

Pandemia tzw. hiszpanki z 1918 roku spowodowała około 50–100 milionów zgonów, czyli ponad 5–11 razy więcej ofiar, niż pochłonęła I wojna światowa

# GRYPA – MISTRZ METAMORFOZY

„Wirus grypy zachowuje się przypuszczalnie tak samo jak 500 lub 1000 lat temu, my zaś, podobnie jak nasi przodkowie, ciągle nie potrafimy powstrzymać epidemii” – powiedział w 1973 roku Charles Cockburn ze Światowej Organizacji Zdrowia. Czy jego spostrzeżenie jest aktualne także dziś?



BE&W

## prof. zw. dr hab. Lidia B. Brydak

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego  
– Państwowy Zakład Higieny, Warszawa

**D**ziesiątkowała populację ludzką od najdawniejszych czasów. Pierwsze zapiski o jej epidemiach – autorstwa Hipokratesa oraz Liwiusza – pochodzą z 412 roku p.n.e. Była ona i jeszcze jest przyczyną tragedii. Według najnowszych badań pandemia tzw. hiszpanki z 1918 roku spowodowała około 50–100 milionów zgonów, czyli ponad 5–11 razy więcej ofiar, niż pochłonęła I wojna światowa (ok. 9 mln). Hiszpanka była najgroźniejszą pandemią w historii grypy także dlatego, że poza ogromną liczbą śmiertelnych ofiar spowodowała bardzo duże straty społeczne i ekonomiczne. To jednak w konsekwencji wpłynęło na znaczny rozwój badań, mających na celu ustalenie etiologii tej choroby. Rozszyfrowanie genomu wirusa grypy

hiszpanki stało się możliwe zarówno dzięki postępowi w badaniach naukowych, tj. biologii molekularnej i ekspedycjom naukowym mającym na celu pobranie próbek tkanki płucnej ofiar śmiertelnej grypy, które w stanie zamrożonym przechowały się do obecnych czasów np. na Alasce.

## Zmienność cichego zabójcy

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną. Zgodnie z definicją przypadków tego typu chorób w Unii Europejskiej kliniczny obraz odpowiadający grypie to nagłe wystąpienie kaszlu, gorączki  $>38^{\circ}\text{C}$ , bólu mięśni i/lub głowy i inne. Obraz kliniczny grypy może być potwierdzony za pomocą różnych technik biologii molekularnej w specjalistycznych laboratoriach na terenie całej Polski. Ma to istotne znaczenie dla zahamowania procesu chorobowego, przez zastosowanie leków antygrypowych nowej generacji – inhibitory neuraminidazy, którymi dysponuje medycyna. Nie zastępują one w prawdzie szczepienia, ale są niezbędne w leczeniu.

Należy podkreślić, że po wnikięciu do układu oddechowego wirus grypy powoduje uszkodzenie nabłonka, a tym samym otwiera drogę do inwazji patogenów bakteryjnych, powodując różnorakie powikłania pogrypowe. Zakażenie grypą powoduje wielonarządowe powikłania; pulmonologiczne, kardiologiczne, neurologiczne, laryngologiczne, nefrologiczne, ginekologiczno-położnicze, psychiatryczne, zaostrzenie lub pogorszenie chorób przewlekłych, odrzut przeszczepu i inne.

Najważniejsze w przypadku grypy są słowa Heraklita *Natura abhorret vacuum* (Natura nie znosi próżni). Wynika to ze struktury tego wirusa: ma on bardzo duże możliwości zmian antygenowych. W konsekwencji powstają coraz to nowsze szczepy wywołujące zachorowania o charakterze epidemii, pandemii lub międzyepidemiczne. Należy podkreślić, że wirus grypy występuje nie tylko u ludzi, lecz także u ptactwa wodnego, kurcząt, indyków, a szczególnie świń, koni, ssaków morskich, np. fok. Ostatnio potwierdzono go również u nietoperzy roślinożernych.

Grypa jest chorobą, w której ciągła ewolucja wirusa ma zasadnicze znaczenie dla występowania w ludzkiej populacji cosezonowych epidemii – wyniku punktowych mutacji (*drift* antygenowy), a od czasu do czasu także pandemii – genetycznej reasortacji (*shift* antygenowy).

Intensywne badania R.E. Shope'a w 1931 roku, chociaż dotyczyły izolacji wirusa grypy od świń, to jednak zapoczątkowały intensywne poszukiwania, w wyniku których w 1933 roku trzej badacze: Ch. Andrews, W. Smith oraz P. Laidlaw, wyizolowali wirusa grypy u ludzi w Londynie (obecnie mieści się tam *WHO Collaborating Centre – for Reference and Research on Influenza at The Francis Crick Institute*

Rekomendacje  
Międzynarodowych  
Towarzystw  
Naukowych  
ds. szczepień  
przeciwko grypie

Komitet Doradczy ds. Szczepień  
Ochronnych (ACIP)

Amerykańska Akademia  
Pediatrii (AAP)

Amerykańska Akademia  
Praktyki Rodzinnej (AAPF)

Amerykańska Akademia Lekarzy  
Rodzinnych (AAFP)

Grupa Robocza ds. Usług  
Profilaktycznych (USPSTF)

Amerykańskie Kolegium  
Internistów (ACP)

Amerykańskie Towarzystwo  
Medycyny Wewnętrznej ASIM

Amerykańskie Towarzystwo  
Chorób Zakaźnych (IDSA)

Kanadyjska Grupa Robocza ds.  
Okresowych Badań Zdrowotnych

Amerykańskie Towarzystwo  
Onkologiczne

Amerykańskie Kolegium  
Położnictwa i Ginekologii (ACOG)

Naczelny Dyrektor  
Departamentu Zdrowia UK

Amerykańskie Stowarzyszenie  
Kardiologiczne/Amerykańskie  
Kolegium Kardiologiczne

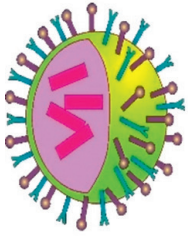
Światowa Inicjatywa Dotycząca  
Przewlekłej Obturacyjnej  
Choroby Płuc (GOLD)

Światowa Strategia  
Rozpoznawania, Leczenia  
i Prewencji Astmy (GINA  
guidelines)

Światowa Strategia  
Rozpoznawania, Leczenia  
i Prewencji Astmy (GINA  
guidelines)

Opracowanie zbiorcze: Brydak L.B., 2007

Szczepionki zawierające cały wirus

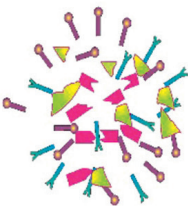


Hemagglutynina

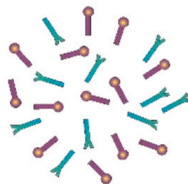
Neuraminidaza

Składniki budowy wewnętrznej

Szczepionki z rozszepionym wirionem



Szczepionki podjednostkowe (subunit)



BRYDAK L.B., 2008

– Londyn, UK). Odkrycia te stały się kamieniem węgielnym wielokierunkowych badań nad grypą.

Gwałtowne szerzenie się choroby spowodowane jest z jednej strony możliwością szybkiego przemieszczania się ludzi i wzrostem liczby podróży międzynarodowych, z drugiej zaś istnieniem rezerwuarów zwierzęcych. W 1947 roku na IV międzynarodowym Kongresie Mikrobiologii w Kopenhadze WHO zaproponowała światowy program badań epidemiologicznych i wirusologicznych w postaci międzynarodowego nadzoru nad grypą. Globalna Sieć Nadzoru nad Grypą (obecna nazwa WHO *Global Influenza System Surveillance and Response System* – GISRS) funkcjonuje w sześciu międzynarodowych centrach referencyjnych WHO (*Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza* mieszczącej się w Londynie, Atlancie, Tokio, Pekinie, Melbourne oraz Memphis). Ponadto WHO współpracuje z 142 Krajowymi Ośrodkami ds. Grypy (*National Influenza Center – NIC*). Jeden z nich funkcjonuje w Zakładzie Badania Wirusów Grypy w Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego – Państwowym Zakładzie Higieny. Prowadzony przez WHO nadzór ma na celu określanie zmian antygenowych zachodzących w krążących wirusach, jak również sygnalizowanie pojawiania się nowych typów i subtypów, a następnie ustalanie cosezonowego składu szczepionki przeciwko grypie. Należy mieć świadomość, że grypa zakaża człowieka bez względu na wiek, szerokość geograficzną czy porę roku. Zgodnie z danymi WHO w świecie rocznie choruje około 5–10% osób dorosłych i 20–30% dzieci. W ciągu roku rejestruje się 3–5 mln ostrych przypadków choroby a umiera około 250–500 tys. osób w tym 28–111,5 tys. stanowią dzieci poniżej 5. roku życia.

Gróźbę pojawienia się pandemii i olbrzymich strat ekonomicznych uświadomił światu wypadek złamania bariery gatunkowej wirusa (9 maja 1997 roku), który przybrał formę wysoce patogenego wirusa ptasiej grypy (HPAI – Highly Pathogenic Avian Influenza) i który krąży do dziś w wielu krajach powodując około 53% zgonów zakażonych osób.

## Skuteczność wielu broni

Grypie możemy jednak zapobiegać. Jesteśmy bowiem w stanie przygotować różnego rodzaju szczepionki przeciwko niej, prowadzić prace badawcze mające na celu poszukiwanie nowych substancji antygrypowych, syntetyzować coraz to nowsze, bardziej skuteczne leki typu inhibitorów neuraminidazy wirusa grypy, np. zanamiwir, oseltamiwir czy peramiwir, aktywnych zarówno wobec wirusa grypy typu A, jak i typu B.

Pierwsze zezwolenie na zastosowanie szczepionki przeciwko grypie u ludzi zostało wydane w 1941 roku. Powodowały liczne objawy uboczne, ale osoby, które przeżyły widmo śmierci, jakie spowodowała

### Odpowiedź humoralna na szczepienia przeciwko grypie w grupach podwyższonego ryzyka

Dzieci	Dorośli
w wieku 6–35 miesięcy, 3–8 lat, 9–12 lat, 13–20 lat	w wieku 21–30 lat, 31–40 lat, 41–50 lat, 51–64 lat, powyżej 64 lat (dwie prace doktorskie)
z ostrą białaczką limfoblastyczną (OBL), szczepione w różnym okresie od zakończenia leczenia	skoszarowani studenci Wojskowej Akademii Medycznej
z hemofilią ciężką i lekką	pacjenci przewlekle chorzy
z dysplazją oskrzelowo-płucną	pacjenci z ostrą białaczką limfoblastyczną
z kłębkowym zapaleniem nerek	pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek (część pracy habilitacyjnej)
z przewlekłą niewydolnością nerek poddane ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej, hemodializie	pacjenci po allogenicznej transplantacji nerek
oraz z przewlekłą niewydolnością nerek szczepione jednorazowo i dwukrotnie	pacjenci zakażeni HIV z różnymi poziomami CD4, z objawami AIDS i bez objawów
zakażone HIV	pacjenci z nowotworem piersi
po splenektomii szczepione w grupach w wieku 0–5 lat, 6–10 lat, 11–15 lat	pacjenci z nowotworem tarczycy
powyżej 16 lat (praca doktorska)	pacjenci z astmą (część pracy doktorskiej)
z niedokrwistością plastyzną	pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP) (część pracy doktorskiej)
z astmą	pacjenci z grupy młodych i seniorów (praca doktorska)
z nieswoistym zapaleniem jelit	pacjenci z ostrymi incydentami sercowo-naczyniowymi (część pracy habilitacyjnej)*
	pacjenci z niezłazycznymi chłoniakami złośliwymi (praca doktorska)
	pacjenci z toczniem (praca doktorska)
	pacjenci z pierwotnymi układowymi zapaleniami naczyń: ziarniniakowatością Wegnera (część pracy habilitacyjnej)

\*Wyniki Polskich badań pacjentów z ostrymi incydentami sercowo-naczyniowymi zostały wysoko ocenione i włączone do Europejskich Zaleceń Kariologicznych szczepień przeciwko grypie

LIDIA B. BRYDAK



JAKUB OSTAŁOWSKI

**Prof. zw. dr hab.****Lidia B. Brydak**

jest kierownikiem Zakładu  
Badań Wirusów Grypy  
oraz Krajowego Ośrodka  
ds. Grypy (jednego  
ze 142 na świecie).

pandemia hiszpanki, nie podważały celowości szczepień jak to ma miejsce obecnie, kiedy medycyna dysponuje szczepionkami chromatograficznej czystości.

Dobrodziejstwo szczepień przeciwko grypie zawocono w czasie następnych pandemii XX wieku: tzw. azjatyckiej w 1957–1958 wywołanej przez wirus A/H<sub>2</sub>N<sub>2</sub>/, pandemii tzw. ery Hong-Kong w 1968–1969 wywołanej przez wirus A/H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>/. W obu tych pandemiach zarejestrowano, w porównaniu z pandemią hiszpanki, zdecydowanie mniej, bo po około 1–4 mln zgonów dla każdej z nich. Pandemia ery Hong-Kong, która przyszła do Polski z dużym opóźnieniem, spowodowała w 1971 roku 5 940 zgonów.

Intensywne badania naukowe nad wirusem grypy doprowadziły w 1968 roku do otrzymania inaktywowanych szczepionek przeciwko grypie typu *split*, czyli z rozszczepionym wirionem, a w 1976 roku szczepionki *subunit*, czyli podjednostkowej zawierającej hemaglutyninę i neuraminidazę.

Obecnie mamy wiele rodzajów szczepionek przeciwko grypie, począwszy od inaktywowanych różnych odmian do atenuowanych wytworzonych z tzw. *cold adapted* mutantów. Aktualnie w świecie rekomendowane są przez Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (*Advisory Committee on Immunization Practices ACIP*) szczepionki inaktywowane (TIV) *split* lub *subunit* oraz żywe tzw. *cold adapted* (LIAV). Zgodnie z zaleceniami ACIP określono wskazania kliniczne i epidemiologiczne do szczepień przeciwko grypie.

Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ACIP) rekomenduje, aby w każdym sezonie epidemicznym zaszczepić przeciwko grypie wszystkie chętne osoby. ACIP rekomenduje szczepienia przeciwko grypie ze względu na wskazania kliniczne i epidemiologiczne. Do wskazań klinicznych ACIP zalicza wszystkie osoby z grup podwyższonego ryzyka szczególnie narażone na wystąpienie powikłań, w tym również kobiety w ciąży oraz dzieci od 6. miesiąca do 18. roku życia.

Zgodnie ze wskazaniami epidemiologicznymi do osób, które mogą przenosić grypę na osoby z grup podwyższonego ryzyka, należy zaliczyć wszystkich pracowników ochrony zdrowia, pracow-

ników domów spokojnej starości, hospicjów, osoby opiekujące się małymi dziećmi, a zwłaszcza poniżej 6. miesiąca życia i osobami z grupy podwyższonego ryzyka. W polskim kalendarzu szczepień przeciwko grypie są szczepieniami zalecanymi.

W Polsce od sezonu epidemicznego 1990/1991 na rynku medycznym mamy importowane szczepionki przeciwko grypie: inaktywowane – zawierające jedynie fragmenty wirusa grypy, które nie są w stanie nas zakazić, typu *split* – z rozszczepionym wirionem, oraz *subunit* – podjednostkowe. Grypa pojawia się co sezon epidemiczny i dlatego jest przez nas lekceważona. Niejednokrotnie konsekwencją przebytej infekcji grypowej jest zaliczenie pacjenta do grupy podwyższonego ryzyka. Dlatego też nie tylko eksperci WHO, ale również wiele międzynarodowych towarzystw naukowych rekomenduje szczepienia jako jedyną najtańszą, najskuteczniejszą drogę do zapobiegania grypie.

## Lekcja dla trzech procent?

W ciągu całego mojego życia naukowego kierowałam się przesłaniem wypowiedzianym przez Charlesa P. Scotta w 1921 roku: „Komentarze są dowolne, ale fakty są święte”. Aby przekonać nie tylko lekarzy, ale i pacjentów, Krajowy Ośrodek ds. Grypy przy współpracy w klinicytami oceniał odpowiedź humoralną na szczepienia przeciwko grypie w grupach podwyższonego ryzyka (tabela obok).

Uwzględniając fakt, że grypa powoduje liczne co-sezonowe zachorowania, wielonarządowe powikłania pogrypowe, które niejednokrotnie mogą spowodować nieodwracalną utratę zdrowia lub zakończyć się zgonem, zgodnie z apelem WHO należy zwiększyć procent zaszczepionej populacji w świecie. Infekcje spowodowane przez grypę należy rozpatrywać nie tylko w aspekcie utraty zdrowia, ale również w aspekcie wymiernych, policzalnych kosztów dla społeczeństw. Regularne szczepienia są jedną z wielu rzeczy, które można zrobić dla zabezpieczenia osób przed potencjalnym ryzykiem poważnych komplikacji pogrypowych i dlatego winny one stanowić część nie tylko rzetelnej praktyki lekarskiej, ale również naszą troskę w myśl hasła Światowej Organizacji Zdrowia „Nasze zdrowie w naszych rękach”. Tymczasem w ostatnim sezonie epidemicznym 2014/2015 w Polsce procent zaszczepionej populacji wyniósł jedynie 3,55%.

Wiek XX powinien być lekcją, z której należałoby wyciągnąć odpowiednie wnioski. Zastanawiam się, dlaczego świadomość tego, co dotknęło ludzkość w przeszłości, nie skłania nas dziś do odpowiedzialnych zachowań. Przecież kolejne pandemie były dla ówczesnych społeczeństw prawdziwym szokiem.

LIDIA B. BRYDAK

## Źródła:

Brydak L.B. *Grypa. Pandemia grypy – mit czy realne zagrożenie?* Wyd., Warszawa, Rytm 2008, 1–492.

www.who.int

Taubenberger J.K., Reid A.H., Kraftt A.E., Bijawaard K.E., Fanning T.G.: Initial genetic characterization of the 1918 Spanish influenza virus. *Science*, 1997, 75, 1793–1796

Ciszewski A., Bilińska Z.T., Brydak L.B., Machała M., Piotrowski W., Księżycka E., Maczyńska R., Rużyłło W., *Influenza vaccination in prevention from coronary events coronary artery disease. FLUCAC study. Circulation*, 2006, 114 (18), supp. 4199

ESC Guidelines. *European Heart J.* 2008, 29, 2909–2945

Brydak L.B. *Profilaktyka grypy w praktyce lekarza rodzinnego. X Jubileuszowy Kongres TOP MEDICAL TRENDS. Przewodnik Lekarzy*, 2016, 1, 12–15.