

Grypa – etiologia, epidemiologia, prewencja i leczenie w 2020 roku

Influenza – etiology, epidemiology, prevention and treatment in 2020

Sylwia Kałucka

Zakład Higieny i Promocji Zdrowia, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Grypa pozostaje poważnym zagrożeniem dla zdrowia i życia populacji globu. Światowa Organizacja Zdrowia odnotowuje co roku od 3 do 5 milionów przypadków ciężkich zachorowań na grypę i powikłania pogrypowe oraz około 0,5 miliona zgonów. Coroczne szczepienie przeciw grypie stanowią ochronę przed jej ciężkim przebiegiem i powikłaniami, mimo to są wykorzystywane przez zaledwie 4% Polaków. W artykule przedstawiono aktualną wiedzę na temat najważniejszych aspektów dotyczących grypy. *Geriatrics 2020; 14: 107-117.*

Słowa kluczowe: grypa, powikłania pogrypowe, profilaktyka grypy, szczepienie przeciwko grypie

Abstract

Influenza is still a serious global health threat that impacts all countries. The World Health Organization reports between 3 and 5 million cases of severe flu and influenza complications and about 0.5 million deaths each year. Annual vaccination against influenza is used by only 4% of Poles but it is the best protection against severe course of influenza and its complications. The article presents current knowledge on the most important aspects of influenza. *Geriatrics 2020; 14: 107-117.*

Keywords: influenza, flu complication, influenza prophylaxis, vaccination against influenza

Wstęp

Grypa nadal pozostaje poważnym problemem dla zdrowia i życia populacji na całym świecie. Pomimo iż od największej pandemii grypy minęło 100 lat, a od wprowadzenia pierwszej szczepionki przeciwko grypie ponad pół wieku, ciągle stwarza ona istotne zagrożenie zdrowotne dla wszystkich krajów na naszym globie. W związku z tym Światowa Organizacja Zdrowia podjęła decyzję o wprowadzeniu Globalnej Strategii na rzecz walki z grypą na lata 2019-2030, promującej wprowadzenie programów krajowych o całościowym podejściu do grypy. W Polsce funkcję koordynatora pełni Krajowy Ośrodek do spraw Grypy (National Influenza Center – NIC) mający siedzibę w Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH). Na świecie co roku choruje około 1 miliarda ludzi, w tym powikłania pogrypowe występują u 3 do 5 milionów, a umiera z jej powodu około 0,5 miliona. Pojawienie

się kolejnej pandemii grypy, jest tylko kwestią czasu, będzie miało nie tylko poważne konsekwencje zdrowotne w danym kraju, ale też ekonomiczne.

Definicja grypy

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną układu oddechowego wywołaną przez wirusy grypy z grupy RNA-wirusów. Może prowadzić do poważnych powikłań ze strony różnych układów, a nawet do zgonu. Szczególnie narażone są dzieci do lat 5, osoby starsze powyżej 65 r.ż., osoby chorujące na choroby przewlekłe, takie jak: choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby obturacyjne płuc, cukrzyca, i osoby będące w trakcie leczenia choroby nowotworowej [1].

Historia grypy

Pierwsze wzmianki na temat choroby przypominającej objawy grypy odnajdziemy już w zapiskach poczynionych przez Hipokratesa w 400 roku p.n.e. Pomimo

tak długiej historii poznania choroby, grypa nadal stanowi duże wyzwanie dla Zdrowia Publicznego. Zakażenie wirusem grypy charakteryzuje się wysoką zakaźnością (co prowadzi do rozwoju epidemii i pandemii w krótkim czasie), wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań zdrowotnych i gwałtownie narastającym obciążeniem dla systemu opieki zdrowotnej, co z kolei skutkuje wymiernymi negatywnymi konsekwencjami społecznymi i ekonomicznymi o zasięgu lokalnym, kontynentalnym, a nawet globalnym.

W XX wieku:

- Najtragiczniejsza w XX wieku była pandemia grypy, która przeszła do historii medycyny pod zwaną grypa hiszpańska lub „hiszpanka”. Przebiegała w trzech niezależnych falach, począwszy od Ameryki Północnej i Afryki, następnie przez Europę i Azję. Szacuje się, że w okresie od 1918 do 1920 roku zachorowało około 500 mln ludzi, z czego zmarło (według różnych szacunków) od 50 do 100 mln osób. Tak wysoka śmiertelność i szybkie rozprzestrzenianie się zakażenia była spowodowana tym, iż w tym okresie wybuchła I wojna światowa i związane z nią przemieszanie się wojsk, przebywanie żołnierzy w dużych skupiskach, liczne obozy jeńców (np. podczas wojny polsko-bolszewickiej), brak właściwej opieki medycznej dla cywilów, niedożywienie ludności i ich migracje wewnątrz, jak i poza granice państw. Tę straszną pandemię grypy wywołał bardzo groźny dla człowieka wirus grypy typu A o podtypie H1N1. Najwięcej zgonów odnotowano wśród ludzi młodych między 20 a 40 rokiem życia. W krajach takich jak Francja czy Hiszpania utracono pokolenia ludności, które nie odrodziły się przez następne kilkadziesiąt lat. Nazwa „hiszpanka” może wprowadzać w błąd, sugerując, iż grypa występowała głównie w Hiszpanii, która pozostawała neutralna w działaniach wojennych i publikowała prawdziwe dane na temat liczby zachorowań na grypę, w przeciwieństwie do krajów biorących aktywny udział w konflikcie wojennym, gdzie umyślnie zaniżano liczbę zakażonych, aby nie osłabiać „morale” żołnierzy. Dlatego dane o chorujących w Hiszpanii tak znacznie różniły się od danych z innych krajów dotkniętych pandemią. Faktem jest, że grypa pochłonęła więcej istnień ludzkich niż działania wojenne – podczas I wojny światowej zginęło 14 milionów ludzi.

- W latach 1957-1958 pandemia azjatycka, również wywołana przez wirusa grypy typu A, podtyp H2N2, pochłonęła od 1 do 1,5 miliona osób.
- Kolejna pandemia, zwana pandemią „Hong-Kong”, miała miejsce w latach 1968-1970, wywołana ponownie przez wirusa grypy typu A, ale podtyp H3N2. Odnotowano wtedy od 700 tys. do 1 miliona zgonów.
- W 1971 r. w Polsce odnotowano epidemię grypy, podczas której liczba zachorowań wyniosła od 5 do 6 milionów obywateli, a zmarło ok. 25 tys. chorych.

W XXI wieku:

- W latach 2009-2010 występowała pandemia „meksykańska”. Ponownie za wywołanie zakażenia ludności grypą był odpowiedzialny wirus typu A, podtyp H1N1, który był zmutowaną wersją wirusa świńskiej grypy. Wyizolowany wirus był wcześniej zidentyfikowany w Kalifornii, dlatego często oznacza się go jako A/Kalifornia/04/2009. Wirus, który wywołał tę pandemię był wynikiem **reasortacji genowej** kilku odmian wirusa H1N1 (w tym grypy ludzkiej, dwóch rodzajów świńskiej grypy oraz ptasiej grypy) Liczba ofiar wyniosła, wg różnych źródeł, od 284 500 do nawet 500 tys. [1,2].

Budowa wirusa grypy

Wirus grypy należy do rodziny *Orthomyxoviridae*, z grupy RNA-wirusów, o średnicy ok. 120 nm. Główne składowe wirusa to: genom (połączone ze sobą segmenty RNA) i antygen nukleoproteinowy (białkowy kapsyd zawierający na powierzchni enzymy glikoproteinowe N i H) oraz otoczka lipoproteinowa. Różnorodność antygeny decyduje o podziale wirusów grypy na 4 typy: A, B, C i D.

Wśród **typów wirusów grypy** najgroźniejszy dla człowieka jest **wirus typu A**, który odpowiada za groźne i częste epidemie na świecie. Posiada on antygeny białek powierzchniowych o nazwie neuraminidazy (skrót N lub NA) i hemaglutaminy (skrót H lub HA). W zależności od właściwości N lub H wirus typu A można podzielić na podtypy. Wyróżniamy 18 typów hemaglutaminy (od H1 do H18) i 11 typów neuraminidazy (od N1 do N11). Wirus ten jest najbardziej zaraźliwym i niebezpiecznym dla człowieka, gdyż charakteryzuje się dużą zmiennością antygenową (przesunięcie antygenowe i skok antygenowy), co prowadzi do występowania licznych epidemii i groźnych pandemii. Wirus ten zakaża także ptaki i inne ssaki, jak: świnie,

norki, konie, wieloryby, foki. Zwierzęta są rezerwuarem wirusa typu A. W wyniku mutacji punktowych powstają inne podtypy wirusa. Najbardziej znane są: H1N1, H1N2 i H3N2, które wywołują groźne epidemie i pandemie u ludzi na całym świecie.

Drugi typ wirusa grypy, **wirus typu B**, tak jak wirus typu A ma genom składający się z 8 połączonych ze sobą segmentów RNA. Typ B zakaża tylko człowieka, a przebieg grypy jest bardziej łagodny niż w przypadku typu A. Typ B wirusa nie posiada także dużej zmienności antygenowej, mutacje polegają na występowaniu tylko przesunięcia antygenowego. Wirus typu B jest odpowiedzialny za powtarzające się co 2-3 lata epidemie.

Wirus typu C jest zbudowany z genomu składającego się z 7 połączonych ze sobą segmentów RNA. Zakażenia występują głównie u dzieci, a przebieg grypy jest łagodny lub poronny. Epidemie wywołane wirusem typu C występują sporadycznie. W przeciwieństwie do budowy wirusów typu A i B, kapsyd wirusa typu C nie posiada neuraminidazy (N).

Rezerwuuar zwierzęcy nie występuje w przypadku wirusów typu B i C.

Wirus typu D jest zbudowany z genomu składającego się z 7 połączonych ze sobą segmentów RNA, podobnie jak wirus typu C. Wywołuje zakażenia tylko u zwierząt [1,3].

Największą niedogodnością jest coroczne powtarzanie szczepień przeciwko grypie. W Polsce wyszczepialność przeciw grypie pozostaje na stałym bardzo niskim poziomie w stosunku do innych krajów europejskich. Coroczne powtarzanie szczepienia jest spowodowane dużą zmiennością antygenową wirusa. Dotyczy to wszystkich jego typów.

Wirusy grypy charakteryzują się ogromną zmiennością antygenową.

- **Przesunięcie antygenowe**, inaczej **dryft antygenowy** (ang. antigenic drift) – to punktowe, spontaniczne mutacje zachodzące w materiale wirusa podczas jego replikacji. Dochodzi do zmian antygenowych glikoprotein H i N i powstania w ten sposób nowych wariantów wirusa.
- **Skok antygenowy**, inaczej **reassortacja antygenowa** – występuje tylko w przypadku typu wirusa A. W wyniku reassortacji (ang. antigenic shift) zostają zmienione jedna lub kilka części segmentu wirusowego RNA. Zjawisko to występuje wtedy, gdy w tym samym czasie jedna komórka zostaje zakażona

dwoma różnymi typami wirusa grypy. W ten sposób powstałe „nowe” wirusy mają materiał RNA od jednego typu i część RNA od drugiego typu wirusa. Dochodzi do poważnych zmian antygenowych cząsteczek H i N. Wirusy typu A krążą pomiędzy człowiekiem i zwierzętami i do reassortacji antygenowej łatwiej dochodzi w przypadku bliskiego i częstego kontaktu ze zwierzętami, np. w hodowlach, na targowiskach z żywymi zwierzętami. Powstały w ten sposób nowy typ wirusa nie reaguje na stosowaną rok wcześniej szczepionkę. Dlatego szczepienie przeciwko grypie należy rok rocznie powtarzać.

Nazewnictwo wirusa grypy

Poznanie nowego wirusa grypy zmusiło naukowców do wdrożenia nazewnictwa wirusów, co jest bardzo przydatne podczas tworzenia szczepionki przeciw grypie na dany sezon. I tak, wirus, który wywołał pandemię w 1968 r. w Hong-Kongu został nazwany: A/ Kong-Kong/1/68(H3N2).

A – oznacza typ wirusa (może być A, B, C),

Hong-Kong – miejsce, gdzie po raz pierwszy wirus został wyizolowany,

1 – numer izolacji (1 pierwsza izolacja),

68 – rok izolacji (od XXI wieku stosuje się zapis czterocyfrowy),

H3N2 – podtyp antygenowy H – hemaglutyniny, N – neuraminidazy (dotyczy tylko wirusa typu A).

Obecnie do nazewnictwa wirusa dodajemy literę v lub pdm, oznacza wariant pandemiczny wirusa grypy [1]. Na sezon grypowy 2020-2021 w skład szczepionki wchodzi właśnie wirus pandemiczny A (H1N1) pdm09.

Krótką historią szczepionek przeciw grypie

W 1933 roku, trzech angielscy badacze: Christopher Andrewes, Patrick Laidlaw, Wilson Smith, doprowadzają do pierwszej izolacji wirusa grypy od człowieka (później nazwanego wirusem grypy typu A). Dzięki temu odkryciu rozpoczęły się prace nad opracowaniem szczepionki. Pierwsza szczepionka przeciw grypie powstała w 1941 roku, była inaktywowaną monowalentną szczepionką, tylko wirusa grypy typu A. W 1940 roku wyizolowano drugi szczep wirusa grypy i po raz pierwszy nazwano go wirus grypy typu B, a wcześniej odkrytego wirusa nazwano wirusem grypy typu A. Dwa lata później zostaje dopuszczona do obrotu druga szczepionka, tym razem dwuwalentna (A i B). W 1944 roku na masową skalę inaktywowana szczepionka

przeciw grypie została zastosowana podczas II wojny światowej, szczególnie wśród żołnierzy amerykańskich, a rok później także wśród cywilów. Zastosowanie szczepionki w 1947 roku przyniosło rozczarowanie z powodu mniejszej jej skuteczności, wtedy to odkryto, iż wirus ulega mutacji i zmienia skład antygenowy, ten typ mutacji nazwano dryftem antygenowym. Poznano również dwa białka powierzchniowe HA i NA, mające właściwości antygenowe szczepów wirusa grypy. Kolejne lata pracy nad wirusem grypy przynoszą nowe fakty, inną formę mutacji wirusa (tzw. skok antygenowy, który odpowiada za wystąpienie pandemii), zidentyfikowano nowy szczep wirusa grypy A o innej budowie HA i NA. To skłoniło w 1958 roku do pracy nad szczepionką trójwartościową. Od 1973 roku Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization) wydaje coroczne zalecenia dotyczące składu szczepionki przeciw grypie w oparciu o światowe systemy nadzoru i przewidywanie najbardziej prawdopodobnych krążących szczepów wirusów grypy. Pierwszą trójwartościową szczepionkę, która zawiera 2 szczepy A i jeden szczep B, wyprodukowano w 1978 roku. Światowa Organizacja Zdrowia wydaje w 1999 roku osobne zalecenia dotyczące składu szczepionki przeciw grypie dla półkuli północnej i południowej. W 2013 roku po raz pierwszy WHO zaleca krajom podjęcie decyzji o możliwości zastosowania trójwartościowej lub czterowalentnej szczepionki przeciw grypie. W celu poprawy skuteczności i prewencji przeciw zachorowaniu na grypę dla populacji zalecenia WHO dotyczyły szczepienia czterowalentną szczepionką (2 szczepy A i 2 szczepy B), która obecna jest w sezonie 2019-2020 [4].

Epidemiologia grypy na świecie i w Polsce

Na świecie wyróżniamy różne okresy zachorowania na grypę w ciągu danego roku w zależności od położenia względem równika. Na półkuli północnej, dotyczy to Polski, zachorowania na grypę sezonową przypadają na okres od listopada do końca marca, z kolei na półkuli południowej od maja do września, a w okolicy równika przez cały rok. W Polsce pojawiają się zachorowania na grypę także w sezonie letnim, występują wśród osób podróżujących w tym czasie do innych części globu, gdzie trafiają na szczyt infekcji grypowej i „przywożą” ją do kraju. W ostatnich latach w Polsce najwyższy wzrost zachorowania na grypę odnotowuje się w pierwszym kwartale danego roku, w tym szczyt zachorowań przypada na luty i marzec.

Tabela I. Liczba zachorowań na grypę i podejrzeń zachorowań oraz liczba zgonów w Polsce w latach 2013-2020 (stan na 22.04.2020)

Table I. The number of cases of influenza and suspected cases as well as the number of deaths in Poland in 2013-2020 (until April 22, 2020)

ROK	Liczba zachorowań i podejrzeń	Liczba zgonów
2013/14	2 664 201	15
2014/15	3 666 410	11
2015/16	3 936 341	143
2016/17	4 684 820	25
2017/18	5 279 689	47
2018/19	4 491 879	150
2019/2020	3 749 939	61

Tabela II. Meldunki Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny od 1.09.2019 do 22.04.2020 dotyczące liczby zachorowań lub podejrzeń zachorowań na grypę oraz liczba zgonów z powodu grypy

Table II. Reports of the National Institute of Public Health – National Institute of Hygiene from 1/09/2019 to 22/04/2020 regarding the number of cases of suspected cases of influenza and the number of deaths due to influenza

Tygodniowe meldunki PZH	Liczba podejrzeń i zachorowań na grypę	Liczba zgonów z powodu grypy
16-22 kwietnia	24 021	0
8-15 kwietnia	35 400	1
1-7 kwietnia	53 568	4
Marzec 2020	581 802	20
Luty 2020	821 653	23
Styczeń 2020	544 063	10
Grudzień 2019	508 435	1
Listopad 2019	423 352	2
Październik 2019	470 598	0
Wrzesień 2019	287 047	0
SUMA	3 749 939	61

Na podstawie danych przedstawionych przez Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny przebieg zapadalności na grypę w Polsce

w sezonie 2019-2020 jest podobny do poprzednich dwóch sezonów, 2017/18 i 2018/19, i pozostaje na wysokim poziomie. Tak jak w latach poprzednich, najwyższą zapadalność na grypę wystąpiła w grupach wiekowych 0-4 lata i 5-14 lat, stanowiąc prawie połowę wszystkich zachorowań na grypę [5]. Jednakże w obecnie kończącym się sezonie zachorowań odnotowano niższą zapadalność na grypę wśród seniorów (≥ 65 r.ż.), co może świadczyć o pozytywnym efekcie wzrostu liczby szczepień ochronnych, będącego skutkiem wprowadzenia 50% refundacji na szczepionkę dla seniorów oraz programów samorządowych zachęcających do nieodpłatnych szczepień dla osób 65plus. Niewątpliwie na niższą zapadalność na grypę w tym sezonie ma

też wpływ narodowa kwarantanna (#zostań w domu) w związku z pandemią COVID-19. Pozostanie w domu większości społeczeństwa, brak kontaktu z innymi osobami, które nie zamieszkują w jednym gospodarstwie, zamknięcie wszystkich placówek opiekuńczo-wychowawczych (od żłobków po uniwersytety), wszystkich obiektów użyteczności publicznej (bibliotek, restauracji, kin, teatrów, obiektów sportowych), hoteli, pensjonatów, sklepów wielkopowierzchniowych, i wiele usług dla ludności, spowodowało radykalne ograniczenie rozprzestrzeniania się zakażenia koronawirusem, infekcji grypowych i paragrypowych.

Od początku roku 2020 pracownicy służby zdrowia w Europie zderzyli się nie tylko z różnicowaniem

Tabela III. Objawy grypy, przeziębienia i COVID-19

Table III. Symptoms of influenza, common cold and COVID-19

Objawy	Grypa	Przeziębienie	COVID-19
Pojawienie się objawów	Nagłe	Stopniowo narastające	Nagłe
Gorączka	Wysoka temperatura (38,5-39°C), dreszcze. U osób starszych temperatura lekko podwyższona lub prawidłowa	Temperatura normalna lub stany podgorączkowe, Dreszcze występują bardzo rzadko	Wysoka gorączka występuje bardzo często Dreszcze występują rzadziej
Bóle mięśniowo-stawowe	Występują bardzo często	Nie występują	Występuje często, o znacznym nasileniu
Ból głowy	Występuje bardzo często	Występuje sporadycznie i o mniejszym nasileniu	Występuje rzadziej, niż w grypie, o niższym nasileniu
Złe samopoczucie, ogóle „rozbitcie”	Występuje bardzo często, o znacznym nasileniu	Występuje, ale w niższym nasileniu	Występuje bardzo często, o znacznym nasileniu
Kaszel, bóle w klatce piersiowej	Suchy, męczący, problemy ze spaniem w nocy, wraz z bólami mięśni i stawów osoba chora zgłasza dyskomfort w klatce piersiowej	Kaszel o znacznie mniejszym nasileniu, pokąsływanie	Występuje bardzo często Podobnie jak w grypie, kaszel suchy o znacznym nasileniu, uciążliwy całą dobę
Chrypka	Występuje rzadko	Występuje często	Nie występuje
Duszność	Nie występuje Występuje w ciężkim przebiegu grypy	Nie występuje	Występuje bardzo często
Kichanie	Występuje sporadycznie	Występuje bardzo często	Nie występuje
Katar wodnisty	Występuje często	Występuje bardzo często	Występuje rzadko
Zatkany nos	Występuje sporadycznie	Występuje bardzo często	Występuje rzadko, czasami utrata i/lub zaburzenia węchu, utrata i/lub zaburzenia smaku
Ból gardła	Występuje rzadko, nasila się wraz z występowaniem kaszlu wynikający z podrażnienia śluzówek gardła	Występuje bardzo często	Nie występuje

objawów grypy i przeziębienia, ale także dodatkowo z nowym wirusem SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), który wywołał globalną pandemię pod nazwą COVID-19 (ang. Coronavirus Disease 2019) [6-8].

Pisanie artykułu przypadło na okres występowania pandemii koronawirusa SARS-CoV-2. Jest to kolejna infekcja wirusowa, obok typowych w tym okresie w Polsce – przeziębienia i grypy – która dodatkowo utrudnia prace personelowi medycznemu w różnicowaniu chorób wirusowych układu oddechowego. Dlatego w tabeli, oprócz różnicowania przeziębienia i grypy, dołączono objawy charakterystyczne dla nowego wirusa wywołującego chorobę COVID-19.

Przebieg infekcji COVID-19 może być różnorodny, często w początkowej fazie, niepowikłanej, podobny jest do objawów grypy. Wyróżniamy 3 grupy chorych. Największą grupę (około 81%) stanowią chorzy na COVID-19, którzy przechodzą ją bezobjawowo lub z łagodnymi objawami przypominającymi inne wirusowe choroby górnych dróg oddechowych. Objawy ustępują po około 2 tygodniach i nie wymagają leczenia. Druga grupa, stanowiąca około 14% wszystkich chorych, przechodzi postać ostrą i wymagają hospitalizacji. Około 5% zakażonych koronawirusem przechodzi najcięższą postać COVID-19, tzw. postać krytyczną i wymaga bezwzględnej hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii oraz intubacji. W tej grupie chorych okres leczenia do zgonu wynosi zaledwie od 2 do 8 tygodni [9].

Dodatkowe objawy grypy wynikające z wieku chorego

Objawy grypy mogą odbiegać od tych charakterystycznych, najczęściej występujących, przedstawionych w powyższej tabeli, u dzieci i osób starszych. Wśród najmłodszych do 4 r.ż. grypa może objawiać się apatią, sennością, szczególnie u noworodków i niemowląt (do 50%), niechęcią do jedzenia, bólami brzucha, nudnościami, biegunką, wymiotami, ale także zaburzenia oddychania. Z kolei u seniorów powyżej 65 r.ż. przebieg grypy może jedynie objawiać się ogólnym zmęczeniem, złym samopoczuciem, zaburzeniami świadomości. Częsty brak podwyższonej temperatury u osób starszych nie ułatwia rozpoznania grypy, a 50% zakażeń może w tej grupie wiekowej przebiegać bezobjawowo.

Grupy ryzyka – powikłania grypy

Pierwsza grupa ryzyka jest wyraźnie powiązana z wiekiem osób. Na ryzyko wystąpienia powikłań grypowych najbardziej narażone są osoby najmłodsze i osoby po 65 r.ż. W Polsce w latach 2012-2013 i 2015-2016 liczba zgonów w grupie do 4 r.ż. wynosiła odpowiednio 3 i 3, a w grupie powyżej 65 r.ż. odpowiednio 33 i 28 [10].

Drugą grupą są osoby z tzw. grup ryzyka, czyli chorujące na choroby przewlekłe, w tym:

- choroby obturacyjne układu oddechowego (astma, POChP),
 - cukrzycę,
 - choroby wątroby, nerek,
 - choroby hematologiczne
- oraz
- dzieci przewlekłe przyjmujące kwas acetylosalicylowy,
 - osoby z otyłością, BMI powyżej 40.

Choroby przewlekłe zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu grypy od kilku do kilkunastu razy u osób dorosłych. Pokazało to badanie Walker i wsp., gdzie oceniano wpływ chorób przewlekłych, uznanych za czynniki ryzyka na zachorowanie na grypę o ciężkim przebiegu, wśród osób dorosłych od 18 do 80 lat chorujących na choroby przewlekłe. Badanie ujawniło, iż osoby z zastoinową niewydolnością serca były obciążone nawet 13-krotnie większym ryzykiem zachorowania na grypę wymagającą hospitalizacji niż osoby zdrowe (dotyczyło chorych w każdym wieku), osoby z chorobą wieńcową były obciążone nawet 10-krotnie większym ryzykiem zachorowania na grypę o ciężkim przebiegu, osoby z przebyłym epizodem mózgowo-naczyniowym (oceniano tylko osoby w wieku 65-80 lat) były obciążone 2-krotnie większym ryzykiem zachorowania na grypę wymagającą hospitalizacji niż osoby zdrowe. Osoby powyżej 40 r.ż. chorujące na POChP obciążone były ponad 8-krotnie większym ryzykiem zachorowania na grypę wymagającą hospitalizacji niż osoby zdrowe, chorzy na astmę byli obciążeni 5-krotnie większym ryzykiem, a u chorych na cukrzycę zapadalność na grypę była obciążona 2-krotnie większym ryzykiem zachorowania. Wśród osób ze schyłkową niewydolnością nerek odnotowano nawet 13-krotnie większe ryzyko zachorowania na grypę wymagającą hospitalizacji w porównaniu do osób zdrowych [11].

Trzecią grupą są osoby przebywające stale w skupiskach zamkniętych takich jak: pensjonariusze

domów pomocy społecznej, domów opieki senioralnej, domów opieki długoterminowej nad chorymi i inne. Osoby te są szczególnie narażone na ciężki przebieg zachorowania na grypę, gdyż często cierpią na kilka chorób przewlekłych, w tym choroby neurologiczne.

Czwartą grupą, wymagającą szczególnej ochrony, są kobiety w ciąży (szczególnie pierwszy trymestr) i w okresie połogu.

Ciężki przebieg grypy

Bezwzględnie hospitalizowane powinny być osoby, u których pojawiły się poniżej przedstawione objawy:

- przedłużająca się wysoka gorączka powyżej 40°C powyżej 3 dni,
- wystąpienie duszności, spływanie oddechu,
- krwioplucie,
- znaczne osłabienie, osłabienie mięśni kończyn dolnych utrudniające poruszanie, zawroty głowy,
- odwodnienie ze skąpomoczem,
- zaburzenia świadomości.

Osoby w starszym wieku powyżej 65 r.ż. obarczone są najwyższym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby z powodu powikłań pogrypowych i zgonu. Ryzyko poważnych powikłań, w tym zgonu, jest 16-krotnie wyższe u osób powyżej 84 r.ż. w stosunku do osób 65-69 lat [12].

Powikłania grypy

Do najczęściej występujących powikłań w przebiegu grypy należy ciężkie zapalenie płuc i oskrzeli, zapalenie ucha środkowego, zatok obocznych nosa.

Najbardziej narażone są na powikłania dzieci do 5 r.ż., w tym szczególnie dzieci do 2 r.ż., u których ryzyko wystąpienia ciężkiego wirusowego zapalenia płuc z niewydolnością oddechową jest wysokie [13].

Do dalszych powikłań grypowych należą:

- zapalenie mięśnia sercowego i osierdzia,
- zaostrzenia astmy, POChP o ciężkim przebiegu,
- ciężka niewydolność serca.

Możliwe powikłania grypowe to także:

- zapalenie mięśni,
- zapalenie nerek,
- zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu,
- zapalenie nerwów obwodowych,
- zespół Guillain-Barrè,
- zgon.

Drogi zakażenia

Źródłem rozprzestrzeniania się wirusa jest sama osoba, która jest zakażona. Zakażenie przenosi się z człowieka na człowieka przez kontakt bezpośredni lub pośredni. Osoba zakażona drogą kropelkową, tj. podczas kaszlu, kichania, ale także wydychania wydzieliny dróg oddechowych, może zakazić inne osoby. Do zakażenia może dojść także, choć zdarza się to bardzo rzadko, poprzez dotyk przedmiotów (np. uchwyty w transporcie publicznym, klamki, wyłączniki światła, inne), które zostały skażone wydzieliną z dróg oddechowych osoby zakażonej [1].

Dlatego tak ważna jest odpowiednia higiena, używanie jednorazowych chusteczek, technika kichania/kasłania w zgięcie łokciowe w przypadku braku chusteczki oraz zachowanie odpowiedniej odległości od osoby zakażonej.

Okres wylęgania zakażenia wirusem grypy

Duży problem dla ochrony zdrowej populacji jest okres wylęgania choroby. W przypadku grypy okres wylęgania wynosi od 1 do 7 dni (wtedy osoba nie ma jeszcze objawów), a w infekcji COVID 19 nawet do 2 tygodni.

Zakaźność wirusa grypy

U osoby dorosłej zakaźność trwa około 6 dni, ale już 1 dzień przed wystąpieniem objawów grypy osoba zakażona zaczyna wydalać (droga kropelkowa) wirusa i kontynuuje jego wydalanie przez kolejne 5 dni, już po pojawieniu się objawów klinicznych. Grypa niepowikłana trwa około 3 do 5 dni i w tym czasie chory cały czas wydala wirusa. U dzieci okres zakaźności trwa nawet 10 dni, ale małe dzieci mogą wydalać wirusa już 6 dni przed pojawieniem się pierwszych objawów klinicznych. U chorych z zaburzeniami odporności okres wydalania wirusa może trwać kilka tygodni a nawet miesięcy [1].

Zapobieganie infekcji grypowej

Do metod zapobiegania infekcji grypowej należą:

- coroczne szczepienia przeciwko grypie sezonowej,
- przestrzeganie higieny, mycia i dezynfekcji rąk,
- zakrywanie ust i nosa w czasie kaszlu i kichania, używanie jednorazowych chusteczek,
- unikanie przebywania w miejscach o dużym zagęszczeniu ludzi – w okresie wzrostu zachorowania na grypę,

- unikanie przez osoby z objawami zakażenia górnych dróg oddechowych bezpośrednich kontaktów z innymi ludźmi – zwłaszcza w okresie wzrostu zachorowania na grypę.

Szczepienie przeciwko grypie

Szczepienia to najskuteczniejszy sposób zapobiegania infekcjom i powikłaniom powodowanym przez wirusy grypy. Szczepienie przeciwko grypie jest szczególnym szczepieniem, w przeciwieństwie do wielu innych szczepionek musi być rok rocznie aktualizowane, ponieważ wirus grypy ulega stałej mutacji. Światowa Organizacja Zdrowia publikuje swoje zalecenia na następny sezon epidemiczny grypy – w lutym dla półkuli północnej i we wrześniu dla półkuli południowej. Te 2 miesiące są określone, ponieważ potrzeba około pół roku na wyprodukowanie i dystrybucję szczepionek na dany rok epidemiczny.

Szczepić przeciwko grypie powinni się wszyscy. Jednakże WHO wyróżnia grupy o różnym stopniu wskazań do szczepienia. Priorytetowe znaczenie mają w tym przypadku przeciwgrypowe szczepienia kobiet w ciąży.

Dalsze zalecenia priorytetowe WHO rekomenduje dla:

- dzieci w wieku 6– 59 miesięcy,
- osób starszych,
- osób przewlekle chorych – osoby o wysokim ryzyku wystąpienia poważnych powikłań pogrypowych (patrz grupy ryzyka),
- pracowników służby zdrowia,
- osób i/lub opiekunów z otoczenia osób z grupy wysokiego ryzyka (ochrona kokonu) [13].

Szczepionka przeciwko grypie

Szczepienie przeciw grypie jest najlepszą ochroną przed ciężkim przebiegiem grypy i jej powikłaniami. W każdym sezonie grypowym należy dopasować skład szczepionki do wirusów występujących w tym okresie. Przeciętna skuteczność szczepionki wynosi około 70% (to jest od kilku do 90%). Na podstawie zaleceń WHO, Grupa Robocza ds. Grypy Europejskiej Agencji Leków (EMA) corocznie rekomendują skład szczepionek przeciwko grypie. Zdecydowana większość szczepionek produkowanych na całym świecie wykorzystuje procesy produkcyjne oparte na zarodkach kurzych, jednakże wymaga to wirusów szczepionkowych (ang. Candidate Vaccine Viruse – CVV), które dobrze się w nich replikują, w przeciwieństwie do produkcji

komórkowej szczepionki przeciw grypie, w której wykorzystuje się technologię rekombinacji i do produkcji nie potrzeba CVV.

Obecnie na świecie są stosowane szczepionki przeciw grypie:

- inaktywowane typu:
 - split*, zawierająca rozszczepiony wirion (Vaxigrip Tetra*),
 - subunit*, zawierająca podjednostki powierzchniowe (H i N) (Influvac Tetra*),
- żywe atenuowane (Fluenz Tetra*).

*w/w nazwy szczepionek dostępne w Polsce w sezonie 2019-2020. (1)

WHO zaleca na sezon 2020-2021 zarówno szczepionki 4-walentne, jak i trójskładnikowe.

Czterowalentne szczepionki dla półkuli północnej do stosowania w sezonie grypy 2020-2021, powinny zawierać antygeny szczepów spokrewnionych z niżej przedstawionymi szczepami.

Szczepionka, której produkcja oparta jest na zarodkach kurzych, składa się z:

- A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1) pdm09 (like virus),
- A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2) (like virus),
- B/Washington/02/2019 (linia B/Victoria) like virus,
- B/Phuket/3073/2013 (linia B/Yamagata) like virus.

Szczepionka, której produkcja oparta na komórkach lub rekombinantach, składa się z:

- A/Hawaii/70/2019 (H1N1)pdm09 (like virus),
- A/Hong Kong/45/2019 (H3N2) (like virus),
- B/Washington/02/2019 (B/linia Victoria) (like virus),
- B/Phuket/3073/2013 (B/linia Yamagata) (like virus).

Czasami zalecane są różne wirusy do szczepionek, ponieważ ten sam wirus nie jest optymalny w dwóch różnych technologiach produkcji.

W przypadku trójwartościowych szczepionek przeciw grypie do stosowania w sezonie grypy dla półkuli północnej 2020-2021 WHO zaleca stosowanie wirusów linii:

- A (H1N1) pdm09,
- A (H3N2),
- B/linia Victoria zalecanych powyżej w przypadku szczepionek czterowartościowych [14].

Szczyt zachorowań na grypę w Polsce przypada w miesiącach między styczniem a marcem [15], co

potwierdzają meldunki PZH w kończącym się sezonie grypowym 2019/2020. Często nasuwa się pytanie, kiedy najlepiej zaszczepić się przeciwko grypie? Wykształcenie optymalnej odpowiedzi immunologicznej może trwać od 2 do 4 tygodni, zależy to od samej osoby szczepionej, sprawności jej układu immunologicznego i wieku. Zaszczepienie powinno nastąpić najlepiej przed szczytem zachorowań, ponieważ wtedy jest najbezpieczniej i szczepienie wykazuje najwyższą skuteczność. Jednakże z upływem każdego miesiąca od dnia podania skuteczność szczepionki spada o 6% do 11% [16].

Rekomendacje ACIP (Komitetu Doradczego ds. Praktyk Szczepień w USA, ang. the Advisory Committee on Immunization Practices in United States) zalecają szczepienia do końca października, ale zaszczepić należy dopóki występuje wirus grypy a szczepionka jest nadal dostępna w kraju. W Polsce intensywny okres szczepienia trwa do końca października przed sezonem grypowym, co nie znaczy, iż nie można zaszczepić się w grudniu lub później, co może okazać się korzystne ze względu na przypadający pik zachorowalności w Polsce w pierwszym kwartale roku [17]. Jednakże dla osób z grup ryzyka i dzieci (szczepienie do 9 r.ż. podaje się dwie dawki szczepienia), szczepienie należy przeprowadzić od września do połowy listopada [1].

Niestety, pomimo licznych kampanii, wprowadzenia refundacji na szczepionki przeciw grypie dla osób 65plus, a nawet oferowania bezpłatnych szczepionek w wielu województwach przez samorządy lokalne dla 50-65 [18], ciągle poziom wyszczepienia w populacji Polaków jest na bardzo niskim poziomie i wynosi 4%, (sezon 2018/2019), co klasyfikuje nasz kraj na przedostatnim miejscu w Europie [19]. Cztery lata wcześniej, w badaniach własnych wśród studentów medycyny, poziom wyszczepienia przeciwko grypie był na zadawalającym poziomie 38,9%, ale już wśród pacjentów przewlekłe chorych (w wieku 60-67 lat) w podstawowej opiece zdrowotnej w latach 2012-2013 zaszczepiło się 4,4%, a rok później jeszcze mniej – 3,16% badanych [20,21]. Stan ten nie uległ poprawie. Na podstawie danych Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) w grupie seniorów powyżej 65 r.ż. poziom zaszczepionych wynosi obecnie 14%, niewiele więcej niż w 2014 roku, kiedy wynosił 9,7% w populacji ogólnej [22].

Rozpoznanie grypy

Według wytycznych Światowej Organizacji Zdrowia i Europejskiego Centrum Prewencji i Kontroli Chorób (European Centers for Disease Control and Prevention) oraz Kolegium lekarzy Rodzinnych w Polsce (profilaktyka i leczenie grypy 2019) w podstawowej opiece zdrowotnej w sezonie grypowym diagnozę infekcji grypowej lub podejrzenie grypy należy postawić na podstawie objawów klinicznych. Pomimo dostępnych szybkich testów do wykrycia grypy RITs (rapid influenza diagnostic tests) nie należy do końca sugerować się ich wynikiem, gdyż czułość testu jest na poziomie 62%, a wynik ujemny nie pozwala wykluczyć zachorowania na grype. Test dostępny w Polsce nie jest refundowanych przez NFZ.

Leczenie grypy

Podstawową zasadą leczenia grypy jest pozostanie w domu. Odpoczynek i leczenie objawowe: stosowanie leków przeciwgorączkowych, przeciwbólowych i w razie potrzeby przeciwkaszlowych oraz obfite doustne przyjmowanie płynów jest wystarczające w przypadku przebiegu niepowikłanego grypy.

Leczenie przyczynowe jest zalecane dla osób o ciężkim przebiegu grypy, obciążonymi zaawansowanymi chorobami przewlekłymi, u osób starszych, osób z osłabioną odpornością, kobiet w ciąży, dzieci do 2 r.ż. Terapię antywirusową należy rozpocząć do 48 godzin od wystąpienia objawów grypy. Leczenie przeciwwirusowe zmniejsza ryzyko powikłań, hospitalizacji, zgonu.

Poniżej przedstawiono preparaty do leczenia grypy zarejestrowane w Polsce.

- Oseltamiwir (Tamiflu) – inhibitor neuraminidazy. Wykazuje działanie wobec wirusa grypy A i B. Jest rekomendowany przez WHO i CDC do zwalczania wirusa grypy.
- Amantadyna, rimantadyna – inhibitor M_2 . Wykazuje działanie tylko na wirusa grypy A. Obecnie nie jest zalecana do stosowania ze względu na dużą odporność na wirusy AH3N2 i AH1N1.
- Leki: zanamivir (Relenza) (zarejestrowany w Polsce, ale niedostępny), peramivir (Rapivab) i laninamivir (nigdy nie zarejestrowane w Polsce).
- Najnowszy lek do leczenia grypy zatwierdzony w 10.2018 roku przez amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) to baloxavir marboxil (Xofluza), działa przeciwko dwóm typom wirusa grypy A i B i przeciwko szczepom ptasiej grypy (niezarejestrowany w Polsce).

Dostępne leki przeciw grypowe (oseltamiwir, zanamiwir i peramiwir) działają poprzez hamowanie wirusa, blokując enzym wirusowy zwany neuramidazą. Ich działanie opiera się na blokowaniu rozprzestrzeniania się wirusa w organizmie. Najnowszy lek baloxavir marboxil działa inaczej, hamuje podjednostkę wirusowej polimerazy, enzymu odpowiedzialnego za replikację wirusa grypy. Jego zadaniem jest działanie o krok wstecz, w stosunku do starszych leków przeciwwirusowych, blokuje zdolność wirusa do namnażania. Baloksawir skraca czas trwania objawów grypopodobnych w porównaniu do oseltamiwiru. Baloksawir jest zatwierdzony do leczenia grypy dla osób w wieku 12 lat i starszych. Główną zaletą baloksawiru jest to, że pojedyncza dawka doustna jest skuteczna, w przypadku oseltamiwiru leczenie trwa 5 dni. W Japonii lek jest dostępny od lutego 2018 roku pod nazwą handlową Xofluza. Lek na europejskich rynkach może pojawić się w 2020 roku.

Podsumowanie

Za kilka miesięcy ponownie rozpocznie się sezon szczepień przeciw grypie 2020-2021 i sezon zachorowań na infekcję grypową. Znajomość różnicowania objawów grypy z innymi infekcjami wirusowymi wpłynie na właściwe pokierowanie i leczenie osób chorych. Z pewnością nie będzie to łatwy rok, dlatego aby zmniejszyć liczbę zachorowań na grypę i jej ciężkich powikłań wdrożyć do profilaktyki.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address
✉ Sylwia Kałucka
Zakład Higieny i Promocji Zdrowia
Uniwersytet Medyczny w Łodzi
ul. Żeligowskiego 7/9; 90-752 Łódź
☎ (+48 42) 272 51 97
✉ sylwia.kalucka@umed.lodz.pl

Piśmiennictwo/References

1. Profilaktyka i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (2019). Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Kraków 2019.
2. Center for Disease Control and Prevention: Flu H1N1 2009 [dostęp: 11.08.2010]
3. Hampson AW, Mackenzie JS. The influenza viruses. *Med J Aust.* 2006;185(10): S39. doi: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00705.x [dostęp: 20.11.2006].
4. Hannoun C. The evolving history of influenza viruses and influenza vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2013 Sep;12(9):1085-94. doi: 10.1586/14760584.2013.824709. Epub 2013 Sep 12. DOI:10.1586 / 14760584.2013.824709.
5. <http://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm>. Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę w Polsce. Meldunki epidemiologiczne [dostęp: 25.02.2020].
6. CDC, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) – Symptoms, Centers for Disease Control and Prevention [dostęp: 23.03.2020] (ang.).
7. World Health Organization. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. [dostęp: 06.03.2020] (ang.).
8. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507-13. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7 [dostęp: 23.03.2020] (ang.).
9. WHO, Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [PDF]. [dostęp: 23.03.2020] (ang.).
10. www.pzh.gov.pl. Meldunki epidemiologiczne NIZP-PZH.
11. Walker TA, Waite B, Thompson MG, et al. Risk of severe influenza among adults with chronic medical conditions. *J Infect Dis.* 2019. pii: jiz570. doi: 10.1093/infdis/jiz570.
12. Thompson WW, Shay DK, Wentraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United State. *JAMA.* 2003;289:179-86.
13. <https://www.who.int/influenza/vaccines/use/en/>. Wytyczne Światowej Organizacji Zdrowia dotyczące postępowania w przypadku grypy [dostęp: 30.04.2020].
14. http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/en/. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the northern hemisphere 2020-2021 influenza season and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness [dostęp: 28.02.2020].
15. www.szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/grypa – [dostęp: 24.03.2020].
16. Ferdinands JM, Fry AM, Reynolds S, et al. Intraseason waning of influenza vaccine protection: Evidence from the US Influenza Vaccine Effectiveness Network, 2011-12 through 2014-15. *Clin Infect Dis.* 2017 Mar 1;64(5):544-550. doi: 10.1093/cid/ciw816. Epub 2016 Dec 29.

17. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2019-20 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep.* 2019;68(3):1-21. doi: 10.15585/mmwr.rr6803a1.
18. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/szczepienia1> [dostęp: 03.2020].
19. Brydak LB. Grypa znana od stuleci i nadal groźna. XIII Kongres TOP MEDICAL TRENDS. *Przew Lek.* 2019;03:22-4.
20. Maszke M, Stasiak A, Kałucka S. Spadek zainteresowania szczepieniami przeciw grypie wśród pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej w dwóch ostatnich sezonach: 2012-2013 i 2013-2014. *Fam Med Prim Care Rev.* 2014;16(3):260-2.
21. Stasiak A, Maszke M, Kałucka S. Stosunek do szczepień przeciw grypie i zaszczepienie przeciw grypie wśród studentów medycyny w latach 2012-2013 i 2013-2014. *Fam Med Prim Care Rev.* 2014;16(2):166-8.
22. <http://data.oecd.org/healthcare/influenza-vaccination-rates.htm> [dostęp: 16.08.2019].