

© Марієвський В.Ф., 2012  
УДК 616.-036.083.2

**В.Ф. Марієвський**

## **СТАН І ПЕРСПЕКТИВИ РОЗРОБКИ ПРОБЛЕМИ ГРИПУ В УКРАЇНІ**

Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України, Київ



*Здійснено аналіз системи епіднагляду за грипом в Україні та у світі, ролі в цьому Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України. Зроблено висновки про те, що систематичний моніторинг на основі дозорного епідеміологічного нагляду за грипом є більш ефективним та економічно вигідним. Однак це не виключає необхідності проведення рутинного епіднагляду, який слід передбачити в системі Державної санепідемслужби, зважаючи на її реформування.*

*Майбутнє науки, що займається грипом, лежить у площині молекулярно-генетичних досліджень, створення специфічних противірусних препаратів, стеження за резистентністю вірусів до них, вивчення ефективності грипозних вакцин та екологічних аспектів вірусів грипу.*

**Ключові слова:** грип, епідеміологічний нагляд, філогенетичний аналіз, віруси грипу, генетичні особливості, антигенні характеристики.

За даними офіційної статистики Міністерства охорони здоров'я України, грип та гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) у структурі інфекційної патології абсолютно переважають і складають від 95 до 98 %.

Незважаючи на значну увагу та велику кількість досліджень [1-4], епідемічний процес з грипу та ГРВІ, на наш погляд, продовжує перебігати за своїм, тільки цим інфекціям притаманним сценарієм. Наприклад, надзвичайно рання епідемія 1995 р., спричинена вірусом грипу А(Н1N1) – повністю вклася в грудень, або надзвичайно пізня епідемія грипу 2006 року – березень-квітень, надзвичайно ранній початок пандемічного підйому, спричиненого новим вірусом А(Н1N1)рdm, припав на жовтень 2009 р.

Коли йде мова про глобалізацію інфекцій, то грип та ГРВІ є найтипівшими прикладами цього процесу.

Тому лише в останні роки завдяки створенню системи моніторингу в масштабах, що охоплює практично всі країни Земної кулі в рамках програми ВООЗ, з'явилася можливість напрацювати алгоритми прогнозування, і то на дуже короткий термін, як правило – на наступний епідемічний сезон.

ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» проблему грипу та ГРВІ розробляє біля 40 років. Протягом цих років на базі Інституту функціонував Центр грипу, що був організований для здійснення епідеміологічного та вірусологічного моніторингу за грипом у межах країни. З 2007 р., після створення Центру грипу як самостійної структури МОЗ України, функціонування рутинного епідеміологічного нагляду перейшло до цього Центру, в Інституті основна увага була сконцентрована на впровадженні дозорного нагляду за грипом.

В Інституті проводиться етіологічне прогнозування, з 2008 р. розробляється сучасний фундаментальний напрямок – філогенетичний аналіз вірусів грипу, проводиться ідентифікація ізольованих у країні вірусів на рівні штаму завдяки запатентованому методу одержання штамспецифічних діагностичних сироваток на тваринах. Інститут взяв безпосередню участь у підготовці наказів

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

з грипу МОЗ – № 30 від 09.02.1998 р., № 488 від 17.07.2006 р. Фахівцями Інституту розроблено новий сучасний наказ з грипу та подано до Міністерства охорони здоров'я України на затвердження. Видано Методичні рекомендації з реагування на пташиний грип [5] і планування та організацію заходів проти пандемічного грипу [6].

На базі Інституту регулярно проходять навчання вірусологи як з нашої країни, так і з інших країн. Починаючи з 2008 до 2011 рр., навчання пройшли фахівці Одеської, Дніпропетровської, Донецької, Харківської, Львівської, Тернопільської, Черкаської, Хмельницької, Запорізької областей, м. Києва, м. Севастополя, Казахстану та Киргизстану.

Значна поширеність грипу зумовлена постійною мінливістю збудника, причинами якої є фрагментарний геном вірусу. Характер змін, що відбуваються у вірусах, є різним. «Антигенний дрейф» зумовлений постійними мутаціями в генах вірусів грипу, що призводять до постійних змін їх антигенних характеристик. Саме «антигенний дрейф» є вірусологічною причиною щорічних епідемій. Так званий «антигенний шифт» виникає внаслідок суттєвих змін у геномі вірусу за рахунок реасортацій або рекомбінацій, зокрема вірусів грипу людини та вірусів грипу птахів або тварин. Він є причиною появи нових гемаглютининів або нових комбінацій гемаглютиніну та нейрамінідази, що призводить до появи пандемічного вірусу.

У 2009 р. виникла чергова пандемія грипу, спричинена абсолютно новим реасортантним вірусом грипу A(H1N1)pdm. Цей збудник утворився внаслідок потрібної рекомбінації вірусу грипу людини, вірусу грипу свиней та вірусу грипу птахів.

Мета роботи – окреслити сучасні наукові аспекти проблеми грипу в Україні та перспективи і напрямки їх вирішення.

Невпинна мінливість збудника грипу поставила людство перед необхідністю постійно проводити епідеміологічний нагляд за грипом. Саме це дозволяє вчасно реагувати на зміну ситуації, появу нових вірусів, а також вживати необхідних заходів.

Оцінюючи значні збитки здоров'ю населення та економіці, які спричиняють щорічні епідемії грипу, в 2002 р. ВООЗ розробила «Всесвітню програму дій з епіднагляду і боротьби з грипом» з метою зниження захворюваності та смертності від грипу. Дані в цю систему надходять від клініцистів, епідеміологів і вірусологів з 53 країн Європейського регіону ВООЗ. Регіональний епідеміологічний нагляд спрямований на зниження в країнах

регіону захворюваності та смертності, пов'язаних з грипом.

Відповідна лабораторна мережа складається з визнаних ВООЗ національних центрів з грипу та європейської мережі референс-лабораторій з грипу людини. Епідеміологічний нагляд в Україні здійснюється відповідно до комплексно-цільових програм, спеціально розроблених для кожної нозологічної форми інфекційних хвороб. З 1986 р. в Україні діє налагоджена система епідеміологічного нагляду за грипом та гострими респіраторними інфекціями, в якій задіяно 10 міст, що розташовані у різних географічних зонах країни: Вінниця, Дніпропетровськ, Донецьк, Запоріжжя, Київ, Львів, Одеса, Сімферополь, Харків та Чернігів. Дані про кількість захворілих надходять з цих міст щотижнево, незалежно від сезону – протягом всього року.

Системи епідеміологічного нагляду країн, які входять до складу Європейського бюро ВООЗ, мають суттєві відмінності. У більшості країн Європи рутинний епіднагляд взагалі не проводиться, проте дуже широко запроваджений дозорний епіднагляд за грипоподібними захворюваннями та тяжкими гострими респіраторними захворюваннями, які підкріплюються вірусологічними дослідженнями. Наприклад, в Греції, Ірландії, Норвегії, Нідерландах, Словаччині, Польщі та Швейцарії реєструються лише грипоподібні захворювання (ГПЗ/ILI – influenza-like illness), а в Бельгії, Великобританії, Північній Ірландії та Естонії епіднагляд проводиться як за грипоподібними, так і за гострими респіраторними захворюваннями (ГРЗ/ARI – acute respiratory infections). Однак, в деяких країнах дані щодо рівнів захворюваності вносяться лише в епідемічний період.

Одним з різновидів епідеміологічного нагляду є дозорний епідеміологічний нагляд, який дозволяє оцінити епідеміологічну ситуацію в певних групах населення на певній території та скласти уявлення про епідемічну ситуацію у цілому в країні. На сучасному етапі мережа дозорного епіднагляду існує на регіональному та національному рівнях у більшості країн Європи, що дозволяє інтегрувати епідеміологічні та вірусологічні дані. На теперішній час, за даними щотижневого бюлетеня Європейського бюро ВООЗ, з 53 країн, які беруть участь у системі епідеміологічного нагляду за грипом, 9 країн (Вірменія, Грузія, Казахстан, Киргизстан, Республіка Молдова, Російська Федерація, Румунія, Сербія та Україна) надають дані дозорного епіднагляду за ГПЗ та тяжкими гострими рес-

піраторними захворюваннями (ТГРЗ) до сайту Euroflu. У системі дозорного епіднагляду бере участь певна кількість лікарень і медичних працівників, що залежить від країни, в якій проводиться нагляд, та спроможності медичної служби.

В Україні мережа системи дозорного епіднагляду за всіма типами та підтипами вірусів грипу, що циркулюють серед населення України, була створена для: розробки національної політики контролю за грипом на основі інформації про сезонність, захворюваність в окремих групах населення та тяжкість перебігу, а також даних моніторингу вірусів, що циркулюють. Ця інформація дозволяє щорічно оновлювати вакцини проти грипу, виявляти нові віруси грипу, які можуть мати пандемічний потенціал, та проводити моніторинг резистентності до антивірусних препаратів, а також своєчасно виявляти, розслідувати та реагувати на спалахи грипу, в тому числі зумовленого новим зміненим варіантом вірусу, що здатен спричинити пандемію.

Саме Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського Національної Академії медичних наук України є установою, яка координує діяльність системи дозорного нагляду за грипом в країні. З цією метою в 2008 р. було визначено чотири міста в різних географічних зонах країни (Дніпропетровськ, Одеса, Київ та Хмельницький), де обрано 18 лікарень (включаючи інфекційні) та поліклінік – як дитячих, так і дорослих, було проведено навчання медичного персоналу щодо визначення категорій хворих, які відповідають визначенню випадку грипоподібного та тяжкого гострого респіраторного захворювання, а також – у кого з них найбільш доцільно відбирати матеріал для вірусологічних досліджень з метою виявлення вірусів грипу. Дозорний нагляд за грипом дозволяє оптимізувати та здешевити нагляд за рахунок зменшення обсягів досліджень і покращення якості отриманих епідеміологічних та вірусологічних даних.

У період з жовтня по травень Інститут розміщує узагальнену щотижневу інформацію про грип, одержану на основі даних дозорного нагляду за грипом в країні на сайті <http://duieih.kiev.ua> для широкого ознайомлення.

Незважаючи на активне впровадження системи дозорного нагляду за грипом в країні, вважаємо, що система рутинного епіднагляду поки що є необхідною, оскільки збір епідеміологічної інформації про кількість хворих на грип та ГРВІ з усіх областей, а також оперативні повідомлення

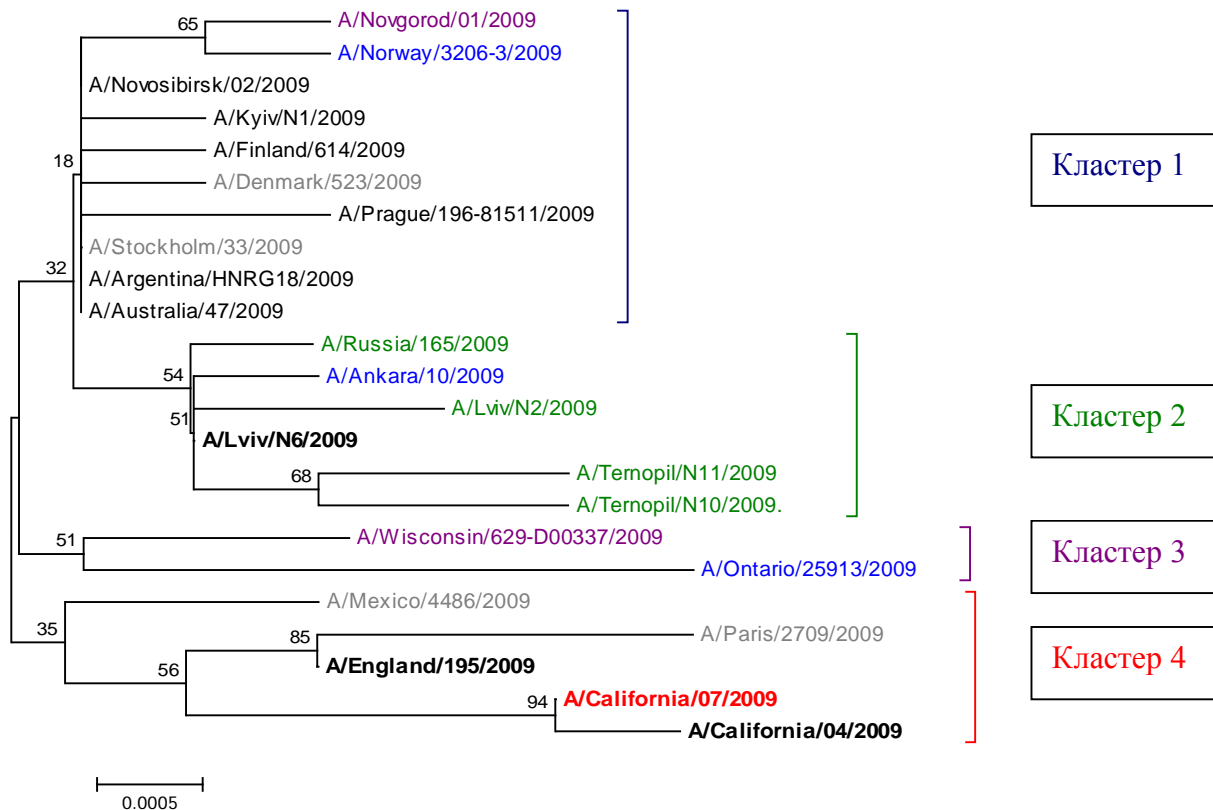
про спалахи залишаються важливою складовою для введення протиепідемічних заходів.

З 2000 р. Україна включена в світову систему вірусологічного нагляду за грипом. Інститут, починаючи з 2006 р., направляє українські штами вірусів грипу до двох світових центрів грипу – у м. Атланту (Сполучені Штати Америки) та у м. Лондон (Об'єднане Королівство Великобританії). Так, минулого сезону грипу 2011-2012 рр. в Інституті з позитивних на грип зразків матеріалу від хворих, відібраних системою дозорного нагляду, що були виявлені методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), виділено 130 вірусів грипу на культурі клітин, 101 з яких був відправлений до цих світових центрів грипу. Там було проведено підтвердження їх генетичної та антигенної належності згідно з ідентифікацією в нашій країні, а також детальне вивчення і порівняння з вірусами, надісланими з інших країн. Це дає змогу враховувати одержану інформацію про українські віруси при відборі штамів для формування рекомендацій щодо складу вакцин до кожного наступного епідемічного сезону. Тобто Україна робить свій внесок у формування складу актуальних вакцин проти грипу в світі.

З 2008 р. Інститут є учасником програми ВООЗ з контролю якості лабораторних досліджень з грипу – як на культурі клітин, так і методом ПЛР. Проте, що рівень виконання цих досліджень відповідає міжнародним стандартам, свідчать одержані сертифікати відповідності від 31.10.2011 р. та від 31.10.2012 р.

Крім того, в Інституті проводиться вивчення еволюційних зв'язків між вірусами грипу, що спричинили захворювання в різні роки у різних країнах, застосовуючи метод філогенетичного аналізу. Використання цього методу є незамінним при ідентифікації та типуванні нових вірусів, а також для визначення регіонів світу, з яких заносяться нові віруси до нашої країни. Візуалізація філогенетичного аналізу у вигляді побудованих дендрограм (або філогенетичних дерев) дозволила наочно відстежити генетичну спорідненість різних за походженням та територією ізоляції вірусів грипу. Фундаментальні роботи Інституту в цьому напрямку за останні декілька років довели, що перші пандемічні віруси грипу A(H1N1)pdm 2009 р. (травень-серпень) були занесені з країн Західної Європи, а ті, що спричинили інтенсивний підйом захворюваності та багато летальних випадків – з Росії. Одна з дендрограм зображена на малюнку 1.

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ



Мал. 1. Філогенетичне дерево послідовностей генів гемаглютиніну українських і зарубіжних ізолятів пандемічних та інших вірусів грипу, побудоване методом NJ, модель Kimura з 1000 бутстреп реплікацій.

Як видно з дендрограми на малюнку 1, українські віруси розмістилися в межах двох кластерів: A/Lviv/N2/2009, A/Lviv/N6/2009, A/Ternopil/N10/2009 та A/Ternopil/N11/2009 – поряд з ізолятами, виділеними в Росії та Туреччині (кластер 2); а ізолят A/Kyiv/N1/2009 розташувався у межах іншого кластеру (кластер 1), поряд з вірусами з Європейських країн і навіть США та Австралії. Очевидно, що осінні ізоляти зі Львова та Тернополя не походять від літнього ізоляту A/Kyiv/N1/2009, а були занесені в Україну пізніше.

Віруси грипу A(H3N2), виділені в Україні в 2012 р., належали до 5 різних генетичних груп, їх популяція була генетично та антигенно різноманітна, що свідчить про множинне занесення вірусів грипу на територію України з різних територій.

Висока генетична спорідненість (до 99 %) українських ізолятів до вірусів, виділених в інших країнах протягом трьох епідемічних сезонів, свідчить про заносний характер епідемій грипу в Україні, а розподіл українських вірусів у межах різних генетичних кластерів вказує на різні шляхи занесення їх в Україну. Крім сиквенсів україн-

ських ізолятів для побудови дендрограм нами було використано дві світові бази даних генетичних послідовностей вірусів грипу, а саме – ресурси NCBI ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)) та GISAID (<http://platform.gisaid.org>). В останній на сьогодні зібрані послідовності генів вірусів грипу з усього світу.

Вчені нашого Інституту займаються також визначенням протівірусної активності препаратів шляхом виявлення наявності та долі резистентних до протівірусних препаратів вірусів грипу в їх загальній популяції в країні. Це дозволяє мати інформацію, чи будуть ефективними ці препарати для лікування хворих на грип. Завдяки співробітництву Інституту із світовими центрами грипу в Лондоні та в Атланті, за останній епідемічний сезон було вивчено 101 український ізолят вірусу грипу на наявність мутацій, що відповідають за резистентність до озельтамівіру та занамівіру, а також проведено вивчення активності їх нейрамінідази в присутності обох протівірусних препаратів (метод MUNANA). З усіх досліджених українських вірусів сезону 2011-2012 рр., як A(H3N2), так і B не було знайдено

резистентних варіантів до інгібіторів нейрамінідази (<http://www.nimr.mrc.ac.uk>).

Щороку Інститут укладає та надає до МОЗ України прогноз щодо грипу для України, в якому відображається як прогнозована інтенсивність наступного епідемічного підйому грипу, так і штами вірусів грипу, які будуть переважними його збудниками. За останні 15 років епідеміологічні та вірусологічні прогнози щодо грипу в Україні в 75 % випадків частково або повністю підтвердились.

Спираючись на проведені в Інституті багатопланові дослідження та враховуючи ситуацію, яка склалася у світі з грипу, в наступному епідемічному сезоні 2012-2013 рр. в Україні прогнозується спільна циркуляція вірусів грипу А(Н3N2), а саме – нового штаму А/Вікторія/361/2011, який поки що не зреалізував у нашій країні свої епідемічні потенції, а також нового для України штаму вірусу грипу В/Вісконсін/1/2010, який належить до філогенетичної гілки В/Ямагата/16/88. Не виключена можливість циркуляції вірусу грипу А/Каліфорнія/7/2009 (H1N1), але його роль в епідемічному процесі буде другорядною. Слід звернути увагу, що всі ці три штами увійшли до складу актуальних сезонних вакцин проти грипу для країн Північної півкулі на сезон 2012-2013 рр. як такі, що рекомендовані ВООЗ для виробників грипозних вакцин.

За даними ВООЗ, своєчасна вакцинація актуальними грипозними вакцинами перед епідемічним сезоном є найефективнішим засобом для профілактики грипу. Однак, на відміну від імунізації проти інших інфекційних хвороб, вакцинація проти грипу має свої унікальні особливості, зокрема: щепитися потрібно щороку, оскільки штамовий склад вакцин змінюється кожного року відповідно до мінливості збудників у природі; велика кількість населення потребує щорічної вакцинації – якнайменше 25-30 %, оскільки така кількість осіб входить до груп ризику. Виходячи з вищезазначеного та з урахуванням досвіду розвинутих країн Європи, вважаємо, що вакцинація груп ризику має бути обов'язковою і забезпечуватись державою та страховими компаніями – залежно від категорій населення.

З урахуванням останньої пандемії грипу, яка пройшла в світі у 2009-2010 рр., пріоритетними групами населення, що потребують щеплення, на сьогодні експерти ВООЗ вважають такі: вагітні, медичні працівники, діти 6-59 місяців, люди похилого віку, особи з обтяженими станами (діабет, астма та ін.).

Терміни проведення вакцинації проти грипу залежать від кліматичної зони (періоду настання зими). Тому для нашої країни імунізацію слід проводити у жовтні-листопаді зареєстрованими в Україні та дозволеними до використання грипозними вакцинами. Часто постає питання: скільки часу необхідно для утворення імунного захисту? Для дорослих – це 10-14 днів, а для дітей до 3 років або тих, хто ніколи не був щеплений проти грипу і не хворів на грип – 1,5 міс. Цим особам необхідно провести дворазові щеплення по півдозі з інтервалом в 4 тижні. Згідно з думкою експертів ВООЗ, щеплення можна робити і в більш пізні терміни, але гарантований ефект досягається, якщо вакцинація зроблена не пізніше, ніж за 2 тижні до початку епідемічного підйому захворюваності.

За останні 15 років з тієї пори, коли перші високоякісні грипозні вакцини були зареєстровані та дозволені до використання в країні, найвищий показник щепленості проти грипу припав на 2005 р., причому – лише за рахунок мобілізації зусиль у зв'язку із спалахом пташиного грипу в Криму. Тоді було щеплено більше 900 тис. осіб.

Причинами низького рівня щепленості проти грипу є необізнаність та непереконаність лікарів у важливості, користі та безпеці щеплень, а також широка антивакцинна кампанія, що призводить до підриву безпеки країни, тим більше, що Україна є залежною від поставок вакцин з інших держав, оскільки не має власного виробництва.

Виходячи з даних закордонних авторів та враховуючи розробки, що проводяться в Інституті, визначення потенційних резервуарів для утворення нових реасортантних варіантів вірусів, які можуть виникнути за рахунок обміну генетичною інформацією вірусів грипу людини та тварин і птахів, а також пошук нових генетично змінених вірусів є вкрай необхідним. При таких перетвореннях можуть з'явитися потенційно небезпечні віруси, зокрема пандемічні. Такими резервуарами можуть бути, наприклад свині або свійські водоплавні птахи. Слід зазначити, що серед птахів циркулює величезна кількість вірусів грипу з різними комбінаціями гемаглютиніну (їх налічується 16 типів) і нейрамінідази (налічується 9 типів), тому кількість можливих комбінацій, відповідно, сягає 144. Останній пандемічний штам утворився саме за рахунок запозичення генетичної інформації людським вірусом грипу у вірусів грипу свиней та птахів. Однак ця перспективна і важлива для вивчення проблема організаційно й методично досить складна для розв'язання.

## ПЕРЕДОВА СТАТТЯ

Отже, стратегія боротьби з гострими респіраторними вірусними інфекціями та грипом повинна мати системний характер і включати комплекс заходів: розробку та впровадження державної програми протидії поширенню грипу та ГРВІ як основного документа для координації відповідних дій; приведення нормативно-правової бази щодо забезпечення імунопрофілактики грипу та ГРВІ до вимог чинного законодавства; створення системи моніторингу та оцінки епідемічної ситуації, а також проведення протиепідемічних заходів; розробку національних уніфікованих підходів щодо планування вакцинопрофілактики грипу з метою забезпечення не менш ніж 20 % охоплення населення; проведення системної санітарно-просвітницької роботи, особливо через засоби масової інформації, щодо пропагування вакцинопрофілактики грипу; створення та оснащення на базі інфекційних стаціонарів сучасних відділень інфекційної реанімації.

Таким чином, ефективне розв'язання існуючих проблем щодо протидії розповсюдженню гострих респіраторних захворювань і грипу потребує системних дій центральних й місцевих органів державної виконавчої влади, закладів охорони здоров'я всіх рівнів [7].

### Висновки

1. Наукові аспекти грипу, які розробляються в країні, необхідно удосконалювати з розширенням досліджень для вивчення потенційних резервуарів утворення нових реасортантних варіантів вірусів.

2. Систематичний моніторинг, що ґрунтується на основі дозорного епідеміологічного нагляду за грипом, є більш ефективним та економічно вигідним. У той же час це не виключає необхідність проведення рутинного епіднагляду, який слід передбачити в системі Державної санепідемслужби, зважаючи на її реформування.

3. Майбутнє науки, що займається грипом, лежить у площині молекулярно-генетичних досліджень, створення специфічних противірусних препаратів, стеження за резистентністю вірусів до них, вивчення ефективності грипозних вакцин та екологічних аспектів вірусів грипу.

### Література

1. Бартлетт Дж. Инфекции дыхательных путей. Пер. с англ. / Дж. Бартлетт. – М.: Бином, 2000. – С. 190-192.
2. The WHO Regional Office for Europe. – [www.euroflu.org](http://www.euroflu.org). неделя 20-38: 14/05/2012-23/09/2012.
3. Сводная информация по сезону гриппа 2011-2012 гг. в Европейском регионе ВОЗ. – 2012. – С. 6.
4. Localization of epitopes recognized by monoclonal antibodies that neutralized the H3N2 influenza viruses in man / [J. Okada, N. Ohshima, R. Kubota-Koketsu et al.] // J. Gen. Virol. – 2011. – Vol. 92. – P. 230-241.
5. Епідеміологічний нагляд і контроль за випадками сезонного та пташиного грипу у людей: Метод. реком. для служб охорони здоров'я України / [Л.М. Мухарська, М.М. Аронова, А.Ф. Фролов та ін.] – Київ, 2008. – 88 с.
6. Реагування служби охорони здоров'я України на пандемічний грип: Метод. реком. для служб охорони здоров'я / [Мухарська Л.М., Аронова М.М., Фролов А.Ф. та ін.] – Київ, 2009. – 136 с.
7. Богатирьова Р.В. Детермінанти здоров'я та національна безпека / Р.В. Богатирьова. – Київ, 2011. – 446 с.

## STATE AND PROSPECTS OF FLU PROBLEMS DEVELOPMENT IN UKRAINE

V.F. Mariyevskiy

*SUMMARY. The analysis of the influenza surveillance in Ukraine and in the world, role in this L.V. Hromashevskiy Epidemiology and Infectious Diseases Institute of AMS of Ukraine was conducted. Conclusions are made that the systematic monitoring on the basis of epidemiology supervision patrol after flu is more effective and economic advantageous. However, it doesn't eliminate the necessity of leadthrough of conservative epidemiology supervision, which follows to foresee in the system of Government sanitary epidemiology service, because of its reformation.*

*The future of science, which is engaged in flu lies inplane molecular genetic researches, creation of specific antiviral preparations, surveillance after viruses resistans to them, study of efficiency of influenza vaccines and ecological aspects of viruses of flu.*

**Key words:** *influenza, epidemiology supervision, phylogenetic analysis, viruses of flu, genetic features, antigen descriptions.*

Отримано 7.12.2012 р.