

Grypa problemem zdrowia publicznego. Co każdy wiedzieć powinien

Influenza, a public health problem. What everyone should know

dr n. med. Agnieszka Woźniak-Kosek¹, lek. Jarosław Kosek²,
dr n. med. Bogumiła Kempieńska-Miroslawska³

¹ Zakład Badania Wirusów Grypy, Krajowy Ośrodek ds. Grypy, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego
– Państwowy Zakład Higieny w Warszawie

² Klinika Otolaryngologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

³ Zakład Historii Medycyny, Farmacji i Medycyny Wojskowej, Katedra Nauk Wojskowo-Medycznych,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie: W naszej strefie klimatycznej obecny czas zimowo-wczesnowiosenny sprzyja rozprzestrzenianiu się infekcji górnych dróg oddechowych i grypy. Wielu twierdzi, że grypa wydaje się nietrudna do rozpoznania dzięki bardzo gwałtownie występującym i szybko narastającym objawom, takim jak: gorączka (zwykle powyżej 38°C), bóle mięśniowe, bóle głowy oraz uporczywy suchy kaszel. Jednak podobne dolegliwości mogą być spowodowane zakażeniem innymi wirusami. Należą do nich wirusy paragrypy, adenowirusy, rynowirusy itp. W sumie szacuje się, że ponad 200 patogenów może być odpowiedzialnych za objawy podobne do grypy. W razie potrzeby można u pacjenta wykonać diagnostykę wirusologiczną, czyli podjąć czynności mające na celu zdefiniowanie konkretnego czynnika chorobotwórczego znajdującego się w materiale pobranym w wymazach z górnych dróg oddechowych. Dawniej do tego celu służyły skomplikowane, czasochłonne, a przez to nieużyteczne w praktyce metody hodowli wirusów na kurzych zarodkach. Choć badania tego typu są ciągle wykonywane, to ustępują miejsca nowoczesnym technikom wykorzystującym zdobycze biologii molekularnej i inżynierii genetycznej, które pierwotnie były stosowane jedynie do badań naukowych, a obecnie znajdują już szerokie zastosowanie praktyczne. Praca ta opisuje podstawowe wiadomości dotyczące budowy wirusa grypy, jego diagnostyki, a także sposoby profilaktyki.

Abstract: In our climate zone the present winter-early spring time favours spreading the upper respiratory infections and flu. Many people claim that the flu seems to be not difficult to recognize thanks to very rapidly growing and rapidly occurring symptoms such as fever (usually above 38°C), myalgia, headache, and persistent hacking cough. However, similar ailments can be caused by infection by other viruses. These include parainfluenza viruses, adenoviruses, rhinoviruses, etc. It is estimated that more than 200 pathogens in total may be responsible for symptoms similar to those of influenza. Where appropriate, a virological diagnosis can be performed in a patient, i.e. steps taken to define a specific pathogen, located in the material collected in swabs from the upper respiratory tract of a sick person. In the past virus culture methods in chick embryos were used for this purpose that were complicated, time-consuming and therefore not useful in practice. Although studies of this type are still performed, they are giving way to modern techniques utilizing the achievements in molecular biology and genetic engineering, which were originally used only for research, and now have practical usage. This paper describes the basic knowledge on the structure of influenza virus, its diagnosis, and prevention methods in treatment.

Słowa kluczowe: wirus grypy, diagnostyka wirusologiczna, profilaktyka przeciwgrypowa

Key words: influenza virus, virological diagnosis, vaccination, prophylaxis against influenza

Znaczenie grypy w ochronie zdrowia publicznego

Grypa jest chorobą zakaźną o etiologii wirusowej. Wirus grypy atakuje osoby w każdym wieku, jednak u pacjentów po 65. r.ż., a także – bez względu na wiek – u osób obciążonych schorzeniami przewlekłymi i u małych dzieci może być przyczyną poważnych powikłań, a nawet doprowadzić do śmierci. Dane pochodzące z rejestrów WHO są alarmujące, ponieważ z powodu grypy i komplikacji pogrypowych na świecie umiera rocznie od ok. 250 tys. do 500 tys. osób [1].

W Polsce nadzór epidemiologiczny nad grypą opiera się przede wszystkim na obowiązkowym rejestrowaniu zakażeń górnych dróg oddechowych zarówno określanych jako spowodowane grypą, jak i grypopodobne (wśród których właściwa grypa stanowi wysoki, choć nie do końca zdefiniowany odsetek) [2]. Z danych dostępnych na stronach Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny [3] (www.pzh.gov.pl) wynika, że w ubiegłym roku (2013) odnotowano 3 157 129 przypadków zachorowań na grypę i podejrzeń grypy, w tym u dzieci 1 396 918. Zgonów z powodu grypy w okresie od 1 stycznia do 31 grudnia 2013 r. odnotowano 121, w tym w grupie 0–14 lat sześć przypadków, w grupie wiekowej 15–64 lata 82 przypadki oraz 33 przypadki w grupie wiekowej 65+.

Problem ten nie jest nowy, ponieważ, jak pokazują dane z piśmiennictwa naukowego, w latach 2003–2004 w USA zanotowano 143 zgony z powodu grypy u dzieci w wieku do 17. r.ż. Wiele spośród nich nie ukończyło 2. r.ż. i nie należało do grup podwyższonego ryzyka [4].

Jednym z czynników sprzyjających rozprzestrzenianiu się wirusów grypy jest wzrastająca liczba podróżujących drogą lotniczą, umożliwiającą przemieszczanie się między kontynentami w czasie znacznie krótszym niż przebieg replikacji zakaźnych cząstek wirusa. Częste bagatelizowanie tego schorzenia przez pacjentów, a nawet przez lekarzy, może być poważnym zagrożeniem dla zdrowia i życia człowieka.

Najskuteczniejszym sposobem zwalczania grypy jest profilaktyka, a jej podstawowym elementem jest swoista immunizacja w postaci szczepień przeciwgrypowych. Doświadczenia wielu krajów europejskich w stosowaniu szczepionki przeciwgrypowej wskazują, że taki rodzaj profilaktyki jest bezpieczny i skuteczny. Wśród państw rozwiniętych Polska zajmuje dalekie miejsce pod względem poziomu wyszczepialności populacji przeciw grypie i nie jest to problem dotyczący tylko teraźniejszości [5].

Sytuację dodatkowo komplikuje fakt, że szczepienia muszą być powtarzane co sezon, a to wobec

braku refundacji kosztów szczepionki jest dla wielu pacjentów zbyt dużym obciążeniem finansowym. Ponadto niewystarczająca wiedza w całym społeczeństwie oraz niechęć przedstawicieli środowiska medycznego do szczepień przeciw grypie nie ułatwiają prowadzenia skutecznych kampanii społecznych w tym zakresie.

Budowa wirusa grypy

Wirus grypy został po raz pierwszy wyizolowany u ludzi w 1933 r. przez W. Smitha, C.H. Andrewesa i P. Laidlawa. W latach 40. zeszłego stulecia poznano jego budowę, zdolność do hemaglutynacji krwinek oraz po raz pierwszy osiągnięto sukces w prowadzeniu jego hodowli, do czego wykorzystano kurze zarodki [6]. Wirus grypy należy do rodziny *Orthomyxoviridae*. Wiriony są pleomorficzne, większość ma kształt sfery o średnicy 80–120 nm, ale mogą także występować formy nitkowate o znacznej długości – od 2000 do 3000 nm – i szerokości od 80 do 120 nm. Strukturę zewnętrzną wirusa stanowi lipidowa osłonka, z której wychodzą dwa typy białek glikoproteinowych – hemaglutynina HA i neuraminidaza NA. Hemaglutynina ma zdolność do aglutynacji krwinek czerwonych, odpowiada za proces przyłączania i wnikania wirionów do wnętrza komórek nabłonkowych w układzie oddechowym. Może ona stanowić do 40% białek wirionu i występować na powierzchni wirusa w postaci ok. 400 kolców. Neuraminidaza jest enzymem z grupy hydrolaz i ułatwia wirusom przenikanie do pokrytych gęstym śluzem receptorów komórkowych dróg oddechowych, ponadto zwiększa ich patogenność oraz zapobiega tworzeniu się agregatów wirusa grypy w jednym miejscu. Stanowi ona do 11% białek wirusa grypy. Tworzy na powierzchni wirionu ok. 100 asymetrycznie rozmieszczonych struktur wystających ok. 12 nm ponad błonę lipidową. Rdzeń wirionu otoczony jest przez białko M i zawiera kompleks rybonukleiny o długości 12 000–15 000 bp składający się z pojedynczej nici RNA o ujemnej polarności, połączonej z nukleoproteiną NP oraz z polimerazami PA, PB1, PB2. RNA wirusa grypy występuje w postaci ośmiu (wirus grypy typu A i B) lub siedmiu (typ C) segmentów. Wiriony grypy są względnie mało stabilne i nieodporne na wysychanie, a ich okres półtrwania wynosi kilka godzin [7].

Znane są trzy rodzaje wirusa grypy – wirus typu A oraz wirus typu B i typu C. Pierwszy ma zdolność wywoływania infekcji u ludzi i innych zwierząt, tj.: koni, świń, ptaków. Ten typ wirusa można podzielić ze względu na typy białek tworzące wypustki w osłonce wirusa. Obecnie wyróżnia się 17 podtypów hemaglu-

tyminy i 10 podtypów neuraminidazy. Glikoproteiny te są kodowane przez genom wirusa i syntetyzowane we wczesnym okresie replikacji wirusa. Inne typy wirusa grypy, np. typu B, zakażają tylko ludzi, a wirus grypy typu C zakaża ludzi i świnie. W przypadku szczepów wirusa typu C występuje tylko jeden rodzaj glikoproteiny, która pełni funkcje takie jak HA i NA w wirusie grypy typu A i typu B [8].

Zmienność antygenowa wirusa grypy

Wirusy grypy ulegają szybkim zmianom antygenowym, które dotyczą hemaglutyniny i neuraminidazy. Najczęściej tego typu procesowi podlega wirus typu A, nieco rzadziej wirus typu B, natomiast wirus grypy typu C cechuje się znaczną stabilnością. Wyróżnia się dwa mechanizmy tych zmian. Są to przesunięcie antygenowe (tzw. dryf antygenowy, *drift*) oraz skok antygenowy (tzw. reasortacja, *shift*) [9].

Przesunięcie antygenowe to proces wspólny dla wszystkich wirusów grypy. Zjawisko to polega na spontanicznych mutacjach punktowych, tj. podstawieniu, delecji i insercji dotyczących hemaglutyniny i neuraminidazy. Mutacje te dotyczą przede wszystkim głównych miejsc antygenowych i nie zmieniają struktury ani funkcji tych białek [10]. Efektem akumulacji tego rodzaju zmian w genach kodujących HA i NA są występujące co roku epidemie grypy. Przeciwciała powstałe w organizmie człowieka przeciwko zmutowanej formie danego białka wirusa grypy nie łączą się ze zmienioną postacią wirionu lub wykazują do niej znacznie mniejsze powinowactwo. Jest to przyczyną trudności w wytworzeniu odporności na wirusa grypy i z tego powodu konieczne jest przygotowywanie nowej, uaktualnionej szczepionki przeciwgrypowej w każdym sezonie epidemicznym.

Drugi przytoczony mechanizm zmienności antygenowej występujący w przypadku wirusa grypy typu A to skok antygenowy. Jest on możliwy dzięki segmentowej budowie genomu wirusa grypy. W procesie tym dochodzi do wymiany (reasortacji) całych fragmentów RNA między różnymi wariantami wirusa zakażającymi jedną komórkę wrażliwego gospodarza. Zjawisko to zachodzi nie tylko między wirusami grypy zakażającymi człowieka, ale także między takimi, które mogą zakażać zwierzęta, zwłaszcza ptaki. Bliskie kontakty ze zwierzętami, np. wśród hodowców, mogą sprzyjać reasortacji. W jej wyniku powstaje nowy podtyp wirusa, który może być przyczyną pandemii. Z tego powodu ludzkość kilkakrotnie była nękana pandemiami. Do największych pandemii XX w. należą:

- grypa hiszpanka – wirus grypy typu A/H1N1/ był przyczyną zgonu ok. 50–100 mln ludzi (1918 r.)
- grypa azjatycka – szczep A/H2N2/ spowodował zgon ok. 60 tys. ludzi (1957 r.)
- grypa hong kong – szczep A/H3N2/ był przyczyną zgonu ok. 700 tys. ludzi (1968 r.) [11].

Przebieg kliniczny choroby

Wirusy grypy typu A i B mają taki sam cykl życiowy (ryc. 1). Wyróżnia się w nim następujące etapy:

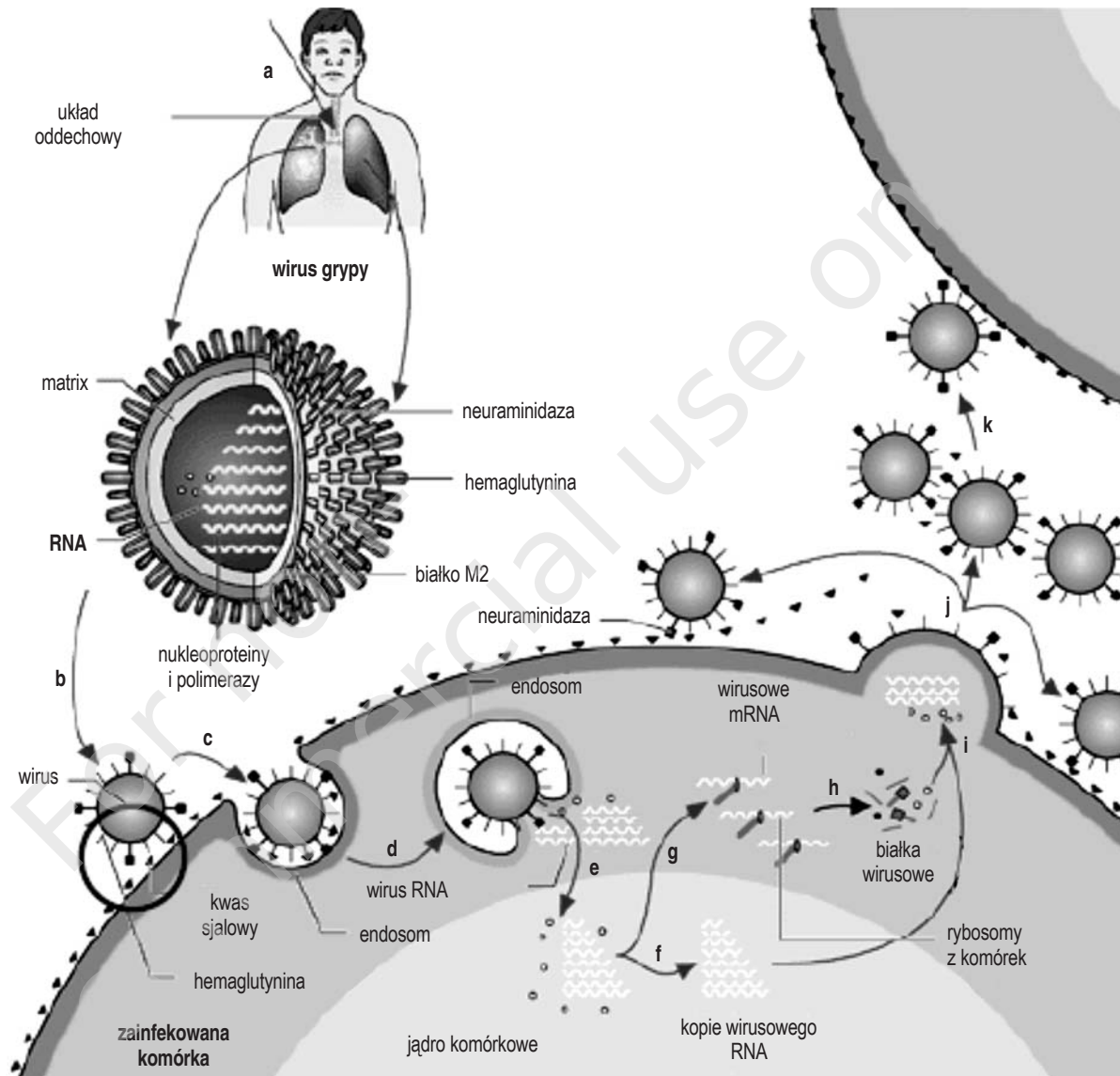
1. Przenikanie wirusa do komórki gospodarza. Białko receptorowe wirusa (hemaglutynina) na powierzchni komórki ludzkiej musi się połączyć z mukoproteina zawierającą reszty kwasu N-acetylowo-uraminowego (kwas sjałowy), następnie na drodze endocytozy patogen przedostaje się do wnętrza komórki.
2. Utworzenie w komórce gospodarza pęcherzyka zwanego endosomem.
3. Pęknięcie endosomu, uwolnienie kwasu RNA wirusa i białek, które przemieszczają się do jądra zainfekowanej komórki. Tam dochodzi do replikacji potomnych nici RNA i syntezy białek wirusa.
4. Uwolnienie kwasu sjałowego z mukoproteiny przez enzym neuraminidazę, co umożliwia nowym wirionom przemieszczanie się po organizmie gospodarza i infekowanie nowych jego komórek, prowadzące do rozszerzania się infekcji [12, 13].

Cykl replikacji wirusa grypy trwa 6–12 h. W tym czasie powstaje ok. 1000 wirionów w jednej zakażonej komórce. Proces ten prowadzi do zniszczenia komórek nabłonka dróg oddechowych i toruje drogę nadkażeniom bakteryjnym bądź grzybiczym.

Okres inkubacji wirusa grypy waha się od 1 do 4 dni. Dorosły człowiek zakażony wirusem grypy jest zakaźny od dnia poprzedzającego wystąpienie objawów do ok. tygodnia po ich wystąpieniu, a dzieci nawet do 10 dni od początku objawów. Osoby z głębokimi zaburzeniami odporności mogą być zakaźne przez znacznie dłuższy okres, nawet do kilku miesięcy po zakażeniu [14].

Objawy grypy występują zazwyczaj nagle i dotyczą dróg oddechowych. Do najczęstszych należą katar, kaszel, ból gardła oraz objawy ogólne z gorączką, dreszczami, bólem lub sztywnością mięśni, bólem głowy, utratą apetytu, u dzieci mogą występować nudności i wymioty. Zaobserwowano, że u osób starszych szybkość narastania opisanych objawów ogólnoustrojowych może być znacznie rozciągnięta w czasie [15].

Rycina 1. Cykl życiowy wirusa grypy (opracowanie wg A. Woźniak-Kosek).

**Wirus grypy**

Dwa główne białka powierzchniowe, HA i NA, wystają z podwójnej warstwy lipidowej. Wewnątrz struktury wirusa na przekroju znajduje się osiem oddzielnych cząstek RNA kodujących białka, które determinują wszystkie funkcje wirusa.

Infekcja i replikacja w komórce gospodarza

Wirus grypy dostaje się do układu oddechowego (a) i wirusowa HA wiąże kwas sialowy znajdujący się na powierzchni komórek gospodarza (b), umożliwiając wśliżnięcie się wirusa grypy do wnętrza komórki gospodarza. Wokół wirusa tworzy się endosom (c–d). Wirus opuszcza endosom i przedostaje się do jądra zainfekowanej komórki (e). W tym miejscu dochodzi do replikacji wirusowego RNA i produkcji jego białek (f), następnie wirusowe mRNA i białka są ponownie składane w cząstki wirusów potomnych (g–h). Nowe cząstki wirusa pączkują z komórki gospodarza (i). Są one początkowo oplaszczone kwasem sialowym (j), co powoduje wiązanie do HA potomnych wirusów grypy i do powierzchni komórki gospodarza. NA odcina kwas sialowy (k), uwalniając nowo powstałe wirusy, które mogą zakażać kolejne komórki.

Zazwyczaj po 3–5 dniach objawy ustępują, ale złe samopoczucie i podrażnienie dróg oddechowych mogą trwać do 2 tygodni. Groźne są powikłania pogrypowe, nie tylko ze strony układu oddechowego (polegające na pogrypowym zapaleniu płuc i oskrzeli oraz wtórnych bakteryjnych zapaleniach płuc), ale i ze strony innych układów i narządów, tj. zapalenie ucha środkowego, zapalenie mięśnia sercowego, zaostrzenie przewlekłej niewydolności serca, drgawki gorączkowe, zespół Reya, niewydolność nerek, zapalenie mózgu itp.

Diagnostyka laboratoryjna

Charakterystyczne dla zakażeń w obrębie układu oddechowego jest to, że z jednej strony jeden patogen może wywoływać różne objawy, a z drugiej zespół objawów może być spowodowany przez różne grupy patogenów, np. grypy, adenowirusa, wirusa RSV (*respiratory syncytia virus*) czy *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. Dlatego tak ważna jest rola mikrobiologa i diagnostyki laboratoryjnej, zwłaszcza kiedy decyzja co do sposobu leczenia jest proble-

matyczna. Dzieje się tak w przypadku zastosowania specyficznego leczenia przeciwgrypowego i uniknięcia niepotrzebnej antybiotykoterapii, co pociąga za sobą skrócenie pobytu pacjenta w szpitalu i obniżenie kosztów hospitalizacji. W przypadku badań wirusologicznych w kierunku wirusa grypy materiał stanowią:

- wymazy z nosa i gardła
- popłuczyny z nosogardzieli
- popłuczyny z drzewa oskrzelowego
- płyn mózgowo-rdzeniowy
- wysięk z ucha środkowego.

Poza metodami diagnostycznymi stosowanymi w laboratorium lekarz może wykonać szybki test diagnostyczny przy łóżku chorego. Wynik uzyskuje się w ciągu 15–30 min, wszystkie materiały potrzebne do wykonania testu są dostarczane przez producenta. Testy te dają możliwość nie tylko wykrycia obecności wirusa grypy, ale także różnicowania wirusa grypy typu A z wirusem typu B. Należy jednak pamiętać, że czułość i swoistość tych testów są zdecydowanie niższe niż metod używanych w rutynowej wirusologicznej diagnostyce laboratoryjnej.

Metody te dzieli się na konwencjonalne oraz oparte na zasadach biologii molekularnej.

W metodach konwencjonalnych do hodowli wirusów grypy wykorzystuje się zarodki kurze. Obecnie metoda ta w Polsce jest rzadko stosowana ze względu na uciążliwość związaną z pozyskaniem zarodków odpowiedniej jakości. Stosowane są także linie komórkowe. Do najpopularniejszych należą: linia komórek adherentnych MDCK, linia komórkowa VERO czy linia Hep-2 [16, 17]. Standardowe metody hodowlane stosowane w diagnostyce grypy wyróżnia prawie 100-procentowa czułość, jednak na wynik takich testów trzeba czekać długo, do ok. 1–2 tygodni. Tymczasem zgodnie z zaleceniami terapia celowana powinna być rozpoczęta do 36 h od wystąpienia pierwszych objawów choroby.

Techniki molekularne stanowią nową jakość w identyfikacji etiologii zakażeń dróg oddechowych. Amplifikacja RNA umożliwia wczesne wykrycie materiału genetycznego wirusa grypy – już w dniu wystąpienia objawów, zanim liczba antygenów osiągnie poziom detekcji wymagany przez inne metody.

Inna używana metoda to *real-time* PCR – polimerazowa reakcja łańcuchowa z rejestracją amplifikowanego produktu w czasie rzeczywistym. Jest to technika, która zrewolucjonizowała kliniczną diagnostykę mikrobiologiczną. Metoda ta łączy w jednym naczyniu reakcyjnym technikę PCR z detekcją fluoryzujących próbek amplifikowanego produktu. Czas trwania tej

analizy w porównaniu z klasyczną reakcją PCR jest znacznie krótszy i wynosi ok. 1–2 h. Metoda ta jest znacznie prostsza w wykonaniu i wiąże się z mniejszym nakładem pracy. Efektywność diagnostyczna metody w przypadkach zakażeń wirusowych jest porównywalna z efektywnością metod serologicznych lub hodowli [18, 19]. Metoda *real-time* PCR umożliwia określenie wyjściowego poziomu wirusii, może też służyć do monitorowania postępów leczenia u pacjentów.

Obecnie potencjał diagnostyczny stanowią multipleksowe reakcje PCR. Multipleks PCR jest modyfikacją PCR, w której używa się wielu starterów, dzięki czemu możliwa jest amplifikacja więcej niż jednego fragmentu DNA lub RNA w jednej reakcji. Metoda pozwala na identyfikację wielu patogenów w jednym badaniu. Ograniczeniem praktycznego stosowania tej techniki w zakażeniach górnych dróg oddechowych, podobnie jak i innych metod molekularnych, jest niekiedy trudne różnicowanie patologii z kolonizacją lub określenie dominującego patogenu chorobotwórczego, jeżeli wykrywa się kilka gatunków drobnoustrojów [19–21]. Niemniej jednak dostępne są testy oparte na metodzie multipleks PCR, za pomocą których możliwa jest jednoczesna detekcja wirusa grypy typu A i typu B, paragrypy typów 1–3, hMPV, RSV, rynowirusa, enterowirusa, adenowirusa, koronawirusów (229E, OC43) oraz bakterii atypowych *Mycoplasma pneumoniae* i *Chlamydia pneumoniae* w wydzielinie z nosogardła. Należy podkreślić, że faktyczną wartość kliniczną w XXI w. mają przede wszystkim testy identyfikujące wirusy grypy w czasie nie dłuższym niż 24 h.

Profilaktyka i leczenie

W zapobieganiu zakażeniu wirusem grypy mają zastosowanie trzy metody:

1. Profilaktyka: przestrzeganie podstawowych zasad higieny osobistej (mycie rąk, odzież ochronna itp.), właściwe odżywianie, zwłaszcza w sezonie przypadającym na okres wzmożonych zachorowań na grypę i szczepienia ochronne, które stanowią optymalną metodę zapobiegania zachorowaniom na grypę.
2. Leczenie objawowe polegające na łagodzeniu objawów gorączki i kaszlu.
3. Leczenie przyczynowe, które polega na stosowaniu leków blokujących możliwość replikacji wirusa grypy.

Do wirusostatyków zalicza się amantadynę, rymantadynę, zanamiwir i oseltamiwir. Stosowania dwóch pierwszych leków starszej generacji ze względu na obserwowane zjawisko oporności na nie, w tym

oporności krzyżowej [22, 23], oraz na działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego, układu pokarmowego i konieczności redukcji dawek przy niewydolności nerek i wątroby [24, 25] zaniechano na korzyść preparatów nowej generacji. Należą do nich inhibitory NA – zanamiwir i oseltamiwir. Ponadto amantadyna i rymantydyna działają przez zahamowanie funkcji białka M2 – kanału jonowego odpowiedzialnego za obniżenie pH wnętrza wirionu. Ponieważ wirusy grypy typu B i C nie mają białka M2, preparaty te działają tylko na wirus grypy typu A. Dlatego ich aktywność jest dodatkowo ograniczona. Obecnie lekami z wyboru do zwalczania wirusów grypy typu A i B są inhibitory NA. Są to substancje zarejestrowane zarówno do profilaktyki, jak i do leczenia. Skuteczność tych leków jest tym większa, im szybciej zostaną one podane pacjentom. Leczenie należy rozpocząć w ciągu pierwszych 2 dni od wystąpienia objawów grypy. Zanamiwir i oseltamiwir są skuteczne tylko w leczeniu zakażeń wywołanych przez wirus grypy. Nasuwa to potrzebę wykonywania testów diagnostyczno-laboratoryjnych materiału pobranego od pacjenta w celu określenia patogenu, ponieważ stosowanie tych leków na szeroką skalę może doprowadzić, zwłaszcza w niezasadzonych przypadkach, do powstania wirusów opornych.

Inhibitory NA mają budowę chemiczną zbliżoną do kwasu sjałowego, naśladując naturalny dla NA substrat komórki gospodarza. Działają one na drodze kompetycji i mają większe powinowactwo i specyficzność do NA niż właściwy kwas sjałowy. Podobieństwo strukturalne inhibitorów neuraminidazy do kwasu sjałowego przedstawiono na rycinie 2.

Obecnie zanamiwir produkowany jest w postaci proszku do inhalacji doustnej przy użyciu aparatu Diskhalera. Z powodu braku odpowiednich badań klinicznych nie powinien być podawany dzieciom poniżej 5. r.ż. Oseltamiwir jest produkowany w formie kapsułek oraz w postaci płynnej przeznaczonej dla dzieci.

Może być stosowany u dzieci powyżej 6. r.ż. Dawkowanie jest zależne od masy ciała chorego. Wirostatyk ten podaje się *per os*. Jego biodostępność przy takiej drodze podawania wynosi średnio 80%. Po absorpcji w układzie pokarmowym ulega szybkiej enzymatycznej hydrolizie w wątrobie przez esterazy do formy aktywnej. Szacuje się, że 75% dawki doustnej dociera do krążenia systemowego. Stosowanie tego preparatu profilaktycznie ma skuteczność porównywalną do inaktywowanej szczepionki – zmniejsza częstość zakażenia o 50% i zachorowania o 76% oraz skraca czas trwania choroby, zmniejszając natężenie jej objawów już w pierwszych 24 h jego przyjmowania [26, 27].

Wskazaniami do profilaktyki grypy za pomocą oseltamiwiru mogą być: znaczne różnice antygenowe między szczepami szczepionkowymi a szczepami wirusa obecnymi w danej populacji, brak pełnej ochrony po szczepieniu u osób z grup wysokiego ryzyka czy brak dostępnej szczepionki lub przeciwwskazania do jej zastosowania [28].

Drugą powszechnie stosowaną metodą zapobiegania zachorowaniom na grypę, również cechującą się wysoką skutecznością, są szczepienia ochronne.

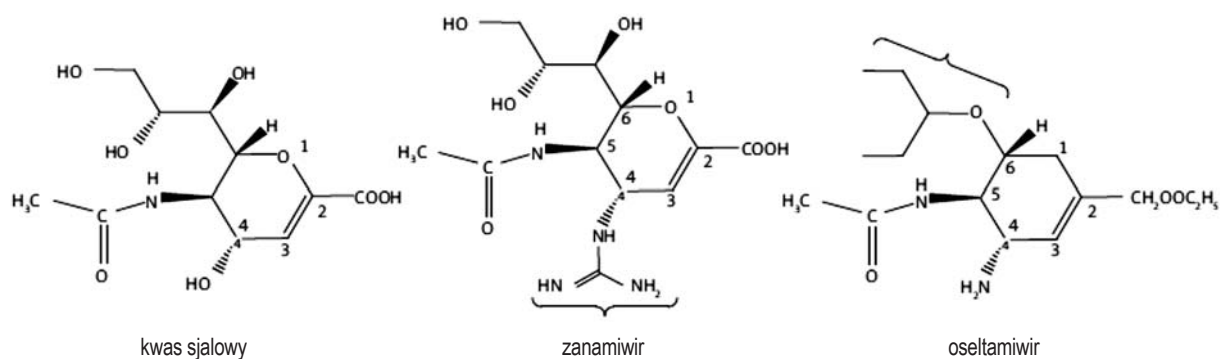
Zgodnie z zaleceniami WHO szczepionki przeciw grypie w sezonie epidemicznym 2013/2014 zawierają antygeny 3 różnych szczepów wirusa grypy spokrewnionych ze szczepami:

- A/California/7/2009 (H1N1)
- A/Victoria/361/2011 (H3N2)
- B/Massachusetts/2/2012 (linia Yamagata).

Dodatkowo po raz pierwszy podano zalecenia dotyczące czterowalentnej szczepionki przeciwko grypie, która zawiera antygen szczepów spokrewnionych ze szczepem wirusa grypy B/Brisbane/60/2008 (linia Victoria). Szczepionka ta nie jest dostępna w Polsce [29].

W Polsce szczepienia przeciwko grypie należą do zalecanych przez obecny Program Szczepień

Rycina 2. Strukturalne podobieństwo kwasu sjałowego i inhibitorów NA.



Ochronnych na rok 2014, zgodnie z załącznikiem do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31.10.2013 r. poz. 42, opublikowanym w Dzienniku Urzędowym Ministra Zdrowia z dnia 31 października 2013 r. [30]. Treść dotyczącą szczepień przeciwko grypie zawartą w tym dokumencie przedstawiono w tabeli 1.

Zazwyczaj szczepionki dostępne są w aptekach mniej więcej we wrześniu, na długo przed rozpoczęciem się sezonu epidemicznego. W naszej szerokości geograficznej przypada on na okres od stycznia do marca. Szczepionkę należy przechowywać w temperaturze od +2°C do +8°C, nie wolno jej zamrażać. Miejsce podawania szczepionki przeciwgrypowej uzależnione jest od wieku pacjenta:

- niemowlętom od 6. miesiąca życia oraz małym dzieciom szczepionkę powinno się aplikować domięśniowo w przednio-boczną część uda
- dorosłym – w mięsień naramienny lub głęboko podskórnie [31].

Szczepionki **nie można** podawać dożylnie.

Szczepienie przeciw grypie, jak każde inne szczepienie, może spowodować wystąpienie niepożądanych odczynów poszczepiennych.

Należą do nich ból i zaczerwienienie w miejscu iniekcji, czasem z naciekiem zapalnym, jednak objawy te trwają 2–3 dni i mają charakter łagodnej reakcji immunologicznej, nieutrudniającej normalnych funkcji życiowych zaszczonego. Ponadto może dochodzić do krótkotrwałych objawów ogólnych, do których należą: podwyższenie ciepłoty ciała, bóle mięśni i ogólne rozbicie, dreszcze, rzadko obrzęk Quinckego związany z nadwrażliwością na białko jaja kurzego. Bardzo rzadkim powikłaniem jest zespół Guillaina–Barrégo.

Szczepionki przeciwko grypie do użycia w sezonie epidemicznym 2013/2014 dostępne w Polsce przedstawiono w tabeli 2 [29].

Podsumowanie

Grypę, podobnie jak i inne ostre infekcje górnych dróg oddechowych, charakteryzuje wysoka zapadalność, często także umieralność. Szczególnie wysoka umieralność dotyczy dwóch grup wiekowych – dzieci i osób w wieku podeszłym. W przypadku grypy stosunkowo często dochodzi do pojawienia się powikłań. Część z nich wymaga pilnej hospitalizacji

Tabela 1. Zalecenia dotyczące szczepienia przeciwko grypie (szczepionki niefinansowane ze środków znajdujących się w budżecie ministra właściwego do spraw zdrowia) [30].

Szczególnie zalecane osobom	Uwagi
<p>Ze wskazań klinicznych i indywidualnych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. przewlekle chorym dzieciom (powyżej 6. miesiąca życia) i dorosłym, szczególnie chorującym na niewydolność układu oddechowego, astmę oskrzelową, przewleклą obturacyjną chorobę płuc, niewydolność układu krążenia, chorobę wieńcową (zwłaszcza po przebytych zawale serca), niewydolność nerek, nawracający zespół nerczycowy, choroby wątroby, choroby metaboliczne, w tym cukrzycę, choroby neurologiczne i neurorozwojowe 2. osobom w stanach obniżonej odporności (w tym pacjentom po przeszczepieniu narządów lub tkanek) 3. dzieciom z grup ryzyka od 6. miesiąca życia do 18. roku życia, szczególnie zakażonym wirusem HIV, ze schorzeniami immunologiczno-hematologicznymi, w tym małopłytkowością idiopatyczną, ostrą białaczką, chłoniakiem, sferocytozą wrodzoną, asplenią wrodzoną, dysfunkcją śledziony, po splenektomii z pierwotnymi niedoborami odporności, po leczeniu immunosupresyjnym, po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych, leczonym przewlekle salicylanami 4. kobietom w ciąży lub planującym ciążę. <p>Ze wskazań epidemiologicznych:</p> <p>wszystkim osobom od 6. miesiąca życia do stosowania zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, w szczególności:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zdrowym dzieciom w wieku od 6. miesiąca życia do 18. r.ż. (ze szczególnym uwzględnieniem dzieci w wieku od 6. do 60. miesiąca życia) 2. osobom w wieku powyżej 55 lat 3. osobom mającym bliski kontakt zawodowy lub rodzinny z dziećmi w wieku poniżej 6. miesiąca życia oraz z osobami w wieku podeszłym lub przewlekle chorymi (w ramach realizacji strategii kokonowej szczepień) 4. pracownikom ochrony zdrowia (personel medyczny, niezależnie od posiadanej specjalizacji oraz personel administracyjny), szkół, handlu, transportu 5. pensjonariuszom domów spokojnej starości, domów pomocy społecznej oraz innych placówek zapewniających całodobową opiekę niepełnosprawnym, przewlekle chorym lub osobom w podeszłym wieku, w szczególności przebywającym w zakładach opiekuńczo-leczniczych, placówkach pielęgnacyjno-opiekuńczych, podmiotach świadczących usługi z zakresu opieki paliatywnej, hospicyjnej, długoterminowej, rehabilitacji leczniczej, leczenia uzależnień, psychiatrycznej opieki zdrowotnej oraz lecznictwa uzdrowiskowego. 	<p>Dawkowanie i cykl szczepień według wskazań producenta szczepionki.</p> <p>Szczepionki są ważne tylko przez rok ze względu na coroczne zmiany składu według zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia.</p>

Tabela 2. Szczepionki przeciwko grypie dostępne w Polsce w sezonie 2013/2014 [29].

Szczepionki przeznaczone dla dzieci w wieku 6–35 miesięcy				
Nazwa szczepionki	Typ szczepionki	Antygen	Postać	Dawka
Influvac 2013/2014	szczepionka przeciw grypie, inaktywowana	antygeny powierzchniowe wirusa grypy	zawiesina do wstrzykiwań domięśniowo lub głęboko podskórnie	0,25 ml
Vaxigrip Junior	szczepionka przeciw grypie inaktywowana	rozszczepiony wirion wirusa grypy	zawiesina do wstrzykiwań domięśniowo lub głęboko podskórnie	0,25 ml
Szczepionki przeznaczone dla dzieci, młodzieży i dorosłych				
Influvac	szczepionka przeciw grypie, inaktywowana	antygeny powierzchniowe wirusa grypy	zawiesina do wstrzykiwań domięśniowo lub głęboko podskórnie	0,5 ml
Vaxigrip	szczepionka przeciw grypie inaktywowana	rozszczepiony wirion wirusa grypy	zawiesina do wstrzykiwań domięśniowo lub głęboko podskórnie	0,5 ml
Szczepionka przeznaczona dla dorosłych				
IDflu 9	szczepionka przeciw grypie inaktywowana	rozszczepiony wirion wirusa grypy	zawiesina do wstrzykiwań	0,1 ml
IDflu 15	szczepionka przeciw grypie inaktywowana	rozszczepiony wirion wirusa grypy	zawiesina do wstrzykiwań	0,1 ml

oraz wysokospecjalistycznej opieki medycznej. Metodą pozwalającą na znaczną redukcję ryzyka wystąpienia grypy jest prowadzenie szczepień profilaktycznych antygenowo uaktualnioną szczepionką przeciwko grypie. Szczepienia przeciwko grypie są jednym z najbardziej dynamicznie rozwijających się elementów lecznictwa ambulatoryjnego na całym świecie. WHO określiła wskazania kliniczne i epidemiologiczne do szczepień w poszczególnych grupach ryzyka. Wprowadzenie masowych szczepień przeciwko grypie może znacząco złagodzić konsekwencje choroby oraz powikłań pogrypowych, których należy obawiać się najbardziej [32].

Piśmiennictwo:

1. *Immunization Vaccines and Biologicals: Influenza Vaccine*. World Health Organization [online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>].
2. Wojtyniak B., Goryński P., Moskalewicz B. (red.) *Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania*. Wyd. NIZP-PZH, Warszawa 2012.
3. *Meldunek Zachorowania na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2013 r.* [online: www.pzh.gov.pl/].
4. Centers for Disease Control and Prevention. *Prevention and control influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 2005, 54: 1-31.
5. van Essen G.A., Palache A.M., Forleo E. et al.: *Influenza vaccination in 2000: recommendations and vaccine use in 50 developed and rapidly developing countries*. Vaccine 2003, 21(16): 1780-1785.
6. Stanisz B.: *Terapia grypy. Teoria i Praktyka* 2009, 65(1): 9-14.
7. Webster R.G., Bean W.J., Gorman O.T. et al.: *Evolution and ecology of influenza A viruses*. Microbiol. Rev. 1992, 56(1): 152-179.
8. Murphy B.R., Webster R.G.: *Orthomyxoviruses in Fields Virology (Ed)*. Raven, New York 1996: 1397-1445.
9. Cox N., Subbarao K.: *Global epidemiology of influenza: past and present*. Ann. Rev. Med. 2000, 51: 407-421.
10. Wilson I.A., Cox J.A.: *Structural basis of immune recognition of influenza virus hemagglutinin*. Annu. Rev. Immunol. 1990, 8: 737-771.
11. Brydak L.B., Woźniak-Kosek A., Nitsch-Osuch A.: *Influenza vaccines and vaccinations in Poland – past, present and future*. Med. Sci. Monit. 2012, 18(11): 166-171.
12. Virella G.: *Mikrobiologia i choroby zakaźne*. W: *Wirusy RNA*. Manos J. (tłum. Piotrowska E.) Wyd. I. Urban&Partner, Wrocław 1999: 339-342.
13. Zajac M., Pawelczyk E., Jelińska A.: *Chemia leków*. W: *Leki przeciwwirusowe*. Wyd. II. Akademia Medyczna, Poznań 2006: 527-539.
14. Cox N.J., Subbarao K.: *Influenza*. Lancet 1999, 354: 1277-1282.
15. Webster R.G.: *Immunity of influenza in the elderly*. Vaccine 2000, 18: 1686-1689.
16. Fong S.K.Y., Lee M.K., Griffith B.P.: *Evaluation of R-Mix fresh cells in shell vials for detection of respiratory viruses*. J. Clin. Microbiol. 2000, 38: 4660-4662.
17. Grubek-Jaworska H.: *Współczesne możliwości diagnostyczne zakażeń układu oddechowego*. Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol. Family Med. 2012, 18 (13): 127-134.

18. Espy M.J., Uhl J.R., Sloan L.M. et al.: *Real-Time PCR in clinical Microbiology: Applications for Routine Laboratory Testing*. *Clin. Microbiol. Rev.* 2006, 19: 165-256.
19. Greiner O., Day P.J., Bosshard P.P. et al.: *Quantitative detection of Streptococcus pneumoniae in nasopharyngeal secretions by real-time PCR*. *J. Clin. Microbiol.* 2001, 39: 1162-1170.
20. Grant W.: *Observation on the late influenza the febris catarrhalis epidemica of Hippocrates as it appeared in 1775 and 1782*. London 1782: 4.
21. Templeton K.E., Schellinga S.A., Beersma M.F.: *Rapie and Sensitive Metod Using Multiplex Real-Time PCR for Diagnosis of Infections by Influenza A and Influenza B Viruses, Respiratory Syncytial Virus, and Parainfluenza Viruses 1, 2, 3*. *J. Clin Microbiol.* 2004, 42: 1564-1569.
22. Degelau J., Somani S.K., Cooper S.L. et al.: *Amantadine resistant influenza a in a nursing facility*. *Arch. Intern. Med.* 1992, 152: 390-392.
23. Hayden F.G., Belshe R.B., Clover R.D. et al.: *Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza a virus in familie*. *N. Engl. J. Med.* 1989, 321: 1696-1702.
24. Dolin R., Reichman R.C., Madore H.P. et al.: *Controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection*. *N. Engl. J. Med.* 1982, 307: 580-584.
25. Hayden F.G., Gwaltney J.M., van de Castle R.L. et al.: *Comparative toxicity of amantadine hydrochloride and rimantadine hydrochloride in health adults*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1981, 19: 226-233.
26. Hayden F.G., Atmar R.I., Schilling M. et al.: *Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza*. *N. Engl. J. Med.* 1999, 341: 1336-1346.
27. Nicholson K.G., Aoki F.Y., Osterhaus A.D. et al.: *Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: randomized controlled trial*. *The Lancet* 2000, 355: 1845-1850.
28. Osterhaus A.D., de Jong J.C.: *The control of influenza: antivirals as an adjunct to vaccines*. *Vaccine* 2000, 18: 779-780.
29. *Portal internetowy Szczepienia info [online: szczepienia.pzh.gov.pl]*.
30. *Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia z dnia 31.10.2013 r., poz. 42. Załącznik do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na 2014 r.*
31. *Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Profilaktyka i Leczenie Grypy 2006*. Wyd. Aktis, Łódź 2006: 1-40.
32. *Prevention and control of influenza. Morbidity and Mortality Weekly Report 1997, 46: 1-25.*

Wkład autorów/Authors' contributions:

Woźniak-Kosek A. – 80-procentowy udział: opracowanie koncepcji i planu pracy, wspólne przygotowanie i korekta merytoryczna tekstu, udział w opracowaniu piśmiennictwa; Kosek J. – 10-procentowy udział: wspólne przygotowanie manuskryptu i opracowanie piśmiennictwa, autor korespondencyjny; Kempirńska-Miroslawska B. – 10-procentowy udział – wspólne przygotowanie manuskryptu oraz opracowanie piśmiennictwa.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Adres do korespondencji:

lek. Jarosław Kosek

Klinika Otolaryngologii, Wojskowy Instytut Medyczny

04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128

e-mail: kaj12@poczta.fm