

Lidia B. Brydak

Otrzymano: 11.07.2023

Zaakceptowano: 28.08.2023

Opublikowano: 05.12.2023

Historia szczepionki i szczepień przeciwko grypie w Polsce

The history of vaccine and vaccination against influenza in Poland

Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Lidia B. Brydak, Kierownik Zakładu Badania Wirusów Grypy, Kierownik Krajowego Ośrodka ds. Grypy, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy, ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa, e-mail: brydaklidia@gmail.com

<https://doi.org/10.15557/PiMR.2023.0032>

ORCID iD

Lidia B. Brydak <https://orcid.org/0000-0003-0553-627X>

Streszczenie

Wirus grypy jest istotną przyczyną zachorowań, powikłań i zgonów na całym świecie. Zakaża populację ludzką bez względu na szerokość geograficzną i niezależnie od wieku pacjenta. W pracy opisano historię otrzymania w Polsce nowoczesnej szczepionki przeciwgrypowej, nieodbiegającej od obecnych norm Światowej Organizacji Zdrowia. Przedstawiono dziesiątki badań oceniających odpowiedź humoralną po szczepieniu różnymi rodzajami szczepionki przeciwko grypie poprzez oznaczenie poziomu przeciwciał antyhemaglutyninowych i antyneuraminidazowych (choć nie we wszystkich badaniach). Badania prowadzono głównie w grupach podwyższonego ryzyka, bez względu na wiek osób szczepionych. Co warto podkreślić, w tekście zaprezentowano konkretne przykłady – mogą być one pomocne w krzewieniu profilaktyki, powinny też zachęcić pracowników opieki zdrowotnej do ochrony nie tylko pacjentów, ale również ich bliskich. Profilaktyka w postaci szczepienia to najtańsza i najskuteczniejsza forma zapobiegania zarówno groźnym powikłaniom, jak i zgonom. Infekcję spowodowaną przez wirus grypy należy rozpatrywać nie tylko w kontekście zaostrzenia choroby, względnie – wywołania nowej choroby, ale także wymiernych kosztów finansowych ponoszonych ze środków publicznych. Na polskim rynku farmaceutycznym dostępnych jest wiele rodzajów importowanych szczepionek przeciwko grypie: od inaktywowanej szczepionki typu *split* czy *subunit*, podawanej domięśniowo, po szczepionkę żywą, otrzymaną ze szczepów zaadaptowanych do obniżonej temperatury replikacji, podawaną donosowo. Obecne szczepionki przeciwko grypie są czteroskładnikowe, zawierają dwa subtypy wirusa grypy typu A (A/H1N1/pdm09, A/H3N2) oraz dwie linie wirusa grypy typu B (linia Victoria i linia Yamagata). Szczepienia rekomenduje się – w zależności od typu szczepionki – od 6. miesiąca życia; górnej granicy wieku nie określono. Skład szczepionek jest uaktualniany co sezon epidemiczny.

Słowa kluczowe: grypa, szczepionka, odpowiedź humoralna, farmakoekonomika

Abstract

The influenza virus is an important cause of morbidity, complications and mortality worldwide. Anyone can be infected, regardless of latitude or age. The paper describes the history of obtaining a modern influenza vaccine that does not deviate from current World Health Organization standards in Poland. Dozens of studies assessing the post-vaccination humoral response for different types of influenza vaccine, measuring levels of anti-haemagglutinin and anti-neuraminidase antibodies (although not in all of the studies) have been presented. The research was conducted mainly in high-risk populations, regardless of the age of vaccine recipients. What is noteworthy, the paper presents specific examples that may help promote prevention and encourage healthcare personnel to protect not only patients, but also their relatives. Prophylaxis in the form of vaccination is the cheapest and most effective form of preventing both dangerous complications and mortality. Infection caused by the influenza virus should be viewed not only in the context of exacerbation of a pre-existing disease or causing a new disease, but also in terms of measurable public costs. There are many types of imported influenza vaccines available on the Polish pharmaceutical market, from the inactivated intramuscular split or subunit vaccine to the intranasal live vaccine obtained from strains adapted to lower replication temperatures. Currently, quadrivalent influenza vaccines, i.e. containing two influenza A virus subtypes (A/H1N1/pdm09, A/H3N2) and two influenza B virus lineages (Victoria and Yamagata), are used. Depending on the type of vaccine, immunisation is recommended from the age of 6 months, whereas the upper age limit is not specified. The composition of vaccines is updated every epidemic season.

Keywords: influenza, vaccine, humoral response, pharmacoeconomics

WSTĘP

Grypa dziesiątkowała ludzką populację od najdawniejszych czasów. Znanie są zapiski Hipokratesa i Liwiusza o epidemiach grypy pochodzące z 412 roku przed naszą erą. Wirus grypy, bardzo zmienny, występujący licznie w świecie zwierzęcym, jest bardzo groźny, lecz infekcja nim nadal bywa lekceważona.

Wyizolowanie wirusa grypy w 1933 roku przez C. Andrews, W. Smitha i P. Laidlaw w londyńskim National Institute for Medical Research (NIMR) stało się kamieniem węgielnym szeroko zakrojonych badań nad wirusem grypy⁽¹⁾. Były one prowadzone właśnie w NIMR, gdzie do roku 2016 roku mieściło się również europejskie International Collaborating Center for Reference and Research on Influenza Virus. Obecnie centrum to nadal znajduje się w Londynie – we Francis Crick Institute. Instytut został oficjalnie otwarty przez królową Elżbietę II w listopadzie 2016 roku, a wiosną roku 2017 zaczął działać w pełnym zakresie. Warto zaznaczyć, że wszystkie krajowe ośrodki do spraw grypy w Europie mają obowiązek współpracy⁽²⁾.

Pierwsze zezwolenie na zastosowanie szczepionek przeciwko grypie – sponsorowanych przez Siły Zbrojne Stanów Zjednoczonych – wydano w 1941 roku⁽²⁾. Wtedy też rozpoczęto produkcję szczepionki dla ludności cywilnej. Szczepionka powodowała liczne niepożądane odczyny poszczepienne, ale społeczeństwa, które doświadczyły pierwszej w XX wieku pandemii grypy (1918–1919), chętnie się szczepiły. W miarę postępu nauki ulepszano metody produkcji i dziś istnieje wiele rodzajów szczepionek przeciwko grypie, począwszy od różnych typów szczepionek inaktywowanych, a na żywych szczepionkach, otrzymywanych z wirusów zaadaptowanych do obniżonej temperatury replikacji, skończywszy⁽²⁾.

RYS HISTORYCZNY SZCZEPIONKI PRZECIWKO GRYPIE W POLSCE

Na początku lat 50. XX wieku wyprodukowano w Polsce szczepionkę przeciwko grypie i rozpoczęto szczepienia. Produkcją zajmowała się Wytwórnia Surowic i Szczepionek w Krakowie. Zgodnie z danymi Zakładu Epidemiologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowego Zakładu Higieny – Państwowego Instytutu Badawczego (NIZP PZH-PIB) liczby osób zaszczepionych były niskie, w granicach kilku, kilkunastu, rzadko dwudziestu kilku tysięcy w sezonie. Od sezonu epidemicznego 1985/1986 stosowano szczepionki dwuskładnikowe, zawierające wirus typu A subtypów A/H1N1/ i A/H3N2/.

Pierwsze w Polsce badania nad szczepieniami przeciwko grypie – prowadzonymi przy użyciu szczepionek dwuskładnikowych ze wspomnianej już wytwórni – w populacji osób starszych wykonano również w sezonie epidemicznym 1985/1986⁽³⁾. Oznaczano poziom przeciwciał antyhemaglutyninowych (anty-HA) i antyneuraminidazowych (anty-NA) oraz monitorowano niepożądane odczyny

poszczepienne (NOP). Uzyskane wyniki dotyczące odpowiedzi humoralnej po szczepieniu wskazywały na wysoki przyrost miana przeciwciał u ludzi w podeszłym wieku, których z klinicznego punktu widzenia uznaje się za grupę podwyższonego ryzyka⁽³⁾.

W latach 1983–1984 w Krajowym Ośrodku ds. Grypy w Zakładzie Wirusologii PZH w Warszawie, we współpracy z Wojskowym Instytutem Epidemiologii, zespół w składzie: L.B. Brydak, R. Semkow, W. Gall opracował pierwszą w Polsce technologię otrzymywania inaktywowanej szczepionki przeciwko grypie o chromatograficznej czystości⁽⁴⁾. Były to szczepionki pierwszej i trzeciej generacji. Jedną z nich była szczepionką inaktywowaną, chromatograficznej czystości, zawierającą całe wiriony, druga zaś, również chromatograficznej czystości – szczepionką podjednostkową typu *subunit*, czyli zawierającą wyłącznie hemaglutyninę (HA) i neuraminidazę (NA). Szczepionki otrzymano na skalę laboratoryjną. Ocena wyników ich stosowania w doświadczeniach na zwierzętach i w kontrolowanych badaniach na ludziach wykazała lepszą jakość i skuteczność w porównaniu ze szczepionką konwencjonalną inaktywowaną, produkowaną przez krakowską wytwórnię. Otrzymana szczepionka przeszła kontrolę państwową, została przebadana przez Zakład Surowic i Szczepionek NIZP PZH-PIB w Warszawie. Łącznie zaszczepiono 1215 żołnierzy trzech oddziałów armii, podzielonych na trzy grupy. Żołnierzy immunizowano szczepionkami przeciwko grypie A (szczepionką inaktywowaną, wysoce oczyszczoną, zawierającą cały wirion), B (inaktywowaną podjednostkową, zawierającą wysoce oczyszczoną hemaglutyninę i neuraminidazę) oraz C (konwencjonalna, komercyjna, częściowo oczyszczona przez wirowanie Sharplessa). Grupę otrzymującą szczepionkę przeciwko grypie typu A i typu B dodatkowo podzielono na dwie podgrupy, którym podawano szczepionkę o różnej zawartości białka w dawce (pierwsza seria – 0,5 mg/ml białka/dawkę, druga – 1,0 mg/ml białka/dawkę). Krew do badań pobierano czterokrotnie: w dniu szczepienia, po 1. i 2. miesiącu oraz w 4. miesiącu od pierwszego szczepienia. Oceniano odpowiedź humoralną, oznaczając poziom przeciwciał antyhemaglutyninowych i antyneuraminidazowych zgodnie z metodą rekomendowaną przez Światową Organizację Zdrowia (World Health Organization, WHO)^(5,6). W trakcie badania monitorowano NOP. Wyniki wskazały na wyraźną przewagę inaktywowanych szczepionek oczyszczonych i podjednostkowych oraz z całym wirionem nad szczepionką konwencjonalną produkowaną przez Wytwórnię Surowic i Szczepionek. Nie zarejestrowano różnic w odpowiedzi serologicznej między grupami osób szczepionych serią pierwszą i drugą. Rezultaty badań sugerowały możliwość produkcji szczepionki nieodbiegającej od norm WHO. Niestety Polska, choć dysponowała nowoczesną technologią, nie podjęła się produkcji szczepionki – od 1989 roku nie jest ona w naszym kraju produkowana.

Obecnie szczepy wirusa grypy używane do produkcji szczepionek są – dzięki uczestnictwu 149 krajowych ośrodków ds. grypy (również polskiego) w Global Influenza Surveillance and Response System i zastosowaniu najnowszej techniki biologii molekularnej wraz z analizą sekwencji krążących wirusów grypy w danym sezonie epidemicznym – prawie w 100% zgodne ze szczepami, które pojawią się w kolejnym sezonie epidemicznym⁽⁷⁾.

W 1935 roku liczne badania naukowe potwierdziły replikację wirusa grypy w zarodkach kurzych, w których to szczepionki są produkowane do dziś⁽⁸⁾. W miarę postępu badań nad strukturą wirusa i otrzymaniem szczepionki przeciwko grypie, która skutkowałaby jak najmniejszą liczbą NOP, w roku 1968 opracowano technologię szczepionki inaktywowanej typu *subunit*, czyli podjednostkowej, a w 1976 – technologię inaktywowanej szczepionki typu *split*, czyli z rozszczepionym wirionem⁽²⁾. W czerwcu 2003 roku Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) wydała zezwolenie na zastosowanie żywej szczepionki przeciwko grypie, otrzymanej z wirusów zaadaptowanych do obniżonych temperatur (*cold-adapted*)⁽⁹⁾.

W latach 1980–1990 w Krajowym Ośrodku ds. Grypy NIZP PZH-PIB w Warszawie prowadzono badania nad adaptacją wirusów grypy o wzorze antygenowym A/H3N2/ do obniżonej temperatury replikacji, a następnie ustalono właściwości antygenowe i biochemiczne niezbędne do określenia możliwości użycia tych wirusów jako dawców genów w rekombinacyjnej metodzie uzyskiwania szczepów szczepionkowych. Oznaczono również konieczne wskaźniki – markery genetyczne – dla szczepów wyjściowych i *cold-adapted*⁽¹⁰⁾. Dzięki badaniom otrzymano dwa polskie mutanty: A/Pol/L/71/H3N2/ i A/Pol/79/85, które mogą być użyte jako dawcy genów w powyższej metodzie, co zostało potwierdzone przez L. Döhnera z Uniwersytetu w Greifswaldzie (Niemcy)⁽¹⁰⁾.

W sezonach epidemicznych 1990/1991 i 1991/1992 Polska otrzymała w darze od amerykańskiej fundacji Project HOPE odpowiednio 100 tys. i 50 tys. dawek szczepionki podjednostkowej firmy Wyeth. Była to inaktywowana szczepionka trójwartenna typu *subunit*^(11,12). Zgodnie z rekomendacjami WHO w sezonie epidemicznym 1990/1991 zawierała w każdej dawce (0,5 ml) po 15 µg HA szczepów A/Taiwan/1/86 (H1N1), A/Shanghai/16/89 (H3N2) oraz B/Yamagata/16/89.

Szczepionkę dostarczono do 49 województw w liczbie proporcjonalnej do liczby ludności w każdym z nich. Szczepienia przeprowadzono w dziewięciu grupach wiekowych: 6–35 miesięcy, 3–8 lat, 9–12 lat, 13–20 lat, 21–30 lat, 31–40 lat, 41–50 lat, 51–64 lat, powyżej 65 lat^(11,12). Szczepieniami objęto:

- dzieci, młodzież i nauczycieli (żłobki, szkoły, domy dzieciaka, internaty, ośrodki wychowawcze);
- osoby starsze ze schorzeniami przewlekłymi (domy rencistów, domy opieki społecznej);
- pracowników służby zdrowia;
- pracowników oddziałów dla przewlekle chorych;

- pracowników transportu, handlu, budownictwa, policji.

W sezonie epidemicznym 1990/1991 zaszczepiono 39 356, a w sezonie 1991/1992 – 75 638 osób w wieku od 6 miesięcy do ponad 65 lat^(11,12). Od części szczepionych pobrano krew w dniu szczepienia i około 3 tygodni później. Zbadano poziom przeciwciał dla wirusa grypy A/H1N1/, A/H2N3/ oraz typu B w obu pobraniach – odczynem zahamowania hemaglutynacji (OZHA) i odczynem zahamowania aktywności neuraminidazy. W ramach badania oceniano odpowiedź humoralną, oznaczając poziom przeciwciał antyhemaglutyninowych i antyneuraminidazowych zgodnie z metodą rekomendowaną przez WHO^(5,6).

Dokonano analizy średnich geometrycznych mian przeciwciał dla hemaglutynin i neuraminidaz wirusa grypy przed szczepieniem i po nim. Uzyskano wysoką serokonwersję, która świadczy o aktywności immunologicznej użytej szczepionki. Wzrost poziomu przeciwciał – zarówno antyhemaglutyninowych, jak i antyneuraminidazowych – był statystycznie istotny^(11,12). Praca została wykonana w ramach współpracy naukowej z Centers for Disease Control and Prevention (CDC) w Atlancie (USA) i Project HOPE (USA) oraz działami epidemiologii i pracownikami wirusologicznymi wojewódzkich stacji sanitarno-epidemiologicznych. W sezonach epidemicznych 1990/1991 i 1991/1992 stwierdzono podobne NOP. Odczyny ogólne, czyli gorączka, złe samopoczucie, bóle mięśniowe, dreszcze, wystąpiły u 0,4% zaszczepionych, a odczyny miejscowe, takie jak bolesność i obrzmienie, zarejestrowano u 0,4–0,7%^(11,12).

PROFILAKTYKA ZAPOBIEGANIA GRYPIE ZE SZCZEGÓLNYM UWZGLĘDNIENIEM POLSKI

Siedemnastowieczny teolog Thomas Adams napisał: „Profilaktyka jest lepsza niż leczenie, dlatego że oszczędza mozolną pracę bycia chorym”. Niewątpliwie słowa te można odnieść również do grypy, która wraz z innymi zakażeniami ma priorytetowe znaczenie wśród licznych chorób układu oddechowego⁽¹³⁾. Coraz więcej informacji wskazuje na udział wirusów grypy w etiologii chorób układu oddechowego, ale też pozostałych układów. Mowa tu przykładowo o zapaleniu ucha środkowego, dysfunkcji receptora słuchowego, w konsekwencji zaś – częściowej utracie słuchu, a nawet głuchocie (w 25–67% przypadków), zaostrzeniu astmy, przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP), zaostrzeniu mukowiscydozy, zapaleniu mięśnia serca i osierdza, drgawkach gorączkowych, zapaleniu mięśni i mioglobiurii (mogącej prowadzić do niewydolności nerek), powikłaniach neurologicznych (zespół Guillaína–Barrégo, poprzeczne zapalenie rdzenia, zapalenie mózgu i opon mózgowych) czy większej częstości występowania schizofrenii w razie zakażenia wewnątrzmacicznego podczas ciąży⁽¹³⁾. Wymienione powikłania pojawiają się we wszystkich grupach wiekowych i niejednokrotnie stają się przyczyną zgonu. Najbardziej narażone są zdrowe

Dzieci:
• w wieku 6–35 miesięcy, 3–8 miesięcy, 9–12 miesięcy, a także osoby w wieku 13–20 lat • z ostrą białaczką limfoblastyczną, szczepione w różnym okresie od zakończenia leczenia • z hemofilią lekką i ciężką • z dysplazją oskrzelowo-płucną • z przewlekłą niewydolnością nerek poddane ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej oraz z przewlekłą niewydolnością nerek szczepione jednorazowo i dwukrotnie • zakażone HIV • po splenektomii, szczepione w grupach wiekowych: 0.–5. r.ż., 6.–10. r.ż., 11.–15. r.ż., powyżej 16. r.ż. (<i>praca doktorska</i>)* • z niedokrwistością aplastyczną • z astmą • z nieswoistym zapaleniem jelit
Dorośli:
• w wieku 21–30 lat, 31–40 lat, 41–50 lat, 51–64 lat, powyżej 64 lat (<i>2 prace doktorskie</i>) • z grupy skoszarowanych studentów Wojskowej Akademii Medycznej • przewlekłe choroby • z ostrą białaczką limfoblastyczną • z przewlekłą niewydolnością nerek (<i>część pracy habilitacyjnej</i>) • z przewlekłą niewydolnością nerek leczeni hemodializoterapią • po allogenicznym przeszczepieniu nerek • zakażeni HIV z różnymi poziomami CD4, z objawami AIDS i bez objawów • z nowotworem piersi/tarczycy • z astmą (<i>część pracy doktorskiej</i>) • z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (<i>część pracy doktorskiej</i>) • z grupy młodych i seniorów (<i>praca doktorska</i>) • z ostrymi incydentami sercowo-naczyniowymi (<i>część pracy habilitacyjnej; wyniki włączone do zaleceń ESC**</i>) • z toczniem (<i>praca doktorska</i>) • z niezakaźnymi chłoniakami złośliwymi (<i>praca doktorska</i>) • z pierwotnymi układowymi zapaleniami naczyń, ziarniniakowatością Wegenera • z elitarnej grupy sportowców szczepionych szczepionką przeciwko grypie na półkuli północnej i południowej (2015/2016) • z chorobami przewlekłymi, zdrowi i chorzy pacjenci poddani hemodializie (<i>część pracy habilitacyjnej</i>) • po 55. r.ż. szczepieni 4-walentną szczepionką przeciwko grypie w sezonie epidemicznym 2018/2019 (<i>praca doktorska</i>) • z nadwagą (<i>praca doktorska</i>) • z grupy seniorów z określonym poziomem witaminy D (<i>praca doktorska</i>)
* Ze względu na dane kliniczne protokół badania został zmieniony.
** Wyniki polskich badań pacjentów z ostrymi incydentami sercowo-naczyniowymi (Ciszewski <i>et al.</i> , 2006 ⁽³⁹⁾) zostały wysoko ocenione i włączone do europejskich zaleceń kardiologicznych odnośnie do szczepień przeciwko grypie (Task Force Members, Eur Heart J 2013 ⁽⁴³⁾).

Tab. 1. Badania oceniające odpowiedź humoralną na szczepienia przeciwko grypie w grupach podwyższonego ryzyka przeprowadzone w Zakładzie Badania Wirusów Grypy, Krajowym Ośrodku ds. Grypy w NIZP PZH-PIB we współpracy z klinicystami

	Osoby w wieku 18–60 lat	Osoby powyżej 60. r.ż.
Indeks przyrostu¹ (conversion rate)	>2,5	>2,0
Poziom ochronny² (protection rate)	>70%	>60%
Współczynnik odpowiedzi³ (response rate)	>40%	>30%

¹ Średni wzrost poziomu przeciwciał po szczepieniu.
² Odsetek osób wykazujących poziom przeciwciał $\geq 1:40$.
³ Przynajmniej 4-krotny wzrost poziomu przeciwciał po szczepieniu.

Tab. 2. Wymagania Commission of the European Communities oraz Committee for Proprietary Medicinal Products dla szczepień przeciwko grypie

dzieci poniżej 5. roku życia oraz wszystkie osoby z grup podwyższonego ryzyka. Jaskrawy przykład stanowią powikłania u osób starszych, u których stwierdza się około 80% wszystkich zgonów z powodu powikłań grypy. Umierają jednak także ludzie młodzi, zwłaszcza z chorobami przewlekłymi. Aby zapobiec zgonom, konieczne jest zaszczepienie nie tylko jak największej liczby osób z grup ryzyka, ale również zdrowych dzieci do wieku szkolnego włącznie – z epidemiologicznego punktu widzenia właśnie ta grupa decyduje o przebiegu epidemii⁽¹³⁾.

Profilaktyka grypy jest celem wszystkich organizacji zajmujących się zdrowiem publicznym^(14–42). Oprócz międzynarodowych i krajowych towarzystw naukowych, które zalecają szczepienia przeciwko grypie, istnieją grupy eksperckie powoływane w ramach WHO, CDC, European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) czy Unii Europejskiej. Podejmowane działania mają na celu redukcję wpływu epidemicznej i pandemicznej grypy poprzez optymalizację sposobów zwalczania tej choroby^(15–17). Krajowy Ośrodek ds. Grypy od wielu lat jest bardzo zaangażowany w Globalną Sieć Nadzoru nad Grypą (WHO Global Influenza Surveillance Network), Europejską Sieć Nadzoru nad Grypą (European Influenza Surveillance Network, EISN) oraz działalność na rzecz zdrowia publicznego, także w aspekcie poprawy korzystania z profilaktyki przeciwgrypowej^(2,14). Istnieje wiele dowodów na to, że profilaktyka poprzez szczepienie jest najtańszą i najskuteczniejszą metodą walki z grypą. Kiedy dopuszczona została pierwsza szczepionka przeciwko grypie, ludzie, którzy przeżyli hiszpankę i pamiętali o swoich bliskich zmarłych, chętnie się szczepili. Oceny skuteczności klinicznej szczepionki dokonuje się w trakcie badań po epidemii grypy. Dla oceny skuteczności przydatna jest ocena występowania zachorowań na grypę

potwierdzonych za pomocą serologii lub izolacji wirusa w grupie osób szczepionych i nieszczepionych⁽¹³⁾.

Wstąpienie Polski do Unii Europejskiej spowodowało konieczność zmiany stanowiska zarówno przez Ministerstwo Zdrowia, jak i Narodowy Fundusz Zdrowia. Do dziś nie ma w naszym kraju nawet obowiązku szczepienia osób z grup wysokiego ryzyka, nie ma również tradycji szczepień przeciwko grypie. Od 1994 roku figurują one w polskim kalendarzu szczepień jedynie jako zalecane⁽²⁾.

W ramach ogólnopolskiej akcji edukacyjnej mającej na celu szerzenie wiedzy na temat zapobiegania grypie oraz zagrożeń związanych z infekcją Krajowy Ośrodek ds. Grypy próbuje uświadomić społeczeństwu rolę profilaktyki grypy. Służą temu wykłady prowadzone w całej Polsce, artykuły edukacyjno-naukowe drukowane w wielu czasopismach, jak również audycje radiowe i telewizyjne czy wywiady prasowe^(2,7).

Należy zdawać sobie sprawę, że nadejście pandemii grypy jest nieuniknione – to jedynie kwestia czasu. Od 1990 roku do chwili obecnej w Krajowym Ośrodku ds. Grypy prowadzi się monitorowane badania nad oceną skuteczności szczepień przeciwko grypie, nie tylko w grupach podwyższonego ryzyka, ale też w zdrowych populacjach (m.in. w Warszawie). Badania były i są realizowane we współpracy z wieloma klinikami uniwersytetów medycznych i medycznymi instytutami naukowymi w Polsce⁽¹⁴⁾, a także z klinicystami z CDC w Atlancie^(11,12,14). Sześćset dawek podjednostkowej szczepionki przeciwko grypie przekazanych w 1993 roku przez N.J. Cox z CDC Krajowemu Ośrodkowi ds. Grypy umożliwiło wykonanie wielopłaszczyznowego badania odpowiedzi humoralnej, zwłaszcza w grupie dzieci z białaczką limfoblastyczną^(18–32). Szczegółowe wyniki badań odpowiedzi humoralnej w sezonach epidemicznych 1991/1992–2006/2007 zostały przedstawione w formie tabel w książce *Grypa, pandemia grypy – mit czy realne zagrożenie?*^(15–17). Wszystkie badania prowadzone w sezonach 1991/1992–2018/2019 zaprezentowano w tab. 1.

Zgodnie z międzynarodowymi wymaganiami odpowiedź humoralną dla poszczególnych typów/podtypów hemaglutyniny szczepów wirusa grypy – hemaglutyniny podtypu H1, hemaglutyniny podtypu H3 i hemaglutyniny typu HB – oceniano na podstawie ujednoliconych parametrów, obliczonych na podstawie poziomów przeciwciał anty-HA. Według kryteriów Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), działającego w ramach European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), oraz Commission of the European Communities dotyczących ujednolicenia wymagań odnośnie do szczepień przeciwko grypie przy ocenie odpowiedzi serologicznej na szczepienie należy wziąć pod uwagę trzy parametry – średni wzrost mian (*mean fold increase*, MFI) przeciwciał anty-HA, współczynnik ochronny i współczynnik odpowiedzi – mierzone około 3 tygodni po szczepieniu. W zależności od wieku pacjenta wymagane wartości są różne, co przedstawiono w tab. 2^(16,17).

PODSUMOWANIE

Skuteczność szczepień przeciwko grypie mierzono w Krajowym Ośrodku ds. Grypy zarówno u osób z grup podwyższonego ryzyka, jak i u ludzi zdrowych – poprzez ocenę odpowiedzi humoralnej na antygeny hemaglutyniny i neuraminidazy, przedstawioną z użyciem międzynarodowych parametrów odpowiedzi serologicznej. Miarodajnym wykładnikiem jest tu humoralna skuteczność immunologiczna, którą można ocenić jedynie na podstawie badań osób szczepionych. W przypadku przeciwciał anty-NA nie ma obecnie określonych kryteriów, dlatego uzyskane wartości prezentowane są jako indeksy przyrostu mian przeciwciał po szczepieniu.

Konflikt interesów

Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do publikacji.

Źródło finansowania

Praca została sfinansowana w ramach projektu badawczego BI/2022.

Wkład autorów

Koncepcja i projekt badania; gromadzenie i/lub zestawianie danych; analiza i interpretacja danych; napisanie artykułu; krytyczne zrecenzowanie artykułu; zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu: LBB.

Piśmiennictwo

1. Brydak LB: Struktura i klasyfikacja. In: Brydak LB: Grypa, pandemia grypy – mit czy realne zagrożenie? Oficyna Wydawnicza RYTM, Warszawa 2008: 9–34.
2. Brydak LB: Szczepionki i szczepienia. In: Brydak LB: Grypa, pandemia grypy – mit czy realne zagrożenie? Oficyna Wydawnicza RYTM, Warszawa 2008: 193–252.
3. Rudnicka H, Brydak L, Zgorzelska K et al.: Szczepienia przeciw grypie ludzi w starszym wieku. Przegl Epidemiol 1986; 40: 249–255.
4. Brydak L, Gall W, Semkow R: Comparative anti-influenza vaccination of some groups of the population with vaccines differing in virus purification level. Arch Immunol Ther Exp (Warsz) 1987; 35: 201–206.
5. Dowdle WR, Schild GC: Laboratory propagation of human influenza viruses, experimental host range, and isolation from clinical material. In: Kilbourne ED (ed.): The Influenza Viruses and Influenza. Academic Press, New York 1975: 243–268.
6. Aymard-Henry M, Coleman MT, Dowdle WR et al.: Influenza-virus neuraminidase and neuraminidase-inhibition test procedures. Bull World Health Organ 1973; 48: 199–202.
7. Brydak LB: Nadzór nad grypą. In: Brydak LB: Grypa, pandemia grypy – mit czy realne zagrożenie? Oficyna Wydawnicza RYTM, Warszawa 2008: 165–192.
8. Beveridge WIB: The chronicle of influenza epidemics. Hist Phil Life Sci 1991; 13: 223–235.
9. Harper SA, Fukuda K, Cox NJ et al.: Advisory Committee on Immunization Practices: Using live, attenuated influenza vaccine for prevention and control of influenza: supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2003; 52: 1–8.
10. Brydak LB: Charakterystyka szczepów wirusa grypy A/H3N2/zaadaptowanych do obniżonej temperatury replikacji. Praca

- habilitacyjna została wykonana w Państwowym Zakładzie Higieny, 1990.
11. Brydak L, Rudnicka H, Gut W et al.: [Seroconversion after vaccine with trivalent influenza vaccine during the epidemic season 1990/1 in Poland]. *Przegl Epidemiol* 1992; 46: 221–229.
 12. Brydak L, Rudnicka H: [Evaluation of seroconversion after vaccination against influenza during the epidemic season 1991–1992 in Poland]. *Przegl Epidemiol* 1993; 47: 275–283.
 13. Brydak LB: Kliniczna charakterystyka grypy i powikłania pogrypowe. In: Brydak LB: Grypa, pandemia grypy – mit czy realne zagrożenie? Oficyna Wydawnicza RYTM, Warszawa 2008: 101–124.
 14. Brydak LB: Profilaktyka i skutki ekonomiczne. In: Brydak LB: Grypa, pandemia grypy – mit czy realne zagrożenie? Oficyna Wydawnicza RYTM, Warszawa 2008: 283–421.
 15. Preventive vaccination program. Influenza vaccine, vaccinations recommended. 1994.
 16. Commission of the European Committees: Harmonization of requirements for influenza vaccines. EEC document III/3188/91-EN.
 17. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP): Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines. CPMP/BWP/214/96, 12 March, 1997: 20–21.
 18. Brydak LB, Rokicka-Milewska R, Klukowska A et al.: Antibody kinetics in children with hemophilia immunized with influenza vaccine in 1993 in Poland. *Int J Pediatr Hematol/Oncol* 1998; 5: 13–19.
 19. Jackowska T, Brydak L, Rokicka-Milewska R et al.: Vaccination against influenza in children with acute lymphoblastic leukemia. *Support Care Cancer* 1997; 5: 2.
 20. Brydak LB, Rokicka-Milewska R, Jackowska T et al.: Kinetics of humoral response in children with acute lymphoblastic leukemia immunized with influenza vaccine in 1993 in Poland. *Leuk Lymphoma* 1997; 26: 163–169.
 21. Brydak LB, Ordyńska E, Wasilewski B et al.: Immunogenicity of trivalent subunit influenza vaccine in elderly people with chronic medical conditions vaccinated in 1993 in Poland. *Anti-infective Drugs and Chemotherapy* 1997; 15: 9–12.
 22. Brydak LB, Białek J, Rudnicka H et al.: Seroconversion assessment in billeted Military Medical University student group after antiinfluenza subunit vaccinations in 1993/1994 in Poland. *Anti-infective Drugs and Chemotherapy* 1997; 15: 13–16.
 23. Brydak LB, Rokicka-Milewska R, Klukowska A et al.: Immunization Against Influenza in Children Suffering from Haemophilia. II. Antibody Response to Neuraminidase. Options for the Control of Influenza III. Cairns, North Queensland, Australia, 4–9 May, 1996, 81.
 24. Jackowska T, Brydak L, Rokicka-Milewska R et al.: Szczepienia przeciw grypie dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną. *Pediatr Pol* 1996; 71: 301–306.
 25. Brydak LB, Rokicka-Milewska R, Klukowska A et al.: HI and NI Antibody Kinetics in Children Suffering from Haemophilia Immunized with Trivalent Purified Subvirion Influenza Vaccine in 1993 in Poland. Xth International Congress of Virology. Jerusalem, Israel, 11–16 August, 1996, 261.
 26. Klukowska A, Brydak L, Rokicka-Milewska R et al.: [Influenza vaccination of children with hemophilia]. *Acta Haematol Pol* 1995; 26: 305–310.
 27. Rokicka-Milewska R, Brydak LB, Klukowska A et al.: Szczepienia przeciw grypie dzieci chorych na hemofilię i białaczkę limfoblastyczną. XVI Zjazd Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów. Warszawa, 21–24 czerwca 1995. *Acta Haematol Pol* 1995; 26 suppl 1: 212.
 28. Rokicka-Milewska R, Brydak LB, Klukowska A et al.: Szczepienia przeciw grypie dzieci chorych na hemofilię i białaczkę limfoblastyczną. XXIV Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego. Gdańsk, 21–23 września 1995.
 29. Rokicka-Milewska R, Brydak LB, Klukowska A et al.: Immunogenicity of Trivalent Purified Subvirion Influenza Vaccine in Children Suffering from Haemophilia. VIII Congress Asian-Pacific Division International Society of Haematology in association with 33rd Annual Scientific Meeting of the Haematology Society of Blood Transfusion. Brisbane, Australia, 15–18 October, 1995, 21.
 30. Mastalerz-Migas A, Bujnowaska-Fedak M, Brydak LB: Immune efficacy of first and repeat trivalent influenza vaccine in healthy subjects and hemodialysis patients. *Adv Exp Med Biol* 2015; 836: 47–54.
 31. Mastalerz-Migas A, Pokorski M, Kiliś-Pstrusińska K et al.: Cytokines and toll-like receptors in the immune response to influenza vaccination. *Adv Exp Med Biol* 2015; 836: 35–40.
 32. Mastalerz Migas A, Steciwo A, Brydak LB: Immune response to influenza vaccine in hemodialysis patients with chronic renal failure. *Adv Exp Med Biol* 2013; 756: 285–290.
 33. Krzywański J, Nitsch-Osuch A, Mikulski T et al.: Antibody response to trivalent influenza vaccine in the northern and the southern hemisphere in elite athletes. *Adv Exp Med Biol* 2018; 1108: 49–54.
 34. Nitsch-Osuch A, Gołębiak I, Wyszowska D et al.: Influenza vaccination coverage among Polish patients with chronic diseases. *Adv Exp Med Biol* 2017; 968: 19–34.
 35. Ganczak M, Dubiel P, Drozd-Dąbrowska M et al.: Quadrivalent influenza vaccine-induced antibody response and influencing determinants in patients ≥ 55 years of age in the 2018/2019 season. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16: 4489.
 36. Jagielska AM, Brydak LB, Nitsch-Osuch AS: Immunogenicity of split inactivated quadrivalent influenza vaccine in adults with obesity in the 2017/2018 season. *Med Sci Monit* 2021; 27: e929572.
 37. Susło R, Pobrotyn P, Brydak L et al.: Seasonal influenza and low flu vaccination coverage as important factors modifying the costs and availability of hospital services in Poland: a retrospective comparative study. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 5173.
 38. Ślawn A, Brydak LB, Doniec Z et al.: Serum vitamin D and immunogenicity of influenza vaccination in the elderly. *Adv Exp Med Biol* 2021; 1324: 21–28.
 39. Ciszewski A, Bilińska ZT, Brydak LB et al.: Influenza vaccination in prevention from coronary events in coronary artery disease. FLUCAD study. *Circulation* 2006; 114 (Suppl 18): 4199.
 40. Ciszewski A, Bilińska ZT, Brydak LB et al.: Influenza vaccination in secondary prevention from coronary ischaemic events in coronary artery disease: FLUCAD study. *Eur Heart J* 2008; 29: 1350–1358.
 41. Brydak LB, Romanowska M, Nowak I et al.: Antibody response to influenza vaccine in coronary artery disease: a substudy of the FLUCAD study. *Med Sci Monit* 2009; 15: PH85–PH91.
 42. Brydak LB, Szymański K, Kondratiuk K et al.: Importance of influenza anti-hemagglutinin antibodies during the SARS-CoV-2 pandemic in the 2019/2020 epidemic season in Poland. *Med Sci Monit* 2022; 28: e936495.
 43. Task Force Members; Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al.; ESC Committee for Practice Guidelines: 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949–3003.