

**Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum
Wydział Lekarski**

Michał Jędrychowski

**Ocena skuteczności szczepień przeciw grypie u osób
zakażonych HIV**

Praca doktorska

Promotor: Dr hab. med. Aleksander Garlicki

**Pracę wykonano w Klinice Chorób Zakaźnych
Katedry Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych UJ CM
Kierownik Kliniki: Dr hab. med. Aleksander Garlicki**

Kraków, 2015

*Składam serdeczne podziękowania
mojemu Promotorowi Dr. hab. med. Aleksandrowi Garlickiemu
za opiekę naukową w trakcie pisania tej pracy
oraz za wszystkie cenne wskazówki*

Michał Jędrychowski

SPIS TREŚCI

strona

1. Wstęp	5
1.1 Zakażenie HIV i AIDS	5
1.1.1 Etiopatogeneza	5
1.1.2 Epidemiologia.....	10
1.1.3 Obraz kliniczny	12
1.1.4 Diagnostyka i leczenie.....	14
1.2 Grypa.....	16
1.2.1 Etiopatogeneza	16
1.2.2 Epidemiologia.....	18
1.2.3 Obraz kliniczny	21
1.2.4 Diagnostyka i leczenie.....	22
1.3 Szczepienia przeciw grypie	23
2. Cele pracy.....	28
3. Materiał i metodyka	29
4. Omówienie wyników	34
4.1 Ocena skuteczności szczepienia.....	34
4.1.1 Skuteczność szczepień przeciwko grypie w grupie pacjentów zakażonych HIV	34
4.1.2 Skuteczność szczepień przeciwko grypie w grupie pacjentów zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 <350 kom./μl.....	36
4.1.3 Skuteczność szczepień przeciwko grypie w grupie pacjentów zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 > 350 kom./μl.....	38
4.1.4 Skuteczność szczepień przeciwko grypie w grupie kontrolnej	39
4.2 Porównanie badanych grup przed podaniem szczepionki (interwencją)	42
4.3 Porównanie badanych grup po podaniu szczepionki (interwencji).....	45
4.3.1 Porównanie pomiędzy grupą kontrolną i grupami zakażonych HIV z mniejszą i większą liczbą limfocytów CD4	45
4.3.2 Porównanie pomiędzy grupą kontrolną i całą grupą pacjentów zakażonych HIV	47

4.4 Ocena wpływu koinfekcji HCV na skuteczność szczepienia w grupie pacjentów zakażonych HIV	50
4.5 Ocena wpływu wirerii na skuteczność szczepienia w grupie pacjentów HIV+	52
4.6 Ocena wpływu stopnia zaawansowania zakażenia HIV według klasyfikacji CDC na skuteczność szczepienia w grupie pacjentów zakażonych HIV	54
4.7 Wpływ wieku pacjentów zakażonych HIV na skuteczność szczepienia przeciwko grypie.....	56
4.8 Wpływ płci pacjentów zakażonych HIV na skuteczność szczepienia przeciwko grypie.....	58
4.9 Porównanie odpowiedzi na poszczególne antygeny szczepionkowe w grupie pacjentów zakażonych HIV	59
4.10 Wyliczenie parametrów pozwalających na ocenę skuteczności szczepień.....	60
4.11 Występowanie powikłań w postaci bakteryjnych zakażeń układu oddechowego ...	64
5. Dyskusja	65
6. Wnioski.....	74
7. Streszczenie	75
8. Streszczenie w języku angielskim	78
Piśmiennictwo	81
Spis tabel	92
Spis rycin	95

1. Wstęp

1.1 Zakażenie HIV i AIDS

1.1.1 Etiopatogeneza

Wirusy HIV-1 i HIV-2 (skrót od angielskich słów *human immunodeficiency virus* 1,2), czyli ludzkie wirusy upośledzenia odporności należą do rodziny *Retroviridae* i rodzaju *Lentiviridae*. Posiadają one unikalny enzym – odwrotną transkryptazę (RT), która na matrycy wirusowego RNA syntetyzuje kopię DNA, która następnie przy pomocy integrazy wbudowuje się do chromosomu komórki gospodarza. Odkrycie RT obaliło dogmat biologii molekularnej, że informacja genetyczna jest przekazywana tylko w jednym kierunku – z DNA na RNA. Wirus HIV o średnicy ok. 100 nm zawiera nukleokapsyd o symetrii ikosaedralnej z dwoma cząsteczkami RNA. HIV został odkryty w 1983 roku przez Luca Montagniera i Francoise Barre-Sinoussi, za co przyznano zespołowi francuskich naukowców Nagrodę Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii w 2008 roku [23, 45].

Najczęściej chorobę wywołuje HIV-1, który dzieli się na kilka podtypów występujących w różnych rejonach świata. Do tej pory poznano kilkanaście genotypów HIV-1 oznaczonych literami od A do M oraz O u dużym zróżnicowaniu. Znajomość subtypów umożliwia śledzenie dróg szerzenia się zakażenia na świecie. HIV-2 został zidentyfikowany w Afryce Zachodniej i początkowo występował jedynie w tym rejonie. Obecnie spotykany jest także w innych częściach świata, ale rzadko - w Europie przede wszystkim w Portugalii. Przebieg zakażenia HIV-2 charakteryzuje się mniejszą dynamiką i później doprowadza do rozwoju AIDS. HIV-2 jest także niewrażliwy na niektóre leki antyretrowirusowe i rzadziej przenosi się wertykalnie. Notowane są także zakażenia wywołane obydwoma wirusami, głównie w Afryce. Naturalnym rezerwuarem HIV-1 i najbardziej prawdopodobnym źródłem zakażenia dla ludzi jest gatunek szympansa *Pantroglodytes troglodytes*. HIV-2 jest bardziej zbliżony filogenetycznie do małpiego wirusa upośledzenia odporności (*simian immunodeficiency virus* – SIV) [38].

HIV jest wrażliwy na liczne czynniki fizykochemiczne. W roztworze ginie po 10-20 minutach w temperaturze 56°C, w zliofilizowanych białkach po 2 godzinach w temperaturze 68°C. Jest wrażliwy na niskie stężenia aldehydu glutarowego, formaliny i związków chloru. Do szybkiej inaktywacji wirusa w zawiesinie doprowadzają etanol i alkohol izopropylowy w stężeniach 40-70%, woda utleniona, fenole i paraformaldehyd. W postaci wysuszonej wirus może być wykrywalny nawet po upływie tygodnia, ale jego zakaźność szybko maleje. HIV jest wrażliwy na powszechnie stosowane metody sterylizacji [61].

Zakażenie HIV przede wszystkim przenosi się przez kontakty seksualne, głównie heteroseksualne jak i homoseksualne, przez krew i preparaty krwiopochodne oraz z zakażonej matki na jej dziecko – w czasie ciąży, w okresie okołoporodowym i podczas karmienia piersią. Materiałem zakaźnym jest krew, nasienie, wydzielina pochwy i macicy, mleko kobiece oraz każdy płyn ustrojowy, jeżeli zawiera widoczną domieszkę krwi [108].

HIV wykazuje tropizm do komórek z receptorem powierzchniowym CD4, przede wszystkim limfocytów T pomocniczych (T helper), makrofagów i komórek mikrogleju. Dla połączenia HIV z komórką docelową konieczna jest interakcja z receptorem CD4 oraz koreceptorem CCR5 i CXCR4 na powierzchni komórki. Wskutek zakotwiczenia glikoproteiny gp120 do CD4 dochodzi do zmiany trzeciorzędowej struktury gp120 i gp41 i odsłonięcia regionów konserwatywnych, co pozwala na wiązanie z koreceptorem i fuzję HIV z komórką. Receptor CD4 jest glikoproteiną występującą na powierzchni limfocytów T pomocniczych, makrofagów, monocytów, komórek dendrytycznych, eozynofiliów i komórek mikrogleju. Koreceptory (CXCR4 i CCR5) są naturalnymi koreceptorami dla cytokin. W początkowym stadium zakażenia przeważają wirusy o tropizmie do koreceptorów CCR5, w późnym etapie do CXCR4 – zwiększa się wówczas także patogenność wirusa. Wejście wirusa do komórki poprzedza połączenie receptora CD4 z gp120. Dochodzi wówczas do zmiany konformacji tej glikoproteiny, co doprowadza do fuzji osłonki wirusowej i błony komórkowej. Nukleokapsyd wnika do cytoplazmy, ulega rozpadowi uwalniając wirusowe geny i enzymy. Na matrycy jednej z nici RNA przy pomocy odwrotnej transkryptazy powstaje pojedyncza komplementarna nić DNA. Następnie RNA ulega degradacji i syntetyzowana jest komplementarna nić DNA. Powstały dwuniciowy DNA transportowany jest do jądra komórkowego gdzie ulega połączeniu z DNA gospodarza przy pomocy integrazy. Jeżeli komórka nie ulega podziałowi replikacja wirusa kończy się na tym etapie. Powstaje latentny rezerwuar HIV niewrażliwy na leki

antyretrowirusowe (ARV), który w sprzyjających warunkach ulega aktywacji i staje się źródłem replikujących się wirusów. W dzielących się komórkach dochodzi do transkrypcji wirusowego DNA dzięki komórkowej polimerazie RNA. Powstaje w ten sposób mRNA będący „potomnym” materiałem genetycznym, który niezbędny jest do syntezy białek wirusowych. Przy tworzeniu dojrzałego wirionu wymagany jest udział proteazy wirusowej. Ostatecznie dochodzi do utworzenia zakaźnej cząstki wirusa, która pączkuje włączając do swojej osłonki liczne białka gospodarza, co zwiększa jej zakaźność i ułatwia przyłączenie do kolejnej komórki. Wirus uwalnia się z komórki doprowadzając jednocześnie do jej rozpadu.

Namnażanie się HIV jest procesem bardzo dynamicznym. W ciągu dnia dochodzi do powstania i degradacji około 10^9 wirionów. Dlatego też replikacja HIV obciążona jest dużą częstością mutacji. To zjawisko w dużej mierze umożliwia uniknięcie mechanizmów obronnych gospodarza i skutkuje powstawaniem szczepów opornych na stosowane leki [46, 103].

Komórkami najczęściej zakażanymi przez wirusa są aktywowane limfocyty T i makrofagi. Miejscem, które sprzyja zakażaniu nowych komórek jest tkanka limfatyczna. Początkowo w trakcie pierwotnego zakażenia HIV dochodzi do gwałtownego wzrostu wirerii i przejściowego zmniejszenia liczby limfocytów CD4 we krwi obwodowej, przy czym ich liczba nigdy nie powraca do wartości wyjściowych. U większości zakażonych występują wówczas objawy ostrej choroby retrowirusowej. Już w początkowym okresie zakażenia dochodzi do istotnego zmniejszenia się liczby komórek pamięci CD45Ro+. Niezależnie od drogi zakażenia zmiany te są najbardziej nasilone w tkance limfatycznej jelit i mają charakter nieodwracalny. Jest to związane z obfitym występowaniem limfocytów z koreceptorem CCR5, które są początkowo głównym celem ataku HIV. Towarzyszy temu uszkodzenie nabłonka jelitowego, które umożliwia translokację bakterii komensalnych do krwioobiegu – jest to najważniejsza przyczyna przetrwałego pobudzenia układu odpornościowego w przebiegu zakażenia HIV. W okresie przewlekłego zakażenia i przetrwałej aktywacji immunologicznej dochodzi do stopniowego spadku liczby limfocytów CD4+. Przez wiele lat proces ten przebiega bezobjawowo, doprowadzając do stopniowego zniszczenia układu limfatycznego. W miarę postępu zakażenia zaburzeniu ulega homeostaza immunologiczna. Wyrazem tego jest wzrost liczba limfocytów Th2 produkujących IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, ekspresja na powierzchni limfocytów markerów aktywacji (HLA-II, CD38), nasilenie proliferacji komórek, ekspresja na powierzchni

limfocytów i makrofagów receptorów CD95. Prowadzi to do apoptozy i nekrozy komórek zakażonych i niezakażonych, upośledzenia dojrzewania komórek w grasicy i upośledzenia hematopoezy. Klinicznym skutkiem aktywacji immunologicznej jest progresja zakażenia [46, 92, 94].

Nabyty zespół niedoboru odporności (AIDS) jest ostatnim stadium przewlekłego zakażenia HIV, charakteryzującym się głębokim upośledzeniem układu odporności, w którym występują zakażenia oportunistyczne oraz choroby nowotworowe z listy definiującej AIDS ustalonej w 1993 przez Center for Disease Control and Prevention (CDC) w Atlancie.

Wydaje się, że samo zmniejszenie liczby limfocytów CD4 nie tłumaczy w pełni głębokiej niewydolności układu odpornościowego. Niektóre choroby, jak mięsak Kaposiego, gruźlica, czy choroby neurodegeneracyjne ośrodkowego układu nerwowego, mogą wystąpić jeszcze przed okresem ciężkiego upośledzenia odporności. Choć odpowiedź humoralna nie odgrywa istotnej roli w zwalczaniu zakażenia HIV, wirus poprzez wywołanie szeregu zjawisk uszkadzających układ odpornościowy, upośledza również jej działanie. Zmniejszenie liczby limfocytów T-pomocniczych powoduje dysregulację procesów immunologicznych, w których komórki te biorą udział, w tym odpowiedź między innymi limfocytów B. Pomimo, że limfocyty B nie są podstawowymi komórkami docelowymi dla HIV, u osób zakażonych ich funkcjonowanie ulega zaburzeniu. Dochodzi do zmian nie tylko w zakresie subpopulacji limfocytów B, ale również do upośledzenia ich funkcji, co wyraża się aktywacją poliklonalną, hipergammaglobulinemią, przy współistniejącej zmniejszonej odpowiedzi na antygen, limfopenii i anergii komórek B. Spowodowane jest to zarówno bezpośrednim działaniem wirusa (przez białka gp120, Nef), jak i pośrednim – poprzez zaktywowane makrofagi i wydzielane cytokiny. W konsekwencji osoby zakażone HIV słabo reagują na pierwotną i wtórną immunizację przy użyciu antygenów białkowych i polisacharydowych. Jakkolwiek odpowiedź humoralna jak i komórkowa jest słabsza, to jednak zwykle zapewnia dostateczną ochronę przed innymi zakażeniami. Pacjenci zakażeni HIV, podobnie jak inni chorzy ze słabszą odpornością niezależnie od jej przyczyny, są grupą szczególnie narażoną nie tylko na liczne pospolite infekcje, ale również oportunistyczne. Z tych właśnie powodów osoby zakażone HIV wymagają szczególnej uwagi w odniesieniu do immunoprofilaktyki zakażeń. Ze względu na uszkodzenie układu odpornościowego, szczególnie, gdy liczba limfocytów CD4 spada poniżej 200/ μ l, chorzy

ci nie powinni otrzymywać szczepionek „żywych”. Natomiast niezależnie od liczby limfocytów CD4 przeciwwskazane jest immunizowanie „żywymi” szczepionkami przeciw cholerze, durowi brzuszemu, grypie, gruźlicy, polio (OPV) i ospie prawdziwej. Generalnie u tych pacjentów zaleca się także odroczenie podawania szczepionek inaktywowanych, za wyjątkiem przeciw grypie i pneumokokom, do czasu uzyskania wzrostu liczby limfocytów CD4 powyżej 200 kom./ul. Na przykładzie immunizacji przeciw grypie szczepionką trójwalentną inaktywowaną (TIV) wykazano, że u osób zakażonych istnieje defekt limfocytów B pamięci, szczególnie wyraźny u chorych z wysoką wiremią HIV. Stąd słabsza odpowiedź humoralna na szczepienia u tych chorych. Przyjmuje się, że profil bezpieczeństwa szczepionek inaktywowanych u chorych z niedoborem odporności na ogół nie różni się istotnie od tego u osób immunokompetentnych. Stąd szczepionki tzw. „nieżywe”, do których zalicza się inaktywowana szczepionka przeciw grypie, są uważane za bezpieczne także u osób zakażonych HIV i nie wpływają na przebieg choroby zasadniczej. Dlatego też w programach szczepień są wymieniane obok innych szczepionek „nieżywych” jako szczególnie zalecane w immunoprofilaktyce grypy u zakażonych HIV. Według wskazań IDSA z 2013 r. przemawia za tym wysoka jakość danych z badań na ten temat. Ustalono, że niezależnymi czynnikami korelującymi z nasileniem odpowiedzi po szczepieniu były liczba komórek o fenotypie CD4 oraz wielkość wirerii [1, 38, 80, 93, 101]. Ponadto na szczepienie lepiej odpowiadali pacjenci leczeni antyretrowirusowo (ARV) ponad 3 miesiące, u których doszło do zwiększenia odsetka komórek CD4 co najmniej o 15% i spadku wirerii poniżej 1000 kopii/ml. Dodatkową korzyścią z leczenia ARV u tych pacjentów był wzrost stężenia swoistych przeciwciał powstałych po wcześniejszych szczepieniach, pomimo braku dawki przypominającej. W przypadku osób zakażonych HIV wykazano, że immunogenność szczepionek przeciw grypie jest wyższa w grupie pacjentów skutecznie leczonych ARV, bez postępu choroby. Natomiast u dzieci bez leczenia antyretrowirusowego, które otrzymały szczepionkę przeciw grypie obserwowano kilkutygodniowy wzrost wirerii HIV. Szczepionka monowalentna przeciw wirusowi grupy pandemicznej A H1N1v okazała się bardziej skuteczna u dzieci niż u dorosłych zakażonych HIV. W grupie dorosłych skuteczność rzeczywista zawierała się w przedziale 27-78% i immunizacja przeciw grupie nie wywoływała wzrostu wirerii HIV. Szczepienie przeciw grypie sezonowej, należy zawsze oferować pacjentom zakażonym HIV [31, 101], niezależnie od liczby limfocytów CD4, corocznie najlepiej od września do listopada.

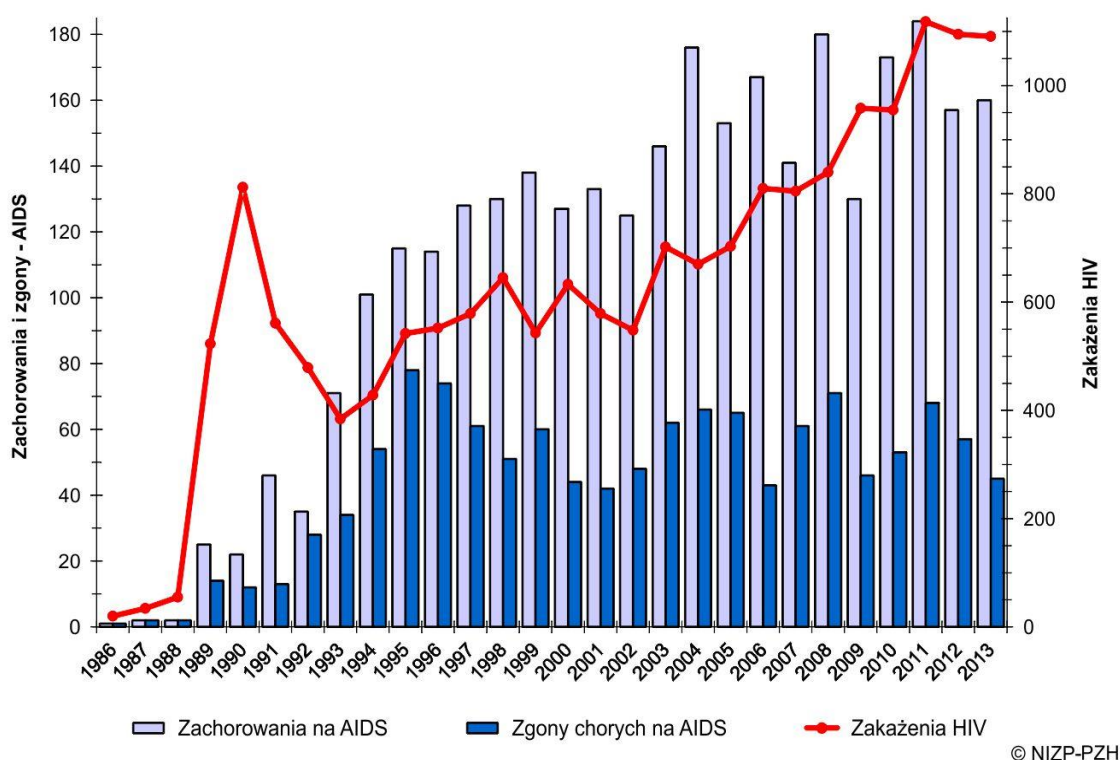
Szczególnie zaleca się szczepienie kobiet w ciąży, optymalnie w III trymestrze. Zgodnie z wytycznymi Światowej Organizacji Zdrowia kobiety ciężarne, niezależnie od ich statusu serologicznego w zakresie HIV, powinny być szczepione corocznie przeciw grypie sezonowej. W 2014 r. opublikowano wyniki randomizowanych badań, w których wykazano wysoką immunogenność, skuteczność i bezpieczeństwo trójwalentnej szczepionki przeciw grypie u ciężarnych i ich dzieci. W grupie ciężarnych zakażonych HIV skuteczność w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie wynosiła 57,7% vs. u ciężarnych HIV negatywnych 50,4%, a ich dzieci 48,8% [73]. Udowodniono tym samym, że inaktywowana trójwalentna szczepionka przeciw grypie podana kobietom ciężarnym zakażonym HIV jest immunogenna, bezpieczna i zapewnia dobrą ochronę przed zachorowaniem nie tylko matkom, ale również ich dzieciom.

1.1.2 Epidemiologia

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia pod koniec 2013 roku żyło na świecie około 35 milionów ludzi zakażonych HIV (przedział 33,2-37,2 milionów), w tym 3,2 miliony (przedział 2,9-3,5) dzieci poniżej 15 roku życia. Od początku pandemii rozpoznano zakażenie u blisko 75 mln osób, z czego połowę zmarło. Najwięcej zakażonych – 24,7 mln (przedział 23,5-26,1) zamieszkuje tereny Afryki Subsaharyjskiej. W ostatnich latach liczba nowo wykrytych zakażeń zmniejsza się prawie na całym świecie – w 2013 roku było to 2,1 mln osób (1,9-2,4), o 38% mniej niż w 2001 roku. Trend ten był jeszcze wyraźniejszy u dzieci, w tej grupie nowo wykrytych zakażeń było o 58% mniej niż w 2002 roku. Również zmniejszyła się liczba zgonów z powodu AIDS – w 2013 roku zmarło 1,5 milionów ludzi (1,4-1,7), o 35% mniej niż w 2005 roku, w którym odnotowano największą liczbę zgonów. Prawdopodobnie prawie połowa ludzi zakażonych HIV (48%) nie zna swojego statusu serologicznego. Polska, według obowiązującej klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), należy do rejonu obejmującego Europę Zachodnią, Środkową i Amerykę Północną, gdzie żyje ponad 2,3 miliona (2,0-3,0) ludzi zakażonych HIV. Najbardziej dotknięte są trzy populacje: mężczyźni mający kontakty seksualne z innymi mężczyznami (MSM), Afroamerykanie i imigranci pochodzący z krajów o wysokiej endemiczności – przede wszystkim z Afryki Subsaharyjskiej. W ostatnich latach zwraca uwagę duży odsetek osób u których infekcję rozpoznaje się

w zaawansowanym stadium, co nie tylko dramatycznie pogarsza rokowanie u tych ludzi, ale także sprzyja szerzeniu się wirusa w populacji [117].

Według danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH), w Polsce od początku epidemii i wdrożenia badań w 1985 roku do 31 maja 2015 r., stwierdzono zakażenie HIV u 19.120 osób, głównie młodych w wieku rozrodczym. Wśród nich było co najmniej 6.087 zakażonych w związku z przyjmowaniem narkotyków, 1.349 zakażonych poprzez kontakt heteroseksualny oraz 2.317 poprzez kontakt seksualny pomiędzy mężczyznami. Ogółem odnotowano 3.246 zachorowań na AIDS. 1.299 chorych zmarło [99]. W latach 2009-2013 liczba nowo wykrywanych zakażeń wzrosła w porównaniu do lat 2000-2002 i wynosi ponad tysiąc rocznie. Wzrost ten dotyczy głównie mężczyzn, a liczba nowych zakażeń u kobiet nawet spadła.



Rycina 1. Zakażenia HIV, zachorowania na AIDS i zgony chorych na AIDS w latach 1986-2013 (NIZP-PZH)

1.1.3 Obraz kliniczny

Naturalny przebieg zakażenia obejmuje trzy zdefiniowane stadia na podstawie objawów klinicznych określone jako kategorie A, B i C oraz trzy stadia wyróżnione w oparciu o liczbę limfocytów CD4. W 2 do 6 tygodni po zakażeniu HIV u 50-90% osób pojawiają się objawy pierwotnej infekcji retrowirusowej (ostra choroba retrowirusowa), zaliczanej do kategorii klinicznej A. Objawy utrzymują się średnio 14 dni, są podobne do mononukleozy zakaźnej i ustępują samoistnie. Następnie zakażenie przechodzi w stan bezobjawowy, który może trwać od kilku do kilkunastu lat. Stadium bezobjawowe zakażenia HIV pojawia się po fazie wirerii pierwotnej i jest przejawem względnej równowagi między namnażaniem wirusa i odpowiedzią immunologiczną. Przetrwiała uogólniona limfadenopatia (*Persistent Generalized Lymphadenopathy* - PGL), jest zjawiskiem częstym w końcowym okresie stadium bezobjawowego, przed wystąpieniem objawowego zespołu nabytego niedoboru odporności AIDS. PGL charakteryzuje się powiększeniem węzłów chłonnych powyżej 1 cm w co najmniej dwóch różnych okolicach ciała poza pachwinami przez okres powyżej 3 miesięcy. Występuje także przewlekłe zmęczenie, bóle głowy, powiększenie śledziony. Częstsze są wówczas zakażenia wywołane patogenami nieoportunistycznymi skóry, dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. Stadium objawowe B u 60% chorych poprzedza pełnoobjawowy AIDS. W wyniku zmniejszenia się liczby limfocytów CD4 pojawiają się wówczas zakażenia oportunistyczne, ale jeszcze o łagodnym przebiegu, takie jak półpasiec obejmujący więcej niż jeden dermatom lub nawracający, angiomatoza bakteryjna wywołana zakażeniem *Bartonella henselae*, leukoplakia włochata, przetrwiała i trudna w leczeniu kandydoza gardła, sromu i pochwy, zmiany dysplastyczne szyjki macicy lub rak in situ związane z zakażeniem HPV, gorączka i biegunka utrzymująca się powyżej 1 miesiąca, objawowa małopłytkowość, zakażenia listeriozowe, neuropatia obwodowa oraz zmiany zapalne w miednicy małej. Kategoria kliniczna C, czyli pełnoobjawowy AIDS występuje średnio po 10 latach od zakażenia i charakteryzuje się pojawieniem chorób wskaźnikowych, licznych ciężkich zakażeń i nowotworów. Do najczęstszych należą gruźlica płucna i pozapłucna, rozsiane zakażenia prątkami atypowymi, przewlekłe owrzodzenia, zapalenia oskrzeli i płuc wywołane przez HSV, cytomegalia bez zajęcia wątroby, śledziony i węzłów chłonnych, mięsak Kaposiego, pneumocystozowe zapalenie płuc, neurotoksoplazmoza, kandydoza przełyku, kryptokokowe zapalenie OUN, chłoniaki Burkitta, pierwotny mózgu lub immunoblastyczny, encefalopatia związana z zakażeniem HIV i zespół wyczerpania [5,

46]. W klasyfikacji zakażenia HIV opartej na danych laboratoryjnych wyróżniono stadium I z liczbą limfocytów T CD4 równą lub większą od 500/1µl, stadium II, w którym liczba CD4 zawiera się w przedziale 200-499/1µl i stadium III z liczbą T CD4 poniżej 200 kom. w 1 µl. Powszechnie stosowana klasyfikacja stadiów zakażenia została opracowana przez ekspertów *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) w 1993 roku. Bierze ona pod uwagę objawy kliniczne chorego jak i parametry laboratoryjne – liczbę limfocytów CD4 w 1 µl we krwi obwodowej (Tabela 1.) [19]. W 2008 i 2014 roku wprowadzono uzupełnienia do istniejącej klasyfikacji, które przedstawiono w tabeli 2 [102].

Tabela 1. Klasyfikacja zakażenia HIV według CDC z 1993 roku

Kategorie immunologiczne (liczba limfocytów CD4/µl)	Kategorie kliniczne		
	A	B	C
≥500 komórek/µl	A1	B1	C1
200-499 komórek/µl	A2	B2	C2
<200 komórek/µl	A3	B3	C3

Tabela 2. Klasyfikacja zakażenia HIV według CDC z 2014 roku.

Stadium	Kryteria rozpoznania
Stadium 0	Wczesne zakażenie HIV
Stadium 1	Liczba limfocytów CD4 ≥500 komórek/µl lub ≥26% Brak chorób definiujących AIDS
Stadium 2	Liczba limfocytów CD4 200-499 komórek/µl lub 14-25% Brak chorób definiujących AIDS
Stadium 3	Liczba limfocytów CD4 <200 komórek/µl lub <14% Lub udokumentowana choroba definiująca AIDS
Stadium nieznane	Brak danych o liczbie limfocytów CD4

1.1.4 Diagnostyka i leczenie

Aktualny standard diagnostyczny zakażenia HIV opiera się na wykrywaniu swoistych przeciwciał anty HIV. Od zakażenia do pojawienia się przeciwciał w ilościach wykrywalnych w testach immunoenzymatycznych (ELISA) zwykle upływa kilka tygodni i ten okres zwany jest oknem serologicznym. Wynika to z tego, że mimo istniejącego zakażenia testy serologiczne wykrywające tylko swoiste przeciwciała mogą być jeszcze ujemne. Przyjmuje się, że miarodajny wynik można uzyskać po 12 tygodniach. Wcześniejsze rozpoznanie laboratoryjne zakażenia HIV możliwe jest dzięki testom wykrywającym obok przeciwciał anty HIV także antygen p24. Rozpoznanie zakażenia HIV zawsze musi być potwierdzone testem, np. Western blot. Pierwszym etapem diagnostyki jest wykonanie przesiewowego testu ELISA. Aktualnie stosowane są dwa rodzaje testów:

- III generacji, które umożliwiają wykrycie przeciwciał anty-HIV po 4-12 tygodniach od zakażenia. Charakteryzują się wysoką czułością (>98% po 12 tygodniach od zakażenia) i swoistością (99%). Testy te wykrywają przeciwciała w obu klasach – IgM i IgG, skracając w ten sposób czas okna serologicznego.
- IV generacji: umożliwiają wykrycie antygeny p24 po 2-3 tygodniach od zakażenia i przeciwciał anty-HIV po 4-12 tygodniach. Testy te są przydatne w bardzo wczesnej fazie zakażenia, kiedy przeciwciała są jeszcze nieobecne oraz w późnej fazie infekcji. Wiremia jest wówczas bardzo wysoka, stąd przeciwciała mogą być niewykrywalne i ponownie pojawiają się we krwi białko p24. Swoistość testów czwartej generacji jest mniejsza niż trzeciej generacji – dają one więcej wyników fałszywie dodatnich.

Ujemny wynik uzyskany z powyższych testów po upływie 12 tygodni od potencjalnej ekspozycji w zasadzie wyklucza zakażenie. W niektórych wyjątkowych sytuacjach, takich jak koinfekcja HIV z HCV, EBV lub CMV, profilaktyka poekspozycyjna HIV, okres ten może się wydłużyć do 6 miesięcy [5, 46, 52, 109].

W przypadku otrzymania dodatniego wyniku testu przesiewowego, konieczne jest ponowne badanie z drugiej próbki krwi. Jeśli wynik jest dwukrotnie dodatni, należy obowiązkowo wykonać test potwierdzenia – najczęściej metodą Western blot (WB) lub Line immunoassay (LIA). Testy te charakteryzują się większą swoistością, ale mniejszą czułością niż testy przesiewowe i mają na celu wykluczenie wyników fałszywie dodatnich.

Zakażenie HIV można rozpoznać jedynie na podstawie diagnostyki dwuetapowej, czyli dodatnich wyników testów przesiewowych i testu potwierdzenia.

W diagnostyce zakażenia u pacjentów seronegatywnych, u których podejrzewa się ostrą chorobę retrowirusową lub celem weryfikacji niejednoznacznych wyników badań serologicznych, znajdują zastosowanie metody molekularne – RT PCR. Natomiast u pacjentów z rozpoznaniem już zakażenia, służą przede wszystkim do monitorowania leczenia antyretrowirusowego [28, 46, 52, 109].

Wprowadzenie w połowie lat dziewięćdziesiątych dwudziestego wieku skojarzonej terapii antyretrowirusowej (*combined antiretroviral therapy* – cART) było przełomem w leczeniu zakażenia HIV – dzięki temu choroba stała się przewlekłą. Spowodowało to także zmniejszenie się ilości zakażeń oportunistycznych, hospitalizacji, a przede wszystkim zgonów z powodu AIDS. Choroba prowadząca wcześniej nieuchronnie do śmierci stała się dzięki temu chorobą przewlekłą. Skojarzona terapia antyretrowirusowa polega na jednoczesnym zastosowaniu kombinacji kilku leków o działaniu synergistycznym, blokujących replikację HIV w ten sam lub różny sposób. Dzięki temu cART powoduje skuteczne i długotrwałe zahamowanie replikacji wirusa – materiał genetyczny HIV (RNA) staje się niewykrywalny nawet najczulszymi metodami we krwi. Aktualnie dostępnych jest pięć grup leków antyretrowirusowych działających na różne fazy replikacji wirusa.

- Nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy – *nucleoside reverse transcriptase inhibitor* – NRTI: zydowudyna (AZT), lamiwudyna (3TC), abakawir (ABC), emtrycytabina (FTC), tenofowir (TDF).
- Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy – *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor* – NNRTI: newirapina (NVP), efawirenz (EFV), etrawiryna (ETV), ryłpiwiryna (RPV).
- Inhibitory proteazy – *protease inhibitor* – PI: indynawir (IDV), sakwinawir (SQV), nelfinawir (NFV), fosamprenawir (FVP), lopinawir (LPV/r), tipranawir (TPV), darunawir (DRV).
- Inhibitory integrazy – *integrase strand transfer inhibitor* – INSTI: raltegrawir (RTI), ewitegrawir (EVG), dolutegrawir (DTG).
- Inhibitory wejścia – utrudniające połączenie z receptorem CD4: enfuwirtyd (ENF) lub blokujące koreceptor CCR5: marawirok (MVR) [46, 97].

Leczenie antyretrowirusowe umożliwia częściową odbudowę funkcji układu odpornościowego, co wyraża się wzrostem liczby limfocytów CD4. Dzięki temu zmniejsza się ryzyko pojawienia się zakażeń oportunistycznych, chorób nowotworowych oraz wydłuża życie chorego i poprawia jego komfort. Niestety aktualnie dostępne terapie nie są w stanie doprowadzić do eradykacji wirusa, gdyż nie pozwalają na wyeliminowanie prowirusowego DNA, który jest zintegrowany z genomem gospodarza.

Kryteria włączania leczenia antyretrowirusowego ulegają zmianom pod wpływem postępu badań naukowych nad patogenezą i kliniką zakażenia HIV. Zalecenia dotyczące terapii są na bieżąco aktualizowane przez narodowe towarzystwa naukowe: polskie, europejskie i amerykańskie. Obecnie zalecane jest wcześniejsze włączanie leczenia, niezależnie od liczby limfocytów T CD4. Wskazaniami do jak najszybszego wprowadzenia terapii są między innymi: objawowe zakażenie (kategoria kliniczna B lub C), ostra faza zakażenia, nefropatia związana z HIV, zaawansowany wiek, przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C, ciąża (profilaktyka zakażenia wertykalnego). Wybór schematu leczenia antyretrowirusowego powinien być dostosowany do konkretnego pacjenta, z uwzględnieniem jego skuteczności, współwystępujących chorób, potencjalnych interakcji z innymi stosowanymi lekami, używkami, dietą, stylem życia, charakterem pracy i uwarunkowaniami psychologicznymi [36, 46, 51, 78, 91, 97]. Dzięki terapii cART zastosowanej w odpowiednim czasie, już w początkowym okresie jej stosowania, uzyskano nie tylko zmniejszenie śmiertelności o kilkadziesiąt procent, znaczące opóźnienie rozwoju AIDS, wydłużenie przeżycia i ograniczenie transmisji wirusa. Indywidualizacja leczenia antyretrowirusowego powoduje także poprawę jakości życia, i obecnie ludzie zakażeni HIV dożywają późnej starości i umierają z przyczyn naturalnych lub innych niż AIDS.

1.2 Grypa

1.2.1 Etiopatogeneza

Grypa towarzyszy ludzkości od dawna, ale pierwsze opisy podobnej choroby epidemicznej podał Hipokrates w 400 p.n.e. Angielska nazwa „influenza” odzwierciedla wiarę przodków, że choroba jest wywoływana przez oddziaływania złych mocy nadprzyrodzonych. Czynnikiem etiologicznym okazał się jednak wirus, który został po raz

pierwszy wyizolowany u człowieka w 1933 roku [23,106]. Należy on do rodziny *Orthomyxoviridae*. Znane są trzy gatunki wirusów grypy: A, B i C, które różnią się budową antygenową białka matrix (M) i nukleoproteiny (NP). Epidemiczne zachorowania coroczne – grypa sezonowa i rzadziej występujące pandemie wywołuje głównie typ A, w mniejszym stopniu typ B. Typ C jest spotykany bardzo rzadko i nie ma większego znaczenia u ludzi jako patogen. Typ A wirusa grypy określa się na podstawie swoistości antygenowej hemaglutyniny (HA) i neuraminidazy (NA). Hemaglutynina jest glikoproteiną powierzchniową zidentyfikowaną dzięki zdolności do aglutynowania erytrocytów. Odgrywa ważną rolę w procesie przyłączania się i wnikania wirusa do komórki. Neuraminidaza, drugie białko powierzchniowe, jest enzymem rozkładającym kwas neuraminowy, który jest składnikiem komórkowych receptorów swoistych dla wirusa grypy. Dzięki jej aktywności dochodzi do uwolnienia wirusów potomnych. Antygeny HA i NA oznacza się kolejnymi numerami: hemaglutyninę od H1 do H15, neuraminidazę od N1 do N9. Zakażenia u ludzi są najczęściej wywołane przez wirusy, które mają antygeny H1, H2 lub H3 oraz N1 i N2 [9, 23, 30].

Wirus grypy o średnicy 100-200 nm charakteryzuje się symetrią helikalną. Po przyłączeniu się do receptorów błonowych komórkowej gospodarza, głównie nabłonka dróg oddechowych, wnika do jej wnętrza przez endocytozę i jest przenoszony do wodniczek. Tam dochodzi do fuzji z lipidami ściany wodniczek, co prowadzi do odpłasczenia wirusa i przeniesienia RNA wirusowego do jądra komórkowego. RNA ortomyksowirusów charakteryzuje się ujemną polarnością i dlatego najpierw dochodzi do transkrypcji, przy udziale wirusowej polimerazy, do komplementarnej nici dodatniej mRNA. Na tej matrycy w wyniku translacji powstają białka wirusa. Nowe wiriony składane są w pobliżu zewnętrznej błony komórkowej i uwalniane przez pączkowanie.

Istotną cechą wirusów grypy jest ich zmienność genetyczna. Odpowiadają za nią dwa zjawiska: reasortacja genowa czyli skok antygenowy (ang. *antigenic shift*) i przesunięcie antygenowe (ang. *antigenic drift*). Zjawisko reasortacji występuje u wirusów grypy A. Dochodzi do niej gdy komórka gospodarza ulegnie jednoczesnemu zakażeniu dwoma wirusami. Do wirionów potomnych mogą trafić geny rodzicielskie obu wirusów, a wymiana może dotyczyć każdego z ośmiu segmentów genomu. Zjawisko to występuje najczęściej w organizmie świń, a mieszane zakażenia są głównie wynikiem krzyżowania się szczepów ludzkich i ptasich. Doprowadza to do powstania nowych szczepów, które różnią się antygenowo od wirusów krążących w populacji ludzkiej. Nowe

podtypy lub warianty mają przewagę nad wirusami rodzicielskimi ze względu na brak lub niewielką odporność populacji ludzkiej. Powstanie takich wirusów, na które większość populacji ludzkiej jest podatna, doprowadza zwykle do wybuchu pandemii grypy.

Wirusy grypy jak wszystkie wirusy RNA cechują się dużą częstością mutacji. Zmiana w obrębie materiału genetycznego doprowadza w konsekwencji do zmian w budowie białek wirusowych. Jest to jednak proces wolno postępujący i zmiany kumulują się, stąd nie dochodzi do tak dramatycznych skutków jak przy skoku antygenowym. Określa się go mianem przesunięcia antygenowego. Odpowiada za coroczną zmienność antygenowa wirusów grypy. Zjawisko przesunięcia antygenowego występuje zarówno u wirusów grypy A, jak i grypy B [23, 30, 87, 122].

Wirus grypy namnaża się w komórkach nabłonka górnych i dolnych dróg oddechowych. Bardzo rzadko pojawia się poza układem oddechowym, w tym także we krwi. Objawy ogólne grypy są więc wynikiem działania cytokin, które uwalniają się w trakcie reakcji zapalnej (zwłaszcza TNF α , interferon α , interleukiny 6 i 8). Przeciwciała przeciw hemaglutyninie są głównym wykładnikiem odpowiedzi immunologicznej przeciw wirusowi grypy, natomiast przeciwciała przeciw neuraminidazie przyczyniają się do ograniczenia rozsiewu wirusa co skutkuje ograniczaniem się zakażenia [34, 83].

Rezerwuarem wirusów grypy jest człowiek, a także niektóre zwierzęta: ptaki dzikie i hodowlane, świnie. Źródłem zakażenia jest chory człowiek lub zdrowy nosiciel (w przypadku grypy ptaków zakażony ptak). Zakażenie szerzy się głównie drogą kropelkową, także przez kontakt bezpośredni i przedmioty zanieczyszczonymi wydzielinami z układu oddechowego lub przez ręce. W przypadku grypy ptaków szerzenie się zakażenia na ludzi jest ograniczone, i zwykle odbywa się drogą bliskiego kontaktu bezpośredniego z żywym lub martwym zwierzęciem. Wrotami zakażenia jest błona śluzowa układu oddechowego, szczególnie komórki rzęskowe [68, 83].

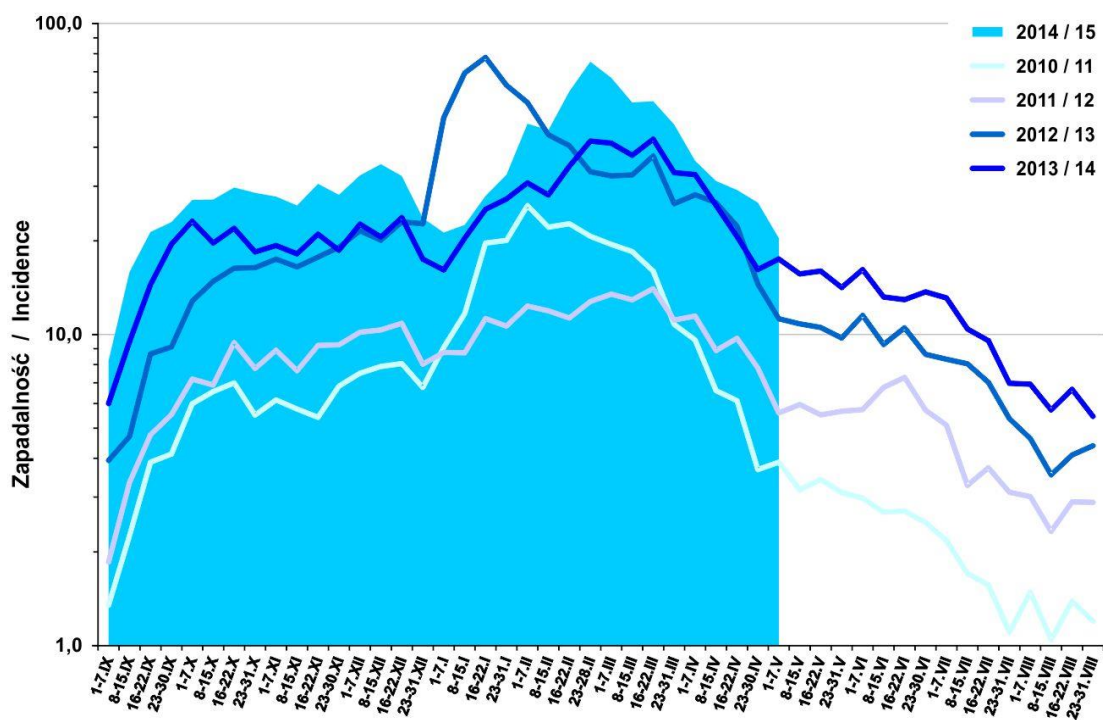
1.2.2 Epidemiologia

Zachorowania na grypę cechuje sezonowość. Na półkuli północnej jest to okres od jesieni do wczesnej wiosny (październik – kwiecień), na półkuli południowej od wiosny do późnego lata. Grypa sezonowa jest wywoływana przez typowe wirusy i występuje corocznie w okresie epidemicznym. Grypa pandemiczna występuje co kilkanaście lub kilkadziesiąt lat wywołując zachorowania na całym świecie. Wywołują ją nieznane do tej pory u ludzi podtypy lub warianty wirusa. Wobec braku odporności w populacji zakażenie

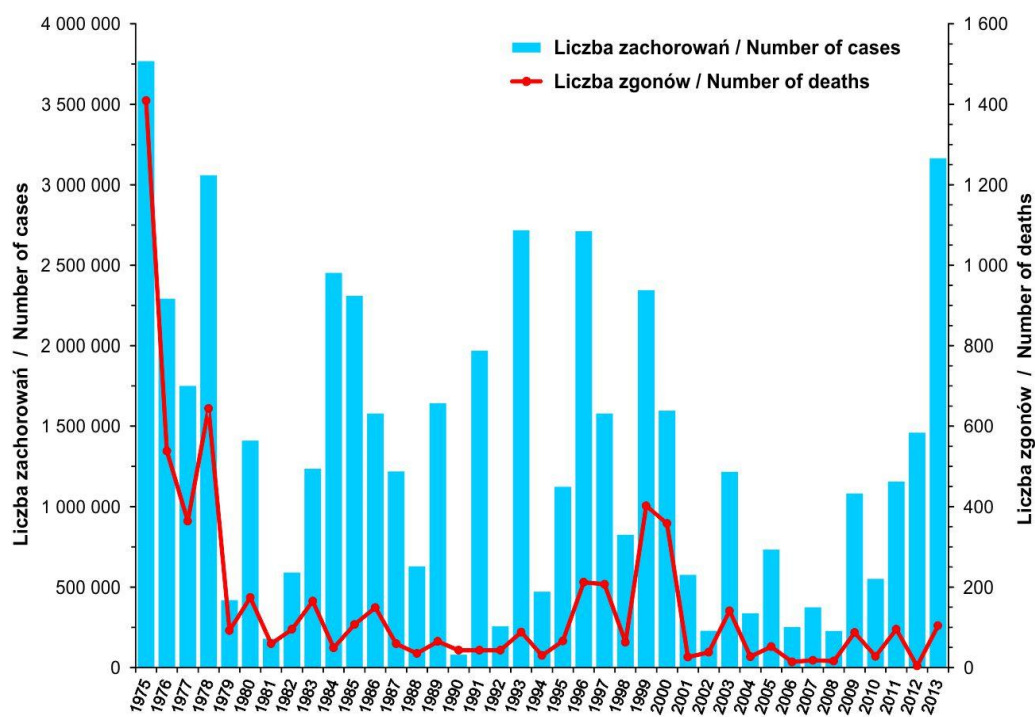
szerzy się bardzo szybko i liczba zachorowań jest kilkakrotnie większa niż podczas grypy sezonowej. Pandemię grypy ogłasza Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) biorąc pod uwagę wyłącznie geograficzny zasięg choroby spowodowanej nowym rodzajem wirusa (nie jest brane pod uwagę kryterium ciężkości choroby). W ostatnim stuleciu odnotowano pięć pandemii grypy:

- 1918 rok – grypa „Hiszpanka” – podtyp H1N1
- 1957 rok – grypa „Azjatycka” – podtyp H2N2
- 1968 rok – grypa „Hong Kong” – podtyp H3N2
- 1977 rok – grypa „Rosyjska” – podtyp H1N1
- 2009 rok – grypa „Meksykańska”, „Świńska” – podtyp H1N1v [12, 83]

Każdego roku, podczas sezonowych epidemii grypy, odnotowuje się liczne poważne zachorowania i zgony. W Stanach Zjednoczonych każdego roku 25 do 50 milionów ludzi choruje na gripę, w tym około 225 tysięcy jest hospitalizowanych. W ostatnich 3 dekadach w tym kraju liczba zgonów z powodu grypy wahała się od 3349 do 48 614 rocznie. Większość z nich dotyczyła osób starszych, szczególnie z chorobami przewlekłymi. Ekstrapolując te dane eksperci WHO oceniają liczbę przypadków grypy na całym świecie na około 1 miliard, w tym 3-5 milionów przypadków o ciężkim przebiegu, a liczbę zgonów na 300-500 tysięcy. W czasie pandemii liczby te były o wiele większe. Podczas najbardziej tragicznej pandemii „Hiszpanki” z 1918-19 roku zmarło, jak się szacuje 50-100 milionów osób. Tylko w USA zmarło wówczas 675 tys. ludzi, a wskaźnik śmiertelności osiągnął wartość 40%. [47, 111, 112, 113]. W Polsce liczba zachorowań na gripę i choroby grypopodobne w sezonie 2011/12 wynosiła 1 085 471 (zapadalność 2 816,6 na 100 000 ludności), natomiast w sezonie 2012/13 odnotowano 3 025 258 przypadków (zapadalność 7 851,0 na 100 000 ludności). W obu sezonach wśród zakażeń wirusem grypy dominowały zachorowania wywołane podtypem A/H1N1v [33]. Dane epidemiologiczne dotyczące grypy zbierane są w Polsce przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH) [32] (Rycina 3 i 4).



Rycina 2. Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grype. Średnia dzienna zapadalność (na 100 tys. ludności) wg tygodniowych meldunków w sezonie 2014/15 w porównaniu z sezonami 2010/11 - 2013/14 (NIZP-PZH).



Rycina 3. Liczba zachorowań i podejrzeń zachorowań na grype oraz liczba zgonów z powodu grypy w latach 1975 – 2013 (NIZP-PZH).

1.2.3 Obraz kliniczny

Grypa jest chorobą, często o nieprzewidywalnym przebiegu. Po okresie wylegania trwającym od 1 do 7 dni (średnio 2), objawy pojawiają się w sposób nagły. Na obraz kliniczny składają się objawy ogólne i objawy ze strony górnych i dolnych dróg oddechowych [30, 83]. Do objawów ogólnych należą gorączka, dreszcze, bóle mięśniowe i uciążliwe bóle głowy (najczęściej obejmujące okolicę czołową i zagałkowe), uczucie ogólnego rozbicia i osłabienie oraz złe samopoczucie. Objawy ze strony układu oddechowego to: suchy męczący kaszel, ból gardła, nieżyt nosa o umiarkowanym nasileniu. Rzadko pojawić się mogą dodatkowo nudności, wymioty oraz łagodna biegunka. Choroba trwa typowo 3-7 dni, kaszel może utrzymywać się jeszcze 2 tygodnie. U niektórych pacjentów kilka tygodni po infekcji może utrzymywać się jeszcze osłabienie i męczliwość. Do 50% zakażeń wirusem grypy przebiega bezobjawowo, co ma ważne znaczenie epidemiologiczne, ponieważ osoby te przyczyniają się szerzenia choroby [30, 83, 88].

Okres zakaźności rozpoczyna się 24-48 godzin przed pojawieniem się objawów i trwa na ogół do 3-5 dni (czasami nawet do 10 dni). Okres ten może być jeszcze dłuższy u osób z upośledzeniem odporności i dzieci [35, 64, 70, 72].

U części chorych obserwuje się powikłania pogrypowe. Najbardziej narażone na nie są małe dzieci, osoby starsze, kobiety w ciąży i w okresie połogu, pacjenci z chorobami przewlekłymi niezależnie od wieku, osoby z otyłością olbrzymią (BMI>40), osoby przed ukończeniem 18 roku życia przyjmujące przez dłuższy czas preparaty kwasu acetylosalicylowego. Powikłania dotyczą najczęściej układu oddechowego i najważniejszych należą:

- Pierwotne zapalenie płuc wywołane przez wirusa grypy
- Wtórne bakteryjne zapalenia płuc wywołane przez *S. pneumoniae*, *S. aureus* lub *H. influenzae*
- Wtórne zapalenie płuc wywołane nietypowym patogenem lub zapalenie płuc u chorego z upośledzeniem odporności
- Zaostrzenie przewlekłych chorób, jak POCHP, astma, choroba niedokrwienna, zastoinowej niewydolności serca, cukrzycy
- Angina paciorkowcowa

Inne powikłania występują rzadziej i obejmują zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu, encefalopatię, poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego, zespół Guilliana

i Barrego, zapalenie mięśnia sercowego lub osierdzia, zapalenie mięśni z rabdomiolizą, zespół wstrząsu toksycznego (zakażenie *S. aureus* lub paciorkowcami typu A) i bardzo rzadko zespół Reye'a [76, 83, 96, 100].

1.2.4 Diagnostyka i leczenie

Wobec podobieństwa obrazu klinicznego do tzw. chorób grypopodobnych podejrzenie grypy na podstawie samych objawów jest możliwe jedynie w okresie sezonowych zachorowań epidemicznych. Objawy grypopodobne może wywoływać ponad 200 wirusów, w tym przede wszystkim wirusy, adenowirusy, rinowirusy, koronawirusy, wirus RS, wirusy Coxsackie, powodujące zachorowania w tym samym czasie co wirus grypy [12, 81]. Dlatego też obraz kliniczny nie pozwala na pewne rozpoznanie grypy. Ze względów praktycznych powszechnie przyjętą zasadą jest możliwość rozpoznania grypy w sezonie epidemicznym na podstawie obrazu klinicznego, to jest gorączki i objawów z układu oddechowego.

Podstawowym kryterium rozpoznania laboratoryjnego grypy jest dodatni wynik badania wirusologicznego. Diagnostyka wirusologiczna grypy oparta jest na metodach wykrywających materiał genetyczny wirusa, immunofluorescencji bezpośredniej i pośredniej, hodowli wirusa i szybkich testach antygenowych. Materiał do diagnostyki pobiera się wymazówką z jamy nosowo-gardłowej, a w przypadku zajęcia dolnych dróg oddechowych badany jest aspirat z tchawicy i oskrzeli. Najdokładniejszą metodą jest RT-PCR. Wyniki dostępne są względnie szybko i pozwalają na różnicowanie pomiędzy typami i subtypami wirusa, w tym pandemicznym H1N1v i ptasimi np. H5N1. Metody immunofluorescencyjne odznaczają się również wysoką czułością i swoistością, a wynik można otrzymać w ciągu kilku godzin. Szybkie testy wykrywające obecność antygeny wirusa pozwalają uzyskać wynik już w ciągu 15 minut. Cechują się niestety umiarkowaną czułością (10-80%), wobec czego wynik ujemny nie może być podstawą do wykluczenia choroby, szczególnie gdy obraz kliniczny i sytuacja epidemiologiczna wskazują na grypę. Choć hodowla wirusa uznawana jest za złoty standard diagnostyczny, nie jest pomocna w podejmowaniu decyzji terapeutycznych ze względu na długi czas oczekiwania na wynik. Badanie serologiczne nie mają większego znaczenia w praktyce, ponieważ swoiste przeciwciała antyhemaglutyninowe pojawiają się stosunkowo późno. Dlatego też są

stosowane jedynie w laboratoriach referencyjnych i znajdują zastosowanie w analizie retrospektywnej, nadzorze epidemiologicznym oraz badaniach naukowych [53, 83, 118].

Aktualnie dysponujemy dwoma grupami leków działających przyczynowo:

- Inhibitory neuraminidazy: oseltamiwir, zanamiwir i peramiwir
- Inhibitory białka matrix M2: amantadyna i rymantadyna

Druga z wymienionych grup ma kilka istotnych ograniczeń: wykazują jedynie aktywność wobec wirusów typu A, ale nie na szczep pandemiczny. Ponadto wywołują niepożądane skutki uboczne i bardzo szybko powstaje na nie oporność. Obecnie leki te nie są zalecane.

Leczenie inhibitorami neuraminidazy dla osiągnięcia najlepszego efektu terapeutycznego powinno być włączone jak najszybciej, najlepiej do 48 godzin. Leczenie przyczynowe zalecane jest przede wszystkim u pacjentów w ciężkim stanie ogólnym (z podejrzeniem grypy ciężkiej lub o szybkiej progresji) i z grupy zwiększonego ryzyka powikłań pogrypowych, w tym u kobiet w ciąży [12, 41, 48, 65, 66].

Leczenie objawowe grypy w przypadkach łagodnego lub umiarkowanego przebiegu jest najczęściej wystarczające i polega na odpoczynku w łóżku, piciu dużej ilości płynów oraz zapewnieniu izolacji chorego. Leki przeciwgorączkowe i przeciwbólowe (kwas acetylosalicylowy przeciwwskazany u dzieci i młodzieży do 18 r. ż.). W razie potrzeby, zwłaszcza w początkowej fazie choroby, zalecane są leki przeciwkaszlowe, leki obkurczające naczynia błony śluzowej nosa, izotoniczne lub hipertoniczne roztwory soli do nosa [83].

1.3 Szczepienia przeciw grypie

Nauka o szczepieniach, czyli wakcynologia, jest stosunkowo młodą dziedziną wiedzy. Jej nazwa pochodzi od łacińskiego słowa *vaccinus*, które znaczy „krowi” i ma związek z pierwszą szczepionką nowożytną zastosowaną przez Edwarda Jennera. W 1796 roku przeprowadził eksperyment, w którym zakaził ospą bydłą chłopca, a następnie udowodnił, że nie uległ on doświadczalnemu zakażeniu ospą prawdziwą. Dalszy rozwój nauk podstawowych, w tym mikrobiologii i immunologii doprowadził do powstania szczepionek przeciw licznym chorobom zakaźnym. Fakt ten uznawany jest za jedno

z największych osiągnięć współczesnej medycyny i w największej mierze przyczynił się do ograniczenia chorób zakaźnych [123].

Szczepionki są preparatami przeznaczonymi do sztucznego uodpornienia czynnego. Zawierają one antygeny, które po wprowadzeniu do organizmu chronią go przed działaniem drobnoustrojów chorobotwórczych. W procesie rozwoju odporności swoistej uczestniczą mechanizmy pierwotnej i wtórnej odpowiedzi immunologicznej. Pierwszy kontakt z antygenem szczepionkowym indukuje powstanie przeciwciał o niskim powinowactwie, głównie klasy IgM. Po wyeliminowaniu antygeny pozostają one w komórkach pamięci immunologicznej, które utrzymują się przez dziesiątki lat pomimo zanikania swoistych przeciwciał. Przy ponownym kontakcie z antygenem czynnika chorobotwórczego dochodzi do intensywnego namnażania komórek immunokompetentnych i produkcji przeciwciał IgG o wysokim powinowactwie, co warunkuje silną odpowiedź układu odpornościowego przeciw konkretnemu patogenowi [82].

Najczęstszy podział szczepionek uwzględnia formę zawartych w nim antygenów i w związku z tym można wyróżnić:

- Szczepionki atenuowane („żywe”) – zawierają odzjadliwione szczepy drobnoustrojów, co warunkuje bardzo wysoką immunogenność.
- Szczepionki inaktywowane – zawierają zabite i odtoksycznione drobnoustroje.
- Toksoidy – zawierają odtoksycznione produkty przemiany materii bakterii.
- Szczepionki podjednostkowe – zawierają rozbite drobnoustroje lub ich fragmenty.
- Szczepionki rekombinowane – zawierają antygen drobnoustroju otrzymany metodami inżynierii genetycznej.
- Szczepionki polisacharydowe – zawierają wielocukry otoczki bakteryjnej. Ze względu na działanie niezależne od limfocytów T, wyodrębnione z grupy szczepionek podjednostkowych.

Natomiast ze względu na swoistość szczepionek, możemy je podzielić na:

- Szczepionki pojedyncze – zawierają antygeny jednego drobnoustroju.
- Szczepionki skojarzone – zawierają antygeny różnych drobnoustrojów.
- Szczepionki monowalentne – zawierają antygeny jednego typu danego drobnoustroju (jeżeli posiada kilka typów).
- Szczepionki poliwalentne – zawierają antygeny dwóch lub więcej typów danego drobnoustroju [82, 104].

Szczepienia ochronne są podstawową i najskuteczniejszą metodą zapobiegania zachorowaniom na grypę. Wobec dużej zmienności wirusów grypy szczepienia powinny być wykonywane corocznie. Skład antygenów szczepionkowych na dany sezon epidemiczny jest podawany przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) na podstawie obserwacji najczęściej krążących w przyrodzie wirusów grypy. Każdy wyizolowany szczep wirusa jest opisywany zgodnie z międzynarodowym systemem oznakowania izolowanych wirusów grypy. Zawiera on w kolejności: typ wirusa, miejsce geograficznej izolacji, numer izolacji, rok izolacji, antygenowy podtyp hemaglutyniny i neuraminidazy np. A/Hongkong/1/1968/H3N2 [12]. Skuteczność szczepionki przeciw grypie jest więc uzależniona od trafności przewidywań co do rodzaju krążących w danym roku wirusów i może się znacznie różnić w poszczególnych latach [6]. Obniżoną skuteczność rzeczywistą szczepionki spowodowaną przesunięciem antygenowym w szczepie H3N2 obserwowano w sezonie 2014/2015 na Półkuli Północnej [42]. Dlatego też Światowa Organizacja Zdrowia zaleciła uzupełnienie składu antygenowego szczepionki na sezon 2015/2016. Proponowany skład antygenów szczepionkowych na sezon 2015/2016 obejmuje wirusy A/Kalifornia/7/2009/H1N1, A/Switzerland/9715293/2013/H3N2 i B/Phuket/3073/2013. Celem poprawy skuteczności szczepień przeciw grypie w niektórych krajach wprowadzono szczepionkę czterowalentną, w której są dodane antygeny wirusa B/Brisbane/60/2008 [49].

W Polsce stosowane są dwa rodzaje inaktywowanych, trójwalentnych, szczepionek, zawierających dwa szczepy wirusa grypy typu A i jeden typu B:

- Zawierające rozszczepione wiriony („*split*”).
- Zawierające tylko podjednostki powierzchniowe wirusa grypy – hemaglutyninę i neuraminidazę („*subunit*”).

Szczepionki te są przygotowywane są z wirusów namnażanych na zarodkach kurzych. U osób dorosłych podaje jedną dawkę szczepionki, nie stosuje się dawek przypominających. Swoiste przeciwciała pojawiają się już po około 7 dniach [18, 82].

W związku z krążeniem od połowy lat osiemdziesiątych dwóch linii genetycznych wirusa grypy typu B wprowadzono w Stanach Zjednoczonych szczepionki czterowalentne, obejmujące oba te szczepy [4, 54]. Dodatkowo FDA (*Food and Drug Administration*) zatwierdziła następujące szczepionki nowszej generacji: atenuowane donosowe (*live-*

attenuated influenza vaccine – LAIV), inaktywowane wytwarzane na hodowlach komórkowych, z rekombinowaną hemaglutyniną [50, 86, 115, 116].

Szczepienie przeciw grypie jest zalecane według Programu Szczepień Ochronnych w Polsce na 2015 rok ze wskazań klinicznych i indywidualnych dla:

- Przewlekłe chorych dzieci (>6 miesiąca życia) i dorosłych
- Pacjentów w stanach obniżonej odporności
- Kobiet w ciąży lub planujących ciążę

Ze wskazań epidemiologicznych zalecane jest dla wszystkich osób powyżej 6. miesiąca życia [126]. W wytycznych amerykańskiego Komitetu Doradczego do Spraw Szczepień (*Advisory Committee on Immunization Practices* – ACIP) od 2010 roku zaleca się szczepić wszystkie osoby powyżej 6. miesiąca życia, u których nie stwierdza się przeciwwskazań [50].

Specyficznymi przeciwwskazaniami do szczepień przeciw grypie są uczulenie na substancje zawarte w szczepionce, w tym białko jaja kurzego lub aminoglikozydy używane przy produkcji szczepionki, wystąpienie zespołu Guillain-Barré w przeszłości, ciężkie reakcje alergiczne po poprzednich dawkach szczepionki.

Szczepionka przeciw grypie uznawana jest za bezpieczną. Poważne niepożądane odczyny poszczepienne występują bardzo rzadko. Najczęściej są to objawy miejscowe, takie jak bolesność, obrzęk i zaczerwienienie w miejscu iniekcji. Objawy ogólne to ból głowy, mięśni, stawów, podwyższona temperatura ciała. Mogą wystąpić także objawy alergii na składniki szczepionki o różnym nasileniu. Opisywano bardzo rzadko (1/1000 000 podanych dawek) przypadki zespołu Guillain-Barré [18, 82].

Trwają cały czas badania nad nowymi generacjami szczepionek przeciw grypie [69]. Obejmują między innymi zastosowanie w produkcji szczepionki cząsteczek wirusopodobnych niezdolnych do wywołania zakażenia [62], wykorzystanie wektorów wirusowych [119], czy szczepionki zawierające sekwencje DNA [63, 105].

Coroczne szczepienie przeciw grypie zalecane jest wszystkim tym osobom, u których istnieje podwyższone ryzyko ciężkiego przebiegu choroby i powikłań oraz osobom z bliskiego otoczenia, które mogą być dla nich źródłem choroby. W tej grupie znajdują się osoby z chorobami przewlekłymi bez względu na wiek, chorobami nerek, hemoglobinopatiami, chorobami wątroby oraz chorzy z niedoborem odporności spowodowanym leczeniem immunosupresyjnym lub zakażeniem HIV. W badaniach, w których oceniano bezpieczeństwo i efektywność szczepionki inaktywowanej oraz

wirosomalnej u pacjentów z niedoborem odporności, wykazano przewagę szczepionki inaktywowanej podjednostkowej zawierającej antygeny A/H3N2, A/H1N1 i wirusa B w porównaniu do szczepionki wirosomalnej [37]. Zastosowanie nowych systemów do mikroiniekcji śródskórnych dodatkowo zwiększyło immunogenność szczepionki u osób starszych [56]. Osoby zakażone HIV, a szczególnie w fazie AIDS są zagrożone ciężkim przebiegiem grypy i poważnymi powikłaniami. W badaniach przeprowadzonych przed erą cART wykazano, że w sezonie grypowym u zakażonych HIV częściej dochodziło do powikłań ze strony układu krążenia i układu oddechowego wymagających hospitalizacji. Objawy grypy utrzymują się dłużej, ale również osoby te są źródłem transmisji wirusa grypy na innych. Postępująca degradacja układu odpornościowego wyraża się zmniejszeniem liczby komórek CD4 i jest przyczyną zwiększonej zapadalności także na zakażenia oportunistyczne oraz nowotwory. Z uwagi na ryzyko słabszej odpowiedzi na szczepienie i mniejszą skuteczność kliniczną szczepienia, zwłaszcza u pacjentów z AIDS, zalecane jest immunizowanie osób z najbliższego otoczenia, a także personelu medycznego opiekującego się pacjentem. Przewidując słabszą odpowiedź na szczepienie przeciw grypie u zakażonych HIV, w przypadku wystąpienia objawów grypy u takiego pacjenta, należy wdrożyć natychmiast leczenie przyczynowe inhibitorami neuraminidazy. Dla zapewnienia lepszej ochrony przed grypą zaleca się rozważenie chemioprophylaktyki przedekspozycyjnej, zwłaszcza u osób z zaawansowanym zakażeniem HIV [27,49].

2. Cele pracy

Celem pracy jest:

1. Ocena skuteczności szczepień przeciw grypie u osób zakażonych HIV w różnych fazach choroby w porównaniu do grupy kontrolnej.
2. Analiza wpływu na efektywność szczepień takich czynników jak: wiek i płeć chorych, poziom wirerii, liczba limfocytów CD4, zaawansowanie choroby wg. klasyfikacji CDC, koinfekcja HCV.
3. Ocena wpływu szczepień przeciw grypie na występowanie zakażeń bakteryjnych układu oddechowego.

3. Materiał i metodyka

Grupa badana

Badanie przeprowadzono w grupie 47 dorosłych osób zakażonych HIV, pacjentów Poradni Nabytych Niedoborów Odporności działającej przy Klinice Chorób Zakaźnych UJ CM w Krakowie.

Grupę stanowiło 11 kobiet (23,4%) oraz 36 mężczyzn (76,6%) w wieku od 19 do 52 lat (średnia wieku 36,3 lat).

Kryteria włączania do grupy badanej to: wiek od 18 roku życia z zakażeniem HIV potwierdzonym testem Western-blot. Kryteria wykluczenia: przeciwwskazania do szczepienia przeciw grypie, choroby autoimmunologiczne i przewlekłe leczenie immunosupresyjne i immunomodulujące, cukrzyca, poważne choroby przewlekłe.

Grupa kontrolna

W grupie kontrolnej było 31 zdrowych, dorosłych ochotników, w tym 10 kobiet (32,3%) i 21 mężczyzn (67,8%) w wieku od 22 do 50 lat (średnia wieku 26,5 lat).

Zakażenie HIV u osób w grupie kontrolnej wykluczono przy pomocy testu immunoenzymatycznego.

Tabela 3. Charakterystyka demograficzna badanych grup

Grupa	N	Wiek (lata)		Płeć	
		$x \pm SD$	min - max	Mężczyźni	Kobiety
Badana	47	$36,3 \pm 8,38$	19 – 52	36 (76,6%)	11 (23,4%)
Kontrolna	31	$26,5 \pm 6,38$	22 - 50	21 (67,8%)	10 (32,2%)

Objaśnienia: $x \pm SD$ – wartość średnia $\pm$ odchylenie standardowe

Tabela 4. Charakterystyka grupy badanej pod kątem ocenianych parametrów laboratoryjnych i klinicznych

		Grupa badana		
		Całość	Mężczyźni	Kobiety
CD4 (kom/ μ l)	>350	18 (38,3%)	13 (36,1%)	5 (45,5%)
	<350	29 (61,7%)	23 (43,9%)	6 (54,5%)
Wiremia (kopii/ml)	Niewykrywalna	17 (36,2%)	14 (38,9%)	3 (27,3%)
	<5 tys.	11 (23,4%)	9 (25,0%)	2 (18,1%)
	5-100 tys.	11 (23,4%)	8 (22,2%)	3 (27,3%)
	>100tys.	8 (17,0%)	5 (13,9%)	3 (27,3%)
Podział wg. CDC	A	21 (44,7%)	18 (50,0%)	3 (27,3%)
	B	14 (29,8%)	8 (22,2%)	6 (54,6%)
	C	12 (25,5%)	10 (27,8%)	2 (18,1%)
Obecność anty-HCV		14 (29,8%)	9 (25,0%)	5 (45,5%)

Metodyka

Grupa badana chorych została podzielona na dwie podgrupy: I – zakażeni HIV z liczbą limfocytów CD4 $<350/\text{mm}^3$ oraz II – zakażeni HIV z liczbą limfocytów CD4 $>350/\text{mm}^3$. Przyjęta wartość stanowiła, zgodnie z obowiązującymi w czasie przeprowadzania badania europejskimi i polskimi wytycznymi, wskazanie do rozpoczęcia leczenia antyretrowirusowego, czyli dzieliła chorych na osoby o względnie wysokiej i niskiej odporności.

Badani pacjenci i osoby z grupy kontrolnej byli szczepieni inaktywowaną trójskładnikową szczepionką przeciw grypie o składzie zgodnym z zaleceniami WHO na sezon 2008/2009 (badania prowadzono w sezonie 2008/2009). Wykorzystano preparat Fluarix firmy GlaxoSmithKline.

Oceniono odpowiedź humoralną w postaci miana przeciwciał przeciw hemaglutyninie szczepów AH1N1, AH3N2 oraz B. Oznaczenie to wykonano dwukrotnie: przed podaniem szczepionki i miesiąc po podaniu. Badania zostały wykonywane w Zakładzie Badania Wirusów Grypy, Krajowym Ośrodku ds. Grypy w Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego-Państwowym Zakładzie Higieny w Warszawie, kierownik: prof. dr hab. Lidia B. Brydak.

Do czasu wykonania badania próbki surowic przechowywano w stanie zamrożenia w temp. -20°C . Następnie, próbki surowic inaktywowano w celu usunięcia nieswoistych inhibitorów hemaglutynacji poprzez inkubację w łaźni wodnej w temp. 56°C przez 30 min. oraz potraktowanie surowic RDE (Receptor Destroying Enzyme). Oznaczenie poziomu przeciwciał antyhemaglutyninowych wykonano za pomocą odczynu zahamowania hemaglutynacji (OZHA), zgodnie z zaleceniami WHO, z użyciem 0,75% roztworu krwinek czerwonych indyka i referencyjnych szczepów wirusa grypy, namnożonych na zarodkach kurzych lub hodowli komórkowej MDCK w Zakładzie Badania Wirusów Grypy, Krajowym Ośrodku ds. Grypy w NIZP-PZH.

Na podstawie uzyskanych wartości obliczono parametry pozwalające na porównanie skuteczności szczepień: współczynnik ochronny (protection rate – PR), współczynnik odpowiedzi (response rate – RR), średnia geometryczna mian przeciwciał (geometric mean titre – GMT), średni wzrost poziomu przeciwciał (mean fold increase – MFI). W grupie pacjentów zakażonych HIV dodatkowo oceniono wpływ na skuteczność szczepienia wieku, płci, poziomu wirerii, fazy choroby, koinfekcji wirusem HCV.

Analizę subpopulacji limfocytów T CD4⁺ i CD8⁺ we krwi obwodowej przeprowadzono metodą cytometrii przepływowej w Pracowni Wirusologii Zakładu Mikrobiologii Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego w Krakowie, kierownik: prof. dr hab. Juliusz Pryjma. W analizie połączono ocenę odsetka subpopulacji limfocytów CD4⁺ i CD8⁺ z określeniem liczby bezwzględnej tych komórek, co przyczyniło się do zminimalizowania ilości materiału klinicznego potrzebnego do badań oraz zredukowania błędu pomiaru liczby komórek wynikającego z zastosowania standardowej metody dwuplatformowej. W tym celu pobierano od pacjentów 50 μl pełnej krwi do próbek plastikowych zawierających EDTA, a następnie inkubowano w temperaturze pokojowej przez 15 minut w próbkach TruCount (BD Biosciences Immunocytometry System, San Jose, CA, USA) wraz ze znakowanymi fluorescencyjnie przeciwciałami monoklinalnymi anty CD3 PerCP, anty CD4 FITC, anty-CD8 PE (CD4/CD8/CD3 Tritest, BD Biosciences)

wg. instrukcji producenta. W dalszej kolejności do próbek dodawano 450 μ l buforu lizującego (FACS Lysing Solution, BD Biosciences) celem usunięcia erytrocytów i inkubowano próbki w temperaturze pokojowej przez 15 minut. Po lizie erytrocytów analizowano komórki w cytometrze przepływowym FACSCalibur (BD Biosciences) w programie MultiSET (BD Biosciences), rejestrując każdorazowo dane z 10000 limfocytów CD3+. Wynik analizy stanowił odsetek limfocytów CD3+CD4+ i CD3+CD8+ spośród wszystkich limfocytów CD3+. Użycie metody „Lyse no wash” wraz z zastosowaniem próbek TruCount, zawierających jako wzorzec wewnętrzny dokładnie określoną liczbę mikrokuleczek (beads), pozwoliło dodatkowo na podanie liczby komórek w 1 μ l badanej próbki krwi (metoda jednoplatformowa).

Ilościowe oznaczanie RNA HIV w osoczu krwi obwodowej pacjentów wykonywano za pomocą testu amplifikacji kwasu nukleinowego in vitro analizatorem COBAS TaqMan 48 (Roche Diagnostics) w Zakładzie Mikrobiologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie (kierownik: dr Jolanta Kędzierska). Test ten za pomocą technologii reakcji łańcuchowej polimerazy w czasie rzeczywistym (real-time PCR) umożliwia oznaczenie ilościowe HIV-1 RNA w zakresie liniowości 47-10 000 000 kopii/ml. Badanie składa się z pięciu głównych procesów: przygotowanie próbki, odwrotna transkrypcja docelowego RNA celem wytworzenia komplementarnego DNA (cDNA), amplifikacja PCR docelowego cDNA z wykorzystaniem primerów swoistych dla HIV-1, hybrydyzacja amplifikowanego produktu z sondami oligonukleotydowymi swoistymi dla sekwencji docelowej. Metoda detekcji produktu (sekwencji docelowej) jest oparta na pojedynczej sondzie podwójnie znakowanej typu TaqMan. Natężenie sygnału fluorescencyjnego jest mierzone podczas wykładniczej fazy reakcji PCR i jest proporcjonalne do początkowej puli analizowanej sekwencji DNA.

Występowanie powikłań w postaci bakteryjnych zakażeń dolnych dróg oddechowych (zapalenia płuc) zostanie ocenione na podstawie przeglądu dokumentacji medycznej badanych chorych.

Metody statystyczne

Analizę statystyczną zebranego materiału przeprowadzono przy pomocy testów parametrycznych i nieparametrycznych.

Testy parametryczne:

- Test T studenta do porównania miana przeciwciał w grupie zakażonych HIV i kontrolnej po szczepieniu, oceny skuteczności interwencji w postaci szczepień, wpływu zakażenia HCV i płci na odpowiedź immunologiczną.
- Test Anova – analiza wariancji do porównania podgrup zakażonych HIV z kontrolną i między sobą przed i po szczepieniu; do oceny wpływu wirerii, fazy choroby (klasyfikacja CDC), wieku na odpowiedź immunologiczną; do porównania odpowiedzi na poszczególne antygeny grypy.

Testy nieparametryczne:

- Tablice wielodzielcze do oceny zależności między wiekiem, płcią, a przynależnością do grupy zakażonych HIV lub kontroli.

Uzyskane wyniki przedstawiono w formie tabel i wykresów słupkowych. Za statystycznie znamiennej poziom istotności różnic przyjęto wartość $p < 0,05$.

Obliczenia wykonano z użyciem pakietu statystycznego STATISTICA 10.0 (licencja dla UJ CM).

4. Omówienie wyników

Ogólna charakterystyka grupy badanej

Grupa badana obejmowała 47 dorosłych w wieku od 19 do 52 lat (36 mężczyzn /76,6%/ i 11 kobiet /23,4%/) z potwierdzonym zakażeniem HIV, pacjentów Poradni Nabytych Niedoborów Odporności Kliniki Chorób Zakaźnych UJ CM. W grupie kontrolnej było 31 zdrowych dorosłych w wieku od 22 do 50 lat ochotników (21 mężczyzn /67,8%/ i 10 kobiet /32,3%/).

Stosowane skróty i oznaczenia:

N – liczebność grupy

SD – odchylenie standardowe

p – poziom istotności

TIV – trójwalentna szczepionka przeciwko grypie

Oznaczenia pod wykresami:

HIV – grupa pacjentów zakażonych HIV

HIV gr. 1 – grupa pacjentów zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 >350 kom./ μ l

HIV gr. 2 – grupa pacjentów zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 <350 kom./ μ l

Kontrola – grupa kontrolna

4.1 Ocena skuteczności szczepienia

4.1.1 Skuteczność szczepień przeciwko grypie w grupie pacjentów zakażonych HIV

Podstawą rozpoznania zakażenia HIV w badanych grupach było wykrycie obecności swoistych przeciwciał we krwi obwodowej testem ELISA, potwierdzonym testem Western-blot. Skuteczność inaktywowanej trójwalentnej szczepionki przeciwko

grypie (TIV) oceniano jako zdolność do zdefiniowanej odpowiedzi immunologicznej, mierzonej pojawieniem się odpowiedniego miana przeciwciał antyhemaglutyninowych wobec szczepów AH1N1, AH3N2 i B.

I. Antygen AH1N1 (A/Brisbane/59/07/H1N1)

Tabela 5. Wartości średnie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu AH1N1, w grupie pacjentów zakażonych HIV przed podaniem szczepionki i w miesiąc po podaniu.

	Średnia miana przeciwciał anty H1	SD	N	P
Miano przeciwciał anty H1 przed szczepieniem	8,08	11,39		
Miano przeciwciał anty H1 po miesiącu	185,10	361,14	47	0,001

W grupie pacjentów zakażonych HIV wykazano znamienne wyższe wartości miana przeciwciał antyhemaglutyninowych po miesiącu od szczepienia w porównaniu do miana przeciwciał przed immunizacją. Szczepienie TIV dla całej grupy osób zakażonych HIV było skuteczne.

II. Antygen AH3N2 (A/Brisbane/10/07/H3N2)

Tabela 6. Wartości średnie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu AH3N2 w grupie pacjentów zakażonych, przed podaniem szczepionki i po miesiącu po podaniu.

	Średnia miana przeciwciał anty H3	SD	N	P
Miano przeciwciał anty H3 przed szczepieniem	10,74	16,61		
Miano przeciwciał anty H3 po miesiącu	121,70	273,86	47	0,006

Wykazano znamienny wzrost miana przeciwciał ochronnych po miesiącu od wykonania szczepienia. Świadczy to, że szczepienie TIV w tej grupy było skuteczne.

III. Antygen B (B/Florida/4/06)

Tabela 7. Wartości średnie miana przeciwciała antyhemaglutyninowych w grupie pacjentów zakażonych HIV, dla szczepu B, przed podaniem szczepionki i miesiąc po podaniu.

	Średnia miana przeciwciał anty B	SD	N	P
Miano przeciwciał anty B przed szczepieniem	9,57	23,09		
Miano przeciwciał anty B po miesiącu	39,26	68,50	47	0,0008

Po miesiącu od szczepienia TIV stwierdzono znamienne wyższe miano przeciwciał ochronnych wobec szczepu B/Floryda/4/06. Wykazano statystycznie istotną zależność między średnimi mianami przeciwciał antyhemaglutyninowych; miano po miesiącu od szczepienia były znamienne większe niż przed immunizacją, co wskazuje na skuteczność szczepienia.

4.1.2 Skuteczność szczepień przeciwko grypie w grupie pacjentów zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 <350 kom./μl

I. Antygen AH1N1 (A/Brisbane/59/07/H1N1)

Tabela 8. Wartości średnie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu AH1N1 u pacjentów z liczbą limfocytów CD4 <350 kom./μl, przed podaniem szczepionki i miesiąc po podaniu.

	Średnia miana przeciwciał anty H1	SD	N	P
Miano przeciwciał anty H1 przed szczepieniem	6,55	4,03		
Miano przeciwciał anty H1 po miesiącu	149,31	328,13	29	0,025

Wykazano, że wartości swoistych przeciwciał ochronnych wobec szczepu AH1N1 są znamienne wyższe po miesiącu od podania szczepionki. Szczepienie TIV w grupie pacjentów zakażonych HIV z liczbą limfocytów poniżej 350 kom./μl było skuteczne.

II. Antygen AH3N2 (A/Brisbane/10/07/H3N2)

Tabela 9. Wartości średnie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu AH3N2 u pacjentów zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 <350 kom./ μ l, przed podaniem szczepionki i miesiąc po podaniu.

	Średnia miana przeciwciał anty H3	SD	N	P
Miano przeciwciał anty H3 przed szczepieniem	11,72	20,01		
Miano przeciwciał anty H3 po miesiącu	117,24	261,82	29	0,034

Porównanie odpowiedzi humoralnej na szczepienie grupy pacjentów zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 <350 kom./ μ l przed podaniem szczepionki i miesiąc po podaniu dla szczepu AH3N2 wykazało statystycznie znamieny wzrost wartości średnich miana przeciwciał ochronnych, co jest dowodem skuteczności immunizacji TIV.

III. Antygen B (B/Florida/4/06)

Tabela 10. Wartości średnie przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu B w grupie pacjentów z liczbą limfocytów CD4 <350 kom./ μ l, przed podaniem szczepionki i miesiąc po podaniu.

	Średnia miana przeciwciał anty B	SD	N	P
Miano przeciwciał anty B przed szczepieniem	10,68	28,74		
Miano przeciwciał anty B po miesiącu	43,62	83,64	29	0,015

W grupie pacjentów zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 <350 kom./ μ l wykazano znamienne wyższe wartości miana przeciwciał ochronnych po miesiącu od szczepienia TIV. Wyniki te wskazują na skuteczność szczepionki TIV w grupie chorych z niskimi wartościami limfocytów CD4.

4.1.3 Skuteczność szczepień przeciwko grypie w grupie pacjentów zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 > 350 kom./μl

I. Antygen AH1N1 (A/Brisbane/59/07/H1N1)

Tabela 11. Wartości średnie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu AH1N1 w grupie pacjentów zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 >350 kom./μl przed i miesiąc po podaniu szczepionki TIV.

	Średnia miana przeciwciał anty H1	SD	N	P
Miano przeciwciał anty H1 przed szczepieniem	10,55	17,73		
Miano przeciwciał anty H1 po miesiącu	242,77	412,14	18	0,025

W grupie pacjentów zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 >350 kom./μl wykazano znamieny wzrost wartości średnich miana przeciwciał ochronnych po miesiącu od szczepienia TIV. Udowodniono, że szczepienie TIV w grupie pacjentów z wyższymi wartościami CD4 było skuteczne.

II. Antygen AH3N2 (A/Brisbane/10/07/H3N2)

Tabela 12. Wartości średnie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu AH3N2 w grupie pacjentów zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 >350 kom./μl przed i miesiąc po podaniu szczepionki TIV.

	Średnia miana przeciwciał anty H3	SD	N	P
Miano przeciwciał anty H3 przed szczepieniem	9,16	9,11		
Miano przeciwciał anty H3 po miesiącu	128,88	299,90	18	0,010

W grupie pacjentów zakażonych z liczbą limfocytów CD4 >350 kom./μl wykazano znamieny wzrost wartości średnich miana przeciwciał ochronnych po miesiącu od szczepienia TIV. Udowodniono tym samym skuteczność szczepienia przeciwko grypie w grupie pacjentów z wyższymi wartościami limfocytów CD4.

III. Antygen B (B/Florida/4/06)

Tabela 13. Wartości średnie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu B w grupie pacjentów zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 >350 kom./ μ l przed i miesiąc po podaniu szczepionki TIV.

	Średnia miana przeciwciał anty B	SD	N	P
Miano przeciwciał anty B przed szczepieniem	7,77	8,78		
Miano przeciwciał anty B po szczepieniu	32,22	32,99	18	0,002

W grupie pacjentów zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 >350 kom./ μ l stwierdzono znamieny wzrost wartości średnich miana przeciwciał ochronnych po miesiącu od podania TIV. Udowodniono skuteczność szczepionki przeciwko grypie w grupie pacjentów z wyższymi wartościami limfocytów CD4.

4.1.4 Skuteczność szczepień przeciwko grypie w grupie kontrolnej

I. Antygen AH1N1 (A/Brisbane/59/07/H1N1)

Tabela 14. Wartości średnie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu AH1N1, w grupie kontrolnej przed podaniem szczepionki i w miesiąc po podaniu.

	Średnia miana przeciwciał anty H1	SD	N	P
Miano przeciwciał anty H1 przed szczepieniem	18,06	56,53		
Miano przeciwciał anty H1 po miesiącu	315,48	450,25	31	0,001

W grupie kontrolnej wykazano znamienne wyższe wartości miana przeciwciał antyhemaglutyninowych po miesiącu od szczepienia w porównaniu do miana przeciwciał przed immunizacją. Szczepienie TIV dla grupy osób niezakażonych HIV było skuteczne.

II. Antygen AH3N2 (A/Brisbane/10/07/H3N2)

Tabela 15. Wartości średnie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu AH3N1, w grupie kontrolnej przed podaniem szczepionki i w miesiąc po podaniu.

	Średnia miana przeciwciał anty H3	SD	N	P
Miano przeciwciał anty H3 przed szczepieniem	35,64	115,81		
Miano przeciwciał anty H3 po miesiącu	320,80	464,61	31	0,001

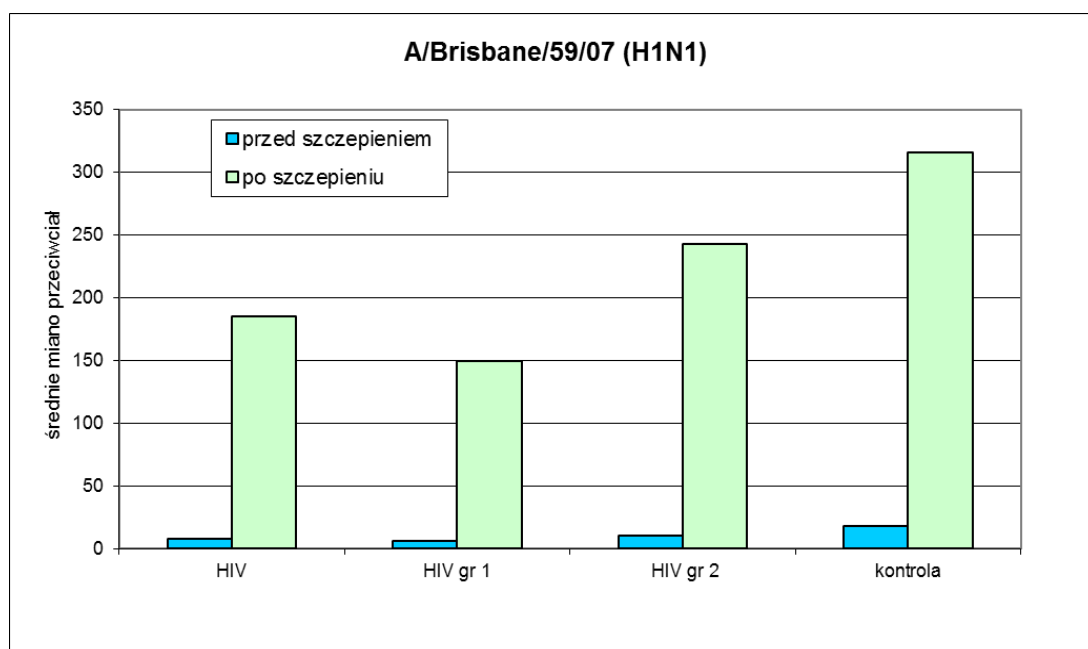
Wykazano znamienne wzrost miana przeciwciał ochronnych po miesiącu od wykonania szczepienia. Świadczy to, że szczepienie TIV w tej grupy było skuteczne.

III. Antygen B (B/Florida/4/06)

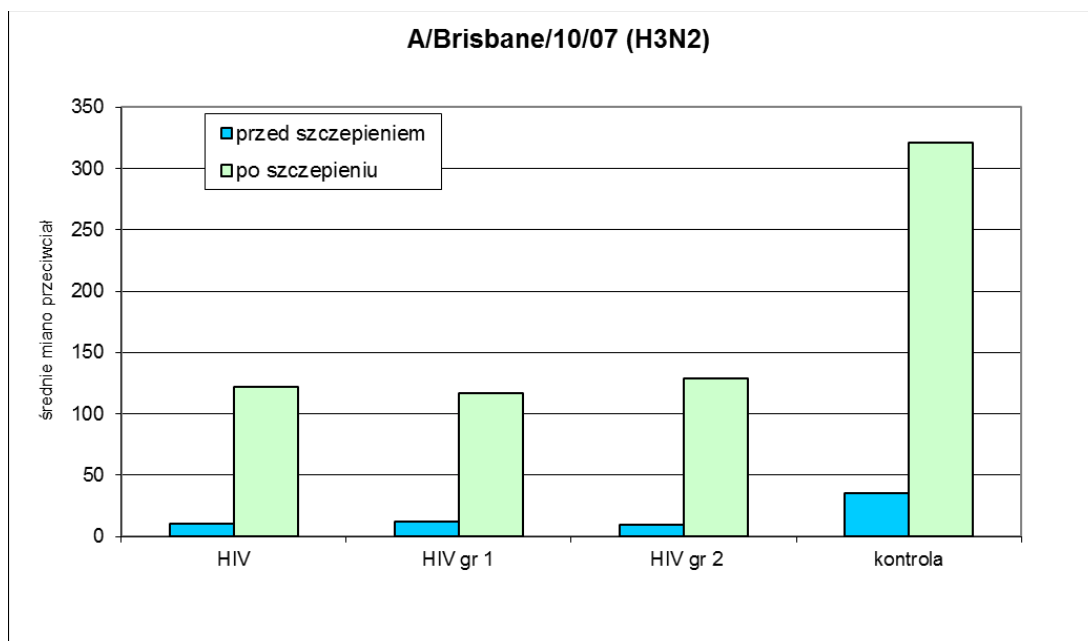
Tabela 16. Wartości średnie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu B, w grupie kontrolnej przed podaniem szczepionki i w miesiąc po podaniu.

	Średnia miana przeciwciał anty B	SD	N	P
Miano przeciwciał anty B przed szczepieniem	10,96	14,96		
Miano przeciwciał anty B po miesiącu	75,96	119,25	31	0,004

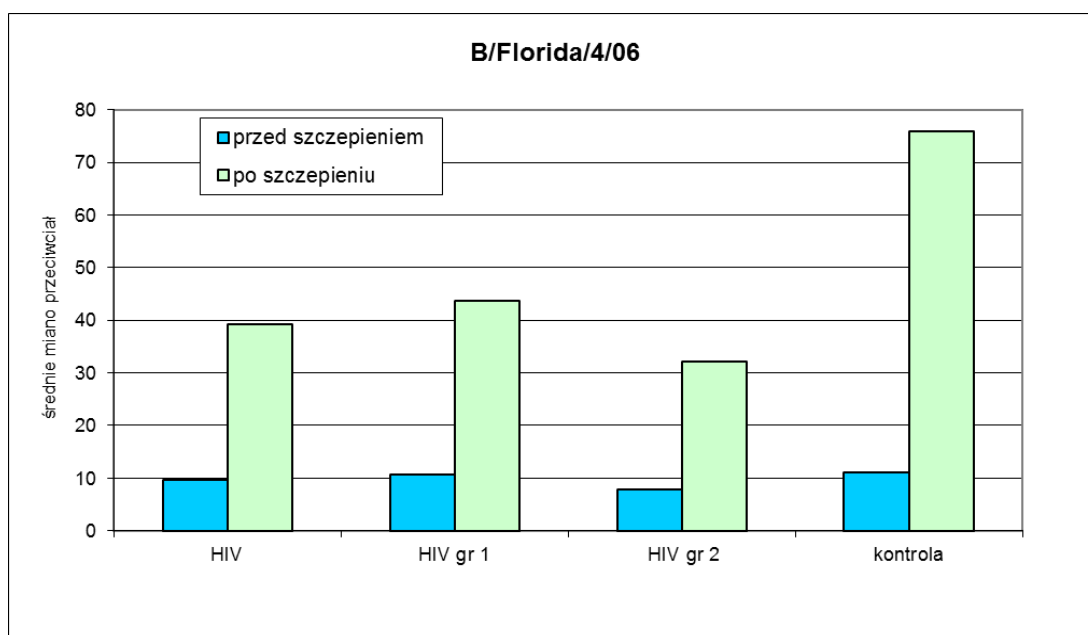
Po miesiącu od szczepienia TIV stwierdzono znamienne wyższe miana przeciwciał ochronnych wobec szczepu B. Wykazano statystycznie istotną zależność między średnimi mianami przeciwciał antyhemaglutyninowych; miana po miesiącu od szczepienia były znamienne większe niż przed immunizacją, co wskazuje na skuteczność szczepienia.



Rycina 4. Wartości średnie miana przeciwciał anty H1 dla badanych grup przed podaniem szczepionki i miesiąc po podaniu.



Rycina 5. Wartości średnie miana przeciwciał anty H3 dla badanych grup przed podaniem szczepionki i miesiąc po podaniu.



Rycina 6. Wartości średnie miana przeciwciał anty B dla badanych grup przed podaniem szczepionki i miesiąc po podaniu.

4.2 Porównanie badanych grup przed podaniem szczepionki (interwencją)

Oceniono czy uzyskano statystyczne różnice w mianie przeciwciał dla badanych grup przed podaniem szczepionki:

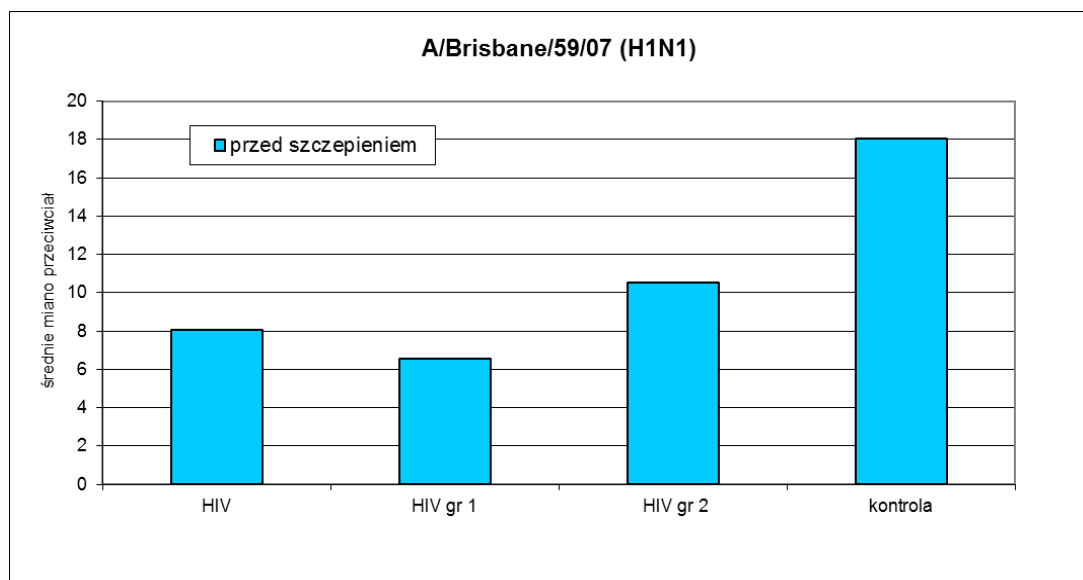
- grupy kontrolnej
- grupy zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4<350/ μ l (HIV grupa 1)
- grupy zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4>350/ μ l (HIV grupa 2)

I. Antygen AH1N1 (A/Brisbane/59/07/H1N1)

Tabela 17. Porównanie miana przeciwciał w badanych grupach przed podaniem szczepionki dla szczepu AH1N1

Grupa	Średnia miana przeciwciał anty H1	N	SD	p
Kontrolna	18,06	31	56,53	0,475
HIV grupa 1	6,55	29	4,03	
HIV grupa 2	10,55	18	17,73	
Ogółem	12,05	78	36,70	

Nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy mianami przeciwciał anty H1 w badanych grupach przed podaniem szczepionki TIV.



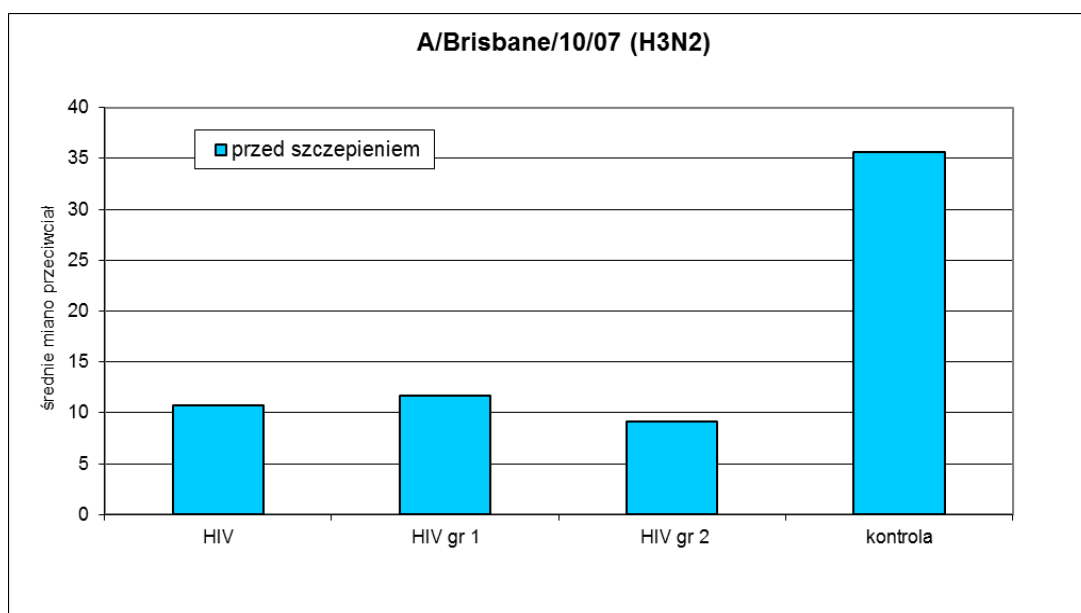
Rycina 7. Porównanie miana przeciwciał w badanych grupach przed podaniem szczepionki dla szczepu AH1N1.

II. Antygen AH3N2 (A/Brisbane/10/07/H3N2)

Tabela 18. Porównanie miana przeciwciał w badanych grupach przed podaniem szczepionki dla szczepu AH3N2.

Grupa	Średnia miana przeciwciał anty H3	N	SD	p
Kontrolna	35,64	31	115,81	0,353
HIV grupa 1	11,72	29	20,01	
HIV grupa 2	9,16	18	9,11	
Ogółem	20,64	78	74,43	

W badanych grupach nie stwierdzono znamiennych różnic w mianie przeciwciał anty H3 przed szczepieniem.



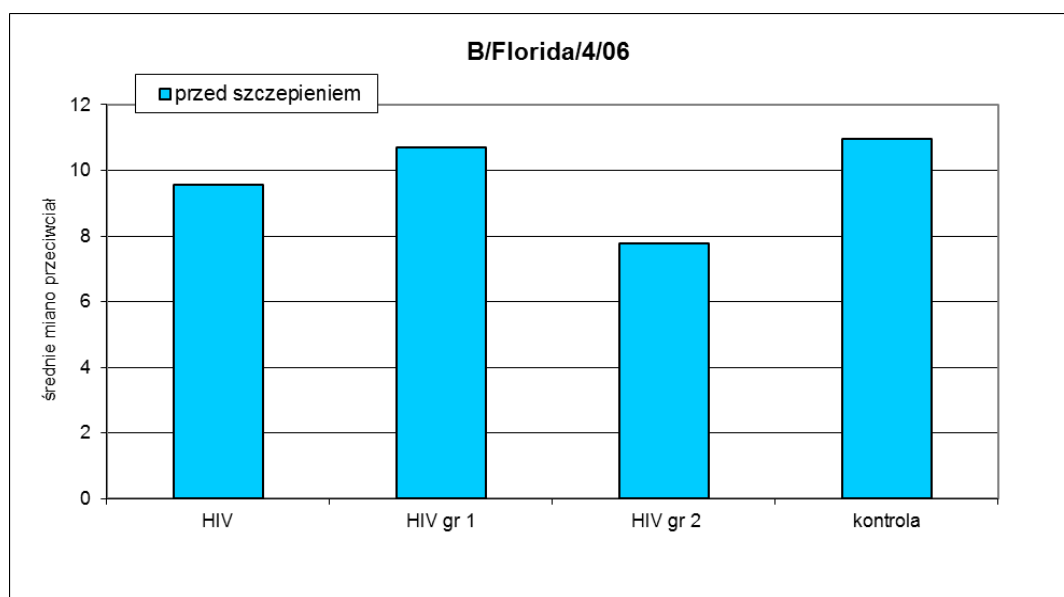
Rycina 8. Porównanie miana przeciwciał w badanych grupach przed podaniem szczepionki dla szczepu AH3N2.

III. Antygen B (B/Florida/4/06)

Tabela 19. Porównanie miana przeciwciał w badanych grupach przed podaniem szczepionki dla szczepu B.

Grupa	Średnia miana przeciwciał anty B	N	SD	p
Kontrolna	10,96	31	14,96	0,855
HIV grupa 1	10,68	29	28,74	
HIV grupa 2	7,77	18	8,78	
Ogółem	10,12	78	20,16	

Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy mianami przeciwciał anty B w badanych grupach przed podaniem szczepionki TIV.



Rycina 9. Porównanie miana przeciwciał w badanych grupach przed podaniem szczepionki dla szczepu B.

4.3 Porównanie badanych grup po podaniu szczepionki (interwencji)

Oceniono czy uzyskano statystyczne różnice w mianie przeciwciał dla badanych grup po podaniu szczepionki.

4.3.1 Porównanie pomiędzy grupą kontrolną i grupami zakażonych HIV z mniejszą i większą liczbą limfocytów CD4

Grupą zakażonych HIV z liczbą limfocytów $CD4 < 350/\mu l$ (HIV grupa 1)

Grupą zakażonych HIV z liczbą limfocytów $CD4 > 350/\mu l$ (HIV grupa 2)

I. Antygen AH1N1 (A/Brisbane/59/07/H1N1)

Tabela 20. Porównanie miana przeciwciał w badanych grupach po podaniu szczepionki dla szczepu AH1N1

Grupa	Średnia miana przeciwciał anty H1	N	SD	p
Kontrolna	315,48	31	450,25	0,279
HIV grupa 1	149,31	29	328,13	
HIV grupa 2	242,77	18	412,14	
Ogółem	236,92	78	401,28	

Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy mianami przeciwciał anty H1 w badanych grupach po podaniu szczepionki TIV.

II. Antygen AH3N2 (A/Brisbane/10/07/H3N2)

Tabela 21. Porównanie miana przeciwciał w badanych grupach po podaniu szczepionki dla szczepu AH3N2.

Grupa	Średnia miana przeciwciał anty H3	N	SD	p
Kontrolna	320,80	31	464,61	0,066
HIV grupa 1	117,24	29	261,82	
HIV grupa2	128,88	18	299,90	
Ogółem	200,83	78	372,19	

W badanych grupach nie stwierdzono znamienych różnic w mianie przeciwciał anty H3 o szczepieniu.

III. Antygen B (B/Florida/4/06)

Tabela 22. Porównanie miana przeciwciał w badanych grupach po podaniu szczepionki dla szczepu B.

Grupa	Średnia miana przeciwciał anty B	N	SD	p
Kontrolna	75,96	31	119,25	0,217
HIV grupa 1	43,62	29	83,64	
HIV grupa 2	32,22	18	32,99	
Ogółem	53,84	78	93,12	

Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy mianami przeciwciał anty B w badanych grupach po podaniu szczepionki TIV.

4.3.2 Porównanie pomiędzy grupą kontrolną i całą grupą pacjentów zakażonych HIV

I. Antygen AH1N1 (A/Brisbane/59/07/H1N1)

Tabela 23. Porównanie miana przeciwciał w grupie kontrolnej i grupie osób zakażonych HIV po podaniu szczepionki dla szczepu AH1N1.

Średnia miana przeciwciał anty H1 dla grupy zakażonych HIV	Średnia miana przeciwciał anty H1 dla grupy kontrolnej	p	N grupa zakażonych HIV	N grupa kontrolna	SD grupa zakażonych HIV	SD grupa kontrolna
185,10	315,48	0,161	47	31	361,14	450,25

Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy mianami przeciwciał anty H1 pomiędzy grupą osób zakażonych HIV i grupą kontrolną po podaniu szczepionki TIV.

II. Antygen AH3N2 (A/Brisbane/10/07/H3N2)

Tabela 24. Porównanie miana przeciwciał w grupie kontrolnej i całej grupie osób zakażonych HIV po podaniu szczepionki dla szczepu AH3N2.

Średnia miana przeciwciał anty H3 dla całej grupy zakażonych HIV	Średnia miana przeciwciał anty H3 dla grupy kontrolnej	p	N grupa zakażonych HIV	N grupa kontrolna	SD grupa zakażonych HIV	SD grupa kontrolna
121,70	320,80	0,019	47	31	273,86	464,61

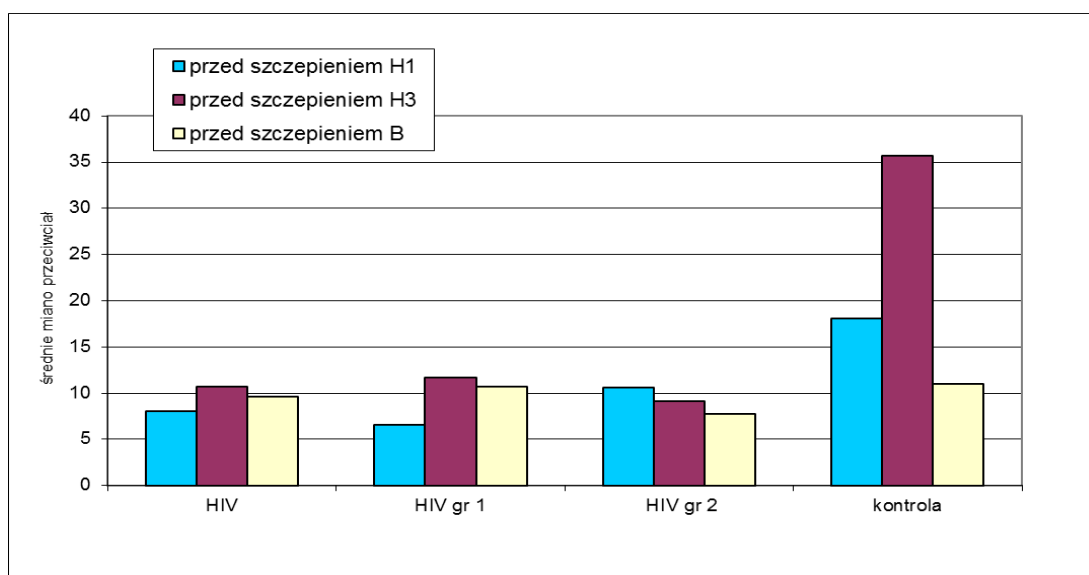
Udowodniono statystyczną zależność między średnimi, czyli średnie miano przeciwciał ochronnych wobec szczepu AH3N2 po podaniu szczepionki w grupie pacjentów zakażonych HIV było znamienne mniejsze niż grupie kontrolnej.

III. Antygen B (B/Florida/4/06)

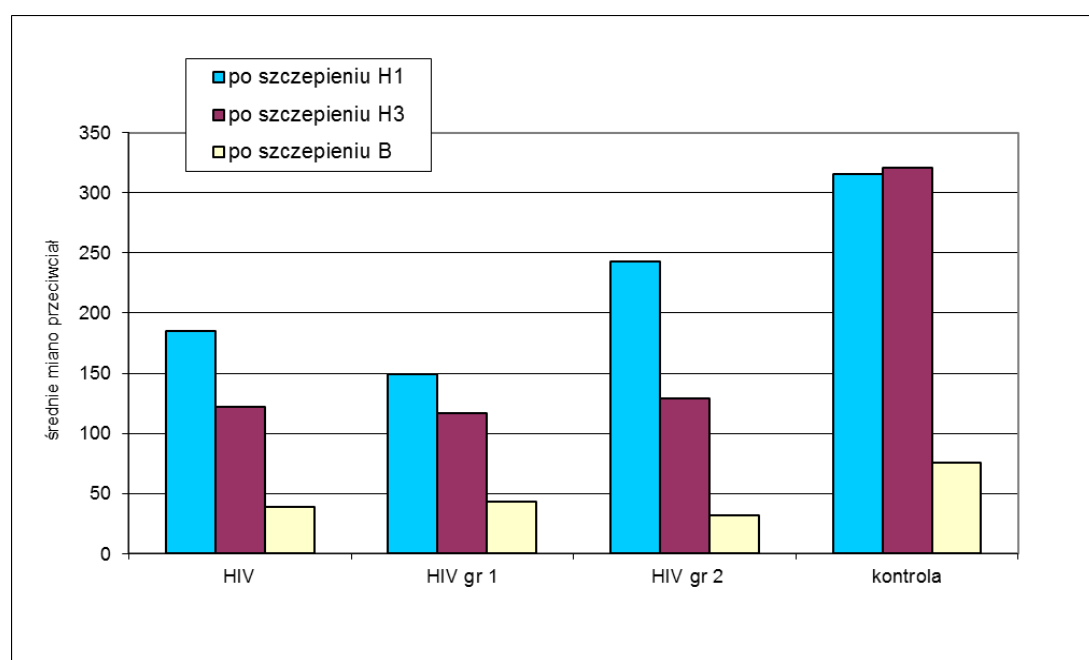
Tabela 25. Porównanie miana przeciwciał w całej grupie osób zakażonych HIV i w grupie kontrolnej po podaniu szczepionki dla szczepu B.

Średnia miana przeciwciał anty B dla całej grupy zakażonych HIV	Średnia miana przeciwciał anty B dla grupy kontrolnej	p	N grupa zakażonych HIV	N grupa kontrolna	SD grupa zakażonych HIV	SD grupa kontrolna
39,25	75,95	0,088	47	31	68,50	119,25

Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy mianami przeciwciał anty B pomiędzy grupą osób zakażonych HIV i grupą kontrolną po podaniu szczepionki TIV.



Rycina 10. Porównanie miana przeciwciał we wszystkich badanych grupach przed podaniem szczepionki.



Rycina 11. Porównanie miana przeciwciał we wszystkich badanych grupach po podaniu szczepionki.

4.4 Ocena wpływu koinfekcji HCV na skuteczność szczepienia w grupie pacjentów zakażonych HIV

I. Antygen AH1N1 (A/Brisbane/59/07/H1N1)

Tabela 26. Porównanie miana przeciwciał w grupie osób zakażonych HCV i grupie osób niezakażonych tym wirusem po podaniu szczepionki dla szczepu AH1N1.

Średnia miana przeciwciał anty H1 dla grupy zakażonych HCV	Średnia miana przeciwciał anty H1 dla grupy niezakażonej	p	N grupa zakażonych HCV	N grupa nie zakażona	SD grupa zakażonych HCV	SD grupa nie zakażona
204,64	176,81	0,812	14	33	361,53	366,26

Nie stwierdzono znamiennych różnic pomiędzy mianami przeciwciał anty H1 w badanych grupach, czyli brak wpływu zakażenia HCV na skuteczność szczepień.

II. Antygen AH3N2 (A/Brisbane/10/07/H3N2)

Tabela 27. Porównanie miana przeciwciał w grupie osób zakażonych HCV i grupie osób niezakażonych tym wirusem po podaniu szczepionki dla szczepu AH3N2.

Średnia miana przeciwciał anty H3 dla grupy zakażonych HCV	Średnia miana przeciwciał anty H3 dla grupy niezakażonej	p	N grupa zakażonych HCV	N grupa nie zakażona	SD grupa zakażonych HCV	SD grupa nie zakażona
52,50	151,06	0,263	14	33	82,47	319,47

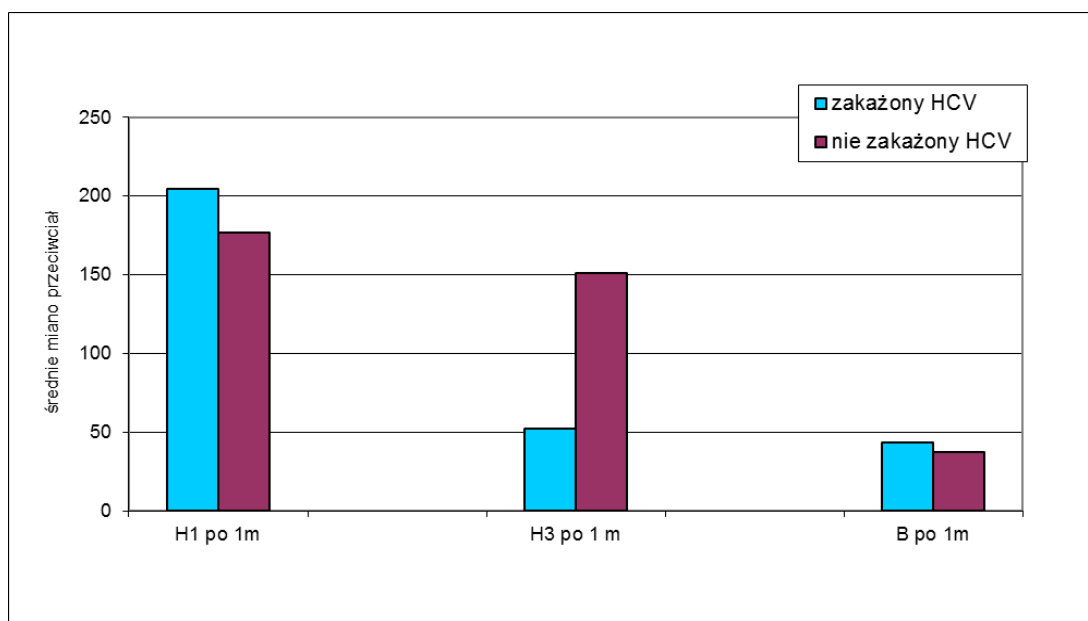
W obu badanych grupach nie stwierdzono statystycznej zależności między mianami przeciwciał anty H3, co świadczy o brak wpływu zakażenia HCV na skuteczność szczepień przeciwko grypie.

III. Antygen B (B/Florida/4/06)

Tabela 28. Porównanie miana przeciwciał w grupie osób zakażonych HCV i grupie osób niezakażonych tym wirusem po podaniu szczepionki dla szczepu B.

Średnia miana przeciwciał anty B dla grupy zakażonych HCV	Średnia miana przeciwciał anty B dla grupy niezakażonej	p	N grupa zakażonych HCV	N grupa nie zakażona	SD grupa zakażonych HCV	SD grupa nie zakażona
43,57	37,42	0,781	14	33	84,17	62,08

Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy mianami przeciwciał anty B w grupie zakażonej HCV i grupie niezakażonej HCV, co świadczy o brak wpływu zakażenia HCV na skuteczność szczepień przeciwko grypie.

**Rycina 12.** Porównanie miana przeciwciał w grupie osób zakażonych HCV i grupie osób niezakażonych tym wirusem po podaniu szczepionki.

4.5 Ocena wpływu wirerii na skuteczność szczepienia w grupie pacjentów HIV+

Kody poziomów wirerii HIV

0 – wireria niewykrywalna

1 – wireria < 5 tys. kopii/ml

2 – wireria 5-100 tys. kopii/ml

3 – wireria > 100 tys. kopii/ml

I. Antygen AH1N1 (A/Brisbane/59/07/H1N1)

Tabela 29. Porównanie miana przeciwciał anty H1 w zależności od poziomu wirerii.

Wireria kody	Średnia miana przeciwciał anty H1	N	SD	p
0	251,47	17	422,34	0,626
1	173,18	11	372,86	
2	196,81	11	378,42	
3	44,37	8	111,36	
Ogółem	185,10	47	361,14	

Nie stwierdzono statystycznie istotnej korelacji pomiędzy mianami przeciwciał anty H1 w badanych grupach. Wskazuje to, że skuteczność szczepień przeciwko grypie nie zależy od wielkości wirerii HIV.

II. Antygen AH3N2 (A/Brisbane/10/07/H3N2)

Tabela 30. Porównanie miana przeciwciał anty H3 w zależności od wielkości wirerii HIV.

Wireria kody	Średnia miana przeciwciał anty H3	N	SD	p
0	69,41	17	153,16	0,502
1	72,27	11	100,61	
2	200,91	11	378,39	
3	191,88	8	440,77	
Ogółem	121,70	47	273,86	

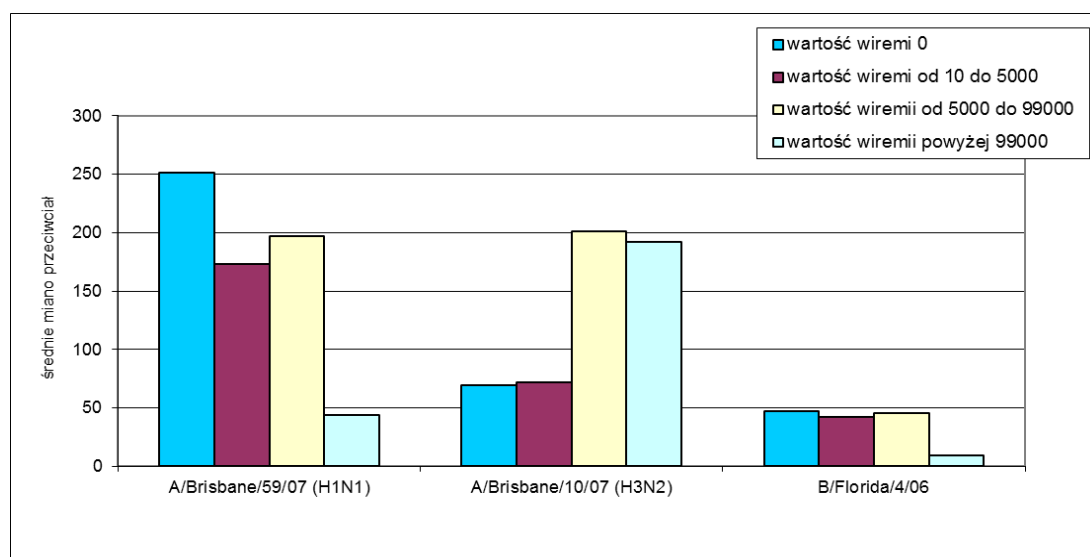
Nie stwierdzono statystycznej zależności między mianami przeciwciał anty H3 w badanych grupach, czyli brak wpływu wirerii na skuteczność szczepień przeciwko grypie.

III. Antygen B (B/Florida/4/06)

Tabela 31. Porównanie miana przeciwciał anty B w zależności od wielkości wirerii HIV.

Wirerii kody	Średnia miana przeciwciał anty B	N	SD	P
0	47,05	17	76,81	0,614
1	42,27	11	93,09	
2	45,90	11	49,94	
3	9,37	8	12,37	
Ogółem	39,25	47	68,50	

Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy średnimi wartościami miana przeciwciał anty B w badanych grupach, co wskazuje na brak wpływu wirerii na skuteczność szczepień.



Rycina 13. Porównanie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych w zależności od wielkości wirerii HIV.

4.6 Ocena wpływu stopnia zaawansowania zakażenia HIV według klasyfikacji CDC na skuteczność szczepienia w grupie pacjentów zakażonych HIV

Kody przyporządkowania grup:

0 – grupa A wg CDC

1 – grupa B wg CDC

2 – grupa C wg CDC

I. Antygen AH1N1 (A/Brisbane/59/07/H1N1)

Tabela 32. Porównanie miana przeciwciał anty H1 w zależności od stopnia zaawansowania zakażenia HIV wg klasyfikacji CDC.

Grupa CDC	Średnia miana przeciwciał anty H1	N	SD	p
0	182,85	21	377,32	0,934
1	211,42	14	357,80	
2	158,33	12	365,49	
Ogółem	185,10	47	361,14	

W badanych grupach nie stwierdzono znamienych korelacji pomiędzy mianami przeciwciał anty H1, co wskazuje na brak wpływu stopnia zaawansowania zakażenia HIV na skuteczność szczepień przeciwko grypie.

II. Antygen AH3N2 (A/Brisbane/10/07/H3N2)

Tabela 33. Porównanie miana przeciwciał anty H3 w zależności od zaawansowania zakażenia HIV wg klasyfikacji CDC.

Grupa CDC	Średnia miana przeciwciał anty H3	N	SD	p
0	166,90	21	378,01	0,601
1	78,92	14	86,36	
2	92,50	12	194,58	
Ogółem	121,70	47	273,86	

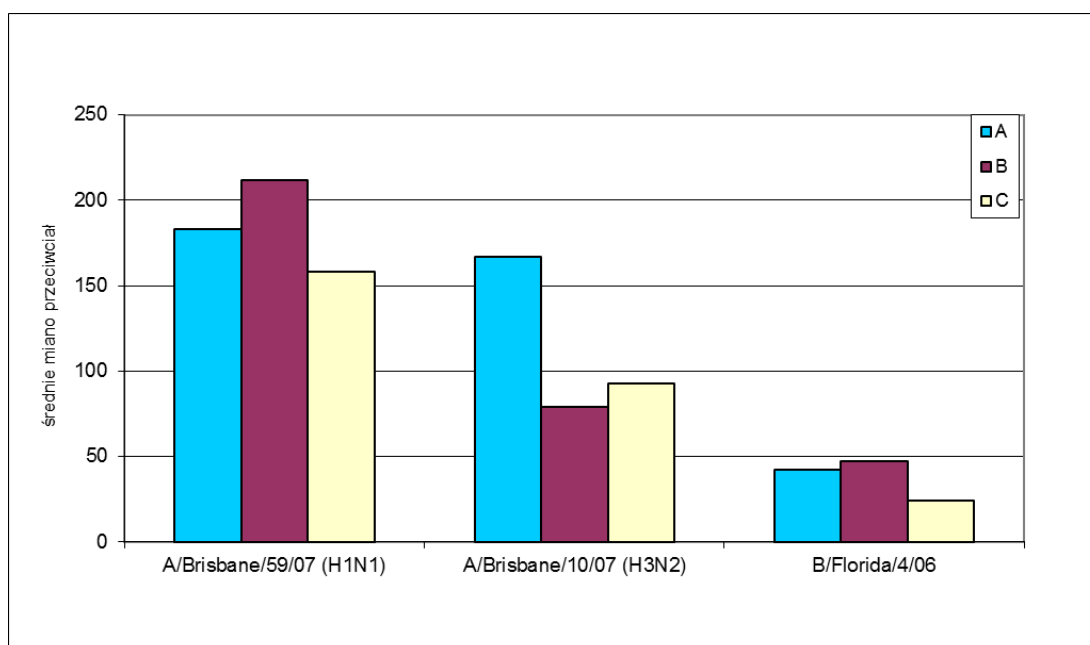
Nie stwierdzono statystycznej zależności między mianami przeciwciał anty H3 w badanych grupach, co wskazuje na brak wpływu stopnia zaawansowania zakażenia HIV wg CDC na skuteczność szczepień przeciwko grypie.

III. Antygen B (B/Florida/4/06)

Tabela 34. Porównanie średnich wartości miana przeciwciał anty B w zależności od stopnia zaawansowania zakażenia HIV wg klasyfikacji CDC.

Grupa CDC	Średnia miana przeciwciał anty B	N	SD	p
0	42,38	21	75,32	0,670
1	47,50	14	82,80	
2	24,16	12	29,14	
Ogółem	39,25	47	68,50	

Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy średnimi wartościami miana przeciwciał anty B w badanych grupach, co świadczy, że skuteczność szczepień przeciwko grypie nie zależy od stopnia zaawansowania zakażenia wg klasyfikacji CDC.



Rycina 14. Porównanie średnich wartości miana przeciwciał antyhemaglutyninowych w zależności od stopnia zaawansowania zakażenia HIV wg klasyfikacji CDC.

4.7 Wpływ wieku pacjentów zakażonych HIV na skuteczność szczepienia przeciwko grypie.

Kody przyporządkowania grup wiekowych

Grupa 1 – wiek < 30 lat

Grupa 2 – wiek 30-40 lat

Grupa 3 – wiek > 40 lat

I. Antygen AH1N1 (A/Brisbane/59/07/H1N1)

Tabela 35. Porównanie wartości średnich miana przeciwciał anty H1 w zależności od wieku.

Grupa	Średnia miana przeciwciał anty H1	N	SD	p
1	183,84	13	349,18	0,904
2	212,22	18	420,53	
3	155,62	16	316,51	
Ogółem	185,10	47	361,14	

We wszystkich wyróżnionych grupach wiekowych nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy średnimi wartościami miana przeciwciał anty H1, co świadczy o brak wpływu wieku na skuteczność szczepień przeciwko grypie.

II. Antygen AH3N2 (A/Brisbane/10/07/H3N2)

Tabela 36. Porównanie średnich wartości miana przeciwciał anty H3 w zależności od wieku.

Grupa	Średnia miana przeciwciał anty H3	N	SD	p
1	52,30	13	92,29	0,475
2	175,27	18	403,96	
3	117,81	16	174,94	
Ogółem	121,70	47	273,86	

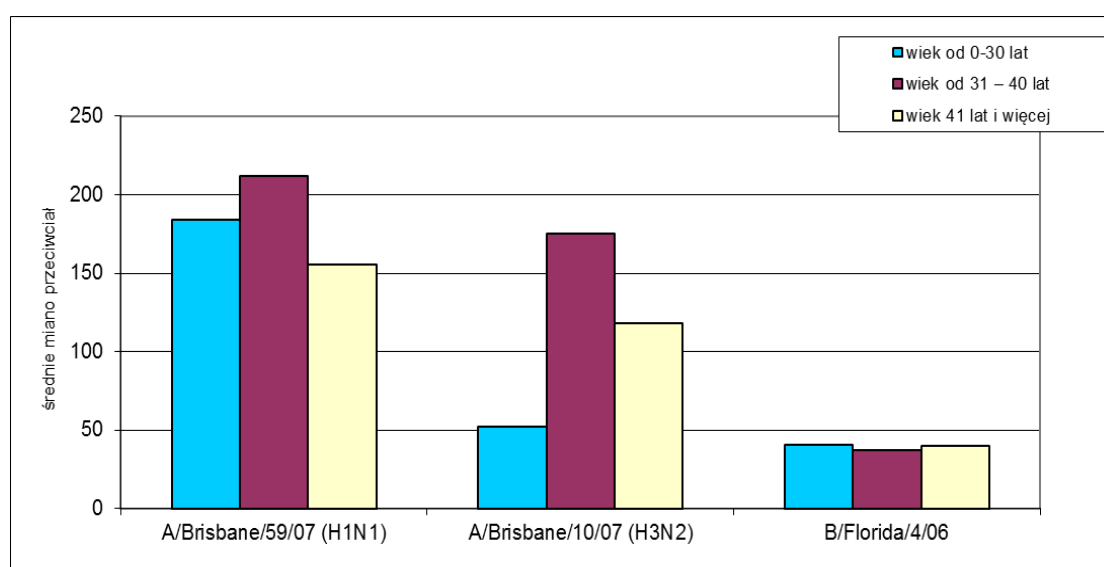
W badanych grupach nie stwierdzono istotnej zależności między mianami przeciwciał anty H3, co świadczy o braku wpływu wieku na skuteczność szczepień przeciwko grypie.

III. Antygen B (B/Florida/4/06)

Tabela 37. Porównanie średnich wartości miana przeciwciał anty B w zależności od wieku.

Grupa	Średnia miana przeciwciał anty B	N	SD	p
1	40,76	13	86,93	0,990
2	37,50	18	76,06	
3	40,00	16	42,19	
Ogółem	39,25	47	68,50	

W badanych różnych grupach wiekowych nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy mianami przeciwciał anty B, co wskazuje na brak wpływu wieku na skuteczność szczepień przeciwko grypie.

**Rycina 15.** Porównanie miana przeciwciał w zależności od wieku.

4.8 Wpływ płci pacjentów zakażonych HIV na skuteczność szczepienia przeciwko grypie

I. Antygen AH1N1 (A/Brisbane/59/07/H1N1)

Tabela 38. Porównanie średnich wartości miana przeciwciał anty H1 w zależności od płci

Średnia miana przeciwciał anty H1 dla kobiet	Średnia miana przeciwciał anty H1 dla mężczyzn	P	N kobiety	N mężczyźni	SD kobiety	SD Mężczyźni
182,27	185,97	0,976	11	36	410,41	351,12

Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy mianami przeciwciał anty H1 w badanych grupach kobiet i mężczyzn, co wskazuje na brak wpływu płci na skuteczność szczepień przeciwko grypie.

II. Antygen AH3N2 (A/Brisbane/10/07/H3N2)

Tabela 39. Porównanie średnich wartości miana przeciwciał anty H3 w zależności od płci.

Średnia miana przeciwciał anty H3 dla kobiet	Średnia miana przeciwciał anty H3 dla mężczyzn	P	N kobiety	N mężczyźni	SD kobiety	SD mężczyźni
37,72	145,36	0,259	11	36	49,96	308,84

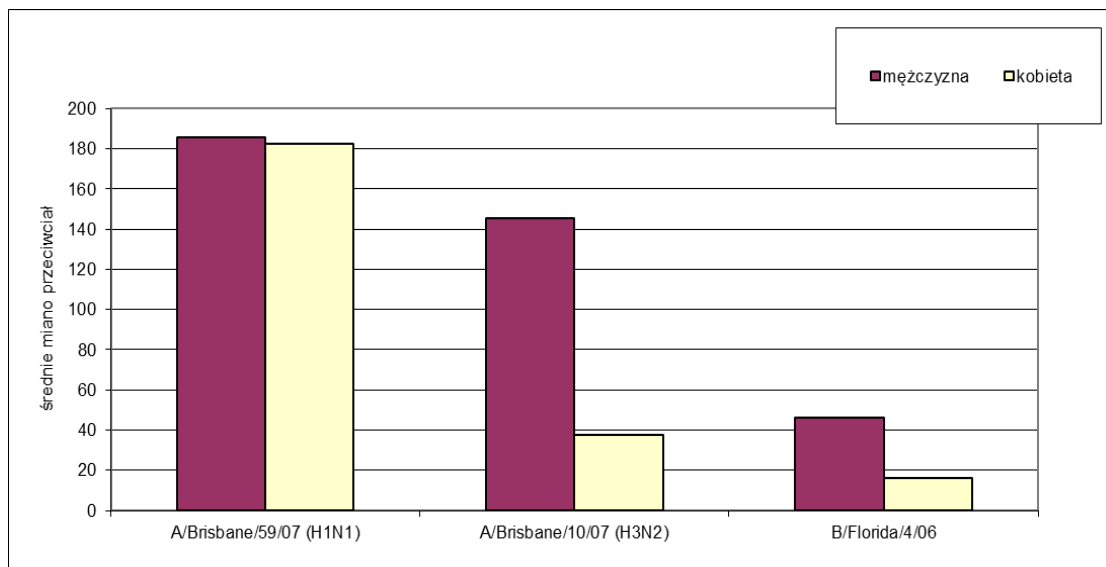
W badanych grupach kobiet i mężczyzn nie stwierdzono istotnych różnic między średnimi wartościami miana przeciwciał anty H3, co świadczy o braku wpływu płci na skuteczność szczepień przeciwko grypie.

III. Antygen B (B/Florida/4/06)

Tabela 40. Porównanie średnich wartości miana przeciwciał anty B w zależności od płci.

Średnia miana przeciwciał anty B dla kobiet	Średnia miana przeciwciał anty B dla mężczyzn	P	N kobiety	N mężczyźni	SD kobiety	SD mężczyźni
15,90	46,27	0,201	11	36	23,64	76,11

W badanych grupach kobiet i mężczyzn nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy mianami przeciwciał anty B, co świadczy o braku wpływu płci na skuteczność szczepień przeciwko grypie.



Rycina 16. Porównanie miana przeciwciał w zależności od płci.

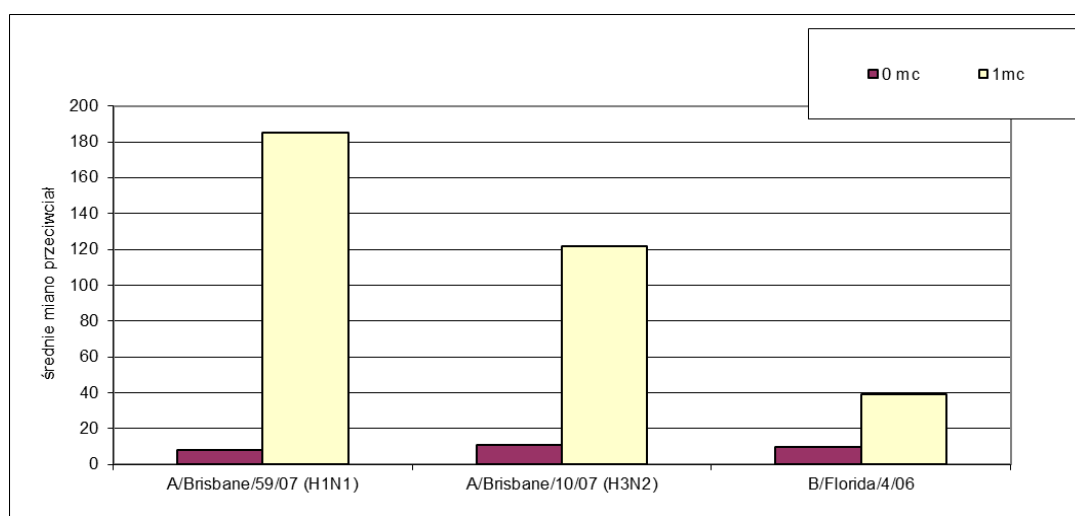
4.9 Porównanie odpowiedzi na poszczególne antygeny szczepionkowe w grupie pacjentów zakażonych HIV

Tabela 41. Porównanie odpowiedzi na poszczególne antygeny szczepionkowe

Antygeny szczepionkowe	Średnia miana przeciwciał	N	SD	p
A/Brisbane/59/07 (H1N1)	185,10	47	361,14	0,030
A/Brisbane/10/07 (H3N2)	121,70	47	273,86	
B/Florida/4/06	39,25	47	68,50	
Ogółem	115,35	141	269,50	

p	H1	H3	B
H1		0,247	0,008
H3	0,247		0,133
B	0,008	0,133	

W grupie pacjentów zakażonych HIV średnie wartości miana przeciwciał antyhemaglutyninowych anty H1, anty H3 i anty B są zróżnicowane. Najśłabszą odpowiedź obserwowano dla szczepu B/Floryda/4/06. Miana przeciwciał dla antygeny AH1N1 są znacząco większe od mian przeciwciał dla antygeny B, jednak statystycznie równe mianom przeciwciał dla antygeny AH3N2. Natomiast odpowiedź dla antygeny B jest statystycznie równa odpowiedzi dla antygeny AH3N2, ale mniejsza niż dla antygeny AH1N1.



Rycina 17. Porównanie odpowiedzi na poszczególne antygeny szczepionkowe w grupie pacjentów zakażonych HIV.

4.10 Wyliczenie parametrów pozwalających na ocenę skuteczności szczepień

W celu porównania między sobą wyników badań nad skutecznością szczepień stosowane są następujące parametry:

- Współczynnik ochronny - *Protection Rate* (PR): odsetek osób, które wytworzyły miano przeciwciał co najmniej 40.
- Średnia geometryczna mian przeciwciał - *Geometric Mean Titre* (GMT).

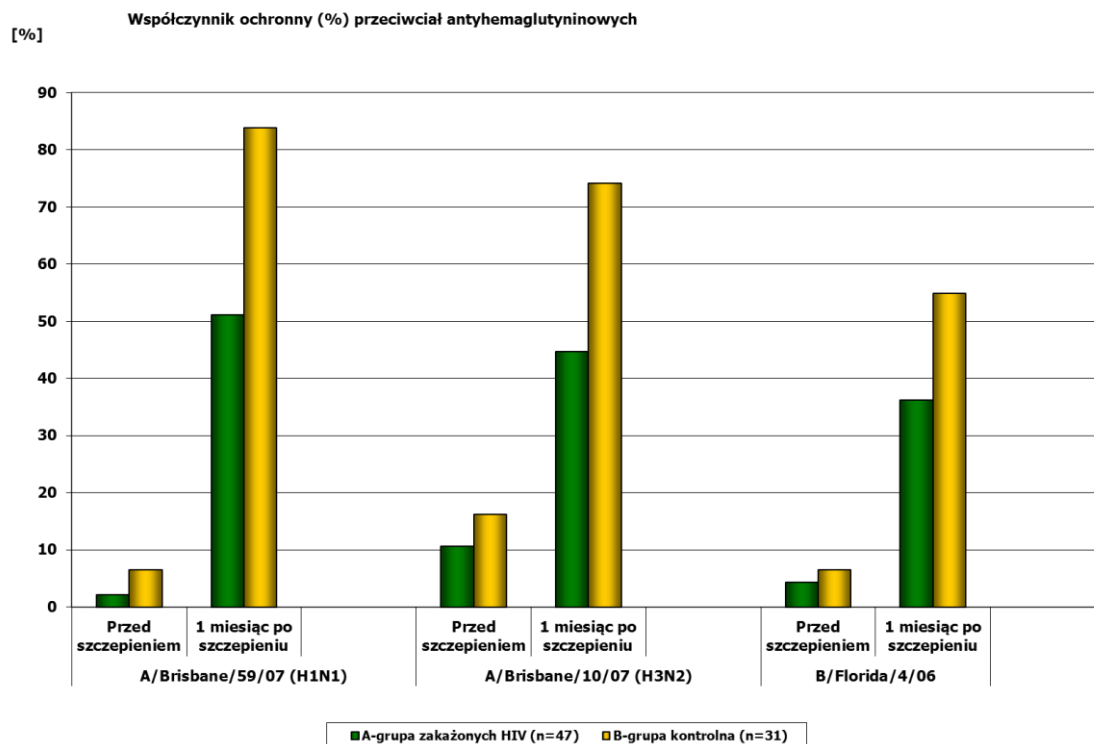
- Współczynnik odpowiedzi - *Response Rate* (RR): odsetek osób, u których wystąpił co najmniej dwukrotny wzrost miana przeciwciał.
- Średni wzrost poziomu przeciwciał (*Mean Fold Increase* (MFI): średnia geometryczna z krotności wzrostu mian przeciwciał przed i po szczepieniu.

Wartości dwóch pierwszych parametrów (PR i GMT) mogą być zawyżone, ponieważ część pacjentów była już immunizowana wcześniej (serododatnia przed interwencją szczepieniem).

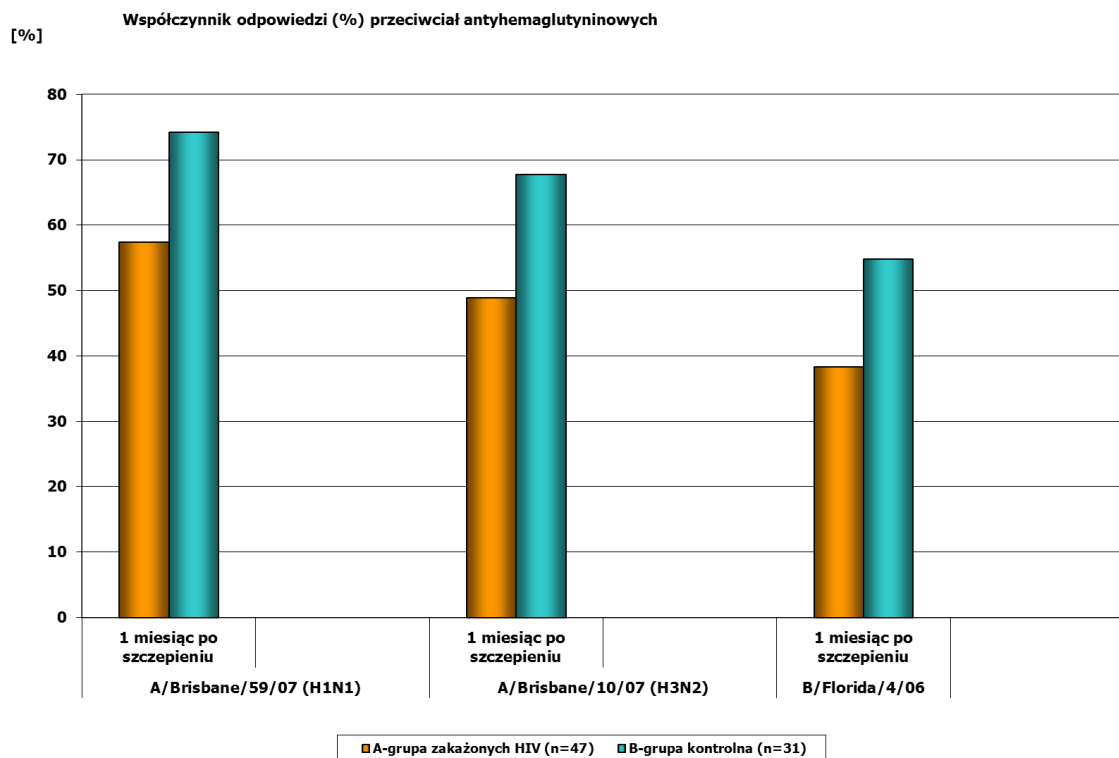
Dwa ostatnie parametry, czyli RR i MFI uwzględniają dynamikę zmian, ale mogą zaniżać wyniki [8].

Tabela 42. Parametry pozwalające ocenić skuteczność szczepionki przeciwko grypie w grupie A - pacjentów zakażonych HIV i w grupie B – kontrolnej.

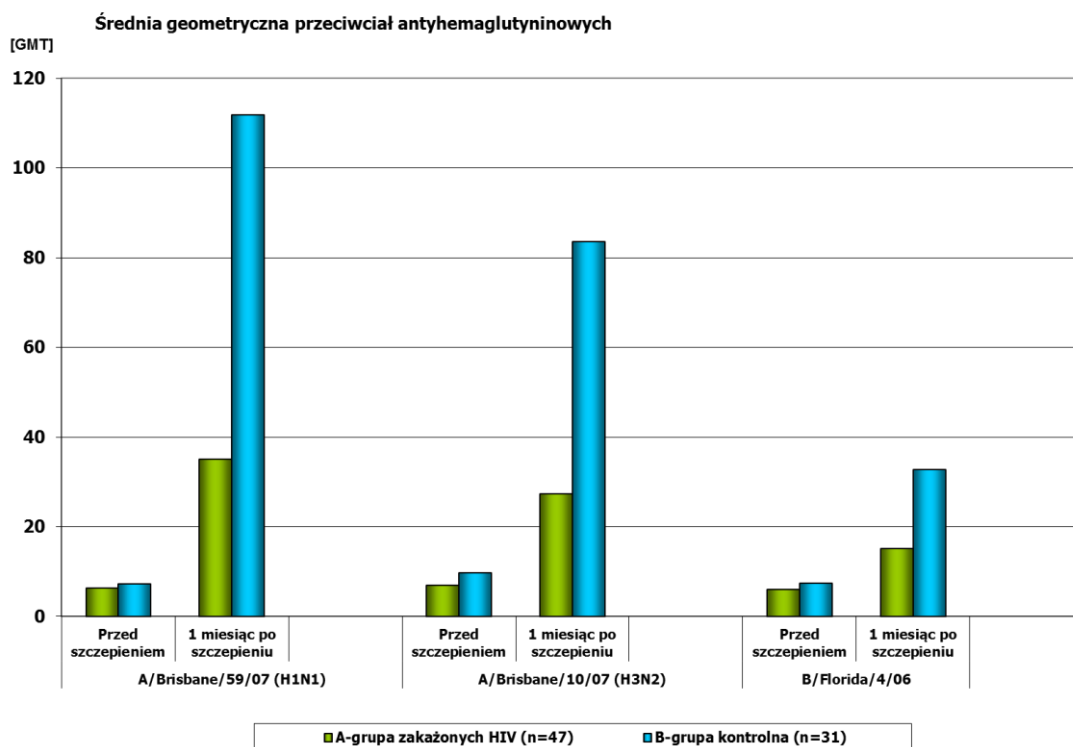
Antygen	Grupa	Średnia geometryczna mian przeciwciał (GMT)		Średni wzrost poziomu przeciwciał (MFI)	Współczynnik ochronny (w %)		Współczynnik odpowiedzi (w %)
		Przed szczepieniem	1 miesiąc po szczepieniu	1 miesiąc po szczepieniu	Przed szczepieniem	1 miesiąc po szczepieniu	1 miesiąc po szczepieniu
A/Brisbane /59/07 (H1N1)	A	6,24	35,03	5,60	2,13	51,06	57,45
	B	7,31	111,88	15,30	6,45	83,87	74,19
A/Brisbane /10/07 (H3N2)	A	6,92	27,26	3,96	10,63	44,68	48,93
	B	9,77	83,65	8,55	16,13	74,19	67,74
B/Florida /4/06	A	5,97	15,11	2,62	4,25	36,17	38,29
	B	7,47	32,71	4,37	6,45	54,83	54,83



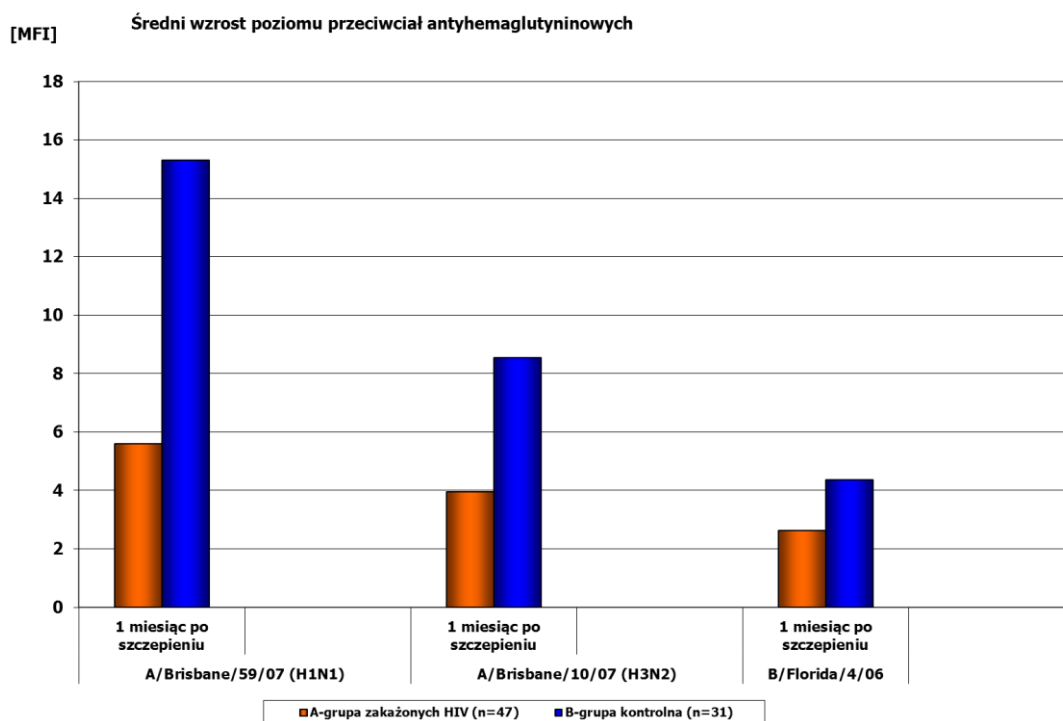
Rycina 18. Wartości współczynnika ochronnego w grupie A – pacjentów zakażonych HIV i w grupie B - kontrolnej.



Rycina 19. Wartości współczynnika odpowiedzi w grupie A - pacjentów zakażonych HIV i w grupie B - kontrolnej.



Rycina 20. Średnia geometryczna miana przeciwciał w grupie A – pacjentów zakażonych HIV i w grupie B - kontrolnej.



Rycina 21. Średni wzrost poziomu przeciwciał w grupie A – pacjentów zakażonych HIV i w grupie B - kontrolnej.

4.11 Występowanie powikłań w postaci bakteryjnych zakażeń układu oddechowego

Na podstawie przeglądu dokumentacji medycznej badanych grup pacjentów, nie stwierdzono występowania powikłań w postaci bakteryjnych zakażeń dolnych dróg oddechowych (zapalenia płuc).

5. Dyskusja

Zakażenie HIV i AIDS są nadal jednym z ważniejszych problemów zdrowia publicznego na całym świecie, dotyczącym pacjentów w każdym wieku, które w naturalnym przebiegu prowadzi do postępującego spadku odporności, rozwoju zakażeń oportunistycznych i nowotworów. Wraz z wprowadzeniem wysoce aktywnych leków antyretrowirusowych doszło do znaczącego wydłużenia życia chorych zakażonych HIV. Jakkolwiek nowoczesna terapia antyretrowirusowa nie zapewnia eradykacji zakażenia HIV, to jednak istotnie hamuje postęp choroby i zmniejsza śmiertelność. Co więcej poprawie uległa jakość życia. Rozpoczęcie terapii antyretrowirusowej w optymalnym momencie nie tylko hamuje wyczerpanie układu odpornościowego i jego częściową odbudowę, ale również prawdopodobnie zapewnia czas przeżycia porównywalny z populacją ogólną, osiągnięcie sędziwego wieku i śmierć z przyczyn naturalnych lub innych niż zakażenie HIV. Coraz częściej na długość życia pacjentów zakażonych HIV wpływają czynniki podobne, jak w populacji seronegatywnej wieku senioralnego, takie jak choroby układu sercowo-naczyniowego, cukrzyca, choroby nerek, osteoporoza, dyslipidemie czy depresje. Także pospolite czynniki infekcyjne, jak wirusy grypy, stwarzają dla zakażonych HIV poważne zagrożenie ciężkim i powikłanym przebiegiem grypy. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) zaleca coroczną immunizację przeciwko grypie wszystkim osobom powyżej 6 miesiąca życia, u których nie stwierdza się przeciwwskazań. Dotyczy to szczególnie osób z grup ryzyka ciężkiego przebiegu grypy, w tym zakażonych HIV [49]. Populacja osób zakażonych HIV jest szczególnie narażona na ryzyko zakażenia grypą i związanych z tym powikłań, w tym bakteryjnych zapaleń płuc. Osoby zakażone HIV są nie tylko bardziej podatne na infekcję grypową, ale również występuje u nich przedłużona replikacja i wydalenie wirusa, dłuższy czas choroby, wyższa śmiertelność związana z grypą oraz ryzyko hospitalizacji z powodu choroby układu sercowo-naczyniowego. [127]. Dodatkowe czynniki występujące u części populacji zakażonych

HIV takie, jak palenie tytoniu, inhalowanie narkotyków i przewlekłe choroby układu oddechowego jeszcze bardziej zwiększają ryzyko infekcji układu oddechowego [26].

Grypa jest ostrą epidemiczną chorobą zakaźną układu oddechowego, wywołaną przez wirusy A i B. W Polsce występuje zwykle w miesiącach jesienno-zimowych. Coroczne epidemie grypy sezonowej wpływają na wzrost hospitalizacji i zwiększoną śmiertelność wśród populacji szczególnie narażonych: osób z przewlekłymi chorobami bez względu na wiek, głównie układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, krwiotwórczego, metabolicznymi, nerek, osób po 50 roku życia, dzieci do 5 roku życia, kobiet w ciąży, oraz pacjentów z niedoborami odporności [40].

Najskuteczniejszą metodą zapobiegania grypie oraz powikłaniom są coroczne szczepienia. Najczęściej stosowane są szczepionki inaktywowane zawierające trzy szczepy wirusa: 2 typu A i 1 typu B. Ze względu na dużą zmienność wirusa grypy Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) ustala przed każdym sezonem epidemicznym obowiązujący skład szczepionki [59]. W większości sezonów epidemicznych ulega zmianie zalecany skład szczepionek przeciwko grypie. Co roku zastępowany jest co najmniej jeden szczep wirusa szczepionkowego w celu zapewnienia lepszej ochrony przed dzikimi szczepami, które najprawdopodobniej będą krążyć w danym sezonie. Jednak dane z badań klinicznych sugerują, że ochrona przed wirusami podobnymi antygenowo do tych zawartych w szczepionce utrzymuje się przez co najmniej 6-8 miesięcy [40]. Foy i wsp. wykazali, że po 3 latach od podania szczepionki zawierającej szczep A/Hong Kong/68 efektywność szczepienia w zapobieganiu grypie wywołanej przez wirusa A/Hong Kong/68 wynosiła 67% [43].

Wskaźnikami immunologicznymi ochrony poszczepiennej przed zakażeniem wirusem grypy są miana przeciwciał przeciwko hemaglutyninie i przeciwciał neutralizujących wirusa w surowicy [22]. Wzrost miana przeciwciał po szczepieniu zmniejsza ryzyko choroby wywołanej szczepami podobnymi antygenowo do szczepów zawartych w szczepionce [55, 84, 89, 95]. Niestety przeciwciała przeciwko jednemu typowi lub podtypowi wirusa grypy nie zapewniają ochrony przed zakażeniem innym typem lub podtypem wirusa. Nawet w obrębie tego samego podtypu przeciwciała skierowane przeciw jednemu szczepowi nie zawsze chronią przed innym szczepem różniącym się antygenowo [29]. Wskaźniki immunologiczne takie jak współczynnik

ochronny (zwykle definiowane jako miano hemaglutynacji 1:32 lub 1:40) dobrze korelują z odpornością na poziomie populacji.

Zgodnie z międzynarodowymi wymaganiami Commission of the European Communities oraz Committee for Proprietary Medicinal Products dla szczepień przeciw grypie u osób w wieku 18-60 lat zaleca się spełnienie następujących parametrów [12, 24, 25]:

- Średni wzrost poziomu przeciwciał (MFI) $\geq 2,5$
- Współczynnik ochronny (PR) $\geq 70\%$
- Współczynnik odpowiedzi (RR) $\geq 40\%$

W corocznie aktualizowanych zaleceniach priorytetem jest szczepienie osób z grup największego ryzyka ciężkiego przebiegu i powikłań grypy. Osobami szczególnie narażonymi są pacjenci z niedoborami odporności. Aktualne wytyczne Infectious Diseases Society of America (IDSA) dotyczące szczepień wśród tej grupy chorych [101] wyróżniają pacjentów ze znacznym niedoborem odporności:

- Chorzy ze złożonym pierwotnym niedoborem odporności (np. ciężki złożony niedobór odporności – SCID)
- Pacjenci poddani chemioterapii z powodu choroby nowotworowej
- Pacjenci, którzy przebyli w ciągu ostatnich 2 miesięcy transplantację narządu mięszzowego
- Osoby zakażone HIV z liczbą limfocytów T CD4 $<200/\mu\text{l}$ (dorośli) lub z odsetkiem CD4 $< 15\%$ (dzieci)
- Pacjenci leczeni prednizonem w dobowej dawce $\geq 20\text{mg}$ lub innym glikokortykosteroidem w dawce równoważnej przez okres ≥ 14 dni
- Chorzy leczeni lekami biologicznymi – antagonistami czynnika martwicy nowotworów (TNF α) lub rytuksymabem

Oraz pacjentów z nieznacznym niedoborem odporności:

- Zakażonych HIV bez objawów klinicznych z liczbą limfocytów T CD4 200-499/ μl (dorośli) lub odsetkiem CD4 14-24% (dzieci)
- Leczonych ogólnoustrojowo glikokortykosteroidami przez okres ≥ 14 dni w dawkach mniejszych niż powyżej, nie powodujących znacznego niedoboru odporności lub stosowanymi co drugi dzień

- Leczonych metotreksatem w dawce $\leq 0,4\text{mg/kg/tydzień}$, azatiopryną w dawce $\leq 3\text{mg/kg/dobę}$, lub 6-merkaptopuryną w dawce $\leq 1,5\text{mg/kg/dobę}$

Dane dotyczące szczepień przeciwko grypie pacjentów w immunosupresji są nieliczne. W badaniach klinicznych, które są prowadzone przed wprowadzeniem szczepionek na rynek rzadko uwzględnia się tę grupę chorych. Badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa zarejestrowanych już szczepionek obejmują zwykle niewielką liczbę uczestników. Pacjenci w immunosupresji mogą w ogóle nie odpowiedzieć na szczepienie, ich odpowiedź może być upośledzona, obserwowane jest mniejsze stężenie swoistych przeciwciał, ich szybsze zanikanie lub wytwarzanie przeciwciał tylko przeciwko niektórym antygenom zawartym w szczepionce. Dostępne dane wskazują, że profil bezpieczeństwa szczepionek inaktywowanych jest podobny do profilu obserwowanego u osób z prawidłową odpornością [40].

Jedną z grup dużego ryzyka są osoby zakażone HIV [40, 58]. Stwierdzono, że wśród nich grypa może trwać dłużej, a powikłania występują częściej [39, 98]. Lin i wsp. wykazał, że w grupie chorych z AIDS ryzyko zgonu związanego z grypą wynosi 94-146/100000, w porównaniu do populacji ogólnej, w której wynosiło ono 0,9-1,0/100000 u osób w wieku 25-45 lat i 64-70/100000 u osób po 65 roku życia. Wykazano również, że ryzyko hospitalizacji z powodu chorób płuc i/lub układu sercowo-naczyniowego u kobiet zakażonych HIV było wyraźnie większe w sezonie krążenia wirusów grypy [71, 85].

Wprowadzenie nowoczesnej terapii antyretrowirusowej zmniejszyło, powszechnie dostępne głównie w krajach rozwiniętych, umieralność z powodu AIDS [90]. Równoczesny stały wzrost zakażeń HIV spowodował, że ta grupa pacjentów, także w starszym wieku, stanowi coraz bardziej znaczący odsetek populacji. Szczepienia chroniące przed zachorowaniem na grypę są szczególnie ważne dla osób należących do grup dużego ryzyka powikłań grypy lub częściej korzystających z pomocy lekarskiej lub hospitalizacji. Pacjenci zakażeni HIV, podobnie jak inni chorzy z immunosupresją, są bardziej narażeni na zakażenie grypą, ciężki przebieg choroby i wyższą śmiertelność. W zaleceniach Amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień Ochronnych (ACIP) od 2010 roku coroczne szczepienia na początku sezonu grypowego są zalecane dla wszystkich pacjentów zakażonych HIV, którzy ukończyli 6 miesięcy, a nie stwierdza się u nich przeciwwskazań do podania szczepionki [40].

Obecnie na świecie zakażonych HIV jest ponad 35 milionów ludzi [117]. Niewiele jest jednak danych na temat zachorowalności i korzyści ze szczepienia przeciwko grypie wśród tych pacjentów. Wykazano, że u chorych z dużą liczbą limfocytów CD4 szczepienie indukowało wysokie miano swoistych przeciwciał ochronnych [57, 67, 107]. Z kolei u chorych w zaawansowanym stadium zakażenia HIV (AIDS), z niewielką liczbą limfocytów CD4, często nie uzyskiwano ochronnego miana przeciwciał [67, 107]. Co więcej podanie drugiej dawki szczepionki nie polepszało odpowiedzi immunologicznej [67, 79]. W randomizowanym badaniu przeprowadzonym u pacjentów pediatrycznych u których średnia liczba limfocytów CD4 była powyżej 400/ μ l, podanie szczepionki było skuteczne w zapobieganiu grypie potwierdzonej laboratoryjnie podobnie jak w populacji ogólnej [21]. W nie randomizowanym badaniu, w którym oceniano odpowiedź na szczepienie przeciw grypie wykazano skuteczność immunizacji tylko u chorych, u których liczba limfocytów CD4 była wyższa od 100/ μ l lub u których liczba kopii HIV RNA nie przekraczała wartości 30000/ml. [39]. Analiza badań porównujących zapadalność na grypę u osób zakażonych HIV szczepionych i nieszczepionych wskazała na umiarkowaną skutecznością szczepień [2, 39, 110, 125]. Badania dotyczące oceny skuteczności szczepień p/grypie są nieliczne, a wyniki często rozbieżne.

W jedynym wykonanym w Polsce badaniu dorosłej populacji zakażonej HIV wzięło udział 34 pacjentów. Współczynnik ochronny przeciwciał wynosił po miesiącu od 18% (dla szczepu AH1N1) poprzez 41% (dla szczepu B) do 79% (dla szczepu AH3N2). Jednak wynik dla ostatniego podtypu został zawyżony w związku z dużym odsetkiem (50%) pacjentów z ochronnym mianem przeciwciał jeszcze przed szczepieniem. Wynikał on z wcześniejszego kontaktu z tym podtypem, który dominował w tych latach w Polsce. Średnie geometryczne miano przeciwciał wzrastało od 1,5 do 5,5 razy, co jest porównywalne z wynikami własnymi, w których obserwowano wzrost 2,6 do 5,6 krotny. Podobnie jak w badanej grupie nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w odpowiedzi humoralnej pomiędzy pacjentami z różnymi wartościami CD4, jak i pomiędzy pacjentami w różnym stadium klinicznym choroby [14].

Marczyńska i wsp. przeprowadzili badanie wśród 13 dzieci zakażonych HIV. Po miesiącu od podania szczepionki nie uzyskano serokonwersji dla szczepu AH1N1, a poziom ochronny dla pozostałych szczepów wyniósł odpowiednio 39% (AH3N2) i 23% (B). Średni wzrost poziomu przeciwciał wyniósł maksymalnie 3,5. Wyniki te zostały

uznane za niezadowalające. Nie stwierdzono wpływu szczepienia na progresję choroby, liczbę limfocytów CD4 i wiramię HIV [75].

Z inicjatywy prof. Lidii Brydak z Krajowego Ośrodka ds. Grypy Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie przeprowadzono w polskiej populacji szereg badań obejmujących pacjentów podwyższonego ryzyka, w tym z chorobami powodującymi deficyt immunologiczny. W badaniu przeprowadzonym wśród dorosłych pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną uzyskano poziom ochronny (równy w tym badaniu współczynnikowi odpowiedzi) pomiędzy 10 (szczep AH1N1), a 70% (szczep B). MFI wynosił 7,9-25,2, czyli pacjenci, którzy odpowiedzieli na szczepienie uzyskiwali wyższe miana przeciwciał niż badane grupy pacjentów zakażonych HIV. Zwrócono uwagę, że żadna z badanych dwudziestu osób nie zachorowała na grypę pomimo lokalnej epidemii w Toruniu – miejscu, gdzie badanie było przeprowadzane [11]. W badaniach przeprowadzonych wśród pacjentów z chłoniakami nieziarniczymi stwierdzono silną odpowiedź immunologiczną ze współczynnikiem ochronnym >60% dla wszystkich badanych szczepów. Dobre wyniki osiągnięto zarówno w grupie pacjentów leczonych, jak i nieleczonych immunosupresyjnie [16, 20]. Pacjentki z nowotworem piersi uzyskiwały średni wzrost poziomu przeciwciał pomiędzy 12-22,2, natomiast współczynnik odpowiedzi wynosił pomiędzy 44,4%, a 88,9%. Nie stwierdzono w tym badaniu znamiennej statystycznych różnic pomiędzy chorymi onkologicznie, a zdrowymi kobietami. Kobiety z rakiem piersi, w tym po chemioterapii zadowolająco odpowiedziały na szczepienie przeciw grypie [13]. Również dobre wyniki szczepienia osiągnięto wśród pacjentów z rakiem tarczycy [15]. Kolejną grupą chorych z deficytem immunologicznym są pacjenci po przeszczepach narządowych. Wyzgał i wsp. wykazali bardzo dobrą odpowiedź na TIV dorosłych pacjentów po allogeniczej transplantacji nerek. Poziom ochronny uzyskało 87-100% zaszczepionych chorych, przy 38-49 krotnym wzroście geometrycznego miana przeciwciał. Nie stwierdzono związku pomiędzy uzyskaną odpowiedzią na szczepienie, a rodzajem stosowanego leczenia immunosupresyjnego [124].

Grypa, w przeciwieństwie do wielu chorób, którym można zapobiegać szczepieniem, występuje powszechnie wywołując corocznie liczne zachorowania na całym świecie. Stanowi to utrudnienie w badaniach nad immunogennością szczepionek, gdyż część badanej populacji może w momencie przystąpienia do badania posiadać już miano

ochronne przeciwciał, które jest związane z wcześniejszym kontaktem z danym wirusem. Zaburza to ostateczną ocenę skuteczności interwencji.

W badanej grupie średnia geometryczna miana przeciwciał była niska i wśród osób zakażonych HIV zawierała się w przedziale od 5,97 do 6,24, natomiast w grupie kontrolnej mieściła w granicach 7,31-9,77. Nie stwierdzono różnic statystycznych pomiędzy grupami. Świadczy to o tym, że większa część badanej grupy nie miała wcześniejszego kontaktu z wirusami, których antygeny odpowiadały antygenom szczepionkowym. Dobrą ilustracją utrudnionej oceny odpowiedzi na szczepionkę jest wyżej wymienione badanie pacjentów zakażonych HIV z Warszawy, wśród których połowa posiadała już przed szczepieniem ochronne miano przeciwciał dla podtypu AH3N2 [14].

Szczepienie TIV przeciw grypie wyindukowało u wszystkich uczestników badania znamienne miano przeciwciał przeciwhemaglutyninowych. W grupie kontrolnej średni wzrost poziomu przeciwciał wyniósł od 4,3 (dla szczepu B), poprzez 8,55 (dla szczepu AH3N2) do 15,3 (dla szczepu AH1N1). Współczynnik ochronny >70% uzyskano dla szczepów AH1N1 i AH3N2. Jedynie dla szczepu B wyniósł on 54,8%. Współczynniki odpowiedzi wahały się pomiędzy 54,8% - 74,1%. Wśród populacji zdrowych osób szczepienie jest na ogół wysoce immunogenne i skuteczne [10]. Chorzy zakażeni HIV uzyskiwali słabszą odpowiedź na szczepienie. Średnia geometryczna mian przeciwciał po szczepieniu była 2-3 razy niższa niż w grupie kontrolnej, jednak statystyczną istotność uzyskano jedynie dla odpowiedzi na antygen AH3N2. Pomimo tego dla wszystkich szczepów MFI przekraczał zalecany poziom 2,5. Współczynnik ochronny wahał się pomiędzy 36,1% (dla szczepu B), a 51% (dla szczepu AH1N1) i nie osiągnął pożądanego poziomu 70%. Współczynnik odpowiedzi przekraczał 40% dla dwóch pierwszych szczepów, a dla szczepu B wyniósł 38,2% czyli praktycznie spełniał międzynarodowe wymagania [24, 25]. Madhi i wsp. przeprowadzili w Republice Południowej Afryki duże randomizowane badanie z podwójną ślepą próbą wśród zakażonych HIV mieszkańców Johannesburga. Uzyskano w nim odsetek serokonwersji 52,6 – 60,8%. Średni wzrost stężenia przeciwciał mieścił się w przedziale 4,1 – 10,2 czyli był wyższy od otrzymanego w materiale własnym. Skuteczność w zapobieganiu laboratoryjnie potwierdzonej grypie była wysoka i wyniosła 75,5% [74]. Atashili i wsp. przeprowadzili metaanalizę 4 badań obejmujących łącznie 646 pacjentów zakażonych HIV stwierdzając umiarkowaną skuteczność szczepionki TIV w ograniczaniu zapadalności na gripę [3].

Liczba limfocytów CD4 jest ważnym czynnikiem wpływającym na funkcjonowanie układu odpornościowego pacjentów zakażonych HIV. Spadek ich liczby, zwłaszcza $< 200/\mu\text{l}$, drastycznie zwiększa ryzyko zakażeń oportunistycznych i zmniejsza skuteczność stosowanych szczepień [38, 80, 93]. W niektórych opracowaniach przedstawiono dane sugerujące mniejszą immunogenność i gorszą odpowiedź na szczepienie TIV przeciw grypie osób zakażonych HIV z niższymi wartościami limfocytów CD4 [27, 67, 107]. Wyniki uzyskane w badaniach własnych nie potwierdzają takiej zależności.

Również podobne doniesienia o gorszej skuteczności szczepienia u osób z wysoką wiremią HIV nie znalazły potwierdzenia w badanym materiale [7, 39, 44, 79]. Stopień zaawansowania klinicznego zakażenia HIV, oceniony na podstawie przynależności do poszczególnych grup wyszczególnionych w klasyfikacji CDC z 1993 roku, nie miał wpływu na efektywność szczepienia TIV, co wykazano również w badaniach własnych. Choć wyniki te są zbieżne z wynikami otrzymanymi przez Brydak i wsp. u pacjentów zakażonych HIV wydają się intuicyjnie nielogiczne. Prawdopodobnym wytłumaczeniem tego może być zbyt mała liczba pacjentów biorących udział w badaniu, co utrudnia analizę statystyczną [14].

Wśród osób zakażonych HIV, częściej niż w populacji ogólnej, stwierdza się koinfekcje wirusami hepatotropowymi, w tym HCV. W badanej grupie pacjentów z HIV odsetek pacjentów u których wykryto przeciwciała anty-HCV wyniósł 30%. Wynika to z podobnej drogi zakażenia HCV i HIV u dużego odsetka chorych, u których do zakażenia doszło w wyniku stosowania narkotyków dożylnie. Oba wirusy mają podobną drogę transmisji, jednak wobec około 10-krotnie wyższej zakaźności HCV, poprzedza ono na ogół zakażenie HIV o kilka lat. Koinfekcja tymi wirusami wiąże się z szybszym rozwojem marskości wątroby i według niektórych badań większe jest ryzyko progresji do AIDS i zgonu [60, 77]. W badaniu własnym nie stwierdzono wpływu koinfekcji HIV/HCV na skuteczność szczepień przeciwko grypie w tej grupie pacjentów.

Kolejnymi parametrami ocenianymi pod kątem wpływu na szczepienie przeciwko grypie były czynniki demograficzne – wiek i płeć. W badaniu Brydak i wsp. stwierdzono dobrą odpowiedź immunologiczną u osób starszych, w wieku od 62 do 93 lat [17].

W badaniu własnym w grupie pacjentów zakażonych HIV nie stwierdzono wpływu wieku na skuteczność szczepienia przeciwko grypie. Podobnie płeć pacjenta/ki, również nie była czynnikiem wpływającym na skuteczność zastosowanej szczepionki.

Inaktywowane szczepionki przeciw grypie dostępne w Polsce zawierają antygeny trzech szczepów grypy. W przeprowadzonym badaniu oceniono dodatkowo odpowiedzi na poszczególne antygeny szczepionkowe w grupie pacjentów zakażonych HIV. Stwierdzono słabszą odpowiedź na antygeny grypy typu B. Nie potwierdzono tej tendencji w wcześniej cytowanych badaniach innych autorów. Zaobserwowana zależność wynika najpewniej ze słabszej immunogenności zastosowanego w tym sezonie grypowym antygeny.

W typowym jesienno-wczesnowiosennym sezonie zachorowań na grypę w Polsce, obserwuje się zwiększoną liczbę zgonów i hospitalizacji w okresie rzeczywistego krążenia wirusów grypy. Na podstawie korelacji między aktywnością wirusa grypy a sezonową zmiennością pneumokokowego zapalenia płuc można sądzić, że u niektórych osób, u których za przyczynę hospitalizacji uznaje się inwazyjne pneumokokowe zapalenie płuc, prawdopodobne jest współistnienie wcześniejszego zakażenia wirusem grypy [40, 121]. Dodatkowe zgony i hospitalizacje podczas sezonu występowania grypy, które prawdopodobnie, przynajmniej częściowo, wynikają z zakażenia grypą, mieszczą się w szerokiej kategorii zgonów i hospitalizacji spowodowanych chorobami płuc i układu krążenia [113, 114]. W przeprowadzonym badaniu własnym przeanalizowano dokumentację ambulatoryjną i szpitalną pacjentów zakażonych HIV biorącym w nim udział nie znajdując informacji o przebytych bakteryjnym zakażeniu układu oddechowego w okresie do 9 miesięcy po przeprowadzonym szczepieniu. Można zatem przypuszczać, że inaktywowana trójwalentna szczepionka przeciw grypie u osób zakażonych HIV skutecznie zapobiega także powikłaniu jakim jest zapalenie płuc. W metaanalizie dokonanej na podstawie 15 badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych, oceniających rzeczywistą skuteczność szczepionki TIV w zapobieganiu hospitalizacjom związanym z grypą/zapaleniem płuc w populacji 65+, wykazano że dzięki podaniu TIV udało się uniknąć 6-26% wizyt u lekarza oraz 25-62% ograniczeniem ryzyka zgonu z powodu grypy lub zapalenia płuc [120].

6. Wnioski

1. Przeprowadzone badania pozwoliły na podanie charakterystyki odpowiedzi na szczepienie przeciw grypie osób zakażonych HIV, a mianowicie mimo słabszej odpowiedzi immunologicznej niż w populacji ludzi zdrowych, immunizacja zapewniała częściową ochronę przed gripą.
2. Skuteczność szczepienia przeciwko grypie było podobna, niezależnie od wieku i płci, poziomu wirerii, liczby limfocytów CD4, zaawansowania choroby i koinfekcji HCV.
3. Szczepienie przeciw grypie skutecznie zapobiegało bakteryjnemu zapaleniu płuc związanemu z gripą.
4. Przeprowadzone badania dowodzą celowości prowadzenia szczepień przeciwko grypie u wszystkich osób zakażonych HIV, niezależnie od stopnia upośledzenia odporności.

7. Streszczenie

Grypa jest ostrą epidemiczną chorobą zakaźną układu oddechowego, wywołaną przez wirusy A i B. Coroczne epidemie grypy sezonowej wpływają na wzrost hospitalizacji i zwiększoną śmiertelność wśród populacji szczególnie narażonych: osób z przewlekłymi chorobami układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, krwiotwórczego, metabolicznymi, nerek, osób po 50 roku życia, dzieci do 5 roku życia, kobiet w ciąży, oraz pacjentów z niedoborami odporności w tym osób zakażonych HIV, które są szczególnie narażone na ryzyko ciężkiego przebiegu grypy. Najskuteczniejszą metodą zapobiegania grypie są coroczne szczepienia.

Celem pracy jest ocena skuteczności szczepień przeciw grypie u osób zakażonych HIV w różnych fazach choroby w porównaniu do grupy kontrolnej, analiza wpływu na efektywność szczepień dodatkowych czynników jak: wiek i płeć chorych, poziom wirerii, liczba limfocytów CD4, zaawansowanie choroby wg. klasyfikacji CDC, koinfekcja HCV oraz ocena wpływu szczepień przeciw grypie na występowanie zakażeń bakteryjnych układu oddechowego.

Badanie przeprowadzono w grupie 47 dorosłych osób zakażonych HIV, pacjentów Poradni Nabytych Niedoborów Odporności działającej przy Klinice Chorób Zakaźnych UJ CM w Krakowie. Grupę stanowiło 11 kobiet (23,4%) oraz 36 mężczyzn (76,6%) w wieku od 19 do 52 lat (średnia wieku 36,3 lat). Kryteria włączania do grupy badanej to: wiek od 18 roku życia z zakażeniem HIV potwierdzonym testem Western-blot. Kryteria wykluczenia: przeciwwskazania do szczepienia przeciw grypie, choroby autoimmunologiczne i przewlekłe leczenie immunosupresyjne i immunomodulujące, cukrzyca, poważne choroby przewlekłe. W grupie kontrolnej było 31 zdrowych, dorosłych ochotników, w tym 10 kobiet (32,3%) i 21 mężczyzn (67,8%) w wieku od 22 do 50 lat (średnia wieku 26,5 lat). Zakażenie HIV u osób w grupie kontrolnej wykluczono przy pomocy testu immunoenzymatycznego.

Grupa badana chorych została podzielona na dwie podgrupy: I – zakażeni HIV z liczbą limfocytów CD4 $<350/\text{mm}^3$ oraz II – zakażeni HIV z liczbą limfocytów CD4 $>350/\text{mm}^3$. Przyjęta wartość stanowiła, zgodnie z obowiązującymi w czasie

przeprowadzania badania europejskimi i polskimi wytycznymi, wskazanie do rozpoczęcia leczenia antyretrowirusowego, czyli dzieliła chorych na osoby o względnie wysokiej i niskiej odporności. Badani pacjenci i osoby z grupy kontrolnej byli szczepieni inaktywowaną trójskładnikową szczepionką przeciw grypie o składzie zgodnym z zaleceniami WHO na sezon 2008/2009 (badania prowadzono w sezonie 2008/2009). Oceniono odpowiedź humoralną w postaci miana przeciwciał przeciw hemaglutyninie szczepów AH1N1, AH3N2 oraz B. Na podstawie uzyskanych wartości obliczono parametry pozwalające na porównanie skuteczności szczepień: współczynnik ochronny (protection rate – PR), współczynnik odpowiedzi (response rate – RR), średnia geometryczna mian przeciwciał (geometric mean titre – GMT), średni wzrost poziomu przeciwciał (mean fold increase – MFI). W grupie pacjentów zakażonych HIV dodatkowo oceniono wpływ na skuteczność szczepienia wieku, płci, poziomu wirerii, fazy choroby, koinfekcji wirusem HCV. Występowanie powikłań w postaci bakteryjnych zakażeń dolnych dróg oddechowych (zapalenia płuc) zostało ocenione na podstawie przeglądu dokumentacji medycznej badanych chorych.

Szczepienie TIV przeciw grypie wyindukowało u wszystkich uczestników badania znamienne miano przeciwciał przeciwhemaglutyninowych. W grupie kontrolnej średni wzrost poziomu przeciwciał (MFI) wyniósł od 4,3 (dla szczepu B), poprzez 8,55 (dla szczepu AH3N2) do 15,3 (dla szczepu AH1N1). Współczynnik ochronny >70% uzyskano dla szczepów AH1N1 i AH3N2. Jedynie dla szczepu B wyniósł on 54,8%. Współczynniki odpowiedzi wahały się pomiędzy 54,8% - 74,1%. Chorzy zakażeni HIV uzyskiwali słabszą odpowiedź na szczepienie. Średnia geometryczna mian przeciwciał po szczepieniu była 2-3 razy niższa niż w grupie kontrolnej, a statystyczną istotność uzyskano jedynie dla odpowiedzi na antygen AH3N2. Pomimo tego dla wszystkich szczepów wskaźnik MFI przekraczał zalecany poziom 2,5. Współczynnik ochronny wahał się pomiędzy 36,1% (dla szczepu B), a 51% (dla szczepu AH1N1) i nie osiągnął pożądanego poziomu 70%. Współczynnik odpowiedzi przekraczał 40% dla dwóch pierwszych szczepów, a dla szczepu B wyniósł 38,2% czyli praktycznie spełniał międzynarodowe wymagania. Nie stwierdzono wpływu na efektywność szczepień takich czynników jak: wiek i płeć chorych, poziom wirerii, liczba limfocytów CD4, zaawansowanie choroby wg. klasyfikacji CDC, koinfekcja HCV. Stwierdzono słabszą odpowiedź na antygeny grypy typu B. Zaobserwowana zależność wynika najpewniej ze słabszej immunogenności zastosowanego

w tym sezonie grypowym antygeny. W badanej grupie pacjentów zakażonych HIV, nie stwierdzono występowania powikłań w postaci bakteryjnego zapalenia płuc.

Szczepienie przeciw grypie osób zakażonych HIV, mimo niewątpliwie słabszej odpowiedzi immunologicznej niż w grupie osób niezakażonych, było umiarkowanie skuteczne i zapobiegało powikłaniu grypy jakim jest bakteryjne zapalenie płuc.

8. Streszczenie w języku angielskim

Influenza is an acute infectious disease of the respiratory system caused by the virus A and B. The annual epidemics of seasonal influenza increase the frequency of hospitalization and mortality of a vulnerable population: people with chronic diseases of the cardiovascular and respiratory system, hematopoietic and metabolic disorders, renal diseases, as well as patients over the age of 50, children up to the age of 5, pregnant women, and immunodeficient patients, including HIV-infected individuals who are particularly at risk for the severe course of influenza. Annual vaccination is the most effective method for preventing influenza.

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of influenza vaccination in HIV-infected persons in various stages of the disease compared to the control group as well as to analyse the influence of additional factors on the effectiveness of vaccination. There factors include the age and gender of patients, viral load, CD4 cell count, and the stage of the disease according to CDC classification and HCV co-infection. The study also aims to assess the impact of influenza vaccination on the incidence of bacterial infections of the respiratory system.

The study was conducted in a group of 47 HIV-infected adults, patients of the Acquired Immunodeficiency Outpatient Clinic operating at the Department of Infectious Diseases at the Jagiellonian University Medical College in Krakow. The group consisted of 11 women (23.4%) and 36 men (76.6%) aged from 19 to 52 years (mean age 36.3 years). Criteria for inclusion in the study group were as follows: patients over 18 years of age with HIV infection confirmed by the Western blot test. Exclusion criteria: contraindications to vaccination against influenza, autoimmune diseases, chronic treatment with immunosuppressants and immunomodulators, diabetes, and serious chronic diseases. The control group consisted of 31 healthy adult volunteers, that is 10 women (32.3%) and 21 men (67.8%) aged from 22 to 50 years (mean age 26.5 years). The enzyme immunoassay test was used to exclude HIV infection in patients from the control group.

The study group of patients was divided into two subgroups: I – HIV-infected patients with CD4 counts $<350/\text{mm}^3$ and II - HIV-infected patients with CD4 counts $>350/\text{mm}^3$. In accordance with European and Polish guidelines applicable at the time of examination, the adopted value was an indication to start antiretroviral treatment, which meant that patients were divided into separate groups depending on relatively high and low immunity. The study patients and control subjects were vaccinated with inactivated trivalent influenza vaccine of a composition in accordance with WHO recommendations for the 2008/2009 season (the study was carried out in the 2008/2009 season).

The humoral response was assessed in the form of hemagglutinin antibody titers against strains AH1N1, AH3N2 and B. The values obtained were used to calculate the following parameters which in turn served to compare the effectiveness of vaccination: protection rate (PR), response rate (RR), geometric mean titre (GMT) and mean fold increase (MFI). In HIV-infected patients, the evaluation of the impact on vaccine efficacy additionally included: age, sex, the level of viremia, phase of the disease and HCV co-infection. The occurrence of complications, such as bacterial infections of the lower respiratory tract (pneumonia), was assessed based on a review of medical records of the patients.

TIV vaccination against influenza induced significant anti-hemagglutinin antibody titers in all subjects. In the control group, mean fold increase (MFI) was from 4.3 (for strain B) through 8.55 (for strain AH3N2) to 15.3 (for strain AH1N1). The protection rate of $> 70\%$ was obtained for strains AH1N1 and AH3N2. It amounted to 54.8% only for strain B. The response rates ranged between 54.8% - 74.1%. HIV-infected patients had a weaker response to vaccination. The geometric mean titre after vaccination was 2-3 times lower than that of the control group. Statistical significance was achieved only for the response to antigen AH3N2. Apart from the above, MFI for all strains exceeded the recommended level of 2.5. The protection rate ranged between 36.1% (for strain B), and 51% (for strain AH1N1) and did not reach the desired level of 70%. The response rate exceeded 40% for the first two strains, and it was 38.2% for strain B, which meant that it virtually met international requirements. Factors such as the age and gender of patients, viral load, CD4 cell count, stage of the disease according to the CDC classification, and HCV co-infection had no impact on the effectiveness of vaccinations. It was found that a response to influenza type B antigens was weaker. The relationship probably stems from

weaker immunogenicity of the antigen used in this influenza season. The study group of HIV-infected patients revealed no complications, such as bacterial pneumonia.

Despite the undoubtedly weaker immune response of people in the group of infected patients than those in the group of uninfected people, influenza vaccination in HIV-infected patients was moderately effective and prevented influenza complication, such as bacterial pneumonia.

Piśmiennictwo

1. Amu S., Ruffin N., Rethi B., et al.: Impairment of B-cell functions during HIV-1 infection. *AIDS* 2013, 27, 2323-2334.
2. Anema A., Mills E., Montaner J., et al.: Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systemic review and meta-analysis. *HIV Med* 2008, 9, 57-61.
3. Atashili J., Kalilani L., Adimora A.A.: Efficacy and clinical effectiveness of influenza vaccines in HIV-infected individuals: a meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2006, 6, 138.
4. Barr I.G., Jelley L.L.: The coming era of quadrivalent human influenza vaccines: who will benefit? *Drugs* 2012, 72(17), 2177-2185.
5. Bartlett J.G., Gallant J.E., Pham P.A.: Medical management of HIV infection. Knowledge Source Solutions, Durham, 2009.
6. Belongia E.A., Kieke B.A., Donahue J.G., et al., Marshfield Influenza Study Group: Effectiveness of inactivated influenza vaccines varied substantially with antigenic match from the 2004-2005 season to the 2006-2007 season. *J Infect Dis* 2009, 199(2), 159-167.
7. Benne C.A., Kroon F.P., Harmsen M., et al.: Comparison of neutralizing hemagglutination-inhibiting antibody responses to influenza A virus vaccination of human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998, 5(1), 114-117.
8. Beyer W.E.P., Palache A.M., Luchters G., et al.: Seroprotection rate, mean fold increase, seroconversion rate: which parameter adequately express seroresponse to influenza vaccination? *Virus Research* 2004, 103, 125-132.
9. Bienz K.A.: Wirusy jako patogeny w człowieku. W: Kayser F.H., Bienz K.A., Eckert J. i wsp.: *Mikrobiologia lekarska*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2007.
10. Brydak L.B., Białek J., Rudnicka H., et al.: Seroconversion assessment in billeted Military Medical University student group after antiinfluenza subunit vaccinations in 1993/1994 in Poland. *Antiinfective Drugs and Chemotherapy*, 1997, 15(1), 13-16.
11. Brydak L.B., Całbecka M.: Immunogenicity of influenza vaccine in patients with hemato-oncological disorders. *Leuk Lymphoma*, 1999, 32(3-4), 369-374.

12. Brydak L.B.: Grypa. Pandemia grypy – mit czy realne zagrożenie? Oficyna Wydawnicza RYTM. Warszawa 2008.
13. Brydak L.B., Guzy J., Starzyk J., et al.: Humoral immune response after vaccination against influenza in patients with breast cancer. *Support Care Cancer*, 2001, 9, 65-68.
14. Brydak L.B., Hryniewicz H.J., Machała M. et al.: Humoral response to influenza vaccination in HIV-infected patients. *Clin Drug Invest* 1999, 17(6), 441-449.
15. Brydak L.B., Kowalska A., Machała M., et al.: Antibody response to influenza vaccination in patient with thyroid carcinoma. *Options for the Control of Influenza IV*. Hersonissos, Crete, Greece, September 23-28, 2000. Abstract Book, page 108, P1-85, 2000.
16. Brydak L.B., Machała M., Centkowski P., et al.: Humoral response to hemagglutinin components of influenza vaccine in patients with non-Hodgkin malignant lymphoma. *Vaccine*, 2006, 24(44-46), 6620-6623.
17. Brydak L.B., Machała M., Myśliwska J., et al.: Immune response to influenza vaccination in an elderly people. *J Clin Immunol*, 2003, 23(3), 214-222.
18. Brydak L.B.: Szczepionka przeciwko grypie. W: Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Zieliński A.: *Wakcynologia*. Wydawnictwo Alfa-medica press, Bielsko-Biała 2007.
19. CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR* 1992;41(No. RR-17).
20. Centkowski P., Brydak L.B., Machała M., et al.: Immunogenicity of Influenza Vaccination in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma. *J Clin Immunol*, 2007, 27(3), 339-346.
21. Chadwick E.G., Chang G., Decker M.D. et al.: Serologic response to standard inactivated influenza vaccine in human immunodeficiency virus infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1994, 13, 206-211.
22. Clements M.L., Betts R.F., Tierney E.L., et al.: Serum and nasal wash antibodies associated with resistance to experimental challenge with influenza A wild-type virus. *J Clin Microbiol*, 1986, 24, 157-160.
23. Collier L., Oxford J.: *Wirusologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 1996.
24. Commission of the European Communities. The rules governing medicinal products in the European Community. *Commission Eur Commun* 1992, 3(2), 93-98.

25. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines (revision). 1997 Mar 12: CPMP/BWP/214/96.
26. Conley LJ, Bush TJ, Buchbinder SP et al. The association between cigarette smoking and selected HIV-related medical conditions. *AIDS*, 1996, 10, 1121-1126.
27. Cooper C., Hutton B., Fergusson D., et al.: A review of influenza vaccine immunogenicity in HIV-infected adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2008, 19(6), 419-423.
28. Cornett JK., Kirn TJ.: Laboratory Diagnosis of HIV in Adults: A Review of Current Methods. *Clin Infect Dis* 2013, 57, 712-718.
29. Couch R.B., Kasel J.A.: Immunity to influenza in man. *Ann Rev Microbiol*, 1983, 37, 529-549.
30. Cox N.J., Subbarao K.: Influenza. *Lancet* 1999, 354, 1277-1282.
31. Crum-Cianflone N.F., Eberly L.E., Duplessis C., et al.: Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine in an immunocompromised population: a prospective study comparing HIV-infected adults with HIV-uninfected adults. *Clin Infect Dis* 2011, 52, 138-146.
32. Czarkowski M.P., Bednarska K., Cielebąk E. i wsp.: Meldunki epidemiologiczne. Zachorowania i podejrzenia zachorowań za grypę w Polsce.
<http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/grypa/index.htm>
33. Czarkowski M.P., Hallmann-Szelińska E., Straszewska E., i wsp.: Grypa w Polsce w latach 2011-2012 oraz w sezonach 2011/12 i 2012/13. *Przegl Epidemiol* 2014, 68, 559-565.
34. Dolin R.: Grypa. W: Kasper D.L., Fauci A.S.: Harrison. Choroby zakaźne. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2012.
35. Englund J.A., Champlin R.E., Wyde P.R., et al.: Common emergence of amantadine- and rimantadine-resistant influenza A viruses in symptomatic immunocompromised adults. *Clin Infect Dis* 1998, 26(6), 1418-1424.
36. European AIDS Clinical Society (EACS). Guidelines. Version 7.1. November 2014.
<http://www.eacsociety.org/files/guidelines-7.1-english.pdf>
37. Evison J., Farese S., Seitz M. et al.: Randomized, Double-Blind Comparative Trial of Subunit and Virosomal Influenza Vaccines for Immunocompromised Patients. *Clin Infect Dis*, 2009, 48, 1402-1412.

38. Fauci A.S., Lane H.C.: Zakażenie ludzkim wirusem upośledzenia odporności – AIDS i choroby pokrewne. W: Kasper D.L., Fauci A.S.: Harrison. Choroby zakaźne. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2012.
39. Fine A.D., Bridges C.B., De Guzman A.M., et al.: Influenza A among patients with human immunodeficiency virus: an outbreak of infection at residential facility in New York City. Clin Inf Dis 2001, 32, 1784-1791.
40. Fiore A., Uyeki T., Broder K. et al.: Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. Morb Mortal Wkly Rep, 2010; 59 (No. RR-8): 1-64.
41. Fiore A.E., Fry A., Shay D., et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep 2011, 60(1), 1-24.
42. Flannery B., Clippard J., Zimmerman R.K., et al., Centers for Disease Control and Prevention: Early estimates of seasonal influenza vaccine effectiveness - United States, January 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015, 64(1), 10-15.
43. Foy H.M., Cooney M.K., McMahan R.: A Hong Kong influenza immunity three years after immunization. JAMA, 1973, 226, 758-761.
44. Fuller J.D., Craven D.E., Steger K.A., et al.: Influenza vaccination of human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults: impact on plasma levels of HIV type 1 RNA determinants of antibody response. Clin Infect Dis 1999, 28(3), 541-547.
45. Gąsiorowski J., Knysz B., Gładysz A. i wsp.: Nagroda Nobla w dziedzinie medycyny i fizjologii w 2008 roku. Med Prakt 2012, 9, 45-57.
46. Gąsiorowski J., Knysz B., Gładysz A.: Zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS). W: Interna Szczeklika 2014. Podręcznik chorób wewnętrznych. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2014.
47. Girard M.P., Cherian T., Pervikov Y., et al.: A review of vaccine research and development: human acute respiratory infections. Vaccine 2005, 23, 5708-5724.
48. Glezen W.P.: Clinical practice. Prevention and treatment of seasonal influenza. N Engl J Med 2008, 359(24), 2579-2585.
49. Grohskopf A.L., et al.: Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015-16 Influenza Season. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2015, 64 (30), 818-825.

50. Grohskopf L.A., Olsen S.J., Sokolow L.Z., et al. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) - United States, 2014-15 influenza season. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014, 63(32), 691-697.
51. Günthard H.F., Aberg J.A., Eron J.J.: Antiretroviral Treatment of Adult HIV Infection 2014 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA*, 2014, 312 (4), 410-425.
52. Gürtler L.: Difficulties and strategies of HIV diagnosis. *Lancet* 1996, 348, 176-179.
53. Harper S.A., Bradley J.S., Englund J.A., et al. Expert Panel of the Infectious Diseases Society of America: Seasonal influenza in adults and children - diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009, 48(8), 1003-1032.
54. Heikkinen T., Ikonen N., Ziegler T.: Impact of influenza B lineage-level mismatch between trivalent seasonal influenza vaccines and circulating viruses, 1999-2012. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(11), 1519-1524.
55. Hirota Y., Kaji M., Ide S., et al.: Antibody efficacy as a keen index to evaluate influenza vaccine effectiveness. *Vaccine*, 1997, 15, 962-967.
56. Holland D., Booy R., De Looze F., et al.: Intradermal influenza vaccine administered using a new microinjection system produces superior immunogenicity in elderly adults: a randomized controlled trial. *J Infect Dis*, 2008, 198, 650-658.
57. Huang K.L., Ruben F.L., Rinaldo C.R. Jr et al.: Antibody responses after influenza and pneumococcal immunization in HIV infected homosexual men. *JAMA* 1987, 257, 2047-2050.
58. Immunizations for HIV-infected Adults: Indications, Timing, and Response. *Top HIV Med.* 2006, 14(5), 154-158.
59. Influenza vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2005, 80(33):279-97.
60. Inglot M.: Koinfekcje HIV/HBV i HIV/HCV. W: Gładysz A., Knysz B., i wsp.: Zakażenia HIV i AIDS – poradnik dla lekarzy. Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2014.
61. Juszczak J.: Zespół nabytego upośledzenia odporności. W: Dziubek Z.: Choroby zakaźne i pasożytnicze. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006.

62. Kang S.M., Pushko P., Bright S.A., et al.: Influenza virus-like particles as pandemic vaccines. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009, 333, 269-289.
63. Kim J.H., Jacob J.: DNA vaccines against influenza viruses. *Curr Top Microbiol Immunol* 2009, 333, 197-210.
64. Klimov A.I., Rocha E., Hayden F.G.: Prolonged shedding of amantadine-resistant influenza A viruses by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction-restriction analysis. *J Infect Dis* 1995, 172(5), 1352-1355.
65. Kohno S., Kida H., Mizuguchi M., et al. S-021812 Clinical Study Group: Efficacy and safety of intravenous peramivir for treatment of seasonal influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54(11), 4568-4574.
66. Kohno S., Yen M.Y., Cheong H.J., et al. S-021812 Clinical Study Group: Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55(11), 5267-5276.
67. Kroon F.P., van Dissel J.T., de Jong J.C. et al.: Antibody response after influenza vaccination in HIV-infected individuals: a consecutive 3-year study. *Vaccine* 2000, 18, 3040-3049.
68. Kuszewski K.: Grypa. W: Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Zieliński A.: Choroby zakaźne i pasożytnicze – epidemiologia i profilaktyka. Wydawnictwo Alfa-medica press, Bielsko-Biała 2007.
69. Lambert L.C., Fauci A.S.: Influenza vaccines for the future. *N Engl J Med*. 2010, 363, 2036-2044.
70. Lau L.L., Cowling B.J., Fang V.J., et al.: Viral shedding and clinical illness in naturally acquired influenza virus infections. *J Infect Dis* 2010, 201(10), 1509-1516.
71. Lin J.C., Nichol K.L.: Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med*, 2001, 161, 441-446.
72. Loeb M., Singh P.K., Fox J., et al.: Longitudinal study of influenza molecular viral shedding in Hutterite communities. *J Infect Dis*. 2012, 206(7), 1078-1084.
73. Madhi S.A., et al. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med*, 2014, 371, 918-931.
74. Madhi S.A., Maskew M., Koen A., et al.: Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in African Adults Infected With Human Immunodeficient Virus: Double Blind,

- Randomized Clinical Trial of Efficacy, Immunogenicity, and Safety. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(1), 128-137.
75. Marczyńska M., Brydak L.B., Machała M., et al.: Influenza vaccination in HIV-infected children. *Acta Paediatrica*, 2001, 90(1-2), 466-467.
 76. Memoli M.J., Athota R., Reed S., et al.: The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts. *Clin Infect Dis* 2014, 58(2), 214-224.
 77. Mikula T., Kozłowska J., Wiercińska-Drapało A.: Diagnostyka i leczenie chorych z HCV/HIV. W: Horban A., Podlasin R., Cholewińska G. i wsp.: *Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS*, Warszawa-Wrocław 2014.
 78. Mikula T., Suchacz M.M., Kozłowska J.: Zmiana terapii antyretrowirusowej. W: Horban A., Podlasin R., Cholewińska G. i wsp.: *Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS*, Warszawa-Wrocław 2014.
 79. Miotti P.G., Nelson K.E., Dallabetta G.A., et al.: The influence of HIV infection on antibody responses to a two-dose regimen of influenza vaccine. *JAMA*, 1989, 262, 779-783.
 80. Moir S., Connors M., Fauci A.S.: The immunology of human immunodeficiency virus infection. W: Bennett J.E., Dolin R., Blaser M.J. et al.: *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases*. Wydawnictwo Elsevier Saunders, Philadelphia 2015.
 81. Monto A.S., Gravenstein S., Elliott M., et al.: Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000, 160(21), 3243-3247.
 82. Mrożek-Budzyn D.: *Wakcynologia praktyczna*. Wydawnictwo Alfa-medica press, Bielsko-Biała 2015.
 83. Mrukowicz J., Gładysz A., Sawiec P.: *Grypa*. W: *Interna Szczeklika* 2014. Podręcznik chorób wewnętrznych. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2014.
 84. Neuzil K.M., Dupont W.D., Wright P.F., et al.: Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *Pediatr Infect Dis J*, 2001, 20, 733-740.
 85. Neuzil K.M., Reed G.W., Mitchel E.F. Jr., et al.: Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women. *JAMA*, 1999, 281, 901-907.

86. Nichol K.L., Mendelman P.M., Mallon K.P., et al.: Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1999, 282(2), 137-144.
87. Nicholson K.G., Wood J.M., Zambon M.: Influenza. *Lancet* 2003, 362, 1733-1745.
88. Nicholson K.G.: Clinical features of influenza. *Semin Respir Infect* 1992, 7(1), 26-37.
89. Oxford J.S., Schild G.C., Potter C.W., et al.: The specificity of the anti-haemagglutinin antibody response induced in man by inactivated influenza vaccines and by natural infection. *J. Hyg. (Lond)*, 1979; 82, 51-61.
90. Palella F.J. jr, Delaney K.M., Moorman A.C. et al.: Declining morbidity and mortality among patients with advanced Human Immunodeficiency Virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Eng J Med* 1998, 338, 853-60.
91. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services 2015.
<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
92. Pantaleo G., Graziosi C., Fauci A.S.: The immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*, 1993, 328 (5), 327-335.
93. Parczewski M., Rymer W., Knysz B.: Biologia wirusa, patogeneza zakażeń HIV-1. W: Gładysz A., Knysz B., i wsp.: Zakażenia HIV i AIDS – poradnik dla lekarzy. Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2014.
94. Plymale D.R., Ng Tang D.S., Comardelle A.M., et al.: Both necrosis and apoptosis contribute to HIV-1-induced killing of CD4 cells. *AIDS*, 1999, 13, 1827-1839.
95. Potter C.W., Oxford J.S.: Determinants of immunity to influenza infection in man. *Br Med Bull*, 1979, 35, 69-75.
96. Przybyłowski T.: Powikłania grypy. *Med Dypl* 2011, 11, 85-89.
97. Pulik P., Horban A.: Leczenie antyretrowirusowe – monitorowanie i rozpoczęcie leczenia antyretrowirusowego. W: Horban A., Podlasin R., Cholewińska G. i wsp.: Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, Warszawa-Wrocław 2014.
98. Radwan H.M., Cheeseman S.H., Lai K.K., et al.: Influenza in human immunodeficiency virus-infected patients during the 1997-1998 influenza season. *Clin Infect Dis* 2000, 31, 604-606.
99. Rosińska M., Niedźwiedzka-Stadnik M., Pielacha M.: Zakażenia HIV i zachorowania na AIDS w Polsce. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego –

- Państwowy Zakład Higieny.
http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/hiv_aids/index.htm
100. Rothberg M.B., Haessler S.D., Brown R.B.: Complications of Viral Influenza. *Am J Med* 2008, 121, 258-264.
 101. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P., et al.: 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(3), e44-100.
 102. Selik R.M., Mokotoff E.D., Branson B., et al.: Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection - United States, 2014. *MMWR Recomm Rep* 2014, 63 (1).
 103. Simon V., Ho D.D., Karim Q.A.: HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet* 2006, 368, 489-504.
 104. Ślusarczyk J.: Charakterystyka szczepionek. W: Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Zieliński A.: *Wakcynologia*. Wydawnictwo Alfa-medica press, Bielsko-Biała 2007.
 105. Smith L.R., Wloch M.K., Ye M., et al.: Phase 1 clinical trials of the safety and immunogenicity of adjuvanted plasmid DNA vaccines encoding influenza A virus H5 hemagglutinin. *Vaccine* 2010, 28, 2565-2572.
 106. Smith W., Andrewes C., Laidlaw P.: A virus obtained from influenza patients. *Lancet* 1933, 2, 66-68.
 107. Staprans S.I., Hamilton B.L., Follansbee S.E., et al.: Activation of virus replication after vaccination of HIV-1-infected individuals. *J Exp Med*, 1995, 182, 1727-1737.
 108. Szata W.: AIDS – zespół nabytego upośledzenia odporności i inne postacie zakażenia HIV. W: Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Zieliński A.: *Choroby zakaźne i pasożytnicze – epidemiologia i profilaktyka*. Wydawnictwo Alfa-medica press, Bielsko-Biała 2007.
 109. Szetela B., Łapiński Ł., Ankiersztajn-Bartczak M.: *Zasady testowania w kierunku zakażenia HIV – zalecenia*. W: Horban A., Podlasin R., Cholewińska G. i wsp.: *Zasady opieki nad osobami zakażonymi HIV. Zalecenia PTN AIDS*. Polskie Towarzystwo Naukowe AIDS, Warszawa-Wrocław 2014.
 110. Tasker S.A., Treanor J.J., Paxton W.B., et al.: Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999, 131(6), 430-433.
 111. Taubenberger J.K., Morens D.M.: 1918 Influenza: the mother of all pandemics. *Emerg Infect Dis* 2006, 12, 15-22.

112. Thompson M.G., Shay D.K., Zhou H., et al.: Estimates of deaths associated with seasonal influenza – United States, 1976-2007. *MMWR* 2010, 59, 1057-1062.
113. Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E., et al.: Influenza-associated hospitalizations in the United States. *JAMA* 2004, 292, 1333-1340.
114. Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E., et al.: Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*, 2003, 289, 179-186.
115. Treanor J.J., El Sahly H., King J., et al.: Protective efficacy of a trivalent recombinant hemagglutinin protein vaccine (FluBlok®) against influenza in healthy adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Vaccine*, 2011, 29(44), 7733-7739.
116. Treanor J.J., Schiff G.M., Hayden F.G., et al.: Safety and immunogenicity of a baculovirus-expressed hemagglutinin influenza vaccine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007, 297(14), 1577-1582.
117. UNAIDS: The Gap Report. <http://www.unaids.org/en/resources/publications/2014>
118. US Centers for Disease Control and Prevention. Guidance for clinicians on the use of rapid influenza diagnostic tests. http://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/clinician_guidance_ridt.htm.
119. Van Kampen K.R., Shi Z., Gao P., et al.: Safety and immunogenicity of adenovirus-vectored nasal and epicutaneous influenza vaccines in humans. *Vaccine* 2005, 23, 1029-1036.
120. Vu T., et al.: A meta-analysis of effectiveness of influenza vaccine in person aged 65 years and over living in the community. *Vaccine*, 2002, 20, 1831-1836.
121. Walter N.D., Taylor T.H., Shay D.K., et al.: Influenza circulation and the burden of invasive pneumococcal pneumonia during a non-pandemic period in the United States. *Clin Infect Dis*, 2010, 50, 175-183.
122. Webster R.G., Bean W.J., Gorman O.T., et al.: Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992, 56 (1), 152-179.
123. Wysocki J.: Co to jest wakcynologia? W: Magdzik W., Naruszewicz-Lesiuk D., Zieliński A.: *Wakcynologia*. Wydawnictwo Alfa-medica press, Bielsko-Biała 2007.
124. Wyzgał J., Brydak L.B., Zygiel D., et al.: Study on efficacy of influenza vaccination in renal allograft recipients. *Transplant Proc*, 2002, 34(2), 572-575.
125. Yamanaka H., Teruya K., Tanaka M. et al.: HIV/Influenza Vaccine Study Team. Efficacy and immunologic responses to influenza vaccine in HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005, 39(2), 167-173.

-
126. Załącznik do komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 30 października 2014 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2015. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia, poz. 72 (31 października 2014 r.).
 127. Zanetti A.R., Amendola A., Besana S., et al.: Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV. *Vaccine*, 2002, 20(suppl5), B29-32.

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja zakażenia HIV według CDC z 1993 roku	13
Tabela 2. Klasyfikacja zakażenia HIV według CDC z 2014 roku.	13
Tabela 3. Charakterystyka demograficzna badanych grup	29
Tabela 4. Charakterystyka grupy badanej pod kątem ocenianych parametrów laboratoryjnych i klinicznych.....	30
Tabela 5. Wartości średnie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu AH1N1, w grupie pacjentów zakażonych HIV przed podaniem szczepionki i w miesiąc po podaniu.	35
Tabela 6. Wartości średnie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu AH3N2 w grupie pacjentów zakażonych, przed podaniem szczepionki i po miesiącu po podaniu.	35
Tabela 7. Wartości średnie miana przeciwciała antyhemaglutyninowych w grupie pacjentów zakażonych HIV, dla szczepu B, przed podaniem szczepionki i miesiąc po podaniu.	36
Tabela 8. Wartości średnie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu AH1N1 u pacjentów z liczbą limfocytów CD4 <350 kom./μl, przed podaniem szczepionki i miesiąc po podaniu.....	36
Tabela 9. Wartości średnie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu AH3N2 u pacjentów zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 <350 kom./μl, przed podaniem szczepionki i miesiąc po podaniu.....	37
Tabela 10. Wartości średnie przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu B w grupie pacjentów z liczbą limfocytów CD4 <350 kom./μl, przed podaniem szczepionki i miesiąc po podaniu.....	37
Tabela 11. Wartości średnie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu AH1N1 w grupie pacjentów zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 >350 kom./μl przed i miesiąc po podaniu szczepionki TIV.	38
Tabela 12. Wartości średnie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu AH3N2 w grupie pacjentów zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 >350 kom./μl przed i miesiąc po podaniu szczepionki TIV.	38
Tabela 13. Wartości średnie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu B w grupie pacjentów zakażonych HIV z liczbą limfocytów CD4 >350 kom./μl przed i miesiąc po podaniu szczepionki TIV.	39
Tabela 14. Wartości średnie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu AH1N1, w grupie kontrolnej przed podaniem szczepionki i w miesiąc po podaniu.	39
Tabela 15. Wartości średnie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu AH3N1, w grupie kontrolnej przed podaniem szczepionki i w miesiąc po podaniu.	40

Tabela 16. Wartości średnie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych dla szczepu B, w grupie kontrolnej przed podaniem szczepionki i w miesiąc po podaniu.....	40
Tabela 17. Porównanie miana przeciwciał w badanych grupach przed podaniem szczepionki dla szczepu AH1N1	42
Tabela 18. Porównanie miana przeciwciał w badanych grupach przed podaniem szczepionki dla szczepu AH3N2.	43
Tabela 19. Porównanie miana przeciwciał w badanych grupach przed podaniem szczepionki dla szczepu B.	44
Tabela 20. Porównanie miana przeciwciał w badanych grupach po podaniu szczepionki dla szczepu AH1N1	46
Tabela 21. Porównanie miana przeciwciał w badanych grupach po podaniu szczepionki dla szczepu AH3N2.	46
Tabela 22. Porównanie miana przeciwciał w badanych grupach po podaniu szczepionki dla szczepu B.	47
Tabela 23. Porównanie miana przeciwciał w grupie kontrolnej i grupie osób zakażonych HIV po podaniu szczepionki dla szczepu AH1N1.....	47
Tabela 24. Porównanie miana przeciwciał w grupie kontrolnej i całej grupie osób zakażonych HIV po podaniu szczepionki dla szczepu AH3N2.	48
Tabela 25. Porównanie miana przeciwciał w całej grupie osób zakażonych HIV i w grupie kontrolnej po podaniu szczepionki dla szczepu B.	48
Tabela 26. Porównanie miana przeciwciał w grupie osób zakażonych HCV i grupie osób niezakażonych tym wirusem po podaniu szczepionki dla szczepu AH1N1.	50
Tabela 27. Porównanie miana przeciwciał w grupie osób zakażonych HCV i grupie osób niezakażonych tym wirusem po podaniu szczepionki dla szczepu AH3N2.	50
Tabela 28. Porównanie miana przeciwciał w grupie osób zakażonych HCV i grupie osób niezakażonych tym wirusem po podaniu szczepionki dla szczepu B.	51
Tabela 29. Porównanie miana przeciwciał anty H1 w zależności od poziomu wirerii.	52
Tabela 30. Porównanie miana przeciwciał anty H3 w zależności od wielkości wirerii HIV.....	52
Tabela 31. Porównanie miana przeciwciał anty B w zależności od wielkości wirerii HIV.	53
Tabela 32. Porównanie miana przeciwciał anty H1 w zależności od stopnia zaawansowania zakażenia HIV wg klasyfikacji CDC.	54
Tabela 33. Porównanie miana przeciwciał anty H3 w zależności od zaawansowania zakażenia HIV wg klasyfikacji CDC.	54
Tabela 34. Porównanie średnich wartości miana przeciwciał anty B w zależności od stopnia zaawansowania zakażenia HIV wg klasyfikacji CDC.	55
Tabela 35. Porównanie wartości średnich miana przeciwciał anty H1 w zależności od wieku.	56
Tabela 36. Porównanie średnich wartości miana przeciwciał anty H3 w zależności od wieku.	56
Tabela 37. Porównanie średnich wartości miana przeciwciał anty B w zależności od wieku.	57

Tabela 38. Porównanie średnich wartości miana przeciwciał anty H1 w zależności od płci.....	58
Tabela 39. Porównanie średnich wartości miana przeciwciał anty H3 w zależności od płci.....	58
Tabela 40. Porównanie średnich wartości miana przeciwciał anty B w zależności od płci.....	58
Tabela 41. Porównanie odpowiedzi na poszczególne antygeny szczepionkowe	59
Tabela 42. Parametry pozwalające ocenić skuteczność szczepionki przeciwko grypie w grupie A - pacjentów zakażonych HIV i w grupie B – kontrolnej.....	61

Spis rycin

Rycina 1. Zakażenia HIV, zachorowania na AIDS i zgony chorych na AIDS w latach 1986-2013 (NIZP-PZH).....	11
Rycina 2. Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę. Średnia dzienna zapadalność (na 100 tys. ludności) wg tygodniowych meldunków w sezonie 2014/15 w porównaniu z sezonami 2010/11 - 2013/14 (NIZP-PZH).....	20
Rycina 3. Liczba zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę oraz liczba zgonów z powodu grypy w latach 1975 – 2013 (NIZP-PZH).....	20
Rycina 4. Wartości średnie miana przeciwciał anty H1 dla badanych grup przed podaniem szczepionki i miesiąc po podaniu.....	41
Rycina 5. Wartości średnie miana przeciwciał anty H3 dla badanych grup przed podaniem szczepionki i miesiąc po podaniu.....	41
Rycina 6. Wartości średnie miana przeciwciał anty B dla badanych grup przed podaniem szczepionki i miesiąc po podaniu.....	42
Rycina 7. Porównanie miana przeciwciał w badanych grupach przed podaniem szczepionki dla szczepu AH1N1.	43
Rycina 8. Porównanie miana przeciwciał w badanych grupach przed podaniem szczepionki dla szczepu AH3N2.	44
Rycina 9. Porównanie miana przeciwciał w badanych grupach przed podaniem szczepionki dla szczepu B.	45
Rycina 10. Porównanie miana przeciwciał we wszystkich badanych grupach przed podaniem szczepionki.....	49
Rycina 11. Porównanie miana przeciwciał we wszystkich badanych grupach po podaniu szczepionki.....	49
Rycina 12. Porównanie miana przeciwciał w grupie osób zakażonych HCV i grupie osób niezakażonych tym wirusem po podaniu szczepionki.	51
Rycina 13. Porównanie miana przeciwciał antyhemaglutyninowych w zależności od wielkości wirerii HIV.....	53
Rycina 14. Porównanie średnich wartości miana przeciwciał antyhemaglutyninowych w zależności od stopnia zaawansowania zakażenia HIV wg klasyfikacji CDC.	55
Rycina 15. Porównanie miana przeciwciał w zależności od wieku.	57
Rycina 16. Porównanie miana przeciwciał w zależności od płci.	59
Rycina 17. Porównanie odpowiedzi na poszczególne antygeny szczepionkowe w grupie pacjentów zakażonych HIV.	60
Rycina 18. Wartości współczynnika ochronnego w grupie A – pacjentów zakażonych HIV i w grupie B - kontrolnej.....	62

Rycina 19. Wartości współczynnika odpowiedzi w grupie A - pacjentów zakażonych HIV i w grupie B - kontrolnej.	62
Rycina 20. Średnia geometryczna miana przeciwciał w grupie A – pacjentów zakażonych HIV i w grupie B - kontrolnej.	63
Rycina 21. Średni wzrost poziomu przeciwciał w grupie A – pacjentów zakażonych HIV i w grupie B - kontrolnej.	63