

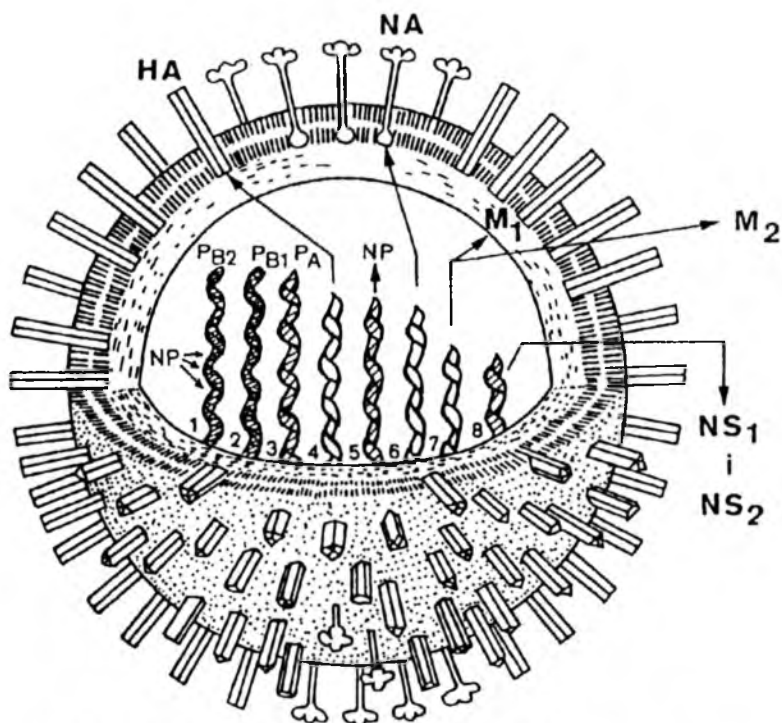
Lidia B. Brydak

PROFILAKTYKA GRYPY*

Zakład Wirusologii Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie
Kierownik: Prof. dr hab. med. *M. Kańtoch*

Podczas ostatniego stulecia wystąpiły 3 pandemie i wiele epidemii grypy, które spowodowały wysoką zachorowalność, śmiertelność oraz paraliżowały życie społeczne.

Wirusy grypy typu A, B i C należą do rodziny Ortomyxoviridae. Dla człowieka największe znaczenie mają zakażenia spowodowane wirusem grypy typu A i B (ryc. 1).



Ryc. 1. Model wirusa grypy A i B (wg R.G. Webstera i wsp. 1992)

* Referat wygłoszony na Symposium Polsko-Francuskim pt. „Profilaktyka wirusowych zakażeń układu oddechowego”, Warszawa 26 wrzesień 1995 r.

Wirusy grypy pokryte są „kolcami” (ang. „spikes”), którymi są antygeny powierzchniowe będące glikoproteinami, a mianowicie hemaglutynina (HA) i neuraminidaza (NA), odpowiedzialne za zmiany antygenowe. Segmentowa budowa genomu wirusa grypy jest również odpowiedzialna za ogromną zmienność zarówno genotypu jak i fenotypu. Gdy komórka jest zakażona więcej niż jednym szczepem, mogą pojawiać się wirusy potomne z nowymi konstelacjami genów. Taki proces może występować zarówno w naturze jak i w laboratorium i nazwany jest genetyczną reasortacją. Ta zmiana antygenowa nosi nazwę skoku antygenowego (ang. „shift”) i jest spowodowana wymianą segmentów genów kodujących hemaglutyninę i neuraminidazę. W wyniku zmian występują pandemie grypy. Nowe szczepy pandemiczne wirusa grypy typu A powstają przez reasortację genów ludzkich i zwierzęcych szczepów podczas podwójnej infekcji u pośredniego gospodarza, prawdopodobnie świń, jako tzw. „naczynia mieszającego”. Typ B i C wirusa grypy nie wykazuje skoków antygenowych, prawdopodobnie dlatego, że brak jest zwierzęcego rezerwuaru. Skoki antygenowe obserwuje się w nieregularnych odstępach czasu co 10–40 lat.

Przesunięcie antygenowe (ang. „drift”) jest mniej dramatyczną zmianą w składnikach hemaglutyniny i neuraminidazy. Występuje w wyniku punktowych mutacji genów, prowadzących do zmian w sekwencji aminokwasów, które zmieniają miejsca antygenowe.

Polska znalazła się wśród 30 krajów, w których w sezonie epidemicznym 1994/1995 izolowano wirusa grypy. Na 1000 izolatów jakie przesyłały Krajowe Ośrodki ds. Grypy z tych krajów do Międzynarodowego Centrum Grypy w Londynie były to wirusy typu A obu podtypów: H1N1 = 40 (5%), H3N2 = 382 (45%) i typ B = 426 (50%). W bieżącym roku, 1995, epidemia grypy i zachorowań grypopodobnych w Polsce rozpoczęła się w drugiej połowie stycznia 1995 roku i trwała do końca kwietnia. Ogółem w tym czasie zarejestrowano 678044 zachorowania. Izolowano 14 szczepów wirusa grypy antygenowo przynależnych do typu A – podtypu A(H1N1) i A(H3N2) oraz typu B. W styczniu i pierwszej połowie lutego izolowano 7 szczepów pochodzących od mieszkańców Warszawy. Analiza antygenowa tych szczepów wykazała, że 3 szczepy należały do podtypu H1N1, 1 do podtypu H3N2 i 3 szczepy do podtypu B. W drugiej połowie marca 1995 roku w Pracowni Wirusologicznej WSSE w Krakowie wyizolowano 7 szczepów należących do typu B.

Szczegółowa analiza pokrewieństw antygenowych izolowanych szczepów wskazywała na krążenie w Polsce różnych szczepów wirusa grypy. Szczepy A(H1N1) były spokrewnione ze szczepami krążącymi w świecie. Szczep A(H3N2) był spokrewniony ze szczepem A/Guangdong/25/93 i A/Johanesburg/33/94. Jeden ze szczepów typu B – B/Pol/W1/95 wykazywał pokrewieństwo antygenowe ze szczepem B/Lyon/87/93. Pozostałe dwa szczepy również izolowane w Warszawie wykazywały pokrewieństwa antygenowe ze szczepem B/Beijing/184/94. Natomiast szczepy izolowane w drugiej połowie marca w Krakowie były spokrewnione ze szczepem B/Qingdao/102/91.

SZCZEPIONKI PRZECIW GRYPIE

Szczepienia przeciw grypie nie mają wpływu na jej sytuację epidemiologiczną ponieważ ich celem jest ochrona jednostek lub tzw. grup ryzyka przed zachorowaniem lub spowodowanie łagodnego przebiegu choroby, poza tym są dobrowolne.

Kliniczna skuteczność szczepionek przeciw grypie oceniana jest na około 80-90%, jednak nawet w przypadku wystąpienia zachorowania u osoby szczepionej obserwuje się łagodniejszy jego przebieg i brak powikłań.

Szczepienia należy przeprowadzać corocznie jesienią, przed spodziewanym wystąpieniem epidemii grypy. Ze względu na zmienność wirusa grypy skład szczepionki aktualizowany jest corocznie przez Światową Organizację Zdrowia.

Obecnie na świecie dostępne są 3 typy inaktywowanych szczepionek przeciw grypie: szczepionki zawierające cały wirus, szczepionki z rozszczepionym wirusem tzw. „split” oraz szczepionki podjednostkowe, składające się z hemaglutyniny i neuraminidazy. Wszystkie te szczepionki są wysokooczyszczone i są podobnie immunogenne. Tylko inaktywowane szczepionki przeciw grypie są licencjonowane i rekomendowane przez Światową Organizację Zdrowia. Wszystkie zawierają wirusy hodowane na zarodkach kurzych. Kluczem do efektywności szczepionki jest podobieństwo antygenowe między szczepem szczepionkowym i tym, który w najbliższym czasie może spowodować epidemię. Dlatego też ŚOZ ustanowiła system nadzoru nad grypą dla oceny zmian antygenowych wirusów. Bazuje on na analizie antygenowej struktury nowo wyizolowanych szczepów. Ocena stanu immunologicznego różnych populacji każdego roku również ma wpływ na wybór rekomendowanych szczepów do produkcji szczepionki na następny sezon. W ostatnim okresie w populacji krążą wirusy typu A(H1N1), A(H3N2) i typ B i dlatego też obecne szczepionki przeciw grypie są trójskładnikowe.

Niewiedza społeczeństwa o następstwach, powikłaniach pogrypowych jest główną przyczyną stosunkowo niewielkiego zainteresowania szczepieniami. Lekarze mają do spełnienia decydującą rolę poprzez doradzanie szczepień oraz organizowanie szczepień masowych. Grypa rozprzestrzenia się bardzo szybko powodując zagrożenie nie tylko w obrębie danego kraju, ale również na innych kontynentach. Dlatego tym bardziej celowe jest szczepienie przynajmniej wybranych grup osób.

WSKAZANIA DO SZCZEPIEŃ

Szczepionka może być stosowana we wszystkich grupach wieku, już od 6-go miesiąca życia. Komitet Doradczy ds. Szczepień (ACIP) i Światowa Organizacja Zdrowia zalecają szczepienia osobom z grup wysokiego ryzyka, ze wskazań klinicznych:

- osobom w wieku 65 lat i więcej
- pensjonariuszom domów rencistów i domów dla przewlekle chorych
- dorosłym i dzieciom z przewlekłymi chorobami układu oddechowego i krążenia, wymagającym regularnej opieki lub hospitalizacji w poprzednim roku, włączając dzieci z astmą
- dorosłym lub dzieciom, którzy wymagali stałej opieki medycznej lub hospitalizacji w poprzednim roku z powodu przewlekłych chorób metabolicznych (włączając cukrzycę), dysfunkcji nerek itp.
- osobom z hemoglobinopatią i immunosupresją (włączając immunosupresję spowodowaną przez leki)
- dzieciom i młodzieży (od 6 miesięcy do 18 lat), które są poddawane terapii aspirynowej i mogą być narażone na zespół Rey'a po infekcji grypowej

– prowadzącym opiekę domową nad osobami z grup podwyższonego ryzyka oraz członkom ich rodzin

Natomiast ze wskazań epidemiologicznych zaleca się szczepienia:

- lekarzy, pielęgniarek, personelu klinicznego, nauczycieli, przedszkolank
- pracowników handlu, transportu itp.
- dużych skupisk zawodowych: żołnierze, policja, kolejarze, duże zakłady pracy, pracownicy narażeni na oziębienie, przegrzanie, wilgoć, jak np. pracownicy budowlani

– osób przebywających w dużych skupiskach jak np. Domy Dziecka, internaty. Szczepienia przeciw grypie w kalendarzu szczepień w Polsce figurują jako szczepienia zalecane.

Przeciwwskazania do szczepień:

- ostre choroby gorączkowe
- zespół *Guillain-Barre* w wywiadzie
- uczulenie na substancje zawarte w szczepionce
- a) uczulenie na białko jaja kurzego
- b) uczulenie na antybiotyki aminoglikozydowe używane w procesie produkcji
- niepożądane odczyny poszczepienne po poprzednim szczepieniu przeciw grypie.

Niepożądane odczyny poszczepienne:

Możliwe jest występowanie reakcji miejscowej (bolesność, obrzęk w miejscu szczepienia trwające do 2 dni) oraz odczynu ogólnego takiego jak: gorączka, złe samopoczucie, bóle mięśniowe, które występują rzadko. Objawy te mogą wystąpić w ciągu 6-48 godzin po szczepieniu i trwać 1-2 dni.

Dawki i drogi podawania szczepionki

Grupa wieku	Dawka
6 do 35 miesięcy	0,25 ml (1 lub 2 dawki)*
3 do 8 lat	0,5 ml (1 lub 2 dawki)*
9 lat i więcej	0,5 ml (1 dawka)

* Jedną dawkę podaje się w przypadku, gdy dziecko było już kiedykolwiek szczepione przeciw grypie. Jeśli nie było nigdy szczepione, podajemy 2 dawki w odstępie 4 tygodni.

Dorosłym i starszym dzieciom szczepionkę podaje się domięśniowo w mięsień naramienny, a małym dzieciom w przednio-boczną część uda.

Szczepionki nie należy podawać dożylnie.

PRZECHOWYWANIE SZCZEPIONKI

Szczepionkę należy transportować i przechowywać w temperaturze $+2^{\circ}\text{C}$ do $+8^{\circ}\text{C}$. Szczepionki nie wolno zamrażać.

Uwagi ogólne:

Jedna dawka (0,5 ml) szczepionki zawiera 15 μg hemaglutyniny każdego ze szczepów rekomendowanych przez ŚOZ na dany sezon epidemiczny (rozszczepione wiriony, tzw. „split”, wysokooczyszczone).

0,5 ml szczepionki zawarte jest w ampulko-strzykawce gotowej do użycia. Kupując szczepionkę należy sprawdzić czy jest ona ważna na aktualny sezon epidemiczny.

SKUTECZNOŚĆ SZCZEPIEŃ

Z wielkim ubolewaniem śledzimy w literaturze międzynarodowej (Vaccine 1995, 13, 4, 365-369) informacje, że w Polsce brak jest jakiegokolwiek polityki szczepień przeciw grypie i poziom szczepień jest porównywalny z poziomem np. w Albanii, Turcji i Luksemburgu.

Szczepienia osób wysokiego ryzyka zapobiegają nie tylko komplikacjom zdrowotnym (zapalenie płuc, oskrzeli, zapalenie mięśnia sercowego) i zgonom, ale dają wymierne korzyści ekonomiczne. Doceniły to kraje wysoko rozwinięte. Analizy strat ekonomicznych spowodowanych przez grypę są przeprowadzane przez wiele krajów, i tak np. w USA, Kanadzie, Francji, Anglii itp. szacuje się, że w ciągu roku straty te przekraczają przeciętnie 1 miliard dolarów. Biorąc pod uwagę koszty hospitalizacji, wizyt lekarskich i leczenia objawowego, czyli koszty bezpośrednie oraz uwzględniając koszty pośrednie zachorowań, wyraźne są korzyści płynące z zastosowania szczepień. We wszystkich tych badaniach wykazano, że oszczędności związane z potencjalnymi kosztami pomocy lekarskiej są największe w grupie ludzi starszych. Organizacje zdrowia publicznego świadome niebezpieczeństwa grypy, tworzą programy profilaktyczne, których podstawą są szczepienia.

W Centers for Disease Control and Prevention w USA rejestruje się każdego roku kilka tysięcy zgonów spowodowanych grypą. I tak np. od 1947 do 1988 roku rocznie liczba zgonów wahała się od 10 000 do 40 000 w zależności od nasilenia grypy. Najbardziej narażone są osoby w starszym wieku i w tym przedziale wiekowym stwierdza się 80% zgonów. Umierają także ludzie młodzi, zwłaszcza z przewlekłymi chorobami lub immunodepresją. W grupach tych istnieje największe ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań grypy, zakażeń bakteryjnych lub zaostrzenia się istniejących przewlekłych chorób. Aby zapobiec zgonom konieczne jest zaszczepienie jak największej liczby osób z grup ryzyka. Jest to celem wszystkich organizacji zajmujących się zdrowiem publicznym. Komitet Doradczy d/s Szczepień (ACIP) zakłada do roku 2000 szczepienie 60% populacji.

We wszystkich przeprowadzonych badaniach wykazano, że bezpośrednie koszty grypy są 4-krotnie wyższe niż koszty szczepienia. W Polsce nie dokonuje się analizy strat ekonomicznych spowodowanych przez grypę. Na podstawie danych z Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi, choroby układu oddechowego (jako przyczyny absencji w pracy) są na pierwszym miejscu, jednakże i w tym przypadku (jak wynika z obserwacji otoczenia) wydaje się, że liczba dni niezdolności do pracy jest w rzeczywistości większa, gdyż ludzie w obawie przed stratami finansowymi wielokrotnie nie korzystają ze zwolnień lekarskich. Uzyskane dane o absencji chorobowej przedstawiono w tabeli I.

Skuteczność szczepionki możemy oszacować za pomocą badań laboratoryjnych i epidemiologicznych.

Szczepionka przeciw grypie powoduje zarówno odporność humoralną jak i komórkową. Odpowiedź komórkowa jest trudna do oceny, stąd immunogenność szczepionki jest oceniana tylko na podstawie badań serologicznych szczepionych osób. Wzrost poziomu przeciwciał pojawia się po 7-10 dniach po szczepieniu. Badania nad szczepionką grypową wykazują, że 70-90% szczepionych osiąga poziom przeciwciał, który chroni przed zachorowaniem. Natomiast epidemiologiczną ocenę skuteczności szczepionki można przeprowadzić w badaniach prowadzonych po zakończeniu epidemii grypy.

Tabela I. Absencja z powodu chorób układu oddechowego pracowników w Polsce w latach 1985-1993 (wg danych uzyskanych z biuletynu Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi).

Rok	Liczba zgłaszanych zachorowań na grypę	Liczba dni niezdolności do pracy z powodu		Absencja chorobowa pracowników na 100 zatrudnionych (wskaźnik absencji chorobowej)		Choroby układu oddechowego - przyczyny absencji
		grypy	zapalenia płuc, ostrego zapalenia oskrzeli i oskrzelików	grypa	zapalenia płuc, ostre zapalenie oskrzeli i oskrzelików	
1985	2 309 875	4 535 865	6 048 795	38,2	50,9	26,7%
1986	1 578 975	4 705 170	6 968 556	39,1	57,8	26,9%
1987	1 218 292	4 812 295	6 831 238	39,5	56,1	26,6%
1988	628 690	2 362 921	6 085 195	20,01	51,54	24,0%
1989	1 642 126	4 588 511	6 544 765	39,21	55,93	26,4%
1990	80 161	1 579 809	4 853 036	13,89	42,66	20,5%
1991	1 968 468	3 299 398	5 122 587	32,68	50,74	21,5%
1992	256 692	1 598 405	4 401 070	18,24	50,23	19,7%
1993	2 706 911	4 365 906	5 025 311	52,65	60,60	21,8%

W ocenie skuteczności szczepionki przydatna jest ocena częstości występowania grypy potwierdzonej za pomocą serologii lub izolacji wirusa grypy w grupie szczepionych i nie szczepionych.

Zgodnie z zaleceniami WHO w badaniach monitorowanych, odpowiedź immunologiczna określana jest za pośrednictwem następujących parametrów:

- 1) średnia geometryczna poziomu przeciwciał (GMT) przed i po szczepieniu,
- 2) średni wzrost poziomu przeciwciał po szczepieniu liczony jako stosunek wartości GMT po szczepieniu do wartości GMT przed szczepieniem,
- 3) poziom ochronny tj. odsetek osób wykazujących poziom przeciwciał $\geq 1:40$ po szczepieniu,
- 4) współczynnik odpowiedzi tj. odsetek osób wykazujących przynajmniej 4-krotny wzrost poziomu przeciwciał po szczepieniu.

W Polsce nie ma tradycji szczepień, jak również od 7 lat nie produkuje się szczepionki przeciwko grypie.

W sezonach 1990/91 i 1991/92, przy współpracy z Prof. dr *W. Magdzikiem* i Dr *H. Rudnicką* z Zakładu Epidemiologii PZH oraz WSSE zostały przeprowadzone szczepienia przeciw grypie szczepionką podjednostkową trójskładnikową jaką otrzymała Polska w darze od fundacji Project HOPE. Szczepienia prowadzono w grupach od 6 miesiąca życia do 96 roku życia. Ocena tych szczepień zawierała analizę serokonwersji poszczepiennej oraz częstości występowania odczynów poszczepiennych i wskazywała na dużą ochronną rolę szczepionki.

W ostatnim okresie szczepieniami monitorowanymi przeciwko grypie objęto wybraną populację osób z grup podwyższonego ryzyka, a mianowicie: dzieci chore na ostrą białaczkę limfoblastyczną i hemofilię, przewlekle chorych oraz skoszarowanych studentów WAM. Badania dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną przeprowadzono w Katedrze i Klinice Pediatrii, Hematologii i Onkologii AM w Warszawie, przy współpracy z Prof. *E. Rokicką-Milewską* z zespołem. Grupę pacjentów

onkologicznych stanowiły dzieci ($n=43$) będące w okresie leczenia podtrzymującego, bądź w przeszłości leczone z powodu ostrej białaczki limfoblastycznej a obecnie w okresie remisji. Dzieci chore na ostrą białaczkę limfoblastyczną były poddawane intensywnej chemioterapii skojarzonej z napromieniowaniem ośrodkowego układu nerwowego według programów BFM i New York. Czas od odstawienia leczenia do wykonania szczepienia wahał się od 6 miesięcy do 3 lat. Średnia wieku dzieci chorych na białaczkę limfoblastyczną wynosiła 11 lat. Grupę pacjentów chorych na hemofilię stanowiły dzieci, które były leczone z powodu ciężkiej, umiarkowanej i łagodnej postaci tej choroby ($n=51$). Średnia wieku wynosiła 11 lat. Szczepienia przeprowadzano wysokocząsteczkową podjednostkową trójskładnikową szczepionką przeciw grypie (Wyeth, Lab. USA).

W grupie dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną, stwierdzono ponad 4-krotny wzrost średniej geometrycznej poziomu przeciwciał hemaglutyninowych po szczepieniu w stosunku do antygenów H1N1 i H3N2. Nieco niższy wzrost GMT wykazano dla hemaglutyniny HB wirusa grypy. Poziom ochronny przeciwciał po szczepieniu dla hemaglutyniny H1N1 wykazywało 35% dzieci, H3N2 – 76%, a dla HB – 100%. Współczynnik odpowiedzi wynosił odpowiednio dla antygeny H1N1 – 33%, H3N2 – 47%, HB – 45%.

W grupie dzieci chorych na hemofilię odsetek dzieci wykazujących poziom ochronny przeciwciał po szczepieniu, wynosił 71% – 90%. Odsetek dzieci chorych na hemofilię, wykazujący przynajmniej 4-krotny wzrost poziomu przeciwciał po szczepieniu przeciw grypie w stosunku do każdej hemaglutyniny był wysoki i wynosił 43%–63%. Pomimo, że w przypadku dzieci chorych na hemofilię szczepionka była podana podskórnie, uzyskano wysoką odpowiedź serologiczną.

W grupie kontrolnej ($n=43$) dzieci nie szczepionych, w dwóch kolejnych badaniach nie stwierdzono istotnego wzrostu poziomu przeciwciał dla żadnego z trzech hemaglutynin wirusa, a także poziom ochronny przeciwciał i współczynnik odpowiedzi był niski.

W przypadku neuraminidazy średni wzrost poziomu przeciwciał po szczepieniu dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną wynosił dla N1 – 8,2, dla N2 – 11,6 a dla NB – 7,5. Natomiast w przypadku dzieci chorych na hemofilię średni wzrost poziomu przeciwciał wynosił dla N1 – 12,7, dla N2 – 15,9 a dla NB – 9,8. W grupie kontrolnej wartości te wynosiły odpowiednio: 1,1, 1,3 i 1,3, a więc były zdecydowanie niższe.

Następną badaną grupą byli pacjenci przewlekle chorzy. Badania te wykonano przy współpracy z Dr *E. Ordyńską* i Dr *B. Wasilewskim* z Instytutu Psychosomatycznego w Warszawie. Średnia wieku pacjentów wynosiła 71,5 lat ($n=80$). Uzyskane poziomy ochronne wahały się od 31% do 99%, w zależności od rodzaju hemaglutyniny. Odsetek osób wykazujących przynajmniej 4-krotny wzrost poziomu przeciwciał po szczepieniu wynosił dla hemaglutyniny H1 – 27%, dla H3 – 67% i dla HB – 45%. W grupie kontrolnej ($n=51$) odpowiednio – 0%, 2%, 23%.

W grupie ludzi przewlekle chorych średni wzrost poziomu przeciwciał dla neuraminidazy po szczepieniu wynosił dla N1 – 12,6, dla N2 – 19,7 a dla NB – 10,8. W przypadku grupy kontrolnej wartości te wynosiły odpowiednio: 1,3, 1,9, i 2,0.

Badaniami objęto również skoszarowanych studentów WAM. Wykonano je przy współpracy z Prof. *A. Denysem* i Dr *J. Białkiem*. Średnia wieku wynosiła 20,5 lat

($n=61$). Wyniki badań wykazały, że poziom ochronny wahał się w przedziale od 72% do 93% w zależności od rodzaju hemaglutyniny. Odsetek osób wykazujących przynajmniej 4-krotny wzrost poziomu przeciwciał był bardzo wysoki i wynosił w przypadku hemaglutyniny H1 – 69%, dla H3 – 87% dla HB – 62%. Dla grupy kontrolnej wartości te były zerowe.

W grupie skoszarowanych studentów WAM średni wzrost poziomu przeciwciał dla neuraminidazy po szczepieniu wynosił dla N1 – 18,7, dla N2 – 26,6 i dla NB – 11,2. Dla grupy kontrolnej wartości te wynosiły odpowiednio: 2,0, 1,9 i 2,0.

Wszystkie wyżej przedstawione badania serokonwersji poszczepiennej w grupach podwyższonego ryzyka wykonano również przy współpracy Dr *H. Rudnickiej* z Zakładu Epidemiologii PZH oraz Dr *H. Regnery* i Dr *N. Cox* z Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, USA.

Uzyskane wartości odpowiedzi serologicznej zarówno dla hemaglutyniny jak i neuraminidazy, po szczepieniu pacjentów z grup podwyższonego ryzyka szczepionką przeciw grypie, jednoznacznie wskazują na wysoką serokonwersję poszczepienną, a co za tym idzie celowość zastosowania tego typu profilaktyki tzn. szczepienia przeciw grypie.

L.B. Brydak

PROPHYLAXIS OF INFLUENZA

SUMMARY

Lecture presented at the Polish-French Scientific Conference: "Prophylaxis of Viral Respiratory System Infections", Warsaw, September 26, 1995.

Adres: Zakład Wirusologii Państwowego Zakładu Higieny
00-791 Warszawa, ul. Chocimska 24