

Grypa i paragrypa

Jennifer Cobelli Kett, MD, Anagha Loharikar, MD
Children's Hospital at Montefiore
Bronx, NY

Doktorzy Kett, Loharikar i Adam deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy artykuł. Artykuł nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Influenza. American Academy of Pediatrics.

In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27 ed. Elk Grove Village III: American Academy of Pediatrics. 2006: 401-411.

Parainfluenza. American Academy of Pediatrics.

In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases, 27 ed. Elk Grove Village III: American Academy of Pediatrics. 2006: 479-481.

Prevention of Influenza: Recommendations for Influenza Immunization of Children, 2008-2009.

American of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics*. 2008; 122: 1135-1141.

Seasonal Influenza in Adults and Children – Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis and Institutional Outbreak Management: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America.

Harper SA, Bradley JS, Englund JA, et al. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48:1003-1032.

Seasonal Flu. Centers for Disease Control and Prevention. 2009. Dostępne: www.cdc.gov/flu.

Wirus grypy należy do rodziny ortomyksowirusów. Dzieli się na 3 typy: A, B i C. Typy A i B są odpowiedzialne za epidemie zachorowań u ludzi. Wirus grypy typu A dalej dzieli się w zależności od antygenów powierzchniowych, zwanych hemaglutyninami (H) i neuraminidazami (N). Podtypy wirusa A obecnie stwierdzane u ludzi to H1N1 oraz H3N2. Częstość zmian antygenowych lub tzw. antygenowy drift, spowodowana punktowymi mutacjami podczas replikacji wirusa, prowadzi do powstania nowych odmian wirusa grypy i powoduje epidemie grypy sezonowej, która w krajach o klimacie umiarkowanym najczęściej występuje w miesiącach zimowych. Czasami wirus grypy typu A w wyniku tzw. skoku antygenowego (shift) tworzy całkiem nowy podtyp, co prowadzi do powstania nowych białek he-

maglutynin lub neuraminidaz, co oznacza możliwość wybuchu pandemii.

W czasie epidemii, trwającej zwykle 4-8 tygodni, wirusem grypy zakażają się najczęściej dzieci w wieku szkolnym. Ogółem ok. 1% zakażonych dzieci jest hospitalizowany, ale ten odsetek jest znacznie większy u dzieci poniżej 2 roku życia. Mimo że zgony na skutek grypy są rzadkie, najbardziej zagrożone są małe dzieci. Spośród 83 zgonów zgłoszonych do CDC w sezonie 2007-2008 50% stanowiły zgony dzieci poniżej 5 roku życia. Najbardziej podatne na zachorowanie są dzieci chore przewlekłe, ale u ok. 50% dzieci umierających z powodu grypy nie stwierdza się chorób współistniejących.

Wirus grypy przenosi się z osoby na osobę przede wszystkim drogą kropelkową lub w wyniku kontaktów z zakażonymi powierzchniami. Typowy okres inkubacji wynosi 1-4 dni. Małe dzieci mogą rozsiewać wirus wiele dni przed wystąpieniem objawów i pozostawać zakażne dłużej niż 10 dni. Osoby o upośledzonej odporności mogą rozsiewać wirusa grypy przez tygodnie, a nawet miesiące.

Objawy kliniczne niepowikłanej grypy to: gorączka, złe samopoczucie, bóle mięśni, ból głowy, suchy kaszel, ból gardła i nieżyt nosa. U dzieci może także wystąpić krup lub zapalenie oskrzelików. Niepowikłana grypa zwykle ustępuje po 3-7 dniach.

Do powikłań grypy należy przede wszystkim wirusowe zapalenie płuc oraz wtórne zakażenia bakteryjne, takie jak: zapalenie płuc, zapalenie zatok przynosowych i zapalenie ucha środkowego. W przypadku dzieci hospitalizowanych z grypą potwierdzoną laboratoryjnie 4-11% wymaga przeniesienia na OIOM, a 3% – mechanicznej wentylacji. Większą częstość hospitalizacji i zachorowalność na grypę stwierdza się u dzieci ze współistniejącymi chorobami, np. astmą lub wrodzonymi wadami serca.

Grypę można wykryć wieloma metodami, łącznie z testami wykrywającymi antygeny, immunofluorescencją, hodowlami wirusa oraz polimerazową reakcją łańcuchową odwrotnej transkryptazy (RT-PCR). Szybkie testy wykrywające antygeny wirusa grypy typu A i B są powszechnie stosowane w szpitalach i mają czułość 50-70%, a swoistość 90-95%. RT-PCR staje się coraz bardziej dostępna i zapewnia największą czułość i swoistość wykrywania wirusa grypy. Ogólnie badania należy przeprowadzać,

gdy oczekuje się wyników niekorzystnych dla chorego.

Szczepienie jest podstawowym sposobem zapobiegania zakażeniom wirusem grypy. Obowiązujące wytyczne American Academy of Pediatrics zalecają przed rozpoczęciem sezonu grypowego coroczne szczepienie wszystkich dzieci od 6 miesiąca życia do 18 roku życia, ze specjalnym uwzględnieniem dzieci zagrożonych powikłaniami oraz ich rodzin. W Stanach Zjednoczonych dostępne są dwa rodzaje szczepionki – trójwalentna szczepionka przeciwko grypie (TIV) oraz szczepionka zawierająca atenuowany żywy wirus (LAIV).

Szczepionkę TIV wstrzykuje się domięśniowo. Jest zarejestrowana do stosowania u dzieci od 6 miesiąca życia i starszych, także cierpiących na choroby przewlekłe (zakres wieku, w którym stosuje się szczepionkę może różnić się w zależności od producenta). LAIV jest aerozolem do nosa i jest zarejestrowana do stosowania u zdrowych dzieci od 2 roku życia. Nie ustalono bezpieczeństwa szczepionki LAIV u kobiet w ciąży oraz u osób z chorobami przewlekłymi, łącznie z astmą. Działania niepożądane TIV i LAIV są zazwyczaj łagodne. Ponieważ obie szczepionki są wytwarzane na zarodkach kurzych, nie należy szczepić osób nadwrażliwych na jaja lub inne składniki szczepionki. Ponadto nie należy podawać szczepionki przeciwko grypie osobom, które cierpią na choroby gorączkowe umiarkowane do ciężkich lub z zespołem Guilaina-Barrégo w wywiadzie.

Leki przeciwwirusowe bywają przydatne jako wspomaganie szczepienia i mogą być stosowane w leczeniu lub zapobieganiu grypie. Należy leczyć dzieci chore na grypę i zagrożone powikłaniami, niezależnie od ciężkości ich choroby. Należy także brać pod uwagę leczenie skądinąd zdrowych dzieci z grypą umiarkowaną do ciężkiej. Gdy leczenie rozpoczyna się w ciągu 48 h, można skrócić czas utrzymywania się objawów o 1 dzień. Skutki rozpoczęcia leczenia po 48 h nie zostały dobrze zbadane. Zapobieganie jest wskazane u dzieci z grupy wysokiego ryzyka przez 2 tygodnie po szczepieniu i w okresach, gdy wirus grypy jest aktywny w danej społeczności. Zapobieganie jest także zalecane u dzieci z grup wysokiego ryzyka, które nie były lub nie mogły być zaszczepione, a także u nieszczepionych osób z bliskiego kontaktu z tymi dziećmi. Ponadto profilaktyka bywa pożyteczna

wtedy, gdy uważa się, iż szczepienie będzie nieskuteczne.

Do leczenia grypy zostały dopuszczone dwie klasy leków – adamantany (amantadyna i rymantadyna) i inhibitory neuraminidazy (zanamwir i oseltamiwir). Adamantany są dopuszczone w leczeniu i zapobieganiu tylko grypie typu A: amantadyna u dzieci powyżej 1 roku życia, a rymantadyna – tylko młodzieży i dorosłych. Obydwa leki są dopuszczone do stosowania zapobiegawczo u dzieci od 1 roku życia. Działania niepożądane adamantanów są zwykle łagodne. U niektórych dzieci obserwowano jednak objawy ze strony OUN, np. stany lękowe, zwłaszcza po zastosowaniu amantadyny. Notowano także cięższe objawy niepożądane ze strony OUN, jak majaczenie i drgawki.

Inhibitory neuraminidazy są dopuszczone do leczenia i zapobiegania zarówno grypie typu A, jak i B. Oseltamiwir jest stosowany dostnie i jest dopuszczony do leczenia dzieci od 1 roku życia. Najczęściej wywołuje nudności i wymioty, choć opisywano zaburzenia neuropsychiatryczne. Zanamwir, stosowany w postaci proszku do inhalacji, jest dopuszczony do leczenia dzieci powyżej 7 roku życia i zapobiegania grypie u dzieci powyżej 5 roku życia. Bezpieczeństwo stosowania zanamwiru u dzieci z chorobami współistniejącymi, łącznie z restrykcyjnymi chorobami dróg oddechowych, nie zostało jeszcze zbadane.

Ostatnio pojawiły się szczepy wirusa grypy odporne na leki. Obecnie większość szczepów wirusa grypy A (H3N2) jest oporna na adamantany, a większość szczepów A (H1N1) na oseltamiwir. W świetle tych odkryć aktualne wytyczne zalecają leczenie grypy typu A (H1N1) zanamiwirem lub adamantanem, a grypy typu A (H3N2) inhibitorem neuraminidazy. Z uwagi na to, że szybkie testy diagnostyczne nie umożliwiają rozróżnienia podtypów wirusa, klinicyści powinni być informowani o charakterze lokalnych zachorowań na grypę. Jeśli informacja o podtypach nie jest dostępna, grypę typu A należy leczyć zanamiwirem lub połączeniem oseltamiwiru z rymantadyną, a grypę typu B inhibitorem neuraminidazy. Ponieważ wrażliwość wirusa na leki się zmienia, klinicyści powinni zwracać uwagę na najnowsze wytyczne.

Wirusy pragrypy, które należą do paramyksowirusów, różnią się od wirusów grypy. Mogą wywoływać objawy kliniczne podobne do grypy, ale najczęściej u dzieci rozpoznaje się zapalenie gardła, tchawicy i oskrzeli (krup). Te wirusy mogą także wywoływać zapalenie płuc i zapalenie oskrzelików. Choć większość zakażeń wirusami grypy rzekomej jest samoograniczająca, dzieci chore na przewlekłe choroby płuc lub o upośledzonej odporności mogą znaleźć się w grupie podwyższonego ryzyka powikłaniami. Nie ma swoistego leczenia i zapobiegania zakażeniom wirusami pragrypy.

Komentarz.

Pierwsze przypadki zakażenia ludzi nowym wirusem H1N1 grypy A pochodzącym od świń zidentyfikowano w Meksyku, a od kwietnia tego roku, przenosząc się z człowieka na człowieka, wirus przedostał się do Stanów Zjednoczonych. Do czerwca przypadki zachorowań zgłaszano ze wszystkich 50 stanów, a także wielu innych państw. Mimo że do tej pory nie wiadomo, jak dużym zagrożeniem jest ten wirus, narasta publiczne zaniepokojenie (jeśli nie panika), co wymaga naszego zainteresowania. Radzimy czytelnikom, aby konsultowali się z miejscowymi wydziałami zdrowia i korzystali ze strony www.aap.org, aby zapoznać się z najnowszymi zaleceniami dotyczącymi zarówno grypy H1N1, jak i grypy sezonowej.

Henry M. Adam, MD
Redaktor „W skrócie”

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 30, No. 8, August 2009, p. 326: Influenza and Parainfluenza, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręką (ezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Komentarz

Prof. dr hab. Lidia B. Brydak
Krajowy Ośrodek ds. Grypy, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego
– PZH w Warszawie



Od czasu ery „Hong Kong”, czyli 1968 r., podczas sezonu epidemicznego w większości przypadków krążą wirusy typu A podtypu A/H1N1/, podtypu A/H3N2/ oraz typu B.

Nie zgadzam się z autorami artykułu, ponieważ nie wspominają oni o innych podtypach, które zostały zidentyfikowane, takich jak A/H9N2/ czy A/H7N2/, które co prawda nie wykazują patogenności, jak również o drugim wirusie A/H7N7/ HPAI. W ostatnim okresie inne podtypy, takie jak A/H5N1/ HPAI, A/H1N1/v powodowały również zachorowania i zgony. Zgodnie z danymi NIZP-PZH, w zależności od sezonu epide-

micznego, w Polsce udział zachorowań dzieci do 14 r.ż. na grypę i wirusy grypopodobne na ogólną liczbę zarejestrowanych przypadków w sezonach 1984/85-2008/09 mieścił się w przedziale 25,2-56,5%. W sezonie epidemicznym 2008/09 zapadalność w porównaniu do poprzedniego sezonu epidemicznego wzrosła ponad dwukrotnie. Objawy grypy nie są na tyle charakterystyczne, aby móc odróżnić tę chorobę od innych zakażeń oddechowych. W tym samym czasie co wirus grypy, krąży ponad 200 innych wirusów oddechowych, takich jak m.in. paragrypa typ 1, 2, 3, adenowirus i wirus RS, dlatego też laboratoryjne potwierdzenie ma za-

TABELA. Szczepionki przeciw grypie sezonowej dostępne w sezonie epidemicznym 2009/10 w Polsce

Inaktywowane szczepionki przeciw grypie z rozszczepionym wirionem:

- Vaxigrip (Sanofi Pasteur S.A., F)
- Fluarix (GlaxoSmithKline, B)

Szczepionki podjednostkowe, zawierające izolowane antygeny powierzchniowe, tj. hemaglutyninę i neuraminidazę:

- Influvac (Solvay Pharmaceuticals, NL)
 - Agrippal (Novartis Vaccines and Diagnostics, SRL, I)
- Brydak L.B., 2009

sadnicze znaczenie nie tylko w kontroli zachorowań oraz nadzorze, ale również dla oceny skuteczności szczepionek i leków przeciwgrypowych. Zakażenie spowodowane przez wirus grypy powoduje bardzo liczne komplikacje pogrypowe. Do najczęstszych należy zaliczyć: zapalenie płuc, wtórne zapalenie płuc wywołane przez bakterie, zapalenie oskrzeli i oskrzelików, zapalenie ucha środkowego (zwłaszcza u dzieci) czy zapalenie mięśnia serca i osierdzia itp. W kraju istnieje wiele metod używanych w diagnostyce wirusa. Dla celów badań skryningowych grypy, które mogą być wykonane w każdym gabinecie lekarskim, mogą być wykorzystane tzw. testy „przyłóżkowe”, które są coraz częściej stosowane. W przypadku pozytywnego wyniku takiego testu badanie powinno być jednak zweryfikowane w specjalistycznym laboratorium wirusologicznym np. za pomocą badania immunofluorescencyjnego (IF), rozróżniającego 7 podstawowych wirusów oddechowych (grypę typu A, B, paragrypę typu 1, 2, 3, adenowirus i wirus RS), które można wykonać w Krajowym Ośrodku ds. Grypy Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego-PZH w Warszawie oraz w 16 WSSE. Obecnie do najczęstszych badań, stosowanych w diagnostyce grypy, należą metody biologii molekularnej: RT-PCR czy Real Time PCR identyfikujące wirus grypy A/H1N1/, A/H3N2/, typ B, A/H5N1/, A/H1N1/v i wirus RS. Pełen wachlarz ww. badań można wykonać jedynie w Krajowym Ośrodku ds. Grypy Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego-PZH w Warszawie. Natomiast w 16 WSSE może wykonać badania IF, a do końca 2009 roku w siedmiu WSSE będzie również można wykonać podstawowe badania metodą RT-PCR, które obecnie wykonują tylko dwie WSSE.

Od dziesiątków lat, tj. od 1941 r. wiadomo, że szczepienia przeciwko grypie są najtańszym, najskuteczniej-

szym sposobem walki z grypą. W świecie mamy dwa rodzaje szczepionek: inaktywowaną trójskładnikową różnego typu oraz atenuowaną, czyli żywą. W Polsce zarejestrowanych jest 8 szczepionek przeciwko grypie, natomiast w sezonie epidemicznym 2009/10 będą dostępne 4 szczepionki (tabela).

Na podstawie metaanalizy stwierdzono, że wyżej wymienione szczepionki przeciwko grypie są w równym stopniu cenne immunologicznie. Od pierwszego pojawienia się HPAI u ludzi, tj. wysoce patogenego wirusa ptasiej grypy A/H5N1/, Światowa Organizacja Zdrowia od 1997 r. zaleciła wzrost wyszczepialności przeciwko grypie sezonowej. Niestety, nie wszystkie kraje dostosowały się do tego apelu. W Polsce w ostatnim sezonie epidemicznym 2008/09 zaszczepionych zostało jedynie 5,1% populacji. Analizując dane dostępne w NIZP-PZH dotyczące szczepień dzieci przeciwko grypie od 6 m.ż. do 14 r.ż. na przestrzeni wielu lat widać, iż są one kompromitująco niskie, np. w 2008 roku kształtowały się w granicach 1,1-1,6%. Należałoby zadać pytanie, dlaczego stopień wyszczepialności jest tak niski? Czy komplikacje pogrypowe, zwłaszcza u dzieci, nie zmieniają naszych poglądów, zważywszy na fakt, że niejednokrotnie powikłania pogrypowe są nieodwracalne lub kończą się zgonem? Od lat wiadomo, że Komitet Doradczy ds. Szczepień (ACIP) zaliczył zdrowe dzieci w wieku od 6 m.ż. do 18 r.ż. do grupy podwyższonego ryzyka, która powinna być szczepiona przeciwko grypie jedynie inaktywowanymi szczepionkami typu split lub subunit. W przypadku dzieci poniżej 6 m.ż., które nie mogą być szczepione, zaleca się szczepienie ich opiekunów. Nie tylko ACIP, ale również American Academy of Pediatrics oraz 13 innych towarzystw naukowych rekomenduje szczepienia przeciwko grypie. Niezależnie od profilaktyki antygrypowej prowadzonej za pomocą szczepień w przypadku potwierdzonego zakażenia grypowego możemy zastosować leki przeciwgrypowe nowej generacji – inhibitory neuraminidazy. Zarówno zanamiwir, jak również oseltamiwir zostały dopuszczone do leczenia i profilaktyki. Zanamiwir występuje w postaci wziewnej i został dopuszczony do leczenia od 7 r.ż., natomiast do profilaktyki od 5 r.ż., a oseltamiwir w postaci doustnej można stosować już od 1 roku życia zarówno do leczenia, jak i profilaktyki. Oprócz leków nowej generacji, dostępnych począwszy od końca XX wieku, leki starej generacji, tzw. antagoniści kanału jonowego M2 wirusa grypy, adamantany, w różnych sytuacjach klinicznych, jak również podczas wzrostu zachowań na grypę, będą użyte pojedynczo lub w różnych kombinacjach z inhibitorami neuraminidazy.

Jak już wspomniano wcześniej, jednym z wirusów krążącym w tym samym czasie co wirus grypy, jest wirus parainfluenzy, czyli paragrypy. Wirusy te należą do rodziny Paramyxoviridae, podrodziny Paramyxovirinae, powodując zachorowania głównie u dzieci, takie jak np. zapalenie gardła, zapalenie oskrzeli, odoskrzelowe zapalenie płuc. Najistotniejszą rolę wśród wirusów parainfluenzy odgrywa zakażenie typem 3, które swoim obrazem przypomina zakażenie wirusem RS. Obecnie nadal nie istnieje swoiste leczenie dla wszystkich typów wirusów parainfluenzy.

Uwaga do autorów artykułu. Poprawna nazwa nowego podtypu to A/H1N1/v. Zgodnie z informacją WHO i ECDC do dnia 25.09.2009 r. ogółem liczba potwierdzonych zachorowań na świecie wynosi ponad 296 471 oraz 3486 zgonów. W Polsce na 671 przebadanych prób, w 105 potwierdzono obecność nowego wirusa A/H1N1/v w Krajowym Ośrodku ds. Grypy w NIZP-PZH, natomiast 59 przypadków zostało po-

twierdzonych w WSSE w Łodzi. W Polsce zachorowania miały, jak dotąd, łagodną postać i nie zarejestrowano zgonów spowodowanych wirusem A/H1N1/v.

Zalecane piśmiennictwo

- Strona internetowa www.who.int
Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR). Prevention and Control of Influenza. recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) CDC. 2009;58(RR8):1-52.
- Brydak LB. Grypa, pandemia grypy mit czy realne zagrożenie? Wyd. RYTM, Warszawa 2008:1-492
- Beyer WE, Palache AM, Osterhaus AD. Comparison of serology and reactogenicity between influenza subunit vaccines and whole virus or split vaccines. A review and meta-analysis of literature. *Clinical Drug Investigation*. 1998;15(1):1-12.
- Strona internetowa NIZP-PZH, www.pzh.gov.pl
- Brydak LB, Romanowska M. Grypa ostatnią niekontrolowaną plagą ludzkości. Wyd. I, *Warsaw Voice SA*. Warszawa 2009:1-10.
- Brydak LB, Steciwko AF. List do Lekarzy. *Terapia*. 2009;9:10-13.
- Brydak LB, Romanowska M, Radzikowski A, Steciwko AF. Polskie Standardy Profilaktyki i Leczenia Grypy. *Warsaw Voice SA*. Warszawa 2007:1-27.