



GRIP

epidemiologija, imunologija i ciljne grupe obavezne aktivne imunizacije lica u posebnom riziku

Prof. dr Miloš Marković
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu



Sadržaj

1. Uvod.....	1
2. Osnovni mehanizmi odbrane od patogena i uspostavljanja imunološke memorije.....	1
3. Principi imunoprotekcije infektivnih bolesti.....	3
3.1. Pasivna imunizacija.....	4
3.2. Aktivna imunizacija.....	5
3.2.1. Tipovi vakcina, njihove osobine i mehanizmi delovanja.....	8
3.2.2. Nove tehnologije i pristupi u pravljenju vakcina	11
4. Specifična prevencija infekcija izazvanih virusom gripa.....	14
4.1. Virus influenza.....	14
4.2. Epidemiologija gripa.....	15
4.3. Imunski odgovor na infekciju izazvanu virusom gripa	16
4.4. Vakcine protiv gripa i imunski odgovor na njih.....	17
4.4.1. Imunski odgovor na inaktivisanu vakcinu protiv gripa.....	18
4.5. Zabluda u vezi sa obolevanjem od gripa i vakcinom protiv gripa	19
4.5.1. Istine naspram zabluda.....	20
4.6. Imunizacija protiv gripa prema Pravilniku.....	22
4.6.1. Obavezna aktivna imunizacija protiv gripa lica u posebnom riziku.....	22
4.6.2. Obavezna aktivna imunizacija zaposlenih u zdravstvenim ustanovama protiv gripa...	23
4.6.3. Preporučena aktivna imunizacija protiv gripa lica.....	23
5. Literatura.....	31



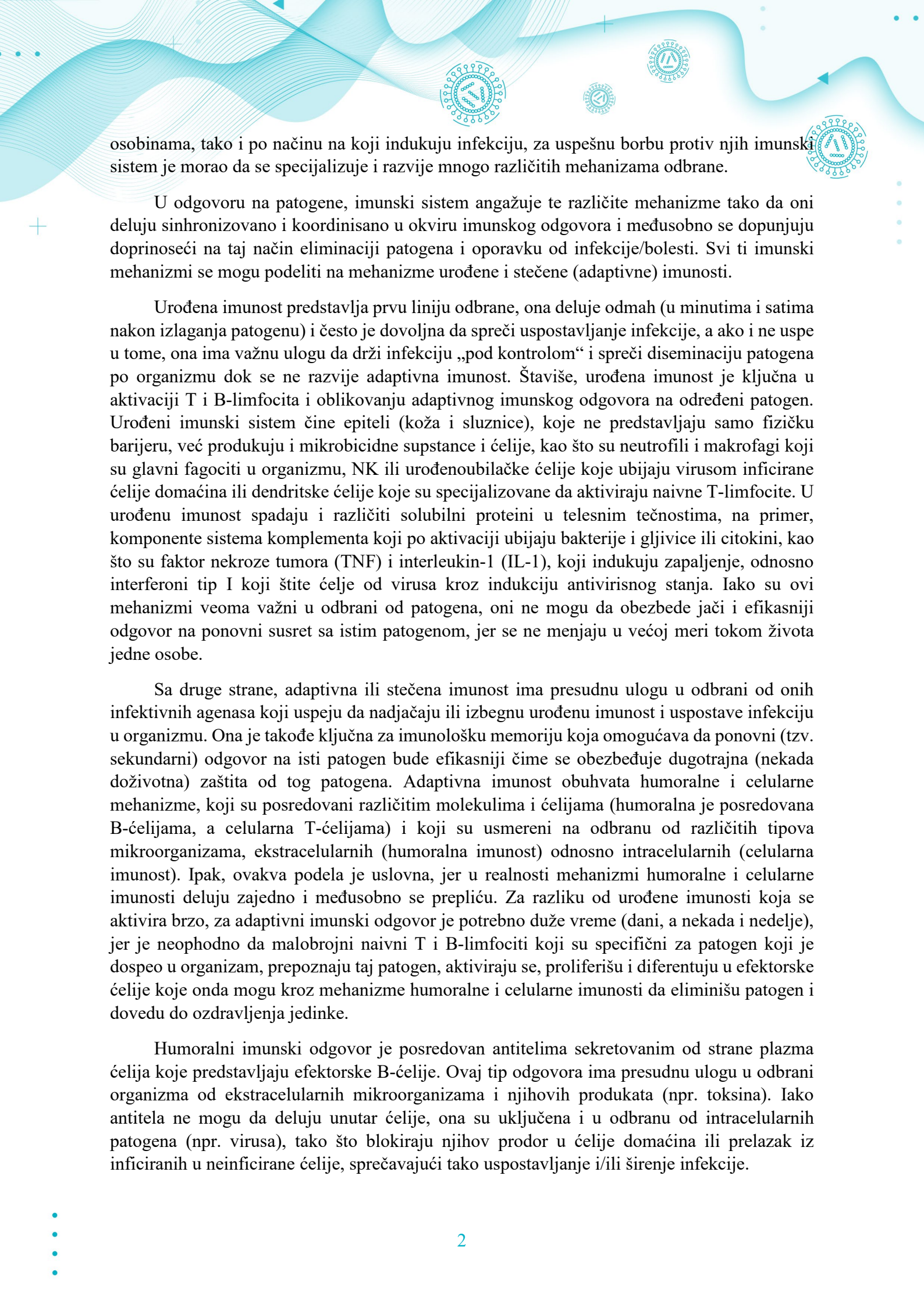
1. Uvod

Infekcije izazvane virusom gripa predstavljaju veliko opterećenje bolešću za populacije širom sveta. Uprkos dokazanim prednostima sprovođenja imunizacije protiv gripa, dosadašnja iskustva pokazuju da pojedine kategorije stanovništva izbegavaju da prihvate sprovođenje ove preventivne mere. Prema dostupnim podacima, razlozi za to su različiti: ubeđenje da grip nije ozbiljno oboljenje; uverenje da dugogodišnjim radom u kontaktu sa pacijentima zdravstveni radnik stiče imunitet protiv gripa zbog čega ne mora biti vakcinisan; odsustvo svesti o značaju vakcinacije protiv gripa u smislu smanjenja stope prenosa infekcije na pacijente ili iznošenja infekcije u porodicu; ubeđenje da vakcine protiv gripa nisu dovoljno efikasne u sprečavanju obolevanja; uverenje da primena opštih mera prevencije (pranje ruku, nošenje maski, odsustvovanje sa posla u slučaju pojave bolesti) može zameniti primenu vakcine protiv gripa; strah od neželjenih reakcija nakon vakcinacije protiv gripa i sumnja u bezbednost vakcine; bojazan od opterećenja imunskog sistema vakcinacijom protiv gripa i mnogi drugi razlozi. Vakcinacija i njena promocija među svim zdravstvenim radnicima može voditi u povećanje obuhvata vakcinacijom protiv gripa među njihovim pacijentima, a indirektno i na obuhvat populacije u celini. Dodatno, vakcinacijom zdravstvenih radnika štite se ne samo pacijenti na radnom mestu vakcinisanog zdravstvenog radnika već i porodični i drugi lični kontakti iz njegovog okruženja.

Stoga je cilj ovog programa kontinuirane medicinske edukacije (KME) da na naučno zasnovanim činjenicama poveća kod zdravstvenih radnika nivoe znanja o imunološkoj osnovi i patogenezi gripa kao aktuelnim epidemiološkim problemima u svetu i podigne njihovu svest o značaju vakcinacije protiv gripa i odnosu koristi i rizika korišćenja te vakcine. Takođe, biće prikazani osnovni mehanizmi odbrane kojima se branimo od patogena i kojima se indukuje imunološka memorija, razjašnjeni principi imunoprofilakse infektivnih bolesti, kako pasivne tako i aktivne imunizacije, i dat pregled svih tipova vakcina, njihovih osobina i mehanizama delovanja, i to ne samo onih konvencionalnih koje su već godinama u upotrebi, već i novih zasnovanih na savremenim tehnologijama, koje u svetlu tekuće potrage za vakcinom protiv SARS-CoV-2 virusa izbijaju u prvi plan. Konačno, ovaj program KME ima za cilj da motiviše zdravstvene radnike da stečena znanja iskoriste da primene novine koje su sastavni deo zakonske regulative kojom je regulisano sprovođenje imunizacija protiv gripa u Republici Srbiji i taj način doprinesu boljoj kontroli tih bolesti u našoj zemlji.

2. Osnovni mehanizmi odbrane od patogena i uspostavljanja imunološke memorije

Osnovna uloga imunskog sistema je odbrana od patogenih mikroorganizama. Imunski sistem obavlja tu svoju ulogu tako što blokira prodor patogena (ili njihovih produkata) i na taj način sprečava da se uspostavi infekcija, ili tako što deluje na one patogene koje su već prodrli u naš organizam. Pošto su infektivni agensi veoma heterogeni, kako po svojoj građi i biološkim



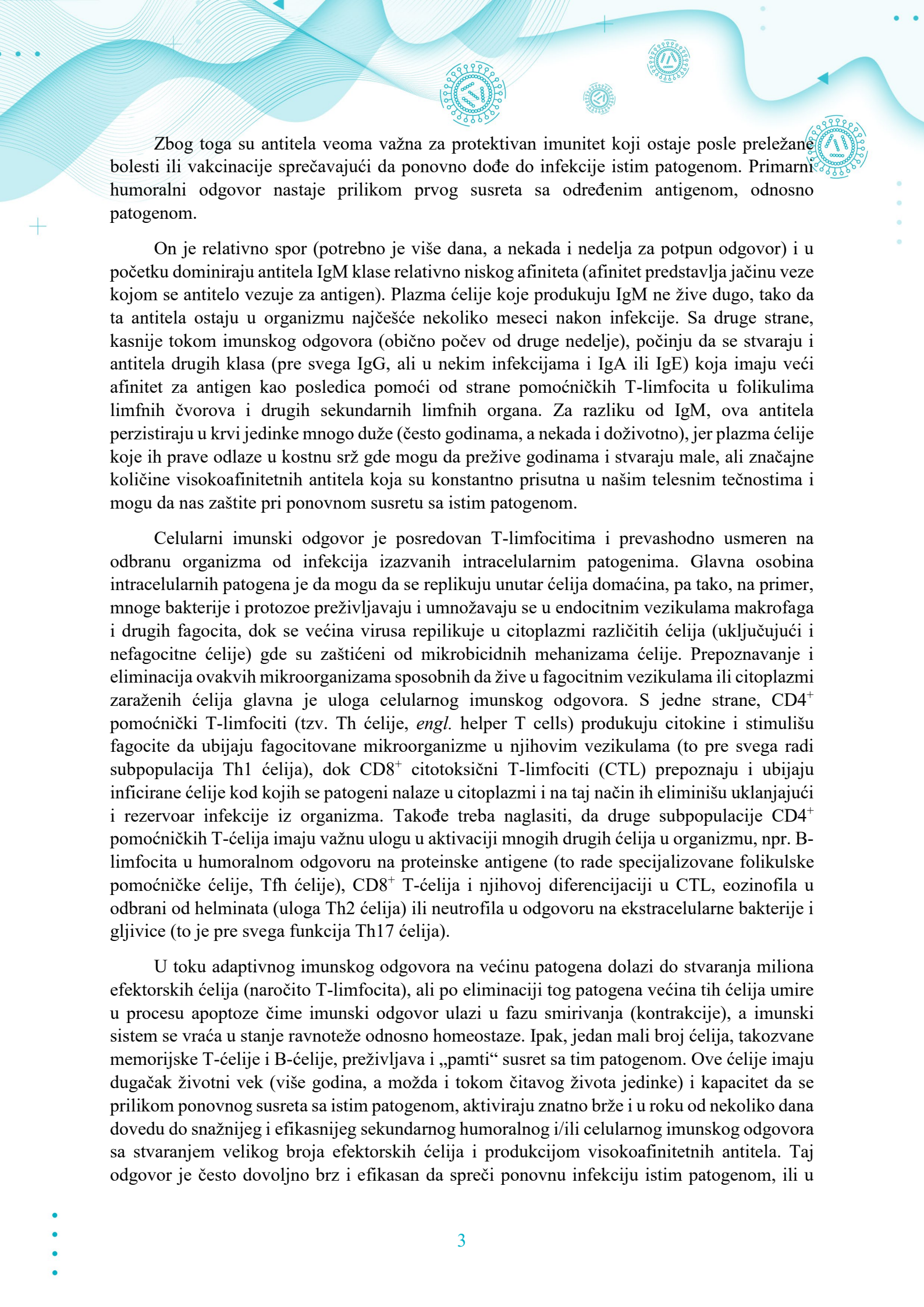
osobinama, tako i po načinu na koji indukuju infekciju, za uspešnu borbu protiv njih imunski sistem je morao da se specijalizuje i razvije mnogo različitih mehanizama odbrane.

U odgovoru na patogene, imunski sistem angažuje te različite mehanizme tako da oni deluju sinhronizovano i koordinisano u okviru imunskog odgovora i međusobno se dopunjuju doprinoseći na taj način eliminaciji patogena i oporavku od infekcije/bolesti. Svi ti imunski mehanizmi se mogu podeliti na mehanizme urođene i stečene (adaptivne) imunosti.

Urođena imunost predstavlja prvu liniju odbrane, ona deluje odmah (u minutima i satima nakon izlaganja patogenu) i često je dovoljna da spreči uspostavljanje infekcije, a ako i ne uspe u tome, ona ima važnu ulogu da drži infekciju „pod kontrolom“ i spreči diseminaciju patogena po organizmu dok se ne razvije adaptivna imunost. Štaviše, urođena imunost je ključna u aktivaciji T i B-limfocita i oblikovanju adaptivnog imunskog odgovora na određeni patogen. Urođeni imunski sistem čine epitel (koža i sluznice), koje ne predstavljaju samo fizičku barijeru, već proizvode i mikrobicidne supstance i ćelije, kao što su neutrofili i makrofagi koji su glavni fagociti u organizmu, NK ili urođenoubilačke ćelije koje ubijaju virusom inficirane ćelije domaćina ili dendritske ćelije koje su specijalizovane da aktiviraju naivne T-limfocite. U urođenu imunost spadaju i različiti solubilni proteini u telesnim tečnostima, na primer, komponente sistema komplementa koji po aktivaciji ubijaju bakterije i gljivice ili citokini, kao što su faktor nekroze tumora (TNF) i interleukin-1 (IL-1), koji indukuju zapaljenje, odnosno interferoni tip I koji štite ćelje od virusa kroz indukciju antivirnog stanja. Iako su ovi mehanizmi veoma važni u odbrani od patogena, oni ne mogu da obezbede jači i efikasniji odgovor na ponovni susret sa istim patogenom, jer se ne menjaju u većoj meri tokom života jedne osobe.

Sa druge strane, adaptivna ili stečena imunost ima presudnu ulogu u odbrani od onih infektivnih agenasa koji uspeju da nadjačaju ili izbegnu urođenu imunost i uspostave infekciju u organizmu. Ona je takođe ključna za imunološku memoriju koja omogućava da ponovni (tzv. sekundarni) odgovor na isti patogen bude efikasniji čime se obezbeđuje dugotrajna (nekada doživotna) zaštita od tog patogena. Adaptivna imunost obuhvata humoralne i celularne mehanizme, koji su posredovani različitim molekulima i ćelijama (humoralna je posredovana B-ćelijama, a celularna T-ćelijama) i koji su usmereni na odbranu od različitih tipova mikroorganizama, ekstracelularnih (humoralna imunost) odnosno intracelularnih (celularna imunost). Ipak, ovakva podela je uslovna, jer u realnosti mehanizmi humoralne i celularne imunosti deluju zajedno i međusobno se prepliću. Za razliku od urođene imunosti koja se aktivira brzo, za adaptivni imunski odgovor je potrebno duže vreme (dani, a nekada i nedelje), jer je neophodno da malobrojni naivni T i B-limfociti koji su specifični za patogen koji je dospao u organizam, prepoznaju taj patogen, aktiviraju se, proliferišu i diferenciraju u efektorske ćelije koje onda mogu kroz mehanizme humoralne i celularne imunosti da eliminišu patogen i dovedu do ozdravljenja jedinke.

Humoralni imunski odgovor je posredovan antitelima sekretovanim od strane plazma ćelija koje predstavljaju efektorske B-ćelije. Ovaj tip odgovora ima presudnu ulogu u odbrani organizma od ekstracelularnih mikroorganizama i njihovih produkata (npr. toksina). Iako antitela ne mogu da deluju unutar ćelije, ona su uključena i u odbranu od intracelularnih patogena (npr. virusa), tako što blokiraju njihov prodor u ćelije domaćina ili prelazak iz inficiranih u neinficirane ćelije, sprečavajući tako uspostavljanje i/ili širenje infekcije.



Zbog toga su antitela veoma važna za protektivni imunitet koji ostaje posle preležane bolesti ili vakcinacije sprečavajući da ponovno dođe do infekcije istim patogenom. Primarni humoralni odgovor nastaje prilikom prvog susreta sa određenim antigenom, odnosno patogenom.

On je relativno spor (potrebno je više dana, a nekada i nedelja za potpun odgovor) i u početku dominiraju antitela IgM klase relativno niskog afiniteta (afinitet predstavlja jačinu veze kojom se antitelo vezuje za antigen). Plazma ćelije koje proizvode IgM ne žive dugo, tako da ta antitela ostaju u organizmu najčešće nekoliko meseci nakon infekcije. Sa druge strane, kasnije tokom imunskog odgovora (obično počev od druge nedelje), počinju da se stvaraju i antitela drugih klasa (pre svega IgG, ali u nekim infekcijama i IgA ili IgE) koja imaju veći afinitet za antigen kao posledica pomoći od strane pomoćničkih T-limfocita u folikulima limfnih čvorova i drugih sekundarnih limfnih organa. Za razliku od IgM, ova antitela perzistiraju u krvi jedinke mnogo duže (često godinama, a nekada i doživotno), jer plazma ćelije koje ih prave odlaze u kostnu srž gde mogu da prežive godinama i stvaraju male, ali značajne količine visokoafinitetnih antitela koja su konstantno prisutna u našim telesnim tečnostima i mogu da nas zaštite pri ponovnom susretu sa istim patogenom.

Celularni imunski odgovor je posredovan T-limfocitima i prevashodno usmeren na odbranu organizma od infekcija izazvanih intracelularnim patogenima. Glavna osobina intracelularnih patogena je da mogu da se replikuju unutar ćelija domaćina, pa tako, na primer, mnoge bakterije i protozoe preživljavaju i umnožavaju se u endocitnim vezikulama makrofaga i drugih fagocita, dok se većina virusa replikuje u citoplazmi različitih ćelija (uključujući i nefagocitne ćelije) gde su zaštićeni od mikrobicidnih mehanizama ćelije. Prepoznavanje i eliminacija ovakvih mikroorganizama sposobnih da žive u fagocitnim vezikulama ili citoplazmi zaraženih ćelija glavna je uloga celularnog imunskog odgovora. S jedne strane, CD4⁺ pomoćnički T-limfociti (tzv. Th ćelije, *engl.* helper T cells) proizvode citokine i stimulišu fagocite da ubijaju fagocitovane mikroorganizme u njihovim vezikulama (to pre svega radi subpopulacija Th1 ćelija), dok CD8⁺ citotoksični T-limfociti (CTL) prepoznaju i ubijaju inficirane ćelije kod kojih se patogeni nalaze u citoplazmi i na taj način ih eliminišu uklanjajući i rezervoar infekcije iz organizma. Takođe treba naglasiti, da druge subpopulacije CD4⁺ pomoćničkih T-ćelija imaju važnu ulogu u aktivaciji mnogih drugih ćelija u organizmu, npr. B-limfocita u humoralnom odgovoru na proteinske antigene (to rade specijalizovane folikulske pomoćničke ćelije, Tfh ćelije), CD8⁺ T-ćelija i njihovoj diferencijaciji u CTL, eozinofila u odbrani od helminata (uloga Th2 ćelija) ili neutrofila u odgovoru na ekstracelularne bakterije i gljivice (to je pre svega funkcija Th17 ćelija).

U toku adaptivnog imunskog odgovora na većinu patogena dolazi do stvaranja miliona efektorskih ćelija (naročito T-limfocita), ali po eliminaciji tog patogena većina tih ćelija umire u procesu apoptoze čime imunski odgovor ulazi u fazu smirivanja (kontrakcije), a imunski sistem se vraća u stanje ravnoteže odnosno homeostaze. Ipak, jedan mali broj ćelija, takozvane memorijske T-ćelije i B-ćelije, preživljava i „pamti“ susret sa tim patogenom. Ove ćelije imaju dugačak životni vek (više godina, a možda i tokom čitavog života jedinke) i kapacitet da se prilikom ponovnog susreta sa istim patogenom, aktiviraju znatno brže i u roku od nekoliko dana dovedu do snažnijeg i efikasnijeg sekundarnog humoralnog i/ili celularnog imunskog odgovora sa stvaranjem velikog broja efektorskih ćelija i produkcijom visokoafinitetnih antitela. Taj odgovor je često dovoljno brz i efikasan da spreči ponovnu infekciju istim patogenom, ili u



slučaju da se infekcija ipak uspostavi, on može da spreči razvoj bolesti ili teže kliničke slike. Ovakve osobine memorijskih ćelija i njihova dugogodišnja perzistencija u organizmu su odgovorni za imunološku memoriju koja nam omogućava da se ne razbolimo ponovo od mnogih bolesti koje smo ranije preležali i koja stoji u osnovi protektivnog delovanja vakcina kao jednog od najvećih dostignuća moderne medicine.

3. Principi imunoprolifacije infektivnih bolesti

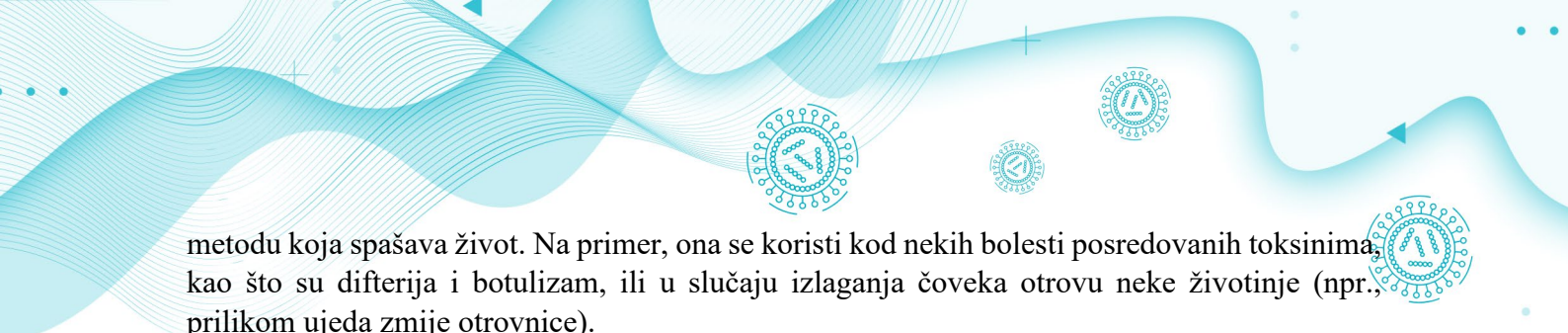
Pod profilaksom infektivnih bolesti podrazumevaju se postupci preduzeti pre ili neposredno po izlaganju čoveka infektivnom agensu ili njegovom produktu sa ciljem da se spreči uspostavljanje infekcije i razvoj bolesti. Imunoprolifaksa predstavlja najznačajniji vid profilakse infektivnih bolesti i bazira se na principu imunizacije ljudi. Cilj imunizacije je da imunizovana osoba stekne imunitet (imunost), tj. stanje otpornosti na infekciju nekim patogenom koje traje određeno, kraće ili duže vreme (idealno doživotno). Imunizacija može da bude prirodna i veštačka. Prirodna imunizacija se dešava spontano bez ciljane ljudske aktivnosti i može da bude aktivna, kao što je imunitet koji ostaje kod pojedinca posle infekcije, ili pasivna, posredovana antitelima koje prolaze placentu (IgG) ili se sekretuju u mleko (prevashodno IgA) kojom majka štiti svoje dete u toku trudnoće i tokom prvih meseci života od svih bolesti koje je preležala ili protiv kojih je vakcinisana. Sa druge strane, veštačka imunizacija nastaje kao rezultat određenih medicinskih postupaka čiji je cilj da se razvije imunitet pojedinca na neku infektivnu bolest.

I ova imunost može da se indukuje aktivno, vakcinacijom, putem izlaganja pojedinca određenom patogenu ili njegovoj komponenti, odnosno produktu (obično izmenjenom), ili pasivno, davanjem antitela specifičnih za taj patogen, njegovu komponentu ili produkt.

3.1 Pasivna imunizacija

Pasivna veštačka imunizacija podrazumeva davanje imunoglobulina (antitela) određenoj osobi. S obzirom da tretirana osoba dobija već formirana antitela, ovakav tretman ima brzo, skoro trenutno dejstvo, ali ostavlja kratkotrajan imunitet od nekoliko nedelja, do maksimalno nekoliko meseci (uslovljen je poluživotom samih imunoglobulina, koji se kreće od nekoliko dana za većinu izotipova do oko 3 nedelje za IgG).

Pasivna imunizacija se koristi u profilaktičke svrhe, na primer, da zaštiti osobe sa oslabljenom funkcijom imunskog sistema (prevremeno rođena deca ili osobe sa deficijencijom humoralne imunosti). Takođe, pasivna imunizacija se ponekad koristi u profilaktičke svrhe i kod imunokompetentnih osoba da spreči razvoj bolesti u slučaju kada je ta osoba bila izložena određenom infektivnom agensu, npr. virusu hepatitisa B (HBV) (kod novorođene dece u slučaju kada su majke inficirane HBV ili kod osoba koje se ubole iglom kontaminiranom krvlju sa HBV), ili virusu besnila (kod osoba koje je ujela potencijalno inficirana životinja). Sa druge strane, zahvaljujući brzom dejstvu datih imunoglobulina, pasivna imunizacija se ponekad koristi i terapijski sa ciljem da se poboljša klinička slika bolesti i često predstavlja terapijsku



metodu koja spašava život. Na primer, ona se koristi kod nekih bolesti posredovanih toksinima, kao što su difterija i botulizam, ili u slučaju izlaganja čoveka otrovu neke životinje (npr., prilikom ujeda zmiје otrovnice).

Pasivna imunizacija se najčešće obavlja humanim imunoglobulinima, ali se ponekad koriste i životinjski serumi i monoklonska antitela.

Imunoglobulini humanog porekla: Oni se dobijaju izdvajanjem iz plazme velikog broja davalaca krvi, sadrže prevashodno IgG i primenjuju se intravenski ili intramuskularno, a ponekad i subkutano. U zavisnosti od načina dobijanja i namene razlikujemo dve grupe preparata:

- **Humani serumski imunoglobulini** (nazivaju se još i gamaglobulini ili intravenski imunoglobulini, IVIG) sadrže antitela različitih specifičnosti koja su obuhvaćena u normalnom repertoaru antitela odraslih osoba. Oni se dobijaju od velikog broja (često više hiljada) nasumično izabranih davalaca čime se obezbeđuje prisustvo antitela protiv većine uobičajenih patogena. Ovi preparati se koriste u profilaksi infektivnih bolesti kod osoba sa poremećenom produkcijom antitela (osobe sa hipogamaglobulinemijom ili agamaglobulinemijom). Takođe, oni se ponekad koriste za prevenciju određenih infektivnih bolesti (npr., malih boginja, hepatitisa A, rubele u prvom trimestru trudnoće itd.) u slučajevima kada za te bolesti ne postoje ili nisu dostupni preparati sa visokim titrom antitela. Pored prevencije infektivnih bolesti, intravenski imunoglobulini (IVIG) se sve više koriste i u terapiji mnogih autoimunskih i drugih bolesti (npr. kod autoimunske, odnosno idiopatske trombocitopenijske purpure).
- **Imunoglobulini visokog titra** (ponekad se nazivaju i specifični ili hiperimuni globulini) se koriste u prevenciji ili terapiji jedne određene infektivne bolesti, jer sadrže visok titar antitela specifičnih za patogen koji izaziva tu bolest. Oni se dobijaju izdvajanjem iz plazme samo seropozitivnih ljudi, tj. onih koji su ili vakcinisani ili su nedavno preležali tu bolest. Ovakvi preparati postoje za hepatitis B, tetanus, besnilo, respiratorni sincicijalni virus (RSV), varičelu i još neke druge izazivače odnosno bolesti.

Životinjski serumi: Za pasivnu imunizaciju se ponekad koriste i životinjska antitela u vidu seruma. Životinjski serumi se dobijaju imunizacijom životinja (obično konja) određenim antigenom, najčešće toksinom (takvi serumi se zovu antiserumi ili antitoksini). Njihova primena je rizičnija od davanja humanih imunoglobulina, pošto životinjski proteini indukuju snažan humoralni odgovor kod imunizovane osobe, što može da dovede do formiranja imunskih kompleksa u cirkulaciji i serumske bolesti (III tip preosetljivosti). Zbog toga se uvek, kada je to moguće, koriste humani preparati. Ipak, nekada nije moguće ili nije praktično dobiti humane imunoglobuline (na primer, protiv botulinskog toksina ili otrova zmiје), te se konjski antiserumi i danas koriste u terapiji botulizma ili nakon ujeda otrovnih životinja, npr. zmiја.

Monoklonska antitela: U profilaksi ili terapiji pojedinih infektivnih bolesti mogu da se koriste i monoklonska antitela. Na primer, ona se koriste za prevenciju infekcija izazvanih RSV kod pretermeno rođene dece. Ipak, monoklonska antitela se danas mnogo češće koriste u terapiji nekih autoimunskih i hroničnih zapaljenskih bolesti.

3.2 Aktivna imunizacija

Vakcinacija predstavlja vid veštačke imunizacije ljudi sa ciljem da se kod njih aktivno indukuje protektivni imunski odgovor na određeni patogen i spreči razvoj bolesti u slučaju kasnijeg izlaganja čoveka tom patogenu. Termin vakcina vodi poreklo od latinske reči *vacca* (krava), s obzirom da je prva zabeležena uspešna vakcinacija protiv variole (velikih boginja) sprovedena virusom kravljih boginja, tzv. virusom vakcinije (Edward Jenner, 1796). Od tada je do danas razvijen veći broj vakcina i program vakcinacije na svetskom nivou doveo je do iskorenjivanja (eradikacije) velikih boginja i drastičnog smanjenja incidencije mnogih drugih infektivnih bolesti, naročito u razvijenim zemljama, što predstavlja jedno od najvećih dostignuća u imunologiji i medicini uopšte. Nažalost, povremeni prekidi u programima vakcinacije u sredinama sa izraženim društvenim i ratnim sukobima, kao i rastući anti-vakcinalni pokret na globalnom nivou sa posledičnim smanjenim obuhvatom vakcinisane dece u mnogim zemljama, doveli su do ponovne pojave nekih infektivnih bolesti u pojedinim regionima (npr. malih boginja), što predstavlja konstantnu pretnju za javno zdravlje u čitavom svetu danas.

Vakcinacija se bazira na principu izlaganja pojedinca patogenu ili nekom njegovom delu ili produktu (npr., toksinu), obično izmenjenom tako da može da izazove imunski odgovor kod vakcinisane osobe, ali ne i bolest. Cilj ovakvog postupka je da se indukuje stečeni imunski odgovor na određeni patogen (ili njegov produkt) i da se stvori imunološka memorija na njih kroz indukciju dugoživećih plazma ćelija i memorijskih T i B-limfocita. Pošto je za razvoj imunološke memorije neophodno vreme, vakcine nisu efikasne odmah po davanju (za razliku od imunoglobulina koji imaju trenutno dejstvo), ali je imunitet koji indukuju dugotrajan (obično traje godinama, nekad i doživotno). Važno je naglasiti da vakcina, u cilju zaštite vakcinisane osobe, treba da indukuje imunski odgovor koji je optimalan za odbranu od određenog patogena. Većina savremenih vakcina ostvaruje svoju zaštitu prevashodno kroz indukciju T-zavisnog humoralnog odgovora, odnosno produkciju visokoafinitetnih antitela. Ona deluju protektivno tako što direktno neutrališu patogene inhibirajući njihovo vezivanje za ćelije domaćina ili pokreću neke od odbrambenih efektorskih mehanizama, kao što je na primer aktivacija komplementa. Sa druge strane, većina vakcina ne indukuje snažan odgovor CD8⁺ citotoksičnih T-limfocita (CTL), verovatno zbog toga što se egzogeni proteini, koji u ćelije dospevaju iz spoljašnje sredine, ne prezentuju efikasno u sklopu MHC molekula I klase. Ipak, neke vakcine (prevashodno žive virusne vakcine) mogu pored humoralnog da indukuju i dobar citotoksičan odgovor, dok neke druge vakcine (npr., polisaharidne vakcine protiv pneumokoka) deluju tako što indukuju T-nezavisni humoralni odgovor na polisaharidne antigene bakterijske kapsule.

Vakcine se, po pravilu, daju profilaktički, pre izlaganja čoveka infektivnom agensu prirodnim putem (vakcinacija se najčešće obavlja u najranijem životnom dobu, mada je sve više zastupljena i vakcinacija odraslih). Ipak, kod bolesti koje imaju dužu inkubaciju moguće je i njihovo davanje nakon ekspozicije (na primer, vakcina protiv besnila može da spreči bolest i ako se da neposredno posle ujeda inficirane životinje, a vakcina protiv varičele može da spreči razvoj bolesti ako se da u roku od 3 do 5 dana po izlaganju osobe virusu). Takođe, postekspoziciono davanje vakcine može da bude efikasno ako se primeni zajedno sa specifičnim imunoglobulinima, kao što je, na primer, pomenuti slučaj kod HBV nakon uboda

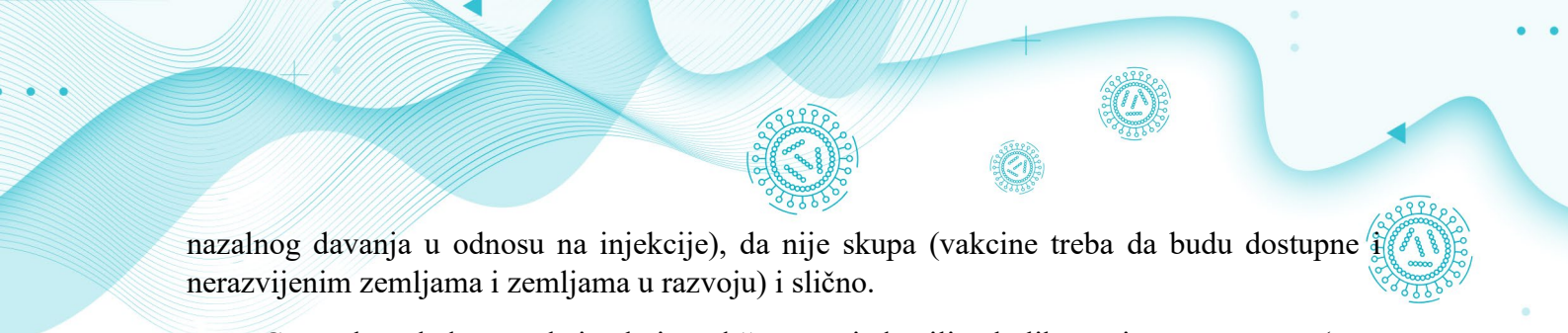
na iglu kontaminiranu krvlju inficirane osobe ili kod novorođenčeta kada je majka inficirana HBV. Treba naglasiti da postoje i terapijske vakcine, ali se one prevashodno koriste kod malignih bolesnika sa ciljem da stimulišu imunski odgovor obolele osobe na tumorske ćelije i većinom se još uvek ispituju u kliničkim studijama.

Što se tiče načina davanja, najveći broj vakcina se daje parenteralno, u vidu injekcija, najčešće intramuskularno, ali postoje i vakcine koje se daju preko mukoze digestivnog (kao što su oralne vakcine protiv poliomijelitisa i rotavirusa) ili respiratornog trakta (na primer, nazalna živa vakcina protiv influence). Osim praktičnosti prilikom davanja, prednost oralnih i nazalnih vakcina u odnosu na klasične je u tome što imitiraju prirodan put infekcije i dovode do produkcije mukoznih IgA koji mogu da neutrališu patogene već na ulaznim vratima u organizam. Konačno, veoma važan aspekt kod davanja vakcina je i njihovo čuvanje i transport. Naime, da bi se očuvale struktura i imunogenost antigena u vakcinama, neophodno je da se one čuvaju na temperaturi od +2 do +8°C (mada neke zahtevaju -15 do -25°C), odnosno neophodno je da se obezbedi „hladni lanac“ od mesta njihove proizvodnje, preko transporta i distribucije, pa sve do mesta njihovog davanja. Ipak, treba znati da su neke vakcine relativno stabilne kraće vreme na sobnoj temperaturi (naročito subjedinačne rekombinantne vakcine, kao npr. vakcina protiv humanih papiloma virusa).

Tabela 1: Osobine koje treba da poseduje kvalitetna vakcina

Osobina	Razlog/Objašnjenje
Sigurnost	Vakcina ne sme da dovede do obolevanja i težih neželjenih dejstava
Efikasnost zaštite	Vakcina mora da štiti od obolevanja usled infekcije patogenom
Dugotrajnost zaštite	Zaštita mora da traje godinama nakon vakcinacije
Indukcija nastanka neutrališućih antitela	Važno za sprečavanje uspostavljanja infekcije i neutralizaciju štetnog dejstva toksina
Indukcija citotoksičnog odgovora	Intracelularni patogeni se mnogo efikasnije eliminišu pomoću citotoksičnih T-limfocita
Praktičnost	Niska cena, stabilna, lako se primenjuje (npr. oralna vakcina) itd.

Svaka vakcina, da bi bila kvalitetna i mogla masovno da se upotrebljava, treba da ispuni određene uslove (vidi Tabelu 1). Pre svega, ona treba da bude efikasna (da kod velike većine vakcinisanih osoba indukuje protektivan imunski odgovor) i bezbedna (ne sme da dovede do obolevanja ili teških neželjenih dejstava). Dobra vakcina bi u mnogim slučajevima trebalo da pored humoralne indukuje i celularnu imunost, tj. da aktivira citotoksične T-limfocite, što je naročito važno za intracelularne patogene. Takođe, važno je da vakcina indukuje dugotrajan imunitet, čime se izbegava ili smanjuje na najmanju moguću meru potreba za njenom ponovnom primenom. Konačno, vakcina treba da ispuni i neke praktične zahteve: da je stabilna (da može lakše da se transportuje i duže da traje), da se lako primenjuje (prednost oralnog i



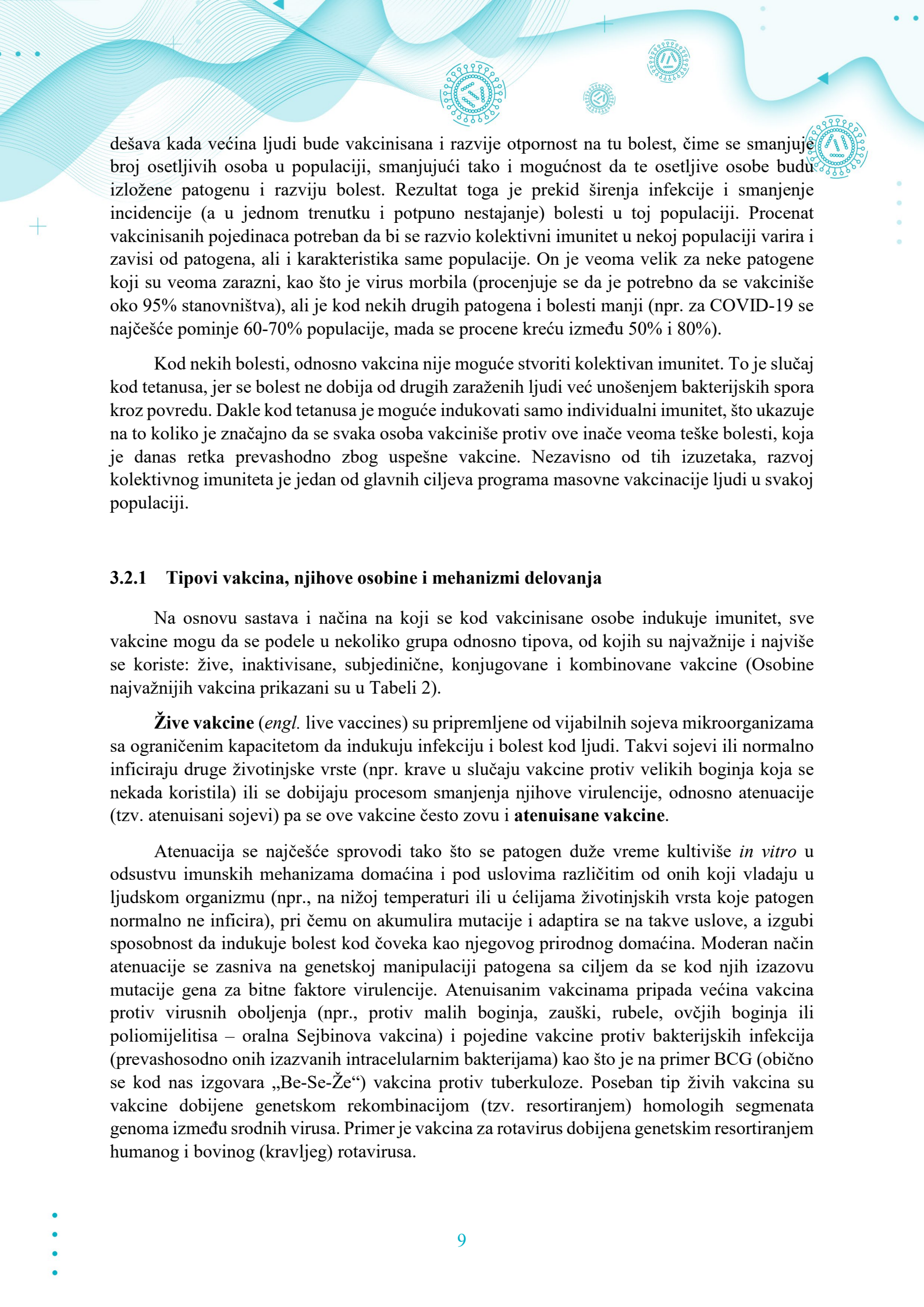
nazalnog davanja u odnosu na injekcije), da nije skupa (vakcine treba da budu dostupne i nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju) i slično.

Generalno gledano, vakcine koje sadrže samo jedan ili nekoliko antigena patogena (npr. subjedinične vakcine) su ređe praćene neželjenim dejstvima u odnosu na vakcine koje sadrže cele patogene (žive i mrtve vakcine), ali one su i manje imunogene, odnosno indukuju slabiji imunski odgovor.

Taj nedostatak se u određenoj meri prevazilazi na dva načina: s jedne strane, većina vakcina se daje u većem broju doza tokom dužeg vremenskog perioda (revakcinacije ili tzv. „booster“ doze), a s druge strane mnogim vakcinama se dodaju adjuvansi sa ciljem da se poveća njihova imunogenost. Smatra se da adjuvansi deluju tako što stimulišu urođenu imunost kroz sporo oslobađanje antigena i nakupljanje antigen-prezentujućih ćelija i/ili njihovu stimulaciju i povećavanje ekspresije kostimulatora i produkcije citokina od strane antigen-prezentujućih ćelija, čime se stimuliše i stečeni imunski odgovor na antigene prisutne u vakcini. Adjuvansi mogu da produže trajanje odgovora kod vakcinisanih osoba i omoguće jači odgovor kod nekih osoba koje inače slabije odgovaraju na vakcine (na primer, kod osoba starijih od 65 godina), što može da dovede do smanjivanja broja doza koje je neophodno dati. Takođe, dodavanjem adjuvansa u vakcine smanjuje se količina antigena koja se nalazi u vakcini, što je veoma važno u situacijama kada je u kratkom roku neophodno da se napravi veliki broj vakcina što se dešava u pandemijama (npr. pandemija H1N1 virusom gripa 2009. godine ili tekuća pandemija SARS-CoV-2 virusom). Adjuvansi mogu da imaju i neke neželjene efekte, pa tako, na primer, mogu da dovedu do inflamatornog odgovora i nešto izraženije reakcije na mestu inokulacije vakcine, ali su veoma retko povezani sa nekim ozbiljnijim neželjenim pojavama.

U svetlu trenutne pandemije i posledičnog smanjenjog obuhvata vakcinisanih osoba zbog nje, važno je istaći da se svaki propušteni termin/dozu treba prvom prilikom nadoknaditi (tzv. „catch-up“ imunizacija), pri čemu nije potrebno ponavljati prethodne doze od početka (ni u primarnoj seriji ni kod revakcinacija) bez obzira na vremenski interval koji je protekao od prethodne doze vakcine. Takođe je važno da prilikom revakcinacije treba da se da ista vakcina koja je korišćena prethodno, a ako to nije moguće, onda se daje bilo koja dostupna vakcina (prilagođena uzrastu). Nekada je posle davanja vakcina neophodno proceniti postvakcinalni imunitet. To se radi tako što se određuje korelat protekcije kod onih osoba koje su primile vakcinu, ali su se ipak razbolele (tzv. „breakthrough“ slučajevi) i njegovo određivanje je važno za studije efikasnosti, validaciju i poređenje vakcina, procenu osetljivosti populacije i drugo. U suštini, korelat protekcije je imunski marker koji se može izmeriti (najčešće antitela u serumu, ali ponekad i odgovor T-limfocita) i statistički je povezan sa zaštitom od infekcije, odnosno sa efikasnošću vakcina. Ipak, nivo tog markera ne znači apsolutnu protekciju i izlaganje velikoj količini patogena može da dovede do obolevanja. Takođe, potrebno je naglasiti da se za određivanje korelata protekcije po pravilu koriste specijalizovane tehnike, koje se ne rade rutinski u kliničkim laboratorijama i da za neke vakcine do sada korelat protekcije nije definisan.

Konačno, vakcine ne samo da štite vakcinisane osobe od određene infekcije i bolesti, već mogu da štite i osobe koje nisu dobile vakcinu pod uslovom da je većina ljudi u jednoj populaciji vakcinisana i taj fenomen se naziva kolektivni imunitet (*engl.* herd immunity). Kolektivni imunitet predstavlja vid indirektne zaštite od određene infektivne bolesti koji se



dešava kada većina ljudi bude vakcinisana i razvije otpornost na tu bolest, čime se smanjuje broj osetljivih osoba u populaciji, smanjujući tako i mogućnost da te osetljive osobe budu izložene patogenu i razviju bolest. Rezultat toga je prekid širenja infekcije i smanjenje incidencije (a u jednom trenutku i potpuno nestajanje) bolesti u toj populaciji. Procenat vakcinisanih pojedinaca potreban da bi se razvio kolektivni imunitet u nekoj populaciji varira i zavisi od patogena, ali i karakteristika same populacije. On je veoma velik za neke patogene koji su veoma zarazni, kao što je virus morbila (procenjuje se da je potrebno da se vakciniše oko 95% stanovništva), ali je kod nekih drugih patogena i bolesti manji (npr. za COVID-19 se najčešće pominje 60-70% populacije, mada se procene kreću između 50% i 80%).

Kod nekih bolesti, odnosno vakcina nije moguće stvoriti kolektivan imunitet. To je slučaj kod tetanusa, jer se bolest ne dobija od drugih zaraženih ljudi već unošenjem bakterijskih spora kroz povredu. Dakle kod tetanusa je moguće indukovati samo individualni imunitet, što ukazuje na to koliko je značajno da se svaka osoba vakciniše protiv ove inače veoma teške bolesti, koja je danas retka prevashodno zbog uspešne vakcine. Nezavisno od tih izuzetaka, razvoj kolektivnog imuniteta je jedan od glavnih ciljeva programa masovne vakcinacije ljudi u svakoj populaciji.

3.2.1 Tipovi vakcina, njihove osobine i mehanizmi delovanja

Na osnovu sastava i načina na koji se kod vakcinisane osobe indukuje imunitet, sve vakcine mogu da se podele u nekoliko grupa odnosno tipova, od kojih su najvažnije i najviše se koriste: žive, inaktivisane, subjedinične, konjugovane i kombinovane vakcine (Osobine najvažnijih vakcina prikazani su u Tabeli 2).

Žive vakcine (*engl.* live vaccines) su pripremljene od vijabilnih sojeva mikroorganizama sa ograničenim kapacitetom da indukuju infekciju i bolest kod ljudi. Takvi sojevi ili normalno inficiraju druge životinjske vrste (npr. krave u slučaju vakcine protiv velikih boginja koja se nekada koristila) ili se dobijaju procesom smanjenja njihove virulencije, odnosno atenuacije (tzv. atenuisani sojevi) pa se ove vakcine često zovu i **atenuisane vakcine**.

Atenuacija se najčešće sprovodi tako što se patogen duže vreme kultiviše *in vitro* u odsustvu imunskih mehanizama domaćina i pod uslovima različitim od onih koji vladaju u ljudskom organizmu (npr., na nižoj temperaturi ili u ćelijama životinjskih vrsta koje patogen normalno ne inficira), pri čemu on akumulira mutacije i adaptira se na takve uslove, a izgubi sposobnost da indukuje bolest kod čoveka kao njegovog prirodnog domaćina. Moderan način atenuacije se zasniva na genetskoj manipulaciji patogena sa ciljem da se kod njih izazovu mutacije gena za bitne faktore virulencije. Atenuisanim vakcinama pripada većina vakcina protiv virusnih oboljenja (npr., protiv malih boginja, zauški, rubele, ovčjih boginja ili poliomijelitisa – oralna Sejbinova vakcina) i pojedine vakcine protiv bakterijskih infekcija (prevashodno onih izazvanih intracelularnim bakterijama) kao što je na primer BCG (obično se kod nas izgovara „Be-Se-Že“) vakcina protiv tuberkuloze. Poseban tip živih vakcina su vakcine dobijene genetskom rekombinacijom (tzv. resortiranjem) homologih segmenata genoma između srodnih virusa. Primer je vakcina za rotavirus dobijena genetskim resortiranjem humanog i bovinog (kravljeg) rotavirusa.

Tabela 2: Osobine najvažnijih vakcina koje su danas u upotrebi

Tip vakcine	Primeri	Princip imunizacije	Oblik zaštite	Prednosti	Ograničenja
Živa (Atenuisana)	Morbili Zauške Rubela Varičela Poliomijelitis (Sejbinova) Tuberkuloza (BCG)	Oslabljeni (atenuisani) patogen	Produkcija antitela Celularni imunski odgovor	Sveobuhvatan imunski odgovor Dugotrajan imunitet	Nestabilnost Rizik kod davanja imunokompro- mitovanim bolesnicima
Inaktivisana (Mrtva)	Influenca (split) Poliomijelitis (Salkova) Pertusis	Ceo ubijeni (inaktivisani) patogen ili njegovi delovi	Produkcija antitela	Stabilnost Bezbednost	Slabija imunogenost (adjuvansi) Kraći imunitet (revakcinacije)
Subjedinična (Antigenska)	Difterija Tetanus	Izmenjeni toksin (toksoid)			
	HBV	Rekombinantni antigen (HBsAg)			
	Influenca	Prečišćeni antigeni (H i N)			
Konjugovana	Pneumokok Meningokok <i>Haemophilus influenzae</i> tip B	Polisaharid kapsule vezan za protein (toksoid)	Produkcija antitela (T-zavisni odgovor)		
Kombinovana (Polivalentna)	DTP MMR	Različiti patogeni	Kao kod pojedinačnih vakcina	Veoma praktične	Kao kod pojedinačnih vakcina

BCG – Bacil „Calmette-Guerin“, atenuisani soj *Mycobacterium bovis*; HBV – Hepatitis B virus; HBsAg – površinski antigen HBV; H – Hemaglutinin; N – Neuraminidaza; MMR – Morbili, Mumps, Rubela; DTP – Difterija, Tetanus, Pertusis.

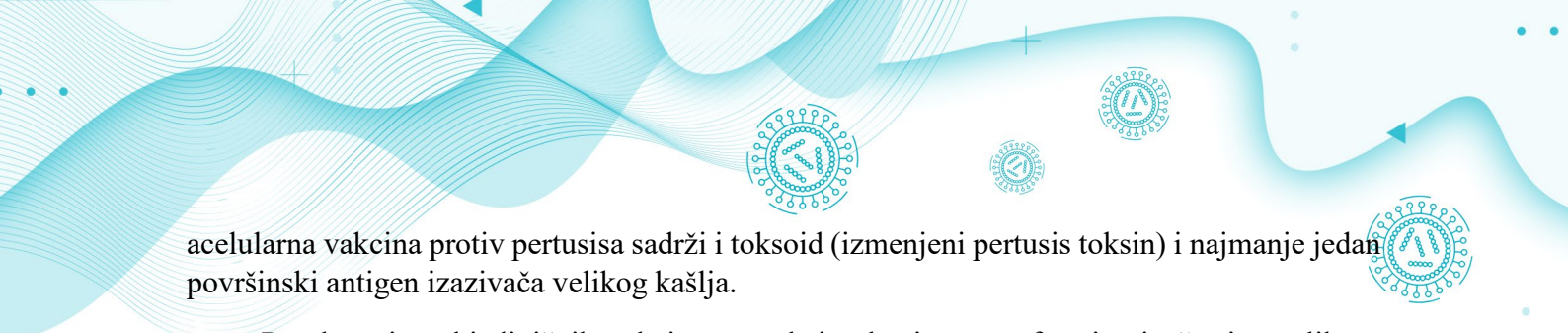


Žive vakcine indukuju sveobuhvatan imunski odgovor i te vakcine pored antitela mogu da indukuju i dobar celularni odgovor koji uključuje i citotoksične T-ćelije. Takođe, one ostavljaju dugotrajan imunitet, te se najčešće daju u jednoj ili najviše dve doze. Većina ovih vakcina (sa izuzetkom BCG vakcine) se daju deci tek u drugoj godini života (sa revakcinacijom obično u 4-6. godini), s obzirom na imunološku nezrelost odojčeta i prisustvo majčinih antitela koja mogu da smanje imunogenost vakcine i inhibiraju imunski odgovor domaćina. Pored nesumnjivih prednosti, žive vakcine imaju i određena ograničenja: one su relativno nestabilne, posebno na višim temperaturama, čime je njihov transport i čuvanje komplikovano (naročito u tropskim krajevima), a iako su veoma bezbedne, postoji ipak opasnost da izazovu bolest kod ljudi sa neadekvatnom funkcijom imunskog sistema, te se stoga generalno ne daju imunokompromitovanim osobama ili trudnicama (kod njih se koriste inaktivisane i subjedinične vakcine, koje ne mogu da izazovu bolest, ali su nekad i manje efikasne od živih vakcina).

Inaktivisane vakcine (tradicionalno nazivane i **mrtve vakcine**) sadrže cele mikroorganizme koji su ubijeni (inaktivisani) najčešće hemijskim putem (npr. formaldehidom), pri čemu su očuvane njihove antigenske osobine i imunogenost. Ove vakcine se obično koriste za one bolesti čiji izazivači ne mogu uspešno da se atenuišu. Inaktivisane vakcine su stabilne i bezbedne bez teških neželjenih reakcija, mada su lokalne i sistemske nakon njihovog davanja nešto izraženije, te postoji tendencija da se one sve više zamenjuju subjediničnim vakcinama. Sa druge strane, inaktivisane vakcine su manje imunogene od živih vakcina i indukuju prevashodno produkciju antitela, pa se zbog toga obično daju u većem broju doza (česte revakcinacije) često zajedno sa adjuvansima. Primeri ovih vakcina su bakterijske vakcine protiv velikog kašlja (pertusisa) i tifusa ili virusne protiv poliomijelitisa (inaktivisana Salkova vakcina) ili influence (doduše umesto inaktivisane vakcine protiv gripa koja sadrži ceo virus, danas se u svetu dominantno koristi tzv. „split“ vakcina protiv gripa nastala razgradnjom virusne čestice dejstvom deterdženta).

Subjedinične vakcine (antigenske vakcine) se sastoje od pojedinih strukturnih komponenti mikroorganizama ili njihovih produkata (npr. toksina) koje kod vakcinisanih osoba mogu da izazovu protektivan imunski odgovor, pre svega tako što indukuju produkciju neutrališućih antitela. Antigeni koji se nalaze u vakcinama dobijaju se iz patogena, izolacijom i prečišćavanjem njihovih produkata, ili što je sve češći slučaj, sintetičkim putem pomoću tehnike rekombinantne DNK, kao rekombinantni proteini kojeg produkuju određene eukariotske ćelije (npr. ćelije kvasnica ili insekata). Po pravilu se radi o **površinskim antigenima** (tipično proteinima) koji su važni za adherenciju virusa ili bakterije za ćelije domaćina ili antigenima polisaharidne kapsule kod inkapsuliranih bakterija. Primeri ovakvih vakcina su subjedinična vakcina protiv influence (koja dominantno sadrži hemaglutinin, ali i neuraminidazu) i polisaharidna vakcina protiv pneumokoka koja sadrži prečišćene polisaharide najčešćih serotipova pneumokoka.

U subjedinične vakcine spadaju i vakcine protiv bolesti koje su posredovane toksinima, kao što su tetanus i difterija. Ove vakcine ne sadrže bakterije izazivače, već samo toksoide, tj. inaktivisane bakterijske toksine koji su izmenjeni hemijskim putem tako da su izgubili toksičnost, ali su zadržali svoje antigenske osobine i imunogenost. Slična vakcina, tzv.



acelularna vakcina protiv pertusisa sadrži i toksoid (izmenjeni pertusis toksin) i najmanje jedan površinski antigen izazivača velikog kašlja.

Poseban tip subjediničnih vakcina su vakcine bazirane na formiranju čestica nalik na viruse (*engl.* virus-like particles – VLP), kao što je vakcina protiv humanih papiloma virusa (HPV). Radi se o rekombinantnom virusnom proteinu (L1 protein), koji ima tendenciju da se spontano međusobno poveže i formira čestice nalik na viruse, koje nisu infektivne (jer ne sadrže virusnu DNK), ali se ponašaju kao virusne čestice i imaju znatno veću imunogenost od pojedinačnih proteina virusa (vakcina protiv HPV čak može da izazove i jači imunski odgovor od odgovora koji se javlja tokom spontane infekcije virusom u prirodi).

Subjedinične vakcine su stabilne i veoma bezbedne (naročito one koje sadrže rekombinantne proteine), ali zbog njihove relativno slabe imunogenosti (koja je obično manja od odgovarajućih inaktivisanih vakcina), često moraju da se daju u većem broju doza, a nekada im se dodaju i adjuvansi.

Konjugovane vakcine su poseban tip savremenih subjediničnih vakcina koje su razvijene tokom poslednjih 30-tak godina i predstavljaju direktan rezultat napretka imunologije i razumevanja mehanizama kojim pomoćnički T-limfociti stimulišu B-limfocite da produkuju visokoafinitetna antitela u okviru T-zavisnog humoralnog odgovora. Radi se o vakcinama za inkapsulirane bakterije i to pneumokok, meningokok i Hemofilus influence (*Haemophilus influenzae*) tip B. Važan faktor virulencije ovih bakterija je kapsula koja se sastoji od polisaharida i koja ima antifagocitna svojstva. Glavni mehanizam odbrane protiv inkapsuliranih bakterija predstavlja T-nezavisan humoralni odgovor. Nažalost, mala deca do dve godine starosti, osobe bez slezine (npr. splenektomisane osobe), kao i starije osobe, posebno one sa hroničnim bolestima i stanjima oslabljenog imuniteta, ne mogu da uspostave adekvatan humoralni odgovor na polisaharide i druge T-nezavisne antigene. Zbog toga one imaju mnogo veći rizik da razviju teške infekcije izazvane ovim bakterijama, uključujući i meningitis i sepsu, koje imaju visoku smrtnost i ostavljaju teške posledice kod preživelih. Zbog toga postojeće polisaharidne vakcine protiv ovih bakterija kod njih nisu dovoljno efikasne.

Ovaj nedostatak polisaharidnih vakcina je prevaziđen razvojem konjugovanih vakcina u kojima je polisaharid kapsule inkapsuliranih bakterija (kao T-nezavisan antigen) vezan (konjugovan) za neki protein koji predstavlja T-zavisni antigen. Kao protein se najčešće koristi difterični toksoid (ili njegova modifikovana verzija), s obzirom na činjenicu da mala deca odlično odgovaraju na taj antigen, a postoji i višedecenijsko iskustvo o njenoj bezbednosti. Princip dejstva ovih vakcina je baziran na tome da je konjugacijom omogućeno da T-limfociti pomognu i onim B-limfocitima koji su specifični za polisaharide kapsule, a ne samo za difterični toksin (slično humoralnom odgovoru na kompleks haptena-nosača). Kao rezultat toga dolazi do indukcije imunološke memorije i produkcije visokoafinitetnih antitela (IgG) specifičnih za polisaharide kapsule koja mogu da spreče teške infekcije izazvane inkapsuliranim bakterijama. Konjugovane vakcine imaju iste osobine kao i subjedinične, bezbedne su i daju se deci tokom prve godine života (obično 3 doze sa revakcinacijom jednom dozom u drugoj godini) i splenektomisanim osobama, a najveće ograničenje im je relativno visoka cena.



Kombinovane vakcine su vakcine koje sadrže antigene različitih patogena. Primer su DTP vakcina (često se kod nas izgovara „Di-Te-Per“) protiv tetanusa, difterije i pertusisa ili kombinovana živa vakcina MMR protiv malih boginja (morbila), zauški (mumpsa) i rubele. Kombinovane vakcine se još nazivaju i **poli-** ili **multivalentne vakcine** (po analogiji sa vakcinama koje sadrže samo antigene jednog patogena i nekad se nazivaju monovalentnim). Ove vakcine zadržavaju sve dobre osobine pojedinačnih vakcina i pokazano je da se njima indukuje protektivni imunski odgovor na svaku komponentu u vakcini (bilo da je atenuisani soj ili antigen) u približno istoj meri kao i kad se daju pojedinačne vakcine. Zbog toga su one veoma praktične (manje davanja, manji broj dolazaka kod lekara, manja ukupna cena itd.) i tendencija je da se vakcine koje se daju pedijatrijskoj populaciji sve više zamenjuju kombinovanim vakcinama protiv većeg broja patogena (postoje vakcine koje sadrže antigene pet i više različitih patogena).

3.2.2 Nove tehnologije i pristupi u pravljenju vakcina

Iz svega navedenog jasno je da vakcine predstavljaju najbolji i najefikasniji način borbe protiv infektivnih bolesti. Ipak, i pored nesumnjive koristi od vakcina, njihov razvoj i primena skopčana je sa mnogim poteškoćama i ograničenjima te uprkos intenzivnim istraživanjima do danas nisu napravljene efikasne vakcine za mnoge bolesti, uključujući AIDS ili većinu parazitskih infekcija. U nekim slučajevima nije ni realno očekivati da se napravi efikasna vakcina, s obzirom da ne ispunjavaju svi infektivni agensi uslove da budu dobri kandidati za razvoj vakcine, niti je pravljenje vakcine protiv njih uvek ekonomski opravdano. Tako na primer, poželjno je da infektivni agens bude antigenski stabilan i da postoji u jednom ili malom broju različitih serotipova, da antitela deluju protektivno i sprečavaju njegovo sistemsko širenje, da patogen nema onkogeni potencijal, da inficira isključivo ljude i da kod njih izaziva težu bolest. Sa druge strane, mnogi patogeni izazivaju hronične infekcije i uspostavljaju latenciju u organizmu (npr., herpes simpleks virus – HSV), antigenski su varijabilni (npr., HIV), postoje u mnogo serotipova (npr., rinovirusi) ili inficiraju, pored ljudi, i životinje (izazivači mnogih zoonoza), što sve veoma otežava pravljenje efikasne vakcine protiv bolesti koje izazivaju i sprečava njihovu eradikaciju.

Bez obzira na poteškoće, istraživanja na razvoju novih vakcina se nastavljaju nesmanjenim tempom. Takođe, pored već tradicionalnih pristupa u pravljenju vakcina (atenuacija i inaktivacija patogena, prečišćavanje imunodominantnih antigena patogena ili njihova produkcija u drugim ćelijama itd.), u sve većoj meri se koriste novi pristupi u dizajnu i pravljenju vakcina, koji podrazumevaju korišćenje informacionih sistema, rekombinantne tehnologije, nano čestica, lipozoma, dizajn i uvođenje novih potentnijih adjuvanasa i mnogo drugo. Ovo naročito dolazi do izražaja u do sada u istoriji nezabeleženom obimu istraživanja i uključivanja novih tehnologija u potrazi za efikasnom vakcinom protiv SARS-CoV-2 virusa u trenutnoj pandemiji COVID-19.

Reverzna vakcinologija predstavlja jedan od tih novih pristupa koji podrazumeva proučavanje genetskog materijala mikroorganizama korišćenjem informacionih tehnologija (*in silico*) kako bi se utvrdilo koji geni kodiraju ključne antigenske proteine nekog patogena, kao potencijalnih kandidata za vakcinu. Potom se ti geni eksprimiraju kao rekombinantni proteini,

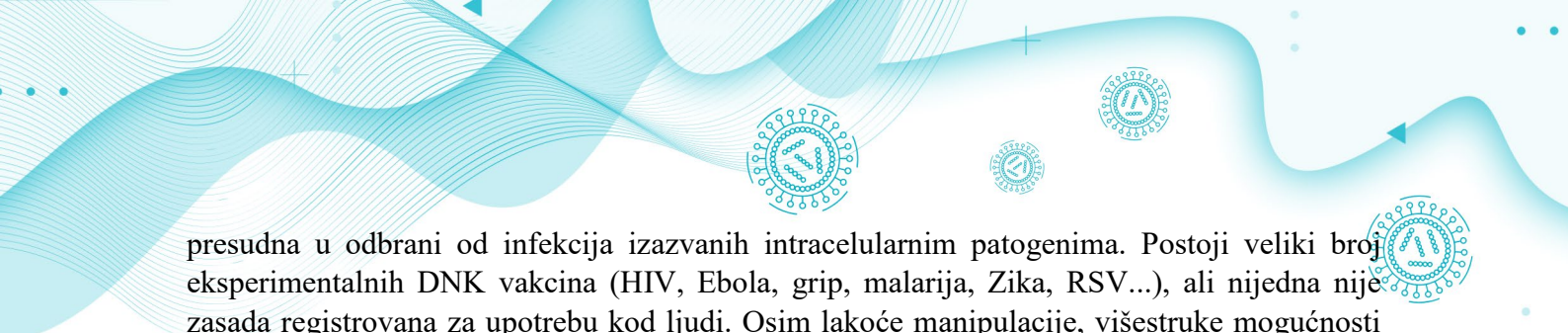


pa se sprovode *in vitro* i *in vivo* istraživanja kako bi se procenila njihova imunogenost i efikasnost odbrane usmerene na njih. Ovaj princip je iskorišćen u pravljenju vakcine protiv *Neisseria meningitidis* serotip B koja je nedavno napravljena i već je u upotrebi u mnogim zemljama.

Drugi pristupi u razvoju novih vakcina, koji većinom još uvek nisu u upotrebi, ali mnogo obećavaju su vektorske, DNK i RNK vakcine. Generalno, kod ovih novih tehnologija sa vakcinom se ne unose antigeni patogena, već nukleinske kiseline (DNK ili RNK) koje nose informaciju za njihove antigene. Ove vakcine imaju mnoge prednosti u odnosu na konvencionalne vakcine, naročito u kontekstu velikih epidemija, a naročito pandemija. Naime, one ne zahtevaju kultivaciju i propagaciju patogena, što znatno olakšava i ubrzava njihov razvoj i proizvodnju. S obzirom da se baziraju na tehnikama molekularne biologije i podrazumevaju sintetičke molekule nukleinskih kiselina (a ne prečišćene proteine/peptide) moguća je proizvodnja velikih količina vakcina za relativno kratko vreme uz utrošak manje novca. Ove vakcine odlikuje i višestruka mogućnost primene, pa je tako samo promenom gena patogena uz korišćenje iste platforme (npr. istog vektora) moguće napraviti sasvim novu vakcinu. Generalno ograničenje svih ovih vakcina zasnovanih na novim platformama, je u tome što mogući neželjeni efekti, naročito dugoročni, još uvek nisu dovoljno ispitani (naročito u slučaju DNK i RNK vakcina). I pored svojih nedostataka, ove vakcine imaju veliki potencijal i mnoge eksperimentalne vakcine bazirane na ovim principima se trenutno nalaze u fazi kliničkih ispitivanja, a i mnoge od vakcina koje su u razvoju za SARS-CoV-2 virus su bazirane na nekoj od tih platformi.

Vektorske vakcine (ponekad se nazivaju i hibridne vakcine) podrazumevaju imunizaciju ljudi sa modifikovanim virusima koji su dobijeni ubacivanjem gena za imunodominantne peptide antigena različitih patogena u virusne „vektore“, odnosno viruse koji mogu da inficiraju, ali ne i izazovu bolest kod čoveka. Koriste se nereplikujući virusi, najčešće adenovirusi (na primer, humani Ad5 i Ad26, i adenovirus primata ChAdOx1) ili replikujući (atenuisani) virusi, kao što su virus vezikularnog stomatitisa (VSV), morbili virus ili virus vakcinije, pri čemu je prednost replikujućih vektora u tome što je veća mogućnost indukcije snažnijeg imunskog odgovora kod vakcinisane osobe. Ovakvim pristupom kod vektorskih vakcina omogućena je prezentacija antigena patogena u sklopu MHC molekula I klase od strane inficiranih ćelija i aktivacija CD8⁺ T-limfocita kod vakcinisane osobe. Postoji veliki broj eksperimentalnih vakcina (za HIV, Zika virus, MERS itd.), ali i dve registrovane vakcine, protiv Ebole (*Ervebo*) sa VSV i denge (*Dengvaxia*) sa virusom žute groznice. Ove vakcine imaju dobar bezbedosni profil u kliničkim studijama i indukuju i celularni i humoralni odgovor (doduše on varira među vektorima) i imaju potencijal za pravljenje multivalentnih vakcina. Glavno ograničenje ovih vakcina je mogućnost postojanja imuniteta vakcinisane osobe na vektor (npr. infekcije adenovirusima su česte kod ljudi), što može značajno da smanji efikasnost vakcine kod te osobe, ali predstavlja i problem za revakcinaciju. Takođe, proizvodnja ovih vakcina je kompleksnija u poređenju sa DNK i RNK vakcinama.

DNK vakcine su bazirane na principu imunizacije ljudi bakterijskim plazmidom koji sadrži DNK za antigene patogena. Slično prethodnim vakcinama, antigen-prezentujuće ćelije domaćina mogu da ingestiraju te plazmide i produkuju i prezentuju antigene patogena u kompleksu sa MHC molekulima I klase. Stoga i ove vakcine mogu da kod imunizovane osobe, pored humoralne, indukuju i celularnu imunost (uključujući i citotoksične T-limfocite) koja je



presudna u odbrani od infekcija izazvanih intracelularnim patogenima. Postoji veliki broj eksperimentalnih DNK vakcina (HIV, Ebola, grip, malarija, Zika, RSV...), ali nijedna nije zasada registrovana za upotrebu kod ljudi. Osim lakoće manipulacije, višestruke mogućnosti primene i jednostavne proizvodnje sa mogućnošću brze produkcije velikog broja vakcina, važna praktična prednost ovih vakcina je velika stabilnost DNK molekula, odnosno termostabilnost ovih vakcina (moguća je upotreba bez potrebe za hladnim lancem). Važno ograničenje ovih vakcina je neophodnost da DNK dospe u jedro i problemi da se to uspešno postigne (postoje mnogi različiti pristupi, npr. unošenje preko „mikroigli“, elektroporacija ili ubacivanje nanočestica obloženih sa DNK putem tzv. „genskog pištolja“). Takođe, potencijalni problemi su i mogućnost duže perzistencije plazmida i njegove integracije u genom domaćina, kao i teorijska bojazan oko indukcije hronične inflamacije i autoimunosti.

RNK vakcine se zasnivaju na imunizaciji ljudi sa informacionom RNK (iRNK) koja sadrži informaciju za produkciju imunodominantnih antigena određenog patogena od interesa. Postoje dve vrste vakcine, nereplikujuća RNK, koja je jednostavna za izradu, ali dovodi do manje ekspresije antigena i samoreplikujuća RNK (*engl.* self-amplifying RNA) koja je komplikovana za izradu, ali obezbeđuje veći broj kopija i jaču ekspresiju antigena. Informaciona RNK se ubacuje intramuskularno ili intradermalno do ćelije (mora da dospe u citosol), a potom ćelije domaćina (dendritske) preuzimaju iRNK i ekspimiraju antigen(e) patogena i odlaze u limfni čvor gde indukuju imunski odgovor (i humoralni i ćelularni). Ovo je sasvim nova platforma i ne samo što nema registrovanih vakcina, već nema mnogo ni kliničkih studija sa eksperimentalnim vakcinama (Zika, influenza...). Slično DNK vakcinama, ove vakcine odlikuje lakoća manipulacije i višestruka mogućnost primene (ista oprema za vakcine za različite patogene) uz jednostavnu proizvodnju sa malim troškovima i mogućnost brze produkcije velikih količina, ali za razliku od njih, nema perzistencije RNK molekula niti integracije u genom. Ograničenje se ogleda u nestabilnosti RNK molekula i relativno neefikasnom ulasku u ćelije koje se može pospešiti manipulacijom samog RNK molekula (npr. korišćenjem lipidnih nanočestica i modifikacijom sekvence), ali s obzirom da je ovo prilično nova platforma u pravljenju vakcina, potencijalna neželjena dejstva su još uvek nepoznata.

4. Specifična prevencija infekcija izazvanih virusom gripa

4.1 Virus influenza

Virus influenza je važan humani patogen koji izaziva respiratornu infekciju grip. Ovaj virus pripada porodici *Orthomyxoviridae* i karakteriše se nukleokapsidom sa omotačem i RNK genom koji se sastoji iz 8 segmenata. Taj genom kodira veći broj strukturnih proteina, od kojih su najvažniji površinski glikoproteini hemaglutinin (H) i neuraminidaza (N), odnosno interni proteini prisutni u unutrašnjosti virusa (pre svega nukleoprotein, NP), kao i nekoliko nestrukturnih proteina koji imaju važnu ulogu u replikaciji virusa i izbegavanju imunskog odgovora domaćina. Hemaglutinin je ključan u vezivanju receptora na ćelijama domaćina i za prodor virusa unutar ćelije, veoma je varijabilan i glavna je meta antitela koja se stvaraju u imunskom odgovoru.

Neuraminidaza ima važnu ulogu u izlasku virusa iz ćelije i njegovo „oslobađanje“ iz mukusa i takođe je varijabilan i predstavlja važan antigen na koji se stvaraju antitela.

Na osnovu razlika u NP proteinu, virus gripa se deli na tipove A, B i C. Tip A se dalje deli na podtipove na osnovu antigenskih osobina površinskih glikoproteina H i N. Do sada je identifikovano 18 H i 11 N antigena što daje potencijal za veliki broj različitih kombinacija virusa gripa. Većina tih podtipova je prisutna kod divljih ptica (npr. H5N1 i H7N9), dok u humanoj populaciji cirkulišu samo dva podtipa influence A virusa i to H1N1 i H3N2 (sredinom prošlog veka cirkulisao je i H2N2). Virus influence tip B se ne deli na podtipove, već se na osnovu antigenskih razlika u H proteinu razlikuju dve linije, B/Victoria i B/Yamagata, pri čemu od 2002. godine obe linije istovremeno cirkulišu među ljudima. Predominacija linija B tipa varira između sezona i regiona, te u nekim sezonama/regijama dominira jedna linija, u nekim druga, dok je u nekim podjednaka učestalost obe linije. Dakle, u svakoj sezoni kruže oba podtipa A virusa (i H1N1 i H3N2 sa predominacijom nekog od njih u određenoj sezoni) i obe B linije.

Virus influence je jedan od genetski najnepostojanijih humanih patogena. Ta genetska nestabilnost dovodi do čestih mutacija u genomu virusa, koje zajedno sa selektivnim pritiskom imunskog odgovora ljudi koji su preležali grip i time stekli imunitet, dovodi do pojave novih antigenski različitih varijanti H i N proteina kod virusa. Tačkaste, male promene na H i N virusa gripa nazivaju se antigensko pomeranje (*engl. drift*) što rezultira pojavom sezonskih epidemija i zbog čega je neophodno da se svake godine menja sastav vakcina, odnosno da se svake godine ponovo vakcinišemo. Da bi bilo moguće da se u vakcinu uključe sojevi koji cirkulišu u populaciji i time obezbedi očuvanje efektivnosti vakcina, neophodno je da postoji kontinuirani globalni nadzor nad cirkulišućim sojevima virusa influence koji se sprovodi u preko 120 zemalja u svetu i organizovan je od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO) (WHO-GISRS – Global Influenza Surveillance and Response System). SZO dva puta godišnje (u februaru za severnu i u septembru za južnu hemisferu) daje preporuke za sastav vakcine protiv gripa u sledećoj sezoni. Koliko je veliki stepen varijacija virusa gripa ukazuje i činjenica da je za poslednjih 30 godina (u periodu od 1989. do 2018. godine) bilo 8 promena u sastavu H1N1, čak 19 za H3N2 i 16 za B virus. Pored tačkastih mutacija, povremeno može da dođe do razmene čitavih segmenata RNK virusa, odnosno potpune zamene H i/ili N između pojedinih humanih i animalnih sojeva virusa (najčešće ptičijih, ali ponekad i svinjskih). Ove veće promene se nazivaju antigenski skok (*engl. shift*), dešavaju se relativno retko i isključivo kod tipa A virusa influence, ali su nepredvidive i njihova pojava vodi u pandemiju koja zahvata čitav svet i dovodi do obolevanja i smrti velikog broja ljudi. U XX veku je bilo tri pandemije (najpoznatija je španska groznica koja je počela 1918. godine i tokom koje se procenjuje da je umrlo više destina miliona ljudi). Poslednja pandemija virusa gripa je bila nešto blaža i desila se nedavno, 2009. godine kada se pojavio novi H1N1 virus, koji je bio antigenski različit od H1N1 virusa koji je do tada cirkulisao u populaciji.

4.2 Epidemiologija gripa

Iako je grip do sada najviše izučavano zarazno oboljenje, ni do danas se nije uspelo u naporima da se ono stavi pod značajniju kontrolu. Svake godine se procenjuje da virusom

influenca biva inficirano između 5% i 15% populacije u svetu, pri čemu se registruje 4-5 miliona teških kliničkih formi obolevanja od gripa, od kojih umre 290.000-650.000 ljudi. Od tri tipa virusa, najznačajni je tip A, koji izaziva umereno do teško oboljenje, pri čemu obolevaju sve uzrasne grupe. On ima najveći epidemijski i pandemijski potencijal, a rezervoari su ljudi i životinje. Tip B relativno često izaziva grip kod ljudi (procenjuje se oko 20-30% svih slučajeva), ali obično izaziva blaže oboljenje pre svega dečjeg uzrasta, mada u određenim sezonama i kod određenih populacija može da dovede do značajnog morbiditeta, ali i mortaliteta. Rezervoar za tip B je jedino čovek. Konačno, za tip C virusa gripa su rezervoari ljudi, ali i svinje i psi, ali infekcija ovim tipom dovodi uglavnom do subkliničke forme oboljenja, te ona nema veći klinički značaj, niti epidemijski potencijal kod ljudi.

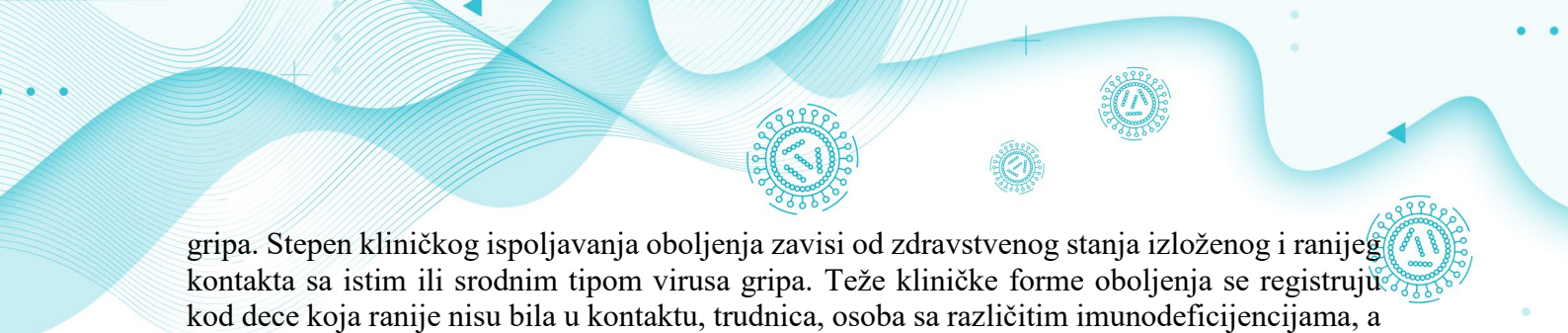
Glavni put prenošenja infekcije virusom gripa je direktan prenos preko kapljica, a u određenim situacijama i aerosola. Kijanje, kašljanje, glasan govor su način kako kapljice dospevaju u spoljašnju sredinu, pri čemu je pokazano da kapljična jezgra mogu da opstanu u zatvorenoj prostoriji između 2 i 8 sati. Stoga je preporuka da se udaljenost bez maske drži bezbedna od zaraženog od najmanje dva metra (što je primenjeno i kod SARS-CoV-2 virusa u trenutnoj pandemiji COVID-19). Grip može da se prenese i indirektnim putem, preko predmeta (na primer, na neporoznim predmetima virus gripa zadržava infektivnost i do 48 sati). Nakon kontakta sa kontaminiranim predmetom, ako izostane pranje ruku, a pritom dođe do dodirivanja sluznica usta, nosa ili konjunktive, postoji velika verovatnoća da će se osoba zaraziti.

Tabela 3: Spektar kliničkih slika kod osoba zaraženih gripom

Ishod zaražavanja	Približan procenat zaraženih
Neprimetan (subklinički) tok	20
Oboljenje slično nazebu (simptomi i znaci gornjih disajnih puteva slični nazebu)	30
Oboljenje slično gripu (nagli skok temperature, kašalj, jeza, drhtavica, bolovi u mišićima...)	45
Bronhitis ili pneumonija	5

Inkubacija kod gripa je između 1 i 3 dana. Zaraznost od gripa najviša je tokom prva 2-3 dana bolesti. Virus se u brisu ždrela i nosa nalazi jedan dan pre i 4-5 dana nakon početka simptoma kod prethodno zdrave odrasle populacije, odnosno smatra se da je osoba zarazna dan pre i 24 časa nakon povlačenja febrilnosti. Deca i imunokompromitovane inficirane osobe duže vreme imaju detektabilan virus u uzorcima ždrela i nosa i smatra se da su duže vreme i zarazni, često i više od 10 dana. Nije svaki kontakt sa virusom influenza praćen pojavom oboljenja i postoji širok spektar kliničkih manifestacija gripa kod inficiranih osoba (vidi Tabelu 3). Najveći epidemiološki značaj u prenošenju infekcije virusom gripa imaju asimptomatske virusonoše.

Osetljivost prema obolevanju od gripa je opšta. U epidemijama, najviše stope obolevanja se registruju među decom čiji kolektivi se smatraju glavnim „motorima“ sezonskih epidemija

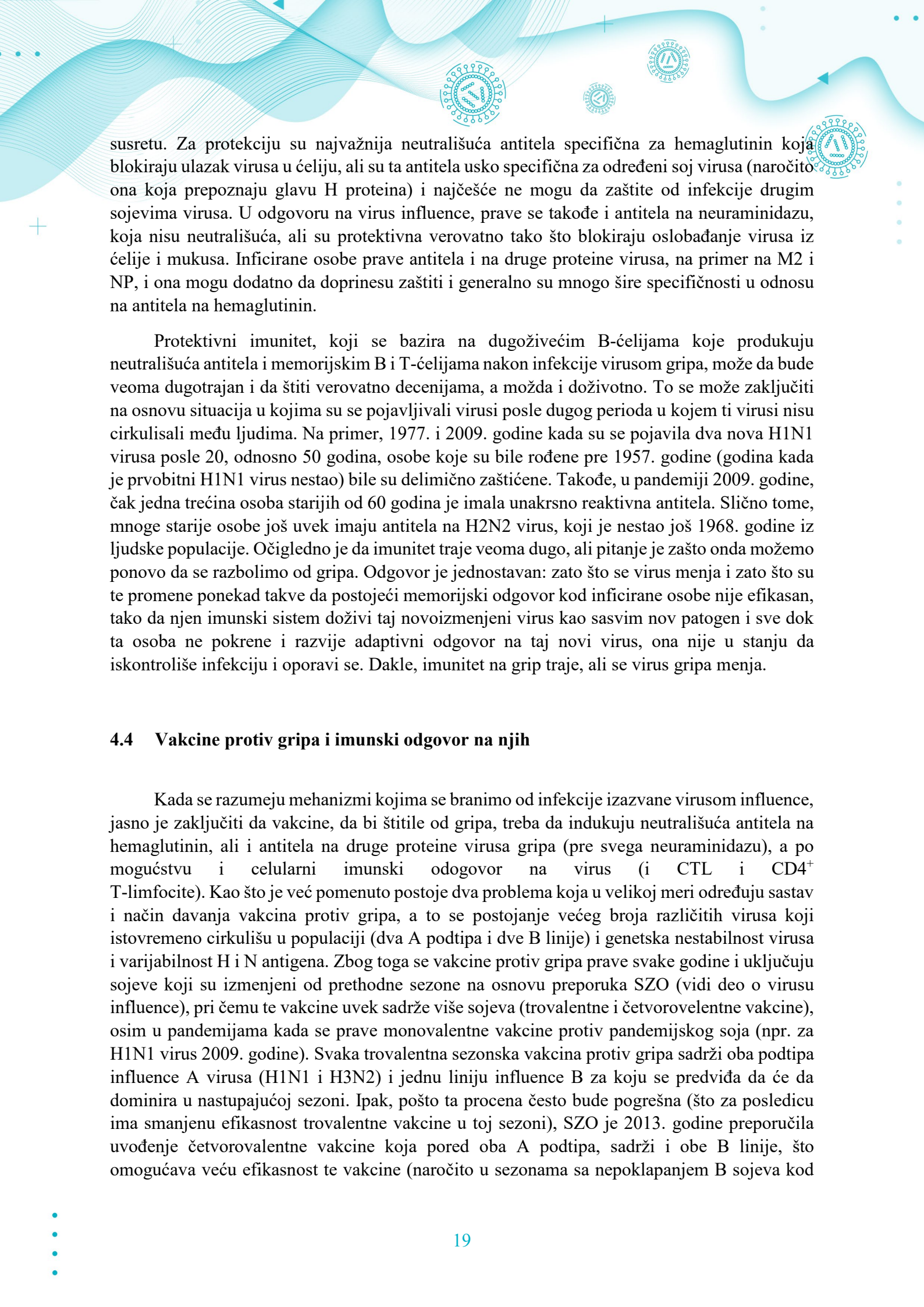


gripa. Stepen kliničkog ispoljavanja oboljenja zavisi od zdravstvenog stanja izloženog i ranijeg kontakta sa istim ili srodnim tipom virusa gripa. Teže kliničke forme oboljenja se registruju kod dece koja ranije nisu bila u kontaktu, trudnica, osoba sa različitim imunodeficijencijama, a najteže kod starijih i hronično obolelih (ranije stekli otpornost koja vremenom slabi). Starije osobe ne samo da su sklone da razviju teže forme bolesti, već su kod njih i najveće vrednosti mortaliteta u poređenju sa ostalim grupama. Međutim, primenom dostupnih vakcina za vakcinaciju rizičnih kategorija stanovništva, ali i osoba zaposlenih u zdravstvenim ustanovama u kojima se sprovodi dijagnostika, hirurško i internističko lečenje i rehabilitacija pacijenata (a naročito onih sa hroničnim oboljenjima bubrega i jetre, metaboličkim poremećajima, hematološkim oboljenjima, imunodeficijencijama, primaoca transplantata, politrauma, pacijenata na poluintenzivnoj i intenzivnoj nezi i lečenju, kao i u porodilištima), može se značajno doprineti smanjenju, pre svega, stopa komplikacija i većem ukupnom preživljavanju.

Iz sveg navedenog, jasno je da je cilj vakcinacije protiv gripa da se smanji incidencija teške bolesti, komplikacija i smrtnog ishoda kod osoba koje su pod povišenim rizikom. To je prepoznato i od strane SZO, koja preporučuje vakcinaciju protiv gripa za trudnice, decu do 5 godina starosti (naročito od 6-23 meseca), osobe starije od 65 godina, osobe sa različitim komorbiditetima (dijabetes, hronične bolesti srca i pluća, HIV/AIDS itd.), ali i zdravstvene radnike koji su pod visokim rizikom da budu izloženi virusu gripa i da ga prenesu na one osobe koje su pod rizikom da razviju teže forme gripa sa komplikacijama. Posebno treba naglasiti da je SZO dala najveći prioritet vakcinaciji trudnica protiv gripa, jer je kod njih veći rizik da razviju komplikacije gripa, ali i mortalitet, pri čemu se zaštitom majke, štite i novorođena deca koja su vrlo osetljiva na infekciju virusom influence, a inače ne mogu da dobiju vakcinu protiv gripa (vakcina može da se daje deci počev od 6 meseci starosti).

4.3 Imunski odgovor na infekciju izazvanu virusom gripa

Kada je osoba po prvi put izložena virusu gripa, ona će po pravilu oboleti i razviti bolest sa varijabilnom kliničkom slikom i težinom bolesti. Razlog za to je što mehanizmi urođene imunosti koji predstavljaju prvu liniju odbrane nisu dovoljno efikasni da spreče infekciju, dok je za razvoj efikasnijeg adaptivnog imunskog odgovora potrebno određeno vreme. Glavni mehanizmi urođene imunosti u odbrani od virusa gripa su interferoni tip I (IFN- α i IFN- β) koji indukuju antivirusno stanje i pro-inflamatorni citokini (npr. IL-1 i TNF) koji dovode do zapaljenja i groznice. Epitelne barijere i mukus koje one proizvode (koji ima ulogu „mamca“ za virus), kao i NK ćelije koje ubijaju virusom zaražene ćelije, takođe doprinose odbrani. Ipak, virus gripa uspešno izbegava ili ometa mnoge od ovih mehanizama odbrane, tako da je za eliminaciju virusa i oporavak neophodna celularna imunost, posredovana CD8⁺ T-limfocitima (citotoksičnim T-limfocitima, CTL) koji ubijaju ćelije zaražene virusom i pomoćničkim CD4⁺ T-limfocitima koji kroz produkciju citokina pomažu ostalim imunskim ćelijama, uključujući tu ćelije urođene imunosti, CTL i B-ćelije koje stvaraju antitela. T-ćelije su prevashodno specifične za konzervirane epitope (antigenske determinante) internih proteina virusa, kao što su NP i M1 protein, ali i hemaglutinin i neuraminidazu, i generalno su šire specifičnosti u odnosu na antitela, tako da mogu da obezbede određeni stepen unakrsne protekcije između različitih sojeva virusa i doprinesu zaštiti i blažoj kliničkoj slici kod naknadne infekcije. Pokazano je da T-limfociti, čak i u odsustvu antitela, mogu da zaštite pojedinca od infekcije. Sa druge strane, aktivacija humoralne imunosti i posledična produkcija antitela doprinosi u nekoj meri eliminaciji virusa u infekciji, ali ima ključnu ulogu u zaštiti od virusa pri ponovnom

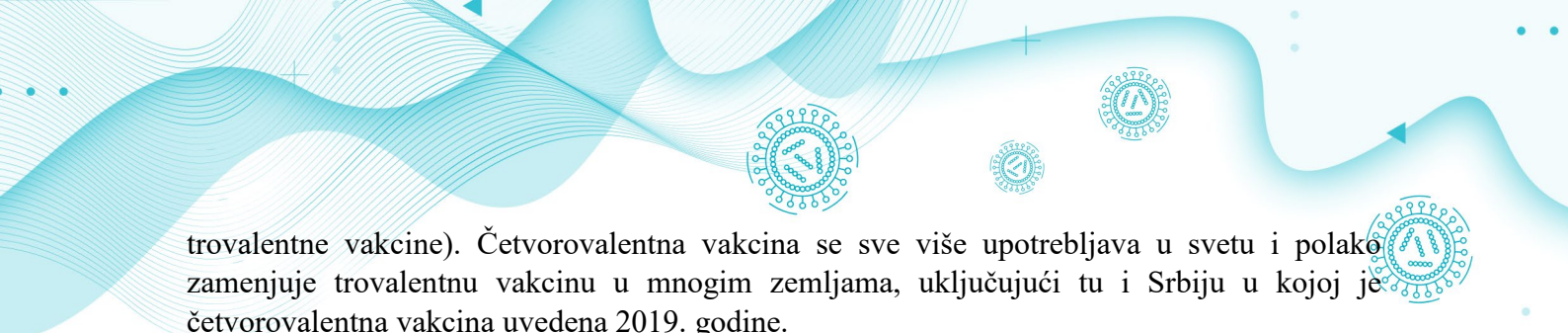


susretu. Za protekciju su najvažnija neutrališuća antitela specifična za hemaglutinin koja blokiraju ulazak virusa u ćeliju, ali su ta antitela usko specifična za određeni soj virusa (naročito ona koja prepoznaju glavu H proteina) i najčešće ne mogu da zaštite od infekcije drugim sojevima virusa. U odgovoru na virus influence, prave se takođe i antitela na neuraminidazu, koja nisu neutrališuća, ali su protektivna verovatno tako što blokiraju oslobađanje virusa iz ćelije i mukusa. Inficirane osobe prave antitela i na druge proteine virusa, na primer na M2 i NP, i ona mogu dodatno da doprinesu zaštiti i generalno su mnogo šire specifičnosti u odnosu na antitela na hemaglutinin.

Protektivni imunitet, koji se bazira na dugoživećim B-ćelijama koje proizvode neutrališuća antitela i memorijskim B i T-ćelijama nakon infekcije virusom gripa, može da bude veoma dugotrajan i da štiti verovatno decenijama, a možda i doživotno. To se može zaključiti na osnovu situacija u kojima su se pojavljivali virusi posle dugog perioda u kojem ti virusi nisu cirkulisali među ljudima. Na primer, 1977. i 2009. godine kada su se pojavila dva nova H1N1 virusa posle 20, odnosno 50 godina, osobe koje su bile rođene pre 1957. godine (godina kada je prvobitni H1N1 virus nestao) bile su delimično zaštićene. Takođe, u pandemiji 2009. godine, čak jedna trećina osoba starijih od 60 godina je imala unakrsno reaktivna antitela. Slično tome, mnoge starije osobe još uvek imaju antitela na H2N2 virus, koji je nestao još 1968. godine iz ljudske populacije. Očigledno je da imunitet traje veoma dugo, ali pitanje je zašto onda možemo ponovo da se razbolimo od gripa. Odgovor je jednostavan: zato što se virus menja i zato što su te promene ponekad takve da postojeći memorijski odgovor kod inficirane osobe nije efikasan, tako da njen imunski sistem doživi taj novoizmenjeni virus kao sasvim nov patogen i sve dok ta osoba ne pokrene i razvije adaptivni odgovor na taj novi virus, ona nije u stanju da iskontroliše infekciju i oporavi se. Dakle, imunitet na grip traje, ali se virus gripa menja.

4.4 Vakcine protiv gripa i imunski odgovor na njih

Kada se razumeju mehanizmi kojima se branimo od infekcije izazvane virusom influence, jasno je zaključiti da vakcine, da bi štatile od gripa, treba da indukuju neutrališuća antitela na hemaglutinin, ali i antitela na druge proteine virusa gripa (pre svega neuraminidazu), a po mogućstvu i celularni imunski odgovor na virus (i CTL i CD4⁺ T-limfocite). Kao što je već pomenuto postoje dva problema koja u velikoj meri određuju sastav i način davanja vakcina protiv gripa, a to se postojanje većeg broja različitih virusa koji istovremeno cirkulišu u populaciji (dva A podtipa i dve B linije) i genetska nestabilnost virusa i varijabilnost H i N antigena. Zbog toga se vakcine protiv gripa prave svake godine i uključuju sojeve koji su izmenjeni od prethodne sezone na osnovu preporuka SZO (vidi deo o virusu influence), pri čemu te vakcine uvek sadrže više sojeva (trovalentne i četvorovalentne vakcine), osim u pandemijama kada se prave monovalentne vakcine protiv pandemijskog soja (npr. za H1N1 virus 2009. godine). Svaka trovalentna sezonska vakcina protiv gripa sadrži oba podtipa influence A virusa (H1N1 i H3N2) i jednu liniju influence B za koju se predviđa da će da dominira u nastupajućoj sezoni. Ipak, pošto ta procena često bude pogrešna (što za posledicu ima smanjenu efikasnost trovalentne vakcine u toj sezoni), SZO je 2013. godine preporučila uvođenje četvorovalentne vakcine koja pored oba A podtipa, sadrži i obe B linije, što omogućava veću efikasnost te vakcine (naročito u sezonama sa nepoklapanjem B sojeva kod



trovalentne vakcine). Četvorovalentna vakcina se sve više upotrebljava u svetu i polako zamenjuje trovalentnu vakcinu u mnogim zemljama, uključujući tu i Srbiju u kojoj je četvorovalentna vakcina uvedena 2019. godine.

Principi godišnje vakcinacije i uključivanje tri ili četiri soja virusa u vakcinu se koriste kod svih vakcina protiv gripa koje su danas u upotrebi (Treba napomenuti da postoje velike istraživanja u smeru pravljenja „univerzalne“ vakcine protiv gripa koja bi dugotrajno štitila protiv svih tipova/podtipova/linija virusa, ali su sve te vakcine još uvek u različitim fazama predkliničkih i kliničkih ispitivanja). Generalno, postoje tri tipa vakcina protiv gripa koje se trenutno koriste i koje se međusobno razlikuju u sastavu, načinu proizvodnje, načinu davanja i imunskom odgovoru koji izazivaju kod vakcinisane osobe. To su žive, rekombinantne i inaktivisane vakcine. Žive vakcine sadrže atenuisane viruse gripa koji su adaptirani na uslove niže temperature čime je oslabljen njihov patogeni potencijal. One se daju u vidu nazalnog spreja, prevashodno kod dece, kod kojih izazivaju i humoralni i celularni imunski odgovor, ali ove vakcine nisu efikasne kod starijih osoba i imaju ograničenu upotrebu u svetu (koriste se u Velikoj Britaniji, SAD, Rusiji...). Rekombinantne vakcine su slične inaktivisanim, ali sadrže isključivo hemaglutinin koji se proizvodi u ćelijama insekata tehnologijom rekombinantne DNK i štite tako što indukuju neutrališuća antitela na H antigen. Iako ove napredne vakcine imaju mnoge dobre osobine, zbog svoje visoke cene još uvek se veoma ograničeno koriste u pojedinim razvijenim zemljama. Inaktivisane vakcine su najviše zastupljene vakcine protiv gripa i one se koriste širom sveta. Njihova proizvodnja je bazirana na kultivaciji virusa u embrioniranim kokošjim jajima, koji se potom inaktiviraju hemijskim putem (najčešće formalinom) i prečišćavaju (obično centrifugiranjem). Postoje inaktivisane vakcine koje sadrže cele virusne čestice („whole-virus“ ili „whole-virion“ vakcine), ali su one zbog izražene reaktogenosti u najvećem broju zemalja zamenjene vakcinama koje sadrže delove virusa razorenog deterdžentom (tzv. fragmentisne vakcine, koje se još zovu i „split“ ili „subvirion“ vakcine). Split vakcine se prave standardizovanim postupkom koji podrazumeva testiranje i merenje sadržaja hemaglutinina u njima (po pravilu sve vakcine sadrže 15 µg hemaglutinina po soju virusa). Ove vakcine sadrže i druge antigene, a naročito neuraminidazu, ali, s obzirom da se količina ovog antigena ne meri, njegov sadržaj varira među različitim vakcinama i u pojedinim može da bude suboptimalan. Takođe postoje inaktivisane vakcine koje su dodatno prečišćene i prevashodno sadrže hemaglutinin (tzv. subjedinične vakcine). Najširu upotrebu u svetu imaju split vakcine i one su jedine vakcine koje se trenutno koriste kod nas u Srbiji.

4.4.1 Imunski odgovor na inaktivisanu vakcinu protiv gripa

Inaktivisane vakcine su umereno imunogene vakcine i generalno dovode do indukcije imuniteta koji znatno kraće traje u odnosu na imunitet nakon infekcije i uže je specifičnosti. Ove vakcine indukuju pre svega neutrališuća antitela na hemaglutinin koja su ključna u zaštiti od gripa. Pored njih stvaraju se i antitela na druge antigene, pre svega neuraminidazu, ali količina tih antitela veoma varira između različitih split vakcina, što verovatno reflektuje različit sadržaj neuraminidaze i drugih proteina u njima. Antitela se stvaraju relativno brzo, već posle dve nedelje, pri čemu najviši nivo dostižu nakon otprilike 4 nedelje. Ovaj odgovor je sporiji kod starijih osoba i male dece koja su još „imunološki naivna“ prema virusu gripa. Zbog



toga se deci do 9 godina starosti kojima se prvi put daje vakcine, daju dve doze vakcine sa razmakom od obično 4 nedelje. Prema preporukama Savetodavnog tela za imunizaciju SAD (ACIP) deci koja su do trenutka davanja dobila dve ili više doza vakcine protiv gripa (ne moraju da budu date u istoj sezoni) dobijaju samo jednu dozu nezavisno od njihovog uzrasta. Slično tome, ostalim osobama, uključujući tu i odrasle i starije od 65 godina, obično se daje samo jedna doza vakcine bez obzira na broj prethodno primljenih vakcina. Postavlja se pitanje koliki je nivo antitela potreban da bi osoba bila zaštićena. Na osnovu studija u kojima su zdravi ljudi izlagani infektivnom virusu procenjeno je da titar od 1:40 antitela na hemaglutinin izmeren testom inhibicije hemaglutinacije predstavlja korelat protekcije i štiti 50% ljudi. Naravno, postoje velike individualne razlike u jačini humoralnog odgovora na vakcine protiv gripa, ali generalno viši nivoi antitela imaju i veću moć protekcije. Tako, na primer, preko 90% zdravih mlađih osoba postigne ove nivoe antitela (1:40) nakon 2 nedelje, ali to često nije slučaj kod starijih osoba. Pored starijih osoba, i osobe sa hroničnim bolestima i/ili različitim stanjima smanjenog imuniteta (npr. ljudi sa imunodeficijencijama, primaoci transplantiranih organa, pacijenti na imunosupresivnoj/imunomodulatornoj terapiji itd.) takođe slabije odgovaraju na vakcine uopšte, pa i na vakcinu protiv gripa. Zbog toga su dizajnirane i uvedene u upotrebu vakcine protiv gripa koje sadrže adjuvanse ili povišene doze antigena (60 µg hemaglutinina po soju virusa u odnosu na uobičajenih 15 µg) sa ciljem da se poveća imunogenost vakcina i izazove jači imunski odgovor kod takvih osoba. Što se tiče dužine trajanja antitela nakon vakcinacije, ona je značajno kraća nego nakon infekcije. Štaviše, količina antitela opada relativno brzo nakon vakcinacije (kod nekih osoba čak i do 50% za 6 meseci). Ipak procenjuje se da vakcina štiti mlade zdrave osobe barem godinu dana, ali i duže (neke studije iz ranijih perioda pokazuju zaštitu kod 30-60% vakcinisanih dve ili tri godine nakon davanja vakcina koje sadrže inaktivisane cele viruse). Kod starijih osoba je vreme trajanja antitela često znatno kraće i ponekad je zaštita nedovoljna čak i u toku iste sezone kada je vakcina data (naročito u slučaju H3N2 virusa). Treba naglasiti da inaktivisane vakcine indukuju u određenoj meri i odgovor T-ćelija kod vakcinisane osobe, ali značaj takvog celularnog odgovora u zaštiti od gripa nije poznat.

I pored svojih ograničenja, vakcine protiv gripa imaju umerenu efektivnost, koja varira od sezone do sezone (npr. u sezoni 2014-15 je bila prilično niska), od tipa/subtipa virusa (efektivnost je generalno najveća za H1N1, a najmanja za H3N2), ali i uzrasta vakcinisanih osoba (niža je kod starijih naročito za H3N2). Nedavna meta-analiza koja je obuhvatila 56 studija tokom 11 sezona gripa pokazala je da se efektivnost vakcina kreće u proseku između 33% i 67%. Vakcine protiv gripa su i veoma bezbedne (naročito split i subjedinične) i izazivaju pretežno blage lokalne reakcije, prolaznog karaktera, nekada i sa blagim i prolaznim sistemskim manifestacijama (detaljniji podaci o bezbednosti ovih vakcina biće dati u sledećem delu). Zbog toga se ove vakcine mogu davati skoro svim osobama starijim od 6 meseci (uključujući i imunokompromitovane), pri čemu su glavne kontraindikacije za njihovo davanje, kao i kod većine drugih vakcina, akutna febrilno stanje sa temperaturom višom od 38°C i/ili alergija na prethodnu dozu vakcine ili neki sastojak vakcine. Što se tiče alergije na jaja, treba pomenuti da su savremene vakcine protiv gripa veoma prečišćene i da je sadržaj potencijalnih alergena jaja (pre svega ovalbumina) sveden na minimum, tako da većina ljudi alergičnih na jaja može da dobije te vakcine.

Praktično, samo veoma izražene prethodne alergijske epizode na jaja (npr. angioedem ili anafilaktička reakcija) su prava kontraindikacija, ali se u određenim situacijama čak i tim



osobama može dati vakcina u bolničkim kontrolisanim uslovima uz unapred pripremljenu adekvatnu anti-šok terapiju.

4.5 Zablude u vezi sa obolevanjem od gripa i vakcinom protiv gripa

Postoje brojne zablude u vezi sa obolevanjem od gripa, kao i u vezi sa vakcinom koja štiti protiv ove bolesti i njenih sledstvenih komplikacija. Među svim zabrudama, izdvaja se pet dominantnih:

1. Grip nije ozbiljno (teško) oboljenje
2. Vakcina protiv gripa nije efikasna
3. Vakcina protiv gripa nije bezbedna
4. Bolje je preležati grip i steći prirodni imunitet nego se protiv njega vakcinisati
5. Vakcinacija zdravstvenih radnika protiv gripa je stvar izbora

4.5.1 Istine naspram zabluda

1. Ako se zna da svake godine od sezonskog gripa oboli 5-15% svetske populacije: 5-15% odraslih, 20-30% dece, da se registruje 4-5 miliona teških slučajeva oboljenja i 290.000–650.000 smrtnih ishoda godišnje globalno (≈ 150.000 u Evropi godišnje), onda grip ne možemo smatrati bezazlenim oboljenjem. Primarna pneumonija je retka, ali daje visok letalitet (procenat umrlih u odnosu na ukupan broj obolelih). Druge komplikacije obolevanja od gripa uključuju egzacerbacije hroničnih plućnih oboljenja (astma, hronična opstruktivna bolest pluća – HOBP, cistična fibroza...), kao i drugih hroničnih oboljenja, kao što su miokarditis, perikarditis, a smrtni ishod se registruje ≈ 1 na 1000 obolelih (najčešće u uzrastima ≥ 65 i < 2 godine). Tokom svake sezone gripa na teritoriji AP Vojvodine se u nekoj od zdravstvenih ustanova registruje i epidemijsko širenje ovog oboljenja. U tim epidemijama, život izgubi i do 20% obolelih koji su oboleli unutar zdravstvene ustanove. Nijedan registrovan smrtni ishod od gripa tokom poslednjih 10 godina u Vojvodini prethodno nije bio vakcinisan protiv gripa.
2. Uprkos dostupnim antivirusnim lekovima u cilju profilakse i terapije, trenutno najefikasnija specifična mera sprečavanja i u nešto manjem obimu suzbijanja gripa je vakcinacija. Imunitet nakon vakcinacije protiv gripa traje oko godinu dana zbog antigenskog *drifta* virusa (tačkaste mutacije antigenskog sastava virusa gripa). Efektivnost vakcinacije protiv gripa varira i zavisi od uzrasta i zdravstvenog stanja primaoca vakcine, kao i stepena podudaranja cirkulišućeg i tipa virusa sadržanog u vakcini. Vakcina protiv gripa je efektivna do 70-90% u sprečavanju obolevanja zdravih odraslih osoba, ali njena efektivnost je manja kod osoba uzrasta ≥ 65 godina. Primena vakcine kod prethodno zdravih, mladih osoba i/ili zdravstvenih radnika smanjuje se stopa hospitalizacije za 71%, a prijem u jedinicu intenzivne nege za 91%. Kod starijih osoba, pogotovo onih sa pridruženim komorbiditetima, pod uslovom da se cirkulišući tip virusa antigenski podudara sa onim u vakcini, vakcinacijom protiv gripa smanjuje se stopa hospitalizacije za 50-60%, a procenat smrtnih ishoda je manji za 80%. Dakle, vakcinacija protiv gripa kod starijih i hronično obolelih nema visoku efektivnost u zaštiti od obolevanja, ali u vrlo visokom procentu štiti od nastanka komplikacija, hospitalizacije i smrtnog ishoda u slučaju obolevanja od gripa. Zbog



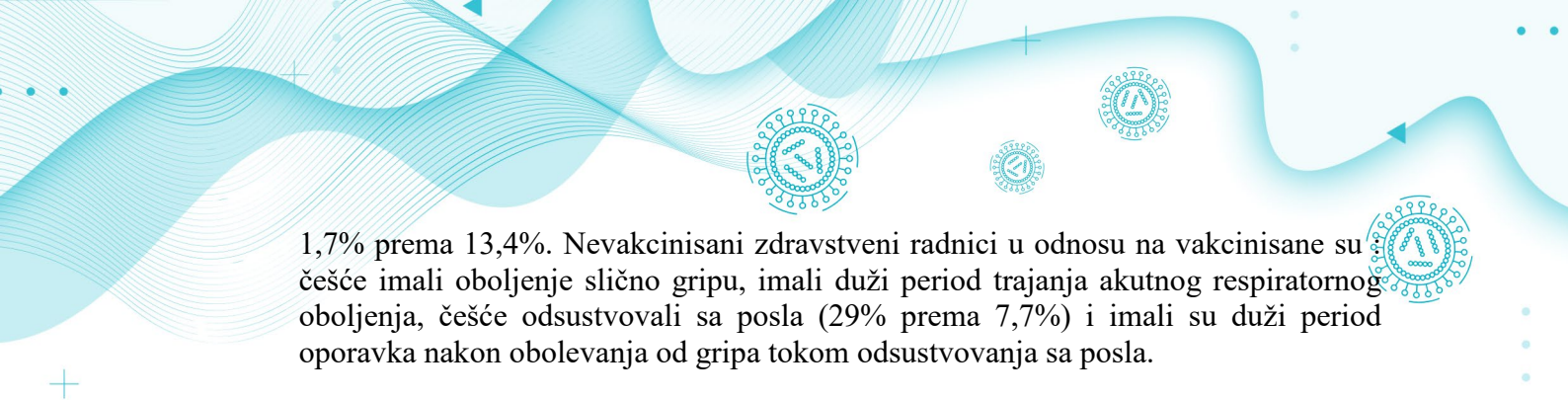
suboptimalnog imunskog odgovora među malom decom i posebno među starijima sa komorbiditetima i različitim stanjima imunodeficijencije, vakcine protiv gripa (inaktivisane) nekad sadrže adjuvanse (pojačivače) koje pospešuju imunski odgovor primaoca, a koji ne remete bezbednosni profil vakcine.

3. Vakcina protiv gripa je visoko bezbedna. Rezultati brojnih studija iz sveta svake godine to potvrđuju. Ako se uzme u obzir ispitivanje koje je sprovedeno nakon aplikacije pandemijske vakcine protiv gripa u sezoni 2009/10, čak ni tada nije dokazana veća učestalost neželjenih reakcija ili događaja nakon vakcinacije u odnosu na primenu sezonske vakcine protiv gripa, ali je otpor prema primeni te vakcine bio ogroman. Slično uobičajenim reakcijama koje se registruju nakon vakcinacije sezonskom vakcinom, nakon vakcinacije pandemijskom vakcinom najčešće su kod vakcinisanih prijavljeni febrilnost (51,4%), malaksalost/umor (48,6%), glavobolja (40,5%) i mialgija (35,1%) koji su bili među 10 vodećih simptoma i znakova u iskustvima i drugih evropskih zemalja. Sve navedene reakcije su bile blage i prolaznog karaktera, bez terapije. Pre više od 15 godina, Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) je uskladila postupke za registraciju vakcina sa Evropskom Medicinskom Agencijom (EMA), koja vrši nadzor kontrole kvaliteta vakcina i lekova u zemljama Evropske unije (EU) tako da se nijedna vakcina protiv gripa, koja svake godine dospeva na naše tržište, ne razlikuje po sastavu i svojstvima u odnosu na one koje se primenjuju u Evropskim zemljama. Vakcine se nabavljaju od proizvođača koji su decenijama prisutni na srpskom tržištu i čiji su proizvodi dokazanog kvaliteta. Sve komponente koje vakcine sadrže u skladu su sa standardima SZO i EU i nalaze se u koncentracijama neškodljivim za primaoca.
4. Zbog straha od neželjenih reakcija nakon vakcinacije, određen broj ljudi odbija imunizaciju protiv gripa. Činjenica je da nema nijedne vakcine, kao **ni bilo kog drugog leka**, koji su u širokoj upotrebi, a da su oslobođeni potencijalnog rizika od pojave neželjene reakcije. Međutim, kao i za sve u medicini, i ovde je jasno da je potencijalni rizik od pojave težih/ozbiljnih neželjenih reakcija nakon davanja vakcine protiv gripa neuporedivo **manji** od rizika od infekcije/obolevanja i njenih potencijalnih komplikacija (vidi Tabelu 4). Nakon vakcinacije protiv gripa se ne umire, ali to nije isključeno nakon obolevanja od gripa. Iako su smrtni ishodi češći kod starijih i imunokompromitovanih osoba, nije retka pojava ozbiljnih komplikacija obolevanja od gripa i kod mladih, zdravih osoba.

Tabela 4: Poređenje rizika od gripa i vakcinacije protiv gripa

Rizik od infekcije virusom gripa	Rizik od vakcinacije vakcinom protiv gripa
Najčešći simptomi: temperatura, gušobolja, curenje iz nosa, kašalj, slabost, malaksalost, glavobolja, bolovi u mišićima, a kod dece krup i bronhiolitis	Najčešće neželjene reakcije: (<1/100): otok, bol, crvenilo na mesta uboda, kratkotrajna povišena telesna temperature 1-2dana (može biti i preko 39°C kod dece), kratkotrajna malaksalost 1-2 dana, bolovi u mišićima (1-2 dana) – ove reakcije su češće kod dece u odnosu na odrasle, a koja prethodno nisu bila vakcinisana ili inficirana virusom
Moguće komplikacije: bakterijska pneumonija, infekcija uha, infekcija sinusa, miokarditis, perikarditis, pogoršanje hronične bolesti, precipitacija za kardiovaskularni ili cerebrovaskularni događaj	Retke neželjne reakcije (<1/1000): urtikarija, febrilne konvulzije
Rede komplikacije: septikemija, encefalopatija, <u>smrtni ishod</u>	Veoma retke neželjene reakcije: (<1/10000): anafilaksija, parestezije, GBS u 1/milion doza – slično stopi javljanja u opštoj populaciji

5. Po prirodi posla, nevakcinisani zdravstveni radnici su značajni potencijalni rezervoari prenošenja virusa gripa na svoje pacijente. U našoj zemlji, vakcinacija zdravstvenih radnika je obavezna. Obaveznost imunizacije u svetu se pokazala kao najefikasnija pojedinačna mera u dostizanju željenog obuhvata imunizacijom protiv gripa. Vakcinacija je dužnost koju svaki čovek preuzima na sebe kada postane zdravstveni radnik i tokom svog rada je u kontaktu sa pacijentima. Zdravstveni radnici imaju posebnu obavezu i ulogu da ne prenose oboljenja koja se mogu sprečiti vakcinama prema ugroženim osobama koje se ne mogu zaštititi ili kod kojih je raspoloživim vakcinama stepen zaštite ispod željenog nivoa. Od zemlje do zemlje, svake godine, tokom sezone gripa, ovo oboljenje zahvati oko 10-20% zdravstvenih radnika (u intrahospitalnim epidemijama i do 80% po ustanovi). Rezultati studije u korist vakcinacije protiv gripa zdravstvenih radnika uzrasta mlađih od 50 godina, koji su prethodno bili zdravi i vakcinisani trovalentnom vakcinom protiv gripa su pokazali da je odnos obolelih vakcinisanih prema nevakcinisanim zdravstvenim radnicima bio



1,7% prema 13,4%. Nevakcinisani zdravstveni radnici u odnosu na vakcinisane su češće imali oboljenje slično gripu, imali duži period trajanja akutnog respiratornog oboljenja, češće odsustvovali sa posla (29% prema 7,7%) i imali su duži period oporavka nakon obolevanja od gripa tokom odsustvovanja sa posla.

4.6 Imunizacija protiv gripa prema Pravilniku o Programu obavezne i preporučene imunizacije stanovništva protiv određenih zaraznih bolesti u Republici Srbiji ("Službeni glasnik RS", br. 65/2020)

U skladu sa Zakonom o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti, važećim Pravilnikom i Programom imunizacije, vakcinacija protiv gripa je obavezna za sve trudnice i sva lica starija od šest meseci sa kliničkim stanjima koja bi se mogla komplikovati u slučaju obolevanja od gripa, za štićenike i zaposlene u gerontološkim centrima i ustanovama socijalne zaštite, kao i za sve zaposlene u zdravstvenim ustanovama u kojima, zbog nege i lečenja, mogu boraviti lica sa povećanim rizikom od komplikacija i neželjenih ishoda u slučaju obolevanja od gripa. Osim obaveznih, novi Program imunizacije daje mogućnost sprovođenja imunizacije i kategorijama stanovništva (uključujući i zdrave osobe) koje nisu predviđene obaveznim Programom. U skladu sa tim, imunizacija protiv gripa se preporučuje svim licima starijim od šest meseci. U nastavku se navode izvodi iz Pravilnika o Programu obavezne i preporučene imunizacije stanovništva protiv određenih zaraznih bolesti u Republici Srbiji koji se odnose na imunizaciju protiv gripa.

4.6.1 Obavezna aktivna imunizacija protiv gripa lica u posebnom riziku

Aktivna imunizacija protiv gripa lica u posebnom riziku od teške kliničke slike i komplikacija se sprovodi kod:

1. trudnica;
2. lica starijih od šest meseci života sa:
 - hroničnim poremećajima plućnog sistema (uključujući astmu),
 - hroničnim poremećajima kardiovaskularnog sistema (isključujući hipertenziju),
 - metaboličkim poremećajima (uključujući šećernu bolest, gojaznost sa BMI > 40),
 - bubrežnom disfunkcijom,
 - hemoglobinopatijom,
 - hroničnim neurološkim poremećajima,
 - lica sa malignim oboljenjima, bez obzira na trenutni terapijski status,
 - imunosupresijom (uključujući lica sa HIV/AIDS, osobe sa funkcionalnom ili anatomsom asplenijom i dr.),
 - izvršenim presađivanjem tkiva i organa/pripreme za presađivanje,
 - i drugo;
3. lica starijih od 65 godina;
4. članova porodice bolesnika u povećanom riziku od komplikacija kod kojih je kontraindikovano davanje vakcine.

Prema epidemiološkim indikacijama vakcinacija se sprovodi:

- kod lica smeštenih i zaposlenih u gerontološkim centrima;
- kod dece, omladine i starih lica smeštenih u socijalno-zdravstvenim ustanovama i kod lica zaposlenih u tim ustanovama.

Za imunizaciju se koriste inaktivisane influenza vakcine (trovalentna ili četvorovalentna, split ili subjunit).

Ako SZO proglasi pandemijsku pojavu gripa (novi podtip ili nova rekombinantna varijanta virusa influence), donosi se posebno stručno-metodološko uputstvo za imunizaciju protiv pandemijskog gripa.

Aktivna imunizacija protiv gripa sprovodi se u nadležnim zdravstvenim ustanovama i ustanovama van zdravstvenog sistema (kod čijih je korisnika indikovano davanje), u koordinaciji sa teritorijalno nadležnim institutima, odnosno zavodima za javno zdravlje.

4.6.2 Obavezna aktivna imunizacija lica zaposlenih u zdravstvenim ustanovama protiv gripa

U cilju smanjenja obolevanja i odsustvovanja zaposlenih tokom sezone gripa, ali i sprečavanja prenošenja virusa sa osoblja na pacijente, sledeće osoblje se obavezno vakciniše svake sezone:

- zaposleni u ustanovama koji rade sa pacijentima koji su u visokom/posebnom riziku od komplikacija gripa;
- zaposleni u ustanovama koji rade sa pacijentima uzrasta preko 65 godina života;
- zaposleni koji boluju od hroničnih bolesti (kardiovaskularnih, plućnih, bubrežnih, metaboličkih, hemoglobinopatija, imunosupresija itd.);
- zaposlena u zdravstvenoj ustanovi koja je trudnica, kao i zaposleni u zdravstvenoj ustanovi koji pružaju usluge zdravstvene zaštite trudnicama.

Imunizacija se sprovodi jednom dozom vakcine godišnje, pred početak sezone gripa.

4.6.3 Preporučena aktivna imunizacija protiv gripa

Aktivna imunizacija protiv gripa lica se preporučuje kod lica starijih od šest meseci života.

Aktivna imunizacija se preporučuje inaktivisanom influenza vakcinom (trovalentna ili četvorovalentna, split ili subjunit).

Imunizacija se sprovodi sa jednom ili dve doze vakcine, zavisno od uzrasta, pred početak sezone gripa.

Literatura

1. Abbas AK, Lichtman AHH, Pillai S. Basic Immunology, 6th Ed. Functions and Disorders of the Immune System, Elsevier, 2019
2. Aguilar-Díaz Fdel, Jiménez-Corona ME, Ponce-de-León-Rosales S. Influenza vaccine and healthcare workers. *Arch Med Res.* 2011;42(8):652-7.
3. Angoulvant F, Levy C, Grimpel E, Varon E, Lorrot M, Biscardi S, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on community-acquired pneumonia in children. *Clin Infect Dis.* 2014; 58:918-24.
4. Belongia EA, Simpson MD, King JP, Sundaram ME, Kelley NS, Osterholm MT et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(8):942-51.
5. Ben-Shimol S, Givon-Lavi N, Leibovitz E, Raiz S, Greenberg D, Dagan R. Near-elimination of otitis media caused by 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) serotypes in southern Israel shortly after sequential introduction of 7-valent/13-valent PCV. *Clin Infect Dis.* 2014; 59:1724-32.
6. Bonten MJM, Huijts SM, Bolkenbass M, Webber C, Patterson S, Gault S et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015;372:1114–1125.
7. Bresee JS, Fry AM, Sambhara S, Cox NJ. Inactivated Influenza Vaccines. In Plotkin's Vaccines, 7th Eds, Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Edwards KM. Elsevier, 2017;456-88.
8. Clutterbuck EA, Lazarus R, Yu LM, Bowman J, Bateman EA, Diggle L, et al. Pneumococcal conjugate and plain polysaccharide vaccines have divergent effects on antigen-specific B cells. *J Infect Dis.* 2012; 205:1408-16.
9. DeStefano F, Pfeifer D, Nohynek H. Safety profile of pneumococcal conjugate vaccines: systematic review of pre- and post-licensure data. *Bull World Health Organ.* 2008, 86:373–380.
10. Dini G, Toletone A, Sticchi L, Orsi A, Bragazzi NL, Durando P. Influenza vaccination in healthcare workers: A comprehensive critical appraisal of the literature. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(3):772-89.
11. Dobay O. The complexity of serotype replacement of pneumococci. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(11):2725-2728.
12. Evropski centar za prevenciju i kontrolu bolesti. Hajde da razgovaramo o zaštiti, Stockholm, ECDC, 2016.
13. Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017;12(1):e0169368.
14. Grabenstein JD, Musher DM. Pneumococcal Polysaccharide Vaccines. In Plotkin's Vaccines, 7th Eds, Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Edwards KM. Elsevier, 2017;816-40.
15. Hammitt LL, Akech DO, Morpeth SC, Karani A, Kihuha N, Nyongesa S, et al. Population effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae* in Kilifi, Kenya: findings from cross-sectional carriage studies. *Lancet Glob Health* 2014; 2:e397-405.
16. Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H, et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1945-52.

17. Henriques-Normark B, Tuomanen EI. The pneumococcus: epidemiology, microbiology, and pathogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013; 3: a010215.
18. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018 Mar 31;391(10127):1285-1300.
19. Kaplan SL, Barson WJ, Lin PL, Romero JR, Bradley JS, Tan TQ, et al. Early trends for invasive pneumococcal infections in children after the introduction of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2013; 32:203–07.
20. Klugman KP, Dagan R, Malley R, Whitney CG. Pneumococcal Conjugate Vaccine and Pneumococcal Common Protein Vaccines. In Plotkin's Vaccines, 7th Eds, Plotkin S, Orenstein W, Offit P, Edwards KM. Elsevier, 2017;773-815
21. Kobayashi M, Bennett NM, Gierke R, Almendares O, Moore MR, Whitney CG, et al. Intervals between PCV13 and PPSV23 vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2015; 64:944-7.
22. Krammer F. The human antibody response to influenza A virus infection and vaccination. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(6):383-397.
23. Kuster SP, Shah PS, Coleman BL, Lam PP, Tong A, et al. Incidence of Influenza in Healthy Adults and Healthcare Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2011;6(10):e26239.
24. Laferriere C. The immunogenicity of pneumococcal polysaccharides in infants and children: a meta-regression. *Vaccine* 2011; 29:6838-47.
25. La Gruta NL, Turner SJ. T cell mediated immunity to influenza: mechanisms of viral control. *Trends Immunol*. 2014;35(8):396-402.
26. Lorenc T, Marshall D, Wright K, Sutcliffe K, Sowden A. Seasonal influenza vaccination of healthcare workers: systematic review of qualitative evidence. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):732.
27. Mijac V, Opavski N, Markovic M, Gajic I, Vasiljevic Z, Sipetic T, et al. Trends in macrolide resistance of respiratory tract pathogens in the paediatric population in Serbia from 2004 to 2009. *Epidemiol Infect*. 2015;143:648-52.
28. Mintzer Stacy and Hagood Allison. Your baby's best shot. Why vaccines are safe and save lives. Rowman & Littlefield Publishers, Inc. 2012. (prevod Srđa Janković i Slavko Mojsilović)
29. Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):CD000422.
30. Morrill HJ, Caffrey AR, Noh E, LaPlante KL. Epidemiology of pneumococcal disease in a national cohort of older adults. *Infect Dis Ther* 2014; 3:19–33.
31. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 2017;390(10095):697-708.
32. Petrović V, Šeguljev Z, Medić S, Ristić M, Tomić S, Cvetić G. Analiza suspektnih neželjenih reakcija posle imunizacije protiv pandemijskog gripa A(H1N1) 2009. *Med Pregl* 2011; LXIV (5-6): 305-9.
33. Petrović V, Šeguljev Z, Ristić M, Djekić-Malbaša J, Radosavljević B, Medić D, et al. Streptococcus pneumoniae serotype distribution in Vojvodina before the introduction of pneumococcal conjugate vaccines into the National Immunization Program. *Srp Arh Celok Lek*. 2016; 144(9-10):521-26.
34. Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol*. 2009; 9:213-20.
35. Pravilnik o imunizaciji i načinu zaštite lekovima („Sl. glasnik RS“, broj 88/2017, 11/2018, 14/2018, 65/2020).

36. Pravilnik o Programu obavezne i preporučene imunizacije stanovništva protiv određenih bolesti („Sl. glasnik RS“, broj 112 /2017, 11/2018).
37. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to PD for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and nontypable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet* 2006; 367:740–8.
38. Reber A, Katz J. Immunological assessment of influenza vaccines and immune correlates of protection. *Expert Rev Vaccines*.2013;12(5):519-36.
39. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol*. 2018;9:1963.
40. Restivo V, Costantino C, Bono S, Maniglia M, Marchese V, Ventura G, et al. Influenza vaccine effectiveness among high-risk groups: A systematic literature review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(3):724-35.
41. Ristić M, Štrbac M, Medić S, Petrović V. Estimation of influenza activity in Vojvodina (Serbia) for five consecutive seasons. *Vojnosanit Pregl*. 2018; 75(6):589–97.
42. Ristić M, Stojanović VD, Milošević V, Radovanov J, Dugandžija T, Bjelica A, Petrović V. Surveillance of influenza in the post-pandemic period in Vojvodina, Serbia, October 2010 – May 2015. *Srp Arh Celok Lek*. 2017; 145(7-8):387-93.
43. van de Sandt CE, Bodewes R, Rimmelzwaan GF, de Vries RD. Influenza B viruses: not to be discounted. *Future Microbiol*. 2015;10(9):1447-65.
44. World Health Organization. WHO position paper on 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Wkly Epidemiol Rec*. 2008; 83(42):373-84.
45. World Health Organization. WHO position paper on vaccines against influenza – November 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87(47):461-76.
46. World Health Organization. WHO position paper on pneumococcal vaccines – 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012; 87(14):129-44.
47. World Health Organization. WHO position paper on pneumococcal conjugate vaccines in infants under 5 years of age: February 2019. *Wkly Epidemiol Rec*. 2019; 94(8):85-104.
48. Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti („Sl. glasnik RS“, broj 15/16).