

Grypa

Influenza

Ewa Szymczuk,¹ Agnieszka Woźniak-Kosek²

¹ Kierownik Szpitalnego Oddziału Ratunkowego CSK MON WIM w Warszawie

² Kierownik Zakładu Diagnostyki Laboratoryjnej CSK MON WIM w Warszawie

Streszczenie. Grypa jest ostrą chorobą wirusową układu oddechowego. Zachorowania występują powszechnie u dorosłych i dzieci, co wiąże się ze zwiększoną ilością wizyt lekarskich, setkami tysięcy nieplanowych hospitalizacji oraz tysiącami zgonów pacjentów na całym świecie. Najwyższe wskaźniki hospitalizacji i śmiertelności stwierdza się w populacji geriatrycznej. Podstawową metodą zapobiegania zachorowaniom na grypę jest immunoprofilaktyka. Dostępne są również leki o działaniu przeciwwirusowym, które dają największe korzyści, gdy są włączone we wczesnej fazie choroby. Niezwykle istotnym aspektem zachorowalności jest stale istniejące zagrożenie pandemią. Wobec nieświadomości zagrożeń, które niesie ze sobą grypa, oraz niechęci do szczepień obserwowanej zarówno wśród pacjentów, jak i personelu medycznego, zasadne wydaje się przybliżenie aktualnych informacji na temat ww. choroby zakaźnej.
Słowa kluczowe: grypa, pandemia, epidemia, szczepienia, leki przeciwwirusowe, zmienność antygenowa

Abstract. Influenza is an acute viral respiratory disease. It is common among both adults and children, what results in an increased number of medical visits, hundreds of thousands of unplanned hospitalizations and thousands of deaths in patients all over the world. The highest hospitalization and mortality rates are observed among geriatric patients. Immunoprophylaxis is a fundamental form of influenza prevention. Antiviral drugs, considered most successful when introduced in early stages of the disease, are also available. A crucial aspect of influenza is an ongoing risk of pandemic outbreak. On account of risks carried by influenza and reluctance to vaccination seen both among patients and medical personnel, it seems reasonable to outline current facts about the disease.

Key words: antigenic variability, antiviral drugs, epidemic, influenza, pandemic, vaccination

Nadesłano: 11.06.2019. Przyjęto do druku: 6.09.2019

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2019; 97 (4): 357–365

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

lek. Ewa Szymczuk

Szpitalny Oddział Ratunkowy CSK MON WIM

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

tel. +48 261 817 256

e-mail: eszymczuk@wim.mil.pl

Wstęp

Grypa jest powszechnie występującym ostrym, wirusowym zakażeniem układu oddechowego. W świadomości wielu lekarzy i pacjentów wciąż postrzegana jest jako banalna infekcja nosogardła z gorączką. Z punktu widzenia epidemiologicznego grypa występuje co roku w postaci ognisk lokalnych zachorowań oraz epidemii, a także pojawiających się co kilkanaście–kilkadziesiąt lat pandemii. Wiąże się to z naturalną zmiennością antygenową wirusa grypy. Obserwuje się dwa rodzaje zmian zachodzących w jego materiale genetycznym.

Pierwszym jest przesunięcie antygenowe (*antigenic drift*). Polega ono na powstawaniu drobnych zmian w segmentach genomu kodujących antygeny powierzchniowe wirusa. Związane jest z niedoskonałym

funkcjonowaniem wirusowej polimerazy kwasu rybonukleinowego (RNA), która powoduje powstawanie licznych pomyłek w transkrypcji i błędne dołączanie zasad azotowych podczas syntezy potomnych łańcuchów RNA. Jednocześnie nie ma ona właściwości korygowania, czyli usuwania powstałych nieprawidłowości. Prowadzi to do powstania mutacji punktowych i zmian pojedynczych aminokwasów w łańcuchach białek antygenowych lub innego wzoru ich glikozylacji. Kolejno pojawiające się zmiany w genomie wirusa kumulują się. Dryft antygenowy jest procesem ciągłym i występuje zarówno w przypadku wirusów grypy typu A, jak i typu B [1]. Zmienione formy hemaglutyniny (H) i neuraminidazy (N) na powierzchni wirusa są odpowiedzialne za unikanie mechanizmów odporności wytworzonych przez organizm gospodarza w wyniku wcześniejszej ekspozycji

na zakażenie lub w wyniku przebytego szczepienia. Przesunięcie antygenowe tłumaczy występowanie zachorowań o typie corocznych epidemii. W obszarach klimatu umiarkowanego epidemie pojawiają się sezonowo, a w regionach tropikalnych występują przez cały rok [2]. Typowa epidemia na danym obszarze trwa około 5–6 tygodni. Szczyt zachorowań przypada na 2.–3. tydzień. W czasie trwania epidemii notuje się istotne zwiększenie liczby hospitalizacji w trybie nagłym oraz zgonów. Obserwuje się dużą zapadalność wśród dzieci oraz zwiększoną liczbę hospitalizacji w grupie wiekowej do 5. roku życia, a zwłaszcza poniżej 2 lat. Największa liczba hospitalizacji wśród osób dorosłych i maksimum zgonów dotyczy pacjentów w grupie powyżej 65. roku życia [3].

Epidemiologia wirusa grypy

Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization – WHO) szacuje roczną liczbę zachorowań na grypę sezonową na świecie na 3–5 mln osób, a śmiertelność z jej powodu na około 0,1–0,5% [4]. W krajach Unii Europejskiej co roku choruje około 10–30% populacji, szczególnie duża zapadalność dotyczy dzieci do 6. roku życia i wynosi średnio 32%. Dane Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (European Centre for Disease Prevention and Control – ECDC) raportują 15–70 tys. zgonów rocznie z powodu grypy sezonowej wśród mieszkańców Europy [5]. Z danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP – PZH) wynika, że w Polsce w ostatnich latach stwierdzano zwiększoną zachorowalność na grypę i choroby grypopodobne (tab. 1.). W trwającym wciąż sezonie 2018/2019 do 7.04.2019 r. zareportowano około 3,7 mln przypadków. W grupie wiekowej 0–14 lat zgłoszono 1 668 666 zachorowań. Całkowita liczba hospitalizacji z powodu grypy wyniosła 14 976 przypadków. Główną przyczyną skierowań do szpitala były powikłania ze strony układu oddechowego – 13 976 (93%). Powikłania krążeniowe stanowiły 2,9% przyczyn hospitalizacji. Od 1.09.2018 do 7.04.2019 r. zanotowano wyjątkowo dużą liczbę zgonów – 143. Wartość ta przekracza liczbę zgonów z powodu grypy w każdym z pięciu ostatnich pełnych sezonów grypowych. Ponad połowa (aż 52%) zgonów dotyczyła pacjentów powyżej 65. roku życia. Poza cięższym przebiegiem grypy w bieżącym sezonie duży poziom danych statystycznych dotyczących zgonów należy wiązać również ze zwiększeniem świadomości lekarzy, którzy coraz częściej biorą pod uwagę zakażenie wirusem grypy jako przyczynę powikłań doprowadzających do zgonu chorego [6].

Drugi rodzaj zmienności antygenowej typowej dla wirusa grypy to skok antygenowy (*antigenic shift*). Pojawia się nagle, co kilkanaście–kilkadziesiąt lat. Jest zjawiskiem sporadycznym, nieciągłym i dotyczy wyłącznie

wirusów grypy typu A. Ma związek z segmentową budową genomu wirusa. Może wystąpić, gdy komórka gospodarza jest jednocześnie zakażona więcej niż jednym typem wirusa. Umożliwia to wymianę poszczególnych segmentów RNA pomiędzy nimi. Reasortacja materiału genetycznego jest możliwa pomiędzy szczepami wirusa pochodzącymi od różnych gatunków wrażliwych zwierząt i człowieka. Nowo powstały wirus ma zupełnie nowe cechy i staje się nierozpoznawalny dla układu odpornościowego człowieka [7]. Atakując niekompetentną immunologicznie populację, może spowodować niekontrolowane rozprzestrzenianie się choroby, czyli pandemii. Jest to seria epidemii choroby zakaźnej stwierdzana w różnych środowiskach, na dużym obszarze, na różnych kontynentach w tym samym czasie. Choroba jest wywołana nową, nieznaną dotychczas odmianą wirusa, który ma zdolność transmisji na drodze człowiek–człowiek. Cechą charakterystyczną jest wyjątkowo duża zapadalność oraz zwiększona śmiertelność dotycząca zwłaszcza młodych dorosłych (20–40 lat) [3]. W ciągu ostatnich 100 lat na świecie wystąpiły 4 pandemie grypy. Podczas każdej z nich pojawił się nowy wirus grypy: pochodzący bezpośrednio od ptasiego gospodarza (w 1918 r. – wirus typu AH1N1), powstały z reasortacji wirusa ptasiego z krążącym w populacji wirusem ludzkim (w 1957 r. – wirus typu AH2N2, oraz w 1968 r. – wirus typu AH3N2) czy też reasortant z wirusem grypy świń (w roku 2009 – wirus typu AH1N1). Najpoważniejszą pandemią grypy w historii była „hiszpanka”, plaga z roku 1918, która spowodowała 50–100 mln zgonów ludzi na całym świecie [8].

Po zakończeniu każdej pandemii wirusy powstałe ze szczepów pandemicznych tworzyły nowy szczep wirusa grypy typu A, zastępując dotychczas krążące w przyrodzie wirusy, lub pojawiały się jako kolejny typ obok krążącego już wirusa. Obecnie w środowisku najczęściej występują wirusy grypy typu AH1N1pdm09 (od roku 2009), wirus grypy typu AH3N2 (pochodzący od wirusa z roku 1968) oraz 2 linie wirusa grypy typu B – Yamagata i Victoria [4]. W sezonie 2018/2019 w potwierdzonych laboratoryjnie zakażeniach wirusem grypy w Polsce stwierdzano przewagę zakażeń wirusem grypy typu A, przy czym dominował wirus typu AH1N1pdm09 – 77,8%, z kolei typ AH3N2 wirusa odpowiadał za 3,8% zachorowań. Niewielką liczbę zakażeń w bieżącym sezonie (1,2%) wywoływały wirusy grypy typu B linii Yamagata, w przeciwieństwie do ubiegłego sezonu epidemiologicznego, gdy wirus grypy typu B odpowiadał za ponad 70% zakażeń [6].

Budowa wirusa grypy

Wirusy grypy należą do rodziny *Orthomyxoviridae*. Materiał genetyczny wirusa stanowi ujemnie spolaryzowany,

Tabela 1. Zachorowania, hospitalizacje i zgony z powodu grypy w Polsce. Porównanie pełnych sezonów grypowych 2013/2014–2017/2018 z aktualnym sezonem epidemiologicznym 2018/2019 (od 1.09.2018 r. do 7.04.2019 r.)

Table 1. Influenza-related morbidity, hospitalizations and deaths in Poland. Comparison of full epidemiological influenza seasons 2013/2014–2017/2018 with current epidemiological season 2018/2019 (from 1.09.2018. to 7.04.2019)

sezon grypowy	zachorowania oraz podejrzenia zachorowań na grypę i choroby grypopodobne w Polsce	hospitalizacje z powodu grypy	zgony z powodu grypy
2013/2014	2 761 523	9374	15
2014/2015	3 774 798	12 227	11
2015/2016	4 069 654	16 156	140
2016/2017	4 844 024	16 970	25
2017/2018	5 415 933	18 555	47
2018/2019 (okres od 1.09 do 7.04)	3 692 199	14 976	143

Źródło: Materiały przedstawione podczas Flu Meeting Warszawa 10.04.2019. Na podstawie meldunków epidemiologicznych NIZP-PZH [6].
Source: Material presented during Flu Meeting 2019 (10.04.2019, Warsaw), based on epidemiological report of National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene [6]

jednonicowy, liniowy kwas RNA (ssRNA/-) upakowany w segmenty. Na podstawie zawartej w nim informacji produkowane są składniki białkowe cząstek wirusa. Uwzględniając różnice antygenowe pomiędzy głównymi białkami wirusa i nukleoproteinami, wyróżnia się wirusy grypy typu A, B, C i D. Szczegóły dotyczące budowy i charakterystyki poszczególnych typów wirusów przedstawiono w tabeli 2. Wirus grypy typu A, jedyny mający potencjał pandemiczny, ma wiele podtypów, sklasyfikowanych w zależności od właściwości antygenów powierzchniowych – hemaglutyniny i neuraminidazy. Wyizolowano 18 podtypów hemaglutyniny wirusa grypy typu A. Wirusy wywołujące zachorowania u ludzi mają hemaglutyniny podtypu H1, H2 i H3. Pozostałe stwierdzono wśród wirusów rozpowszechnionych u zwierząt (licznych ssaków i ptaków), z czego dwa ostatnie – H17 i H18 – zidentyfikowano u nietoperzy. Jednocześnie odkryto 11 podtypów neuraminidazy. Analogicznie, wirusy ludzkie mają N1 i N2, pozostałe podtypy spotykane są w rezerwarze zwierzęcym, N10 i N11 odkryto ostatnio wśród nietoperzy [9]. Wirusy grypy typu B i C nie mają rezerwuaru w świecie zwierząt, ale wywołują zachorowania wrażliwych gatunków. Rezerwar zwierzęcy wirusa grypy typu D (bydło) wymaga monitorowania, chociaż dotychczas nie wykazano jego patogenności dla ludzi [10].

Hemaglutynina powierzchniowa pośredniczy w procesie wiązania cząstki wirusa z jego receptorami w komórkach docelowych gospodarza. Receptorem są cząsteczki kwasu sialowego, tworzące połączenia z oligosacharydami błon komórkowych. Wirusy ludzkie preferencyjnie wiążą się z receptorami o konformacji alfa 2,6, które występują w górnych drogach oddechowych człowieka. Wirusy ptasie mają powinowactwo do struktur

receptorowych alfa 2,3, które u człowieka zlokalizowane są w dolnych drogach oddechowych [11]. Funkcją neuraminidazy jest ułatwianie adhezji wirusa do komórek docelowych i uwalnianie potomnych komórek wirusa przez cięcie reszt oligosacharydowych na powierzchni zaatakowanej komórki oraz rozkład pokrywającego je śluzu. Hemaglutynina i neuraminidaza, podobnie jak białko macierzy M2, są celem odpowiedzi immunologicznej z udziałem przeciwciał ochronnych. Nukleoproteiny wirusa i białko M1 stanowią natomiast cel w odpowiedzi komórkowej gospodarza [3].

Przebieg zakażenia wirusem grypy

Źródłem zakażenia wirusem grypy sezonowej jest chory człowiek. Okres zakaźności pacjenta z objawami lub przebiegiem subklinicznym choroby utrzymuje się od doby przed wystąpieniem objawów do 3–5 dni po ich wystąpieniu. Dłużej wydalają wirusa grypy dzieci i pacjenci z upośledzoną odpornością [12,13]. Warunkiem rozprzestrzeniania się grypy w populacji jest skuteczna zdolność transmisji wirusa w układzie człowiek–człowiek. Zidentyfikowano trzy mechanizmy szerzenia się infekcji: aerozole, droga kropelkowa i kontaktowa. Aerozole, małe cząstki wydzieliny uwalniane z górnych dróg oddechowych w czasie kaszlu i kichania, o średnicy do 5 µm, mają zdolność utrzymywania się w powietrzu nawet do kilku godzin, wykazując wrażliwość na temperaturę i wilgotność, zanim zostaną zainhalowane [14]. Większe krople wydzieliny osadzają się od razu w górnych drogach oddechowych osób obecnych w otoczeniu chorego lub osiadają na powierzchniach znajdujących się w odległości 2–3 m od osoby zakażonej. W tej postaci wirus

Tabela 2. Typy wirusów grypy i ich charakterystyka
Table 2. Types and characteristics of influenza viruses

	wirus grypy typu A	wirus grypy typu B	wirus grypy typu C	wirus grypy typu D
materiał genetyczny	ssRNA(-)	ssRNA(-)	ssRNA(-)	ssRNA(-)
budowa genomu	8 segmentów	8 segmentów	7 segmentów	7 segmentów
liczba kodowanych białek	10	10	9	9
charakterystyczne determinanty	hemaglutynina typ 1–18 neuraminidaza typ 1–11	hemaglutynina jeden typ neuraminidaza jeden typ białko NB niestrukturalne	HEF*	HEF*
szczepki wirusa grypy	AH1N1, AH3N2 – wywołujące typowo epidemie u ludzi, poza tym wiele szczepów o zróżnicowanej budowie antygenowej krążących w populacjach zwierzęcych	2 linie: Yamagata i Victoria	6 linii	2 linie
rezerwuariusze zwierzęcy	ptaki	–	–	bydło
gatunki wrażliwe na zakażenie wirusem	człowiek, różne ssaki, ptaki	człowiek, foka, fretka domowa	człowiek, świnia	bydło, świnia
objawy kliniczne u ludzi	choroba gorączkowa z zajęciem dróg oddechowych	choroba gorączkowa z zajęciem dróg oddechowych	łagodna infekcja kataralna, zapalenie spojówek	nie wywołuje objawów chorobowych u ludzi
zmienność antygenowa	drift – ciągły shift – sporadyczny, nagły, co kilkanaście–kilkadziesiąt lat duża zmienność antygenowa	drift antygenowy, zmienność 2–3 razy mniejsza niż wirus grypy typu A	nie dotyczy	nie dotyczy
zdolność do wywołowania masowych zachorowań u ludzi	epidemie i pandemie	epidemie	sporadycznie epidemie	nie dotyczy

HEF* (*hemagglutinin-esterase-fusion protein*) – białko łączące funkcję hemaglutyniny i esterazy

Źródło: Opracowanie własne na podstawie 3., 4., 7., 9. i 10. pozycji piśmiennictwa

Source: Own elaboration based on [3,4,7,9,10]

pozostaje zakaźny w wydzielinie zdeponowanej na gładkich powierzchniach nawet do 48 godzin. Materiałem zakaźnym mogą być również wymiociny chorego. Czas inkubacji wirusów grypy w organizmie gospodarza zależy od ilości zaaspirowanego patogenu i trwa 1–4 dni. Wirus grypy namnaża się w komórkach nabłonka rzęskowego górnych dróg oddechowych, powodując ich martwicę. Uszkadza także komórki kubkowe, upośledzając produkcję śluzu. W konsekwencji większość komórek nabłonkowych ulega martwicy i złuszczeniu, odstawiając błonę śluzową dróg oddechowych. Rozwija się rozlany proces zapalny nosogardła, krtani, tchawicy i oskrzeli. Wirus nie powoduje wiremii lub jest ona krótkotrwała. Objawy ogólne choroby są efektem oddziaływania cytokin uwalnianych w przebiegu reakcji zapalnej.

Obraz kliniczny grypy

Zakażenie wirusem grypy może być bezobjawowe, ale może również przyjąć piorunujący przebieg. Obraz kliniczny zależy od właściwości wirusa i charakterystyki gospodarza. W tabeli 3. przedstawiono kryteria rozpoznawania grypy. Szczególnie istotne jest wczesne różnicowanie choroby z przeziębieniem, gdyż w przeciwieństwie do niego grypa obarczona jest dużą zachorowalnością i występowaniem poważnych powikłań.

Choroba przebiega najczęściej pod postacią nieżytu górnych dróg oddechowych z dominującymi objawami ogólnymi. Od początku występują: wysoka gorączka, dreszcze, ból głowy, ból gałek ocznych, bóle mięśniowe, złe samopoczucie i brak apetytu, z towarzyszącym bólem gardła i suchym, uporczywym kaszlem. Rzadziej stwierdza się katar i zapalenie spojówek. U dzieci obserwuje się dodatkowo objawy żołądkowo-jelitowe i drgawki gorączkowe [4]. W przebiegu grypy często dochodzi do rozwoju powikłań. Większość z nich dotyczy układu

Tabela 3. Kryteria rozpoznawania grypy wg ECDC, kryteria polskie i WHO [4,5]
Table 3. Diagnostic criteria of influenza by ECDC, Polish and WHO criteria [4,5]

objawy	ECDC	kryteria polskie	WHO
początek choroby	nagły	zazwyczaj nagły	<10 dni
gorączka	>37,8°C	wysoka	≥38°C
inne objawy	kaszel i/lub ból gardła	kaszel, ból głowy, bóle mięśniowe	kaszel

oddechowego. Charakterystyczne jest wirusowe zapalenie płuc. W tych przypadkach wśród objawów grypy szybko pojawiają się cechy postępującej niewydolności oddechowej. W posiewach wydzieliny z dróg oddechowych nie stwierdza się wzrostu kultur bakteryjnych. W obrazie RTG klatki piersiowej obecne są rozlane obustronne nacieki w mięszu płuc. Odsetek zgonów jest duży. W badaniach pośmiertnych stwierdza się martwicze zapalenie oskrzeli, zmiany śródmiąższowe w płucach, obecność błon szklistych i krwotoki do pęcherzyków płucnych oraz obrzęk płuc [15]. Zapalenie płuc bakteryjne jest również typowym powikłaniem grypy. Nadkażenia wtórne powodują najczęściej *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* oraz *Haemophilus influenzae* i pałeczki Gram-ujemne. Przebieg kliniczny tego powikłania jest dwufazowy. Początkowo dominują objawy grypy, które stopniowo ustępują, a po kilku–kilkunastu dniach występuje nawrót gorączki z dusznością oraz typowym obrazem zagęszczeń zapalnych w obrazie RTG płuc. W przebiegu grypy może dojść do zapalenia ucha środkowego, zatok obocznych nosa, krtani, tchawicy, oskrzeli i oskrzelików, a także do pogorszenia przebiegu przewlekłych chorób układu oddechowego – astmy oskrzelowej, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc czy mukowiscydozy. Powikłania pozapłucne grypy dotyczą wielu układów i narządów. W układzie sercowo-naczyniowym może dojść do zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia osierdzia, zwiększa się prawdopodobieństwo wystąpienia zawału serca, nasileniu ulegają objawy niewydolności krążenia. Istotne są również powikłania neurologiczne, a wśród nich wirusowe zapalenie mózgu i rdzenia kręgowego, poprzeczne zapalenie rdzenia, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zespół Guillaina i Barrego. Inne stwierdzane powikłania to zapalenie mięśni i rądomioliza, niewydolność nerek oraz zespół Reye’a u dzieci, dziś już rzadszy ze względu na niestosowanie kwasu acetylosalicylowego w tej grupie wiekowej. Do występowania powikłań predysponowani są pacjenci ze współistniejącymi przewlekłymi chorobami układu oddechowego i krążenia, cukrzycą, chorobami nerek i wątroby, otyli, nadużywający alkoholu, z chorobami

nerwowo-mięśniowymi, przewlekłe leżący, pacjenci powyżej 65. roku życia, dzieci poniżej 5. roku życia, kobiety ciężarne oraz pacjenci z upośledzoną odpornością wrodzoną oraz nabytą wskutek choroby lub na skutek stosowanego leczenia [3].

Diagnostyka wirusologiczna

Ze względu na brak patognomicznych objawów klinicznych grypa może stanowić problem diagnostyczny, zwłaszcza w okresie, w którym nie obserwuje się masowych zachorowań. Poprawne rozpoznanie choroby i wdrożenie wczesnego, właściwego leczenia przeciwwirusowego może uchronić pacjenta przed ciężkim przebiegiem choroby i rozwojem poważnych powikłań. Czułość rozpoznania opartego na kryteriach klinicznych ocenia się na 29–80% [3]. Dostępne badania diagnostyczne oparte są na hodowli wirusa, ale także na wykrywaniu jego antygenów lub materiału genetycznego. W ostrej fazie choroby nie mają zastosowania badania serologiczne. Do badań wirusologicznych stosuje się materiał biologiczny zawierający potencjalnie najwięcej cząstek wirusa. Są to: wymaz lub aspirat z nosogardła, popłuczyny z nosa, aspirat z tchawicy lub popłuczyny oskrzelikowo-pęcherzykowe. Krew nie jest właściwym materiałem do wykrywania wirusów grypy, gdyż w przebiegu zakażenia nie wywołują one wirerii lub jest ona bardzo krótkotrwała. Powszechnie stosowane dotychczas szybkie testy do identyfikacji antygenów wirusa grypy (Rapid Influenza Diagnostic Test – RIDT), których zaletą była prostota wykonania, brak konieczności przechowywania i transportu materiału biologicznego oraz krótki czas uzyskiwania wyników, mają przy znacznej swoistości niezadowalającą czułość. Ocenia się ją na 59–93%, większa jest dla wirusów grypy typu A niż wirusów grypy typu B; większą czułość uzyskuje się również w testach wykonanych u dzieci niż u dorosłych. Z tego względu pojawiły się zalecenia rutynowego stosowania zestawów do szybkiej diagnostyki grypy z zastosowaniem metod molekularnych. Dostępne są szybkie testy molekularne NAAT (Nucleic Acid Amplification Test), proste w wykonaniu i dające możliwość odczytu wyniku po 2–4 godzinach. Najczęściej stosowane metody opierają się na amplifikacji wirusowych kwasów nukleinowych. Są to: łańcuchowa reakcja polimerazy z odwrotną transkryptazą (RT-PCR) – metoda jakościowa, *real-time* RT-PCR – metoda ilościowa połączona z analizą i identyfikacją produktów amplifikacji w czasie rzeczywistym oraz metoda oznaczania ilości materiału transkrybowanego na podstawie sekwencji kwasu nukleinowego (NASBA). Czułość i swoistość tych metod sięgają 96–100%. Wyniki nie różnią się statystycznie w zależności od wieku pacjenta. Materiał genetyczny wirusa jest wykrywany już w bardzo wczesnym okresie choroby.

Szczególnie wartościowe w diagnostyce infekcji układu oddechowego stały się badania oparte na technice *multiplex real-time* PCR, umożliwiające jednoczesną identyfikację wielu wirusów oddechowych i innych czynników infekcyjnych (*Mycoplasma*, *Chlamydia*). Optymalizują one koszty diagnostyki z wykorzystaniem metod molekularnych i dają kompleksowe wskazówki dotyczące prowadzenia właściwej terapii pacjenta. Wobec powyższego tracą na znaczeniu klasyczne metody hodowli wirusa ze względu na konieczność właściwego zabezpieczenia i transportu pobranej próbki materiału biologicznego do specjalistycznych ośrodków, pracochłonność metody, a przede wszystkim jej czasochłonność (okres oczekiwania na potwierdzenie rozpoznania wynosi 3–10 dni, a w metodzie szybkiej hodowli do 3 dni). Oczywiście nadal są one punktem odniesienia dla innych metod diagnostycznych i najbardziej wiarygodną metodą szczegółowej charakterystyki wirusów.

Profilaktyka grypy

Najskuteczniejszym sposobem zwalczania grypy jest jej zapobieganie przez szczepienia ochronne. Szczepionki to substancje, których zadaniem jest stymulacja układu odpornościowego w kierunku produkcji przeciwciał swoistych dla wybranego patogenu. Przebycie zachorowania na grypę nie daje trwałej odporności na tę chorobę. Ciągłe występująca zmienność wirusa grypy odpowiada za podatność człowieka na kolejne zachorowania oraz wymusza konieczność sezonowej modyfikacji składu zalecanych szczepionek, które muszą zawierać aktualnie krążące typy wirusa. Od dopasowania wariantów wirusa zawartych w preparatach do krążenia wirusów sezonowych zależy stopień ochrony uzyskany przez osoby zaszczepione. W celu profilaktyki grypy stosuje się dwa rodzaje szczepionek: żywe, atenuowane, oraz inaktywowane – zawierające cały wirus lub rozszczepiony wirion – typu *split*, albo zawierające oczyszczone podjednostki antygenów wirusa (HA, N) – typu *subunit*. Szczepionki inaktywowane zawierają antygeny trzech lub czterech wirusów – są trój- lub czterowalentne. Na sezon 2018/2019 zgodnie z zaleceniami wydanymi przez WHO w skład szczepionki przeciw grypie wchodziły antygeny szczepów pokrewnych dla wirusa grypy typu A/Michigan/45/2015(H1N1)pdm09, A/Singapore/INF16H-16-0019/2016(H3N2), B/Colorado/06/2017 – B/Victoria/2/87 lineage, a w czterowalentnej dodatkowo B/Phuket/3073/2013 – B/Yamagata/16/88 lineage. Na sezon 2019/2020 WHO rekomenduje nowe szczepy wirusów grypy typu A, tj. A/Brisbane/02/2018 (H1N1)pdm09 like virus i A/Kansas/14/2017 (H3N2) like virus [4]. Wykonanie szczepienia zaleca się w okresie od września do listopada, poprzedzającym czas wzmożonych zachorowań. Ogólnoświatowe wytyczne dotyczące szczepień

przeciwko grypie zalecają powszechne szczepienia u osób powyżej 6. miesiąca życia.

W Polsce szczepienie przeciwko grypie jest szczepieniem zalecanym, co oznacza, że koszt szczepionki pokrywa pacjent, koszt wizyty lekarskiej i wykonania zabiegu są natomiast finansowane ze środków publicznych.

Grupy osób, którym szczególnie zaleca się szczepienie, podzielono według kryteriów klinicznych i epidemiologicznych. Wśród klinicznych wyróżnia się kryterium wieku – dzieci od 6. miesiąca życia do 5. roku życia oraz osoby powyżej 50. roku życia, oraz kryterium stanu zdrowia – przewlekłe choroby (niewydolność serca, astma oskrzelowa, przewlekła obturacyjna choroba płuc, miażdżyca, choroba wieńcowa, choroby nerek, choroby wątroby, choroby hematologiczne, cukrzyca, choroby neurologiczne i zaburzenia neurorozwojowe), dzieci wymagające przewlekłego leczenia kwasem acetylosalicylowym, kobiety ciężarne, pacjenci po przeszczepieniach narządów, pacjenci z immunosupresją, osoby otyłe (BMI >40) oraz pensjonariusze domów opieki i zakładów opieki leczniczej. Kryteria kliniczne dotyczą grup pacjentów, u których notuje się wzmożoną zachorowalność lub choroba ma ciężki przebieg i często spotyka się powikłania oraz zgon. Kryteria epidemiologiczne dotyczą wykonywanego zawodu. Do tej grupy należą zdrowi pracownicy, którzy mogą przenosić grypę na osoby z grup ryzyka lub stanowić źródło zakażenia dla tych osób. Są wśród nich pracownicy służby zdrowia i niemedyczni pracownicy zakładów opieki zdrowotnej, domów opieki, pracownicy służb publicznych, osoby przebywające w dużych skupiskach ludzkich, osoby pozostające w bezpośrednim kontakcie z pacjentami z grup zwiększonego ryzyka, a także osoby zatrudnione bezpośrednio na farmach i mające kontakt z ptactwem wodnym lub trzodą chlewną.

Powikłania związane ze szczepieniem przeciw grypie występują rzadko, jeśli uwzględnia się przeciwwskazania do stosowania leku (alergia na białko jaja kurzego i antybiotyki używane przy produkcji preparatów szczepionkowych). Najczęściej obserwuje się odczyny miejscowe [16]. Skuteczność szczepień przeciw grypie sezonowej oceniana jest na bieżąco w corocznych raportach. Wskazują one na to, że szczepionka bardziej zapobiega wystąpieniu powikłań grypy wymagających nagłych hospitalizacji niż wystąpieniu choroby. Na podstawie analiz CDC z ostatnich lat jej przeciętna skuteczność w zapobieganiu zachorowaniu na grypę oceniana jest na 10–60% [17]. Skuteczność szczepienia jest większa u osób poniżej 65. roku życia. U seniorów obserwuje się korzystny wpływ szczepienia na zmniejszenie liczby hospitalizacji oraz zmniejszenie ryzyka zgonu związanego z grypą. Zdecydowane korzyści ze szczepienia odnoszą również pacjenci z grup zwiększonego ryzyka, zwłaszcza małe dzieci, kobiety ciężarne i pacjenci z upośledzoną odpornością [3].

Tabela 4. Leki przeciwwirusowe zarejestrowane w leczeniu grypy w Europie i USA
Table 4. Antiviral drugs registered for influenza treatment in Europe and USA

nazwa leku	droga podania	dawka terapeutyczna	dawka profilaktyczna	uwagi
oseltamiwir	doustnie	dorośli: 75 mg 2 razy dziennie przez 5 dni dzieci od ukończenia 1. r.ż.: dawka w przeliczeniu na masę ciała przez 5 dni	dorośli: 75 mg 1 raz dziennie przez 7–10 dni dzieci od ukończenia 1. r.ż.: dawka w przeliczeniu na masę ciała przez 7–10 dni	dostępny w Polsce wymagana korekta dawki w niewydolności nerek lek z wyboru u ciężarnych obserwowano zaburzenia neuropsychiatryczne jako skutek uboczny stosowania leku w przypadku wystąpienia pandemii lek może być stosowany u noworodków i niemowląt
zanamiwir	wziewnie	od 7. r.ż.: 10 mg 2 razy na dobę przez 5 dni	od 5. r.ż.: 10 mg raz na dobę przez 7–10 dni	zarejestrowany w Polsce przeciwwskazany u pacjentów z chorobami płuc nie można stosować u pacjentów zaintubowanych
peramiwir	dożylnie	od 18. r.ż.: 600 mg jeden raz dziennie przez 5 dni	nie dotyczy	dostępny w USA wymaga korekty dawki w niewydolności nerek
baloksawir	doustnie	od 12. r.ż.: jednorazowo 40 mg (do 80 kg mc.) lub 80 mg (>80 kg mc.)	nie dotyczy	dostępny w USA

Źródło: Opracowanie własne na podstawie [3]

Source: Own elaboration based on [3]

Wyszczepialność przeciw grypie w Polsce jest stosunkowo mała. Największa wartość osiągnięta w sezonie 2010/2011 wyniosła 5,21% i stopniowo malała aż do poziomu 3,26% w sezonach 2015/2016 i 2016/2017. W sezonie 2017/2018 udało się powstrzymać trend spadkowy i wyszczepialność całej populacji polskiej wyniosła 3,8%, a w obecnym sezonie 2018/2019 wzrosła do 3,92%. W przypadku populacji seniorów >65. roku życia w Polsce w ubiegłym sezonie przeciw grypie zaszczepiło się 13,5%, a w obecnym – 14,2% osób [6]. W porównaniu z innymi krajami Europy Polska znajduje się na jednym z ostatnich miejsc, po Bułgarii, Łotwie i Estonii. Dane za ubiegły sezon pochodzące z Wielkiej Brytanii mówią o wyszczepialności ogólnej 62%, a w grupie osób powyżej 65. roku życia 72%, a więc bardzo zbliżonej do wartości pożądanej – 75% [5].

Co znamienne, pracownicy zakładów ochrony zdrowia w Polsce szczepią się w zaledwie 6–8% [18]. Ich wyszczepialność jest większa niż w populacji ogólnej Polski, ale niedostateczna. Ta grupa zawodowa postrzegana jest jako niewralgiczna dla zmniejszenia zachorowalności na grypę w społeczeństwie, zwłaszcza ze względu na możliwość kształtowania postaw pacjentów i zachęcania ich do regularnych szczepień. W Stanach Zjednoczonych liczba zaszczepionych pracowników szpitali przekracza 75% [3]. W Europie największy odsetek zaszczepionego personelu medycznego stwierdza się w Czechach, Hiszpanii, Portugalii, Wielkiej Brytanii i Francji, gdzie wynosi on około 25% [5]. W sytuacji

naturalnie występującej zmienności antygenowej wirusów grypy A oraz ogromnego rezerwuaru zwierzęcego tego wirusa (migrujące ptaki wodne), zdolności do reasortacji materiału genetycznego wirusów ludzkich, ptasich i typowych dla świń, realne jest nagłe powstanie nowej antygenowo odmiany wirusa grypy o dużej patogenności, mającego zdolność do transmisji zakażenia między ludźmi. Dlatego trwają prace nad opracowaniem szczepionki uniwersalnej, do szybkiego zastosowania w przypadku wybuchu pandemii. Przy jej produkcji uwzględnia się bardziej konserwatywne elementy wirionu grypy, wspólne dla szczepów sezonowych i pandemicznych, takie jak proksymalny odcinek HA, N wirusa, białko kanału jonowego M2 i białka wewnętrzne wirusa. Pod uwagę bierze się również stymulatory elementów odporności swoistej niezbędne do prawidłowego przebiegu procesu nabywania odporności przez limfocyty (adiuwanty) [19].

Leczenie grypy

W leczeniu grypy oraz w jej profilaktyce można stosować środki farmakologiczne – inhibitory neuraminidazy (zarejestrowane w Polsce oseltamiwir, zanamiwir). Ponadto wyłącznie w leczeniu grypy stosowane są peramiwir i wziewny laninamiwir, inhibitory neuraminidazy niezarejestrowane w Polsce. Inhibitory neuraminidazy działają na etapie uwalniania wirionów potomnych

z zaatakowanych przez wirusy komórek, powodując ich zlepianie na powierzchni komórki gospodarza, co blokuje ich odklejanie się od błony zaatakowanej komórki. Wrażliwość krążących obecnie wirusów grypy sezonowej na wymienione leki jest stale monitorowana (od czasu pandemii z 2009 r. nie stwierdza się oporności na nie wirusów grypy typu A). Oporność na stosowane leki częściej obserwowana jest u dzieci poniżej 5. roku życia, u pacjentów w immunosupresji oraz tych, którzy otrzymują omawiane leki jako profilaktykę.

Zaleca się rozpoczęcie leczenia inhibitorami neuraminidazy w ciągu 48 godzin od wystąpienia objawów choroby. Obserwowano lepszą efektywność stosowania leków w synergistycznych zestawieniach zarówno z adamantami, jak i inhibitorami polimerazy RNA. Adamantany – amantadyna i rymantadyna, nie są obecnie rekomendowane do stosowania ze względu na brak aktywności wobec wirusa grypy typu B, a także z powodu opisywanej oporności wirusów grypy typu A na te leki. Adamantany hamują aktywność białka M2, uniemożliwiając odpłaszczenie wirusa grypy i uwalnianie jego materiału genetycznego do cytoplazmy zakażonej komórki gospodarza.

Trwają badania nad oceną kliniczną innych związków blokujących kluczowe etapy rozwoju wirusa grypy. W 2018 r. przedstawiono wyniki badań potwierdzające skuteczność działania inhibitora endonukleazy wirusa grypy – baloksywiru. Zablokowanie aktywności wirusowej polimerazy RNA hamuje przebieg procesów transkrypcji i replikacji wirusowego materiału genetycznego w komórce gospodarza. W fazie zaawansowanych badań pozostaje wiele substancji, w tym inne inhibitory wirusowej polimerazy RNA, takie jak pimodivir (inhibitor PB2). Fawipirawir – analog nukleozydu z grupy inhibitorów polimerazy – jest zarejestrowany jako lek przeciwwirusowy w Japonii. Testuje się także działanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciw stabilnym fragmentom białek wirusa (łodyga hemaglutyniny, białko M2). Prowadzone są również badania dotyczące wspomagania leczenia grypy przez zastosowanie sjalidazy z aktywnością katalityczną podawanej wziewnie, która rozszczepia receptory kwasu sjalowego w komórkach gospodarza, uniemożliwiając przyłączenie wirusów oddechowych do komórek nabłonka dróg oddechowych, oraz nitazoksanidu – inhibitora syntezy ATP w mitochondriach komórek zakażonych wirusem [17].

Podsumowanie

Wirus grypy niesie ze sobą stałe zagrożenie wynikające z dynamicznych zmian zachodzących w jego budowie antygenowej, zagrażające powstaniem nowego wirusa, który pokona nieprzygotowaną immunologicznie populację i będzie się sprawnie przenosił pomiędzy ludźmi,

a przez to uzyska zdolność do wywoływania masowych zachorowań w populacji ludzkiej.

Innym zagrożeniem jest stwierdzana w przeszłości możliwość wywoływania choroby u ludzi przez wirusy typowe dla świata zwierząt. Szczególnie monitorowane są wirusy grypy pochodzenia ptasiego typu AH5N1, które związane są ze znaczną śmiertelnością (do 60%), wywołując zapalenie płuc z szybko narastającą niewydolnością oddechową. Zachorowania występują zwłaszcza u młodych osób mających kontakt z zakażonym drobiem i dotyczą Azji Południowo-Wschodniej. Innym wirusem pochodzenia ptasiego, który powoduje ciężkie zachorowania u ludzi, jest wirus grypy typu AH7N9. Jest to wirus ptasi o małej zjadliwości, więc zakażenie u ptaków przebiega bezobjawowo, co uniemożliwia wczesne rozpoznanie zagrożenia dla człowieka. Chorują przeważnie osoby starsze i mające obciążenia w postaci chorób przewlekłych. Śmiertelność w populacji ludzkiej wynosi około 40% [3]. Poza wyżej wymienionymi, stwierdzono zachorowania u ludzi wywołane innymi wirusami ptasiej i świńskiej grypy typu A – szczepami H9N2, H10N8, H10N7 i H6N1 pochodzenia ptasiego, z czego zakażenie H10N8 było związane z ciężkim przebiegiem zapalenia płuc, oraz H1N1v, H3N2v i H1N2v pochodzenia świńskiego u pracowników farm trzody chlewnej w USA, przejawiające się jako łagodna choroba o przebiegu podobnym do grypy sezonowej [20]. Wirusy te wykazywały wrażliwość na oseltamiwir.

Nowym czynnikiem infekcyjnym, który wymaga skrupulatnego monitorowania, jest wirus grypy typu AH3N8, powszechny wśród koni, wywołujący także zakażenia u psów i fok. W Stanach Zjednoczonych stwierdzono obecność przeciwciał przeciwko jego antygenom w surowicy ludzi narażonych na kontakt z padłymi fokami. Dodatkowo w materiale genetycznym tego wirusa stwierdzono jednoczesne występowanie mutacji w zakresie genów kodujących hemaglutyninę i podjednostkę PB2 polimerazy wirusowej, warunkujące dużą patogenność wirusów i możliwość ich transmisji wśród ludzi [7,20].

Podsumowując, grypa stanowiąca powszechnie występujące schorzenie dróg oddechowych, jest faktycznie nieprzewidywalną, obciążoną dużą zachorowalnością i występowaniem poważnych powikłań chorobą, z rezerwuarem zwierzęcym. Jest przyczyną nieplanowych hospitalizacji i zgonów pacjentów oraz odpowiada za znaczną absencję chorobową pracowników. Z tych względów nieustannie pozostaje wyzwaniem dla systemów ochrony zdrowia, nadzoru epidemiologicznego i gospodarek krajów całego świata.

Piśmiennictwo

1. Boni MF. Vaccination and antigenic drift in influenza. Vaccine 2008; 26 (Suppl. 3): C8–C14

2. Yang L, Chan KH, Suen LK, et al. Age-specific epidemic waves of influenza and respiratory syncytial virus in a subtropical city. *Sci Rep*, 2015; 5: 10390
3. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 2017; 390 (10095): 697–708
4. World Health Organization. Influenza. www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza (dostęp: 1.06.2019)
5. European Centre for Disease Prevention and Control. www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza (dostęp: 1.06.2019)
6. Materiały przedstawione podczas Flu Meeting w Warszawie 10.04.2019 r.
7. Shao W, Li X, Goraya MU, et al. Evolution of Influenza A Virus by Mutation and Re-Assortment. *Int J Mol Sci*, 2017; 18 (8): E1650
8. Saunders-Hastings PR, Krewski D. Reviewing the history of pandemic influenza: understanding patterns of emergence and transmission. *Pathogens* 2016; 5 (4): E66
9. Kandeil A, Gomaa MR, Shehata MM, et al. Isolation and characterization of a distinct influenza A virus from Egyptian bats. *J Virol*, 2019; 93 (2): e01059-18
10. Su S, Fu X, Li G, et al. Novel influenza D virus: epidemiology, pathology, evolution and biological characteristics. *Virulence* 2017; 8 (8): 1580–1591
11. Wilks S, de Graaf M, Smith DJ, Burke DF. A review of influenza haemagglutinin receptor binding as it relates to pandemic properties. *Vaccine* 2012; 30 (29): 4369–4376
12. Lafond KE, Nair H, Rasooly MH, et al. Global role and burden of influenza in pediatric respiratory hospitalizations, 1982–2012: a systematic analysis. *PLoS Med*, 2016; 13 (3): e1001977
13. Memoli MJ, Athota R, Reed S, et al. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis*, 2014; 58 (2): 214–224
14. Tellier R. Aerosol transmission of influenza A virus: a review of new studies. *J R Soc Interface*, 2009; 6 (Suppl. 6): S783–S790
15. Rello J, Pop-Vicas A. Clinical review: primary influenza viral pneumonia. *Crit Care*, 2009; 13 (6): 235
16. Szyczuk E, Woźniak-Kosek A. Czynniki wpływające na świadomość zdrowotną w zakresie profilaktyki grypy u pracowników służby zdrowia i pacjentów szpitalnego oddziału ratunkowego. *Forum Zakazeń*, 2019; 10 (2)
17. Centers for Disease Control and Prevention. Flu. www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectiveness-studies.htm (dostęp: 1.06.2019)
18. Ogólnopolski Program Zwalczania Grypy – Szczepienia przeciw grypie wśród pracowników ochrony zdrowia w Polsce – teraźniejszość i perspektywy. www.opzg.pl
19. Estrada LD, Schultz-Cherry S. Development of a universal influenza vaccine. *J Immunol*, 2019; 202 (2): 392–398
20. Bravo-Vasquez N, Karlsson EA, Jimenez-Bluhm P, et al. Swine Influenza Virus (H1N2) Characterization and Transmission in Ferrets, Chile. *Emerg Infect Dis*, 2017; 23 (2): 241–251