyny jak do tej pory przypadek wirusa grypy, który dostał oznakowanie HPAI, zidentyfikowany w Holandii w marcu 2003 r., jako wirus grypy ptasiej podtypu A/H7N7/ (HPAI) [1]. Początkowe objawy infekcji, spowodowanej ptasim wirusem grypy u ludzi, były bardzo podobne do klasycznej grypy, jaka występuje co roku (podtypy H1-H3, N1, N2 typu A oraz typ B i C), a więc: wysoka temperatura, złe samopoczucie, bóle mięśni, bóle gardła i kaszel. U niektórych pacjentów stwierdzono również zapalenie spojówek [5, 7].

Należy mieć świadomość, że wirus grypy występuje nie tylko u ludzi, ale również u zwierząt takich, jak: ptaki (np. dzikie kaczki, mewy, ptaki wróblowate, kaczki domowe, kurczęta, indyki), świnie, wieloryby, foki, walenie, konie, norki, psy, ostatnio nawet wykryto go u nietoperzy [1, 3, 8, 9]. Jednie u ptactwa wodnego mamy takie bogactwo podtypów wirusa grypy: 16 hemaglutynin i 9 neuraminidaz [1]. Obecnie w wirusie grypy wyróżniamy 18 podtypów hemaglutynin (HA) i 11 podtypów neuraminidaz (NA) [3, 8, 9].

## Szczepionki i szczepienia przeciw grypie

Pomimo, że szczepionki przeciw grypie uratowały i ratują wiele osób przed powikłaniami i zgonami, to w Polsce zużycie szczepionki w sezonie epidemicznym 2012/2013 pozostało na bardzo niskim poziomie. I tak w sezonie 2012/2013 zarejestrowano spadek zaszczepionej populacji w porównaniu z sezonem epidemicznym 2011/2012 z 4,5 do 3,75%. Sezon epidemiczny 2013/2014 trwa, a więc trudno oszacować procent zaszczepionej populacji w kraju. Wstępne obliczenia wskazują, że do 15 lutego 2014 r. nie zarejestrowano dalszego spadku zaszczepionej populacji przeciw grypie (informacja od autora).

Podstawowe przyczyny słabego rozpowszechnienia szczepień przeciw grypie przedstawia tabela 1.

W wielu województwach samorząd lokalny przeznaczając pewne fundusze na bezpłatne szczepienia przeciw grypie osobom z grup wysokiego ryzyka, najczęściej osób po 65. roku życia. Niestety od paru sezonów epidemicznych z tej gratisowej akcji szczepień korzystało zaledwie średnio około 30% uprawnionych osób (informacja własna). Zalecenia Światowej Organizacji Zdrowia nie podają terminów szczepień przeciw grypie, ale zalecają, aby osoby, zwłaszcza z grupy podwyższonego ryzyka, zaszczepiły się przed sezonem epidemicznym, odkreślając jednocześnie, że nie ma przeciwwskazań do szczepień nawet wtedy, kiedy wirus krąży w populacji. Dostępna jest bardzo bogata literatura medyczna, opublikowana w prestiżowych czasopismach naukowych, przedstawiająca skuteczność szczepień przeciw grypie [1, 3, 4, 6, 11–14].

W tabeli 2 przedstawiono rekomendacje 14 międzynarodowych towarzystw naukowych, które oprócz Komitetu Doradczego ds. Szczepień Ochronnych (ACIP) rekomendują szczepienia przeciw grypie.

Zgodnie z zaleceniami Komitetu Doradczego ds. Szczepień Ochronnych (ACIP) dotyczących sezonu epidemicznego 2013/2014 r. powinniśmy rekomendować szczepienia przeciw grypie jak największej liczbie osób, a przede wszystkim osobom z grup podwyższonego ryzyka bez względu na wiek [11].

W sezonie epidemicznym 2013/2014 rekomendowane są w świecie trój- i czteroskładnikowe szczepionki przeciw grypie. Czteroskładnikowe szczepionki przeciw grypie zawierają dwa wirusy grypy typu B: z linii Yamagata i z linii Victoria. W Polsce dostępna jest szczepionka trójskładnikowa. Skład szczepionki przeciw grypie na sezon epidemiczny 2013/2014 przedstawia tabela 3.

**Tabela 1. Podstawowe przyczyny słabego rozpowszechnienia szczepień przeciw grypie**

- brak większej akceptacji lekarzy dla tej formy profilaktyki
- brak wiedzy lekarzy o prawnym obowiązku zalecania szczepień – Ustawa o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi z dnia 5 grudnia 2008 r. (Dz.U. z 2013 r. poz. 947)
- niedostateczna wiedza o powikłaniach pogrypowych i ich kosztach, nie tylko w indywidualnych przypadkach, ale w skali całego kraju
- niedostateczna wiedza o rodzajach szczepionek
- mylenie grypy z przeziębieniem, w tym tzw. grypą żołądkową, jelitową lub innymi infekcjami oddechowymi
- brak możliwości zakupu szczepionki przeciw grypie przez lekarzy na cele akcji szczepień pacjentów nieobjętych szczepieniami przez samorządy lokalne
- brak refinansowania kosztów procedury szczepień pacjentów dla lekarzy POZ
- oczekiwanie, że szczepienie zabezpieczy przed wszystkimi infekcjami górnych dróg oddechowych (nierealne, gdyż wirusów dróg oddechowych jest około 200 typów)
- bariery administracyjno-prawne dotyczące organizacji akcji szczepień przez zakłady pracy, Zakłady Opieki Zdrowotnej
- częste mylenie niepożądanych odczynów poszczepiennych z powikłaniami pogrypowymi
- brak struktury organizującej co sezonowe szczepienia przeciw grypie
- brak możliwości zakupu szczepionek na cele akcji szczepień wśród zatrudnionych przez niemedyczne podmioty prawne
- konieczność powtarzania szczepienia co sezon epidemiczny
- lęk przed niepożądanymi odczynami poszczepiennymi

**Tabela 2. Rekomendacje Międzynarodowych Towarzystw Naukowych ds. szczepień przeciw grypie**

- Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ACIP)
- Amerykańska Akademia Pediatrii (AAP)
- Amerykańska Akademia Praktyki Rodzinnej (AAFP)
- Amerykańska Akademia Lekarzy Rodzinnych (AAFP)
- Grupa Robocza ds. Usług Profilaktycznych (USPSTF US)
- Amerykańskie Kolegium Internistów
- Amerykańskie Towarzystwo Medycyny Wewnętrznej (US)
- Amerykańskie Towarzystwo Chorób Zakaźnych (IDSA)
- Kanadyjska Grupa Robocza ds. Okresowych Badań Zdrowotnych
- Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne
- Amerykańskie Kolegium Położnictwa i Ginekologii
- Naczelny Dyrektor Departamentu Zdrowia UK
- Amerykańskie Stowarzyszenie Kardiologiczne/Amerykańskie Kolegium Kardiologiczne
- Światowa Inicjatywa Dotycząca Przewlekłej Obturacyjnej Choroby Płuc (GOLD)
- Światowa Strategia Rozpoznawania, Leczenia i Prewencji Astmy (GINA guidelines)

Opracowanie zbiorcze: Brydak L.B., 2007

**Tabela 3. Skład szczepionki przeciw grypie na sezon 2013/2014 wg rekomendacji WHO dla półkuli północnej**

- A/California /7/2009(H1N1)pdm09 – podobny, zastosowany szczep (NYMC X-181)
- A/Victoria/361/2011(H3N2) – podobny, zastosowany szczep (NYMC X-223A)
- B/Massachusetts/2/2012 – podobny, linia Yamagata, zastosowany szczep (NYMC BX51B)
- B/Brisbane/60/2008 – linia Victoria (dla szczepionki czterowalentnej)

Wg ACIP. Opracowała Brydak L.B., 2013

W przeciwieństwie do innych szczepionek, skład wirusów szczepionki przeciw grypie musi być regularnie zmieniany ze względu na zmiany, jakim ciągle podlegają krążące wirusy.

Regularne szczepienia winny stanowić część rzetelnej praktyki lekarskiej oraz zaangażowania we własne zdrowie i zdrowie swojej rodziny [1, 11].

Wiadomo już od dziesiątków lat, że szczepionki przeciw grypie uratowały wiele istnień ludzkich, dlatego priorytetową sprawą jest edukowanie społeczeństwa, co zwiększyłoby odsetek osób zaszczepionych, w tym również personel placówek ochrony zdrowia [1, 11]. Według szacunków Centrum Kontroli Chorób i Prewencji (CDC) w Atlancie, osoby z grupy podwyższonego ryzyka stanowią około 30% każdej populacji do docelowej grupy szczepień przeciw grypie [11].

Większość związanych z grypą przypadków wielonarządowych powikłań pogrypowych czy nawet zgonów dotyczy ludzi w starszym wieku i to bez względu na ich stan zdrowia. Dlatego zaleca się, by osoby te poddawały się co sezonowym szczepieniom ochronnym. Jak wykazały liczne badania, szczepienie dzieci przeciw grypie w wieku szkolnym zapewnia ochronę im samym i redukuje liczbę zgonów wśród starszej populacji, jak również i pacjentów z grup podwyższonego ryzyka [12–14]. Tylko ze względu na wiek ryzyko powikłań pogrypowych u osób starszych wzrasta dziesięciokrotnie [11].

## Sytuacja wirusologiczna grypy w sezonie epidemicznym 2012/2013

Sezon epidemiczny 2012/2013 był najlepszym dowodem wskazującym na lekceważący stosunek społeczeństwa do szczepień przeciw grypie w Polsce. Z przykrością muszę stwierdzić, że mimo iż szczepionka była dostępna, a w jej składzie od 3 sezonów znajdował się podtyp wirusa grypy

A/H1N1/pdm09, to w ponad 50% wirus ten był sprawcą kłopotów zdrowotnych u niezaszczepionych osób w sezonie epidemicznym 2012/2013, a nawet zejść śmiertelnych. Zarejestrowane zgony były również spowodowane przez wirus podtypu A/H3N2/, jak i typ B, w konsekwencji powodując wielonarządowe powikłania pogrypowe (informacje od autora). W sezonie epidemicznym 2012/2013 zarejestrowano 129 niepotrzebnych zgonów w każdym przedziale wieku. Według mojej opinii, liczba zgonów w Polsce z powodu komplikacji pogrypowych jest zdecydowanie zaniżona, biorąc pod uwagę tak bardzo niski procent zaszczepionej populacji. Należy mieć świadomość, że wielonarządowe powikłania pogrypowe powinno się rozpatrywać nie tylko w aspekcie zdrowotnym. Trzeba również wziąć pod uwagę tragedie ludzkie nieprzeliczalne na pieniądze, a także bardzo duże koszty ekonomiczne ponoszone w konsekwencji przez nasz kraj. Już w 2008 r. w trzecim wydaniu mojej książki pt. **Grypa, pandemia grypy, mit czy realne zagrożenie?** w rozdziale XIV (str. 459), dotyczącym zdrowia publicznego, zaproponowałam opracowanie i wprowadzenie Narodowego Programu Profilaktyki Grypy w celu zabezpieczenia populacji polskiej przed tym niezwykle groźnym patogenem [1]. W 2012 r. powstała Grupa Robocza ds. Grypy opracowującą taki program. W 2013 r. powstał Ogólnopolski Program Zwalczania Grypy, który jest dostępny na stronie internetowej ([www.opzg.pl](http://www.opzg.pl)). Szacując konsekwencje zachorowań na grypę, należy uwzględnić koszty bezpośrednie leczenia grypy oraz koszty pośrednie. Według opracowania firmy Ernst & Young, przeciętnie koszty pośrednie związane z zachorowaniem na grypę oszacowane (wg metodologii kapitału ludzkiego) w Polsce wynoszą 1,5 mld rocznie, pomimo że wiadomo jest, iż grypa jest chorobą sezonową, ale budżet kraju jest liczony w skali roku [15].

Należy odpowiedzieć sobie na pytanie: **czy niejednokrotnie, nieodwracalne powikłania pogrypowe lub śmierć ukochanej osoby można przeliczyć na pieniądze? Czy nie należy jednak zaszczepić się przeciw grypie?**

## Piśmiennictwo

1. Brydak LB. *Grypa, pandemia grypy, mit czy realne zagrożenie?* Warszawa: Wydawnictwo Rytm; 2008: 1–492.
2. Granoff A, Webster RG, eds. *Encyclopaedia of virology*. Vol. 2. London, San Diego, New York, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press, Harcourt Brace Company Publishers; 1992: 709–727.

3. [Http://www.who.int](http://www.who.int).
4. [Http://www.ecdc.int](http://www.ecdc.int).
5. Smallman-Raynor M, Cliff AD. Avian influenza A/H5N1/ age distribution in humans. *Emer Infect Dis* 2007; 13: 510–520.
6. Gioia C, Castilletti C, Tempestilli M. Cross-subtype immunity against avian in person recently vaccinated for influenza. *Emer Infect Dis* 2008; 14: 121–228.
7. Brandury J. Hong Kong avian influenza characterised. *Lancet* 1998; 351: 191.
8. Sun X, Shi Y, Lu X, et al. Bat derived influenza hemagglutinin H17 does not bind canonical avian or humoral receptors and most likely uses a unique entry mechanism. *Cell Reports* 2013; 3: 769–778.
9. Tong S, Zhu X, Shu M, et al. New world bats harbor diverse influenza A virus. *PLOS Pathogens* 2013; 9(10): e1003657. doi:10.1371/journal.ppat.1003657.
10. Brydak LB. Szczepienia przeciwko grypie. Komentarz do artykułu: Poddawanie się seniorów z miasta Poznania bezpłatnym szczepieniom ochronnym przeciwko grypie. *Prob Hig Epidemiol* 2013; 94(4): 928–929.
11. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Prevention and control of seasonal influenza with vaccines. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) – United States. Centers for Disease Control and Prevention. *CDC* 2013; 62: 1–43.
12. Reichert TA, Sugaya NS, Fedson DS. The Japanese experience with vaccinating schoolchildren against influenza. *N Engl J Med* 2001; 43(12): 889–896.
13. Heikkinen T, Ruuskanen O, Waris M, et al. Influenza vaccination in the prevention of acute otitis media. *Am J DisChild* 1991; 145: 445–448.
14. Glathe H, Bigl S, Groshe A. Comparison of humoral immune responses to trivalent influenza split vaccine in young, middle-aged and elderly people. *Vaccine* 1993; 11(7): 702–705.
15. [Http:// www.opzg.pl](http://www.opzg.pl).

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. Lidia B. Brydak  
Zakład Badania Wirusów Grypy  
Krajowy Ośrodek ds. Grypy  
Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego  
– Państwowy Zakład Higieny  
ul. Chocimska 24  
00-791 Warszawa  
Tel.: 22 542-12-74  
E-mail: lbrydak@pzh.gov.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.02.2014 r.

Po recenzji: 2.04.2014 r.

Zaakceptowano do druku: 2.04.2014 r.