

Lekarz Sainjargal Byambasuren

**Charakterystyka epidemiologiczno-wirusologiczna
sezonów grypy w Polsce
w ostatnim dziesięcioleciu 2008/2009-2017/2018**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor:

Dr hab. n. o zdr. Iwona Paradowska-Stankiewicz, prof. NIZP-PZH

**Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru oraz Zakład Badania
Wirusów Grypy Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - PZH**



**Obrona rozprawy doktorskiej przed Radą Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego**

Warszawa 2020

Wstęp

Grypa była i nadal jest istotnym problemem zarówno w aspekcie indywidualnym, jak i z perspektywy zdrowia publicznego. Wynika to z kilku powodów, z których najistotniejszym jest znaczne obciążenie chorobą w okresie epidemii występującej w sezonie grypowym, a co z tym faktem się wiąże dużym obciążeniem placówek służby zdrowia, wysoką absencją w placówkach oświatowych, w zakładach pracy, występowaniem powikłań i niestety zgonów. Można powiedzieć, że grypa niesie ze sobą duże obciążenie społeczne i ekonomiczne.

Nadzór nad grypą realizowany jest we współpracy z lekarzami pierwszego kontaktu oraz laboratoriami 16 Wojewódzkich Stacji Sanitarno–Epidemiologicznych (WSSE) i koordynowany przez Zakład Badania Wirusów Grypy, Krajowy Ośrodek ds. Grypy w Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego-Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH). Część epidemiologiczna tego nadzoru oparta jest na zgłaszalności zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę i zakażenia grypopodobne, zaś monitoring wirusologiczny oparty jest na laboratoryjnym potwierdzeniu zakażenia z zastosowaniem metod biologii molekularnej.

Cel

Celem pracy była charakterystyka epidemiologiczna i wirusologiczna sezonów grypowych w Polsce ostatnim dziesięcioleciu opracowana w oparciu o dane pochodzące z rutynowego nadzoru nad grypą *Sentinel i Non - Sentinel*.

Metodologia badania

Do charakterystyki sezonów grypy w Polsce pod względem epidemiologiczno-wirusologicznym w badanym okresie wykorzystano dane pochodzące z rutynowego nadzoru epidemiologicznego typu *Sentinel i Non-Sentinel* obejmujące zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę oraz zakażenia grypopodobne. To oznacza, że lekarze pierwszego kontaktu, lekarze specjaliści, niezależnie od miejsca wykonywania pracy (poradnia, przychodnia, szpital, ZOL) są zobowiązani do rejestracji i zgłaszania do nadzoru ostre infekcje górnych dróg oddechowych wywołane przez wirusy grypy oraz inne patogeny górnych dróg oddechowych, na podstawie objawów klinicznych odpowiadających definicji ILI (*Influenza Like Illness*) i ARI (*Acute Respiratory Infection*) w systemie nadzoru typu *Sentinel*. Dane o zachorowaniach i podejrzeniach zachorowań (dostępne na stronie internetowej www.pzh.gov.pl, Meldunki epidemiologiczne) są gromadzone w cyklach tygodniowych przez

52 tygodnie: od października do września następnego roku. Dane wirusologiczne z systemu *Non-Sentinel* pochodzą z potwierdzonych infekcji grypowych i wirusów grypopodobnych ze szpitali oraz od indywidualnych pacjentów. Materiał pobrany od pacjentów w placówkach ochrony zdrowia zbadano za pomocą metod biologii molekularnej. Badania te wykonywane były w 16 Wojewódzkich Stacjach Sanitarno-Epidemiologicznych oraz w Zakładzie Badania Wirusów Grypy, Krajowym Ośrodku ds. Grypy w NIZP-PZH, który pełni rolę koordynatora.

Wyniki

Łącznie w okresie dziesięciu sezonów epidemicznych lekarze pobrali i przestali do badania w NIZP-PZH 44 566 próbek, co daje średnio w sezonie 4 456,6 próbek. W sezonach epidemicznych 2008/2009 - 2017/2018 zarejestrowano krążenie wirusa grypy typu A, typu B oraz wirusów grypopodobnych z różnym nasileniem.

W analizowanych sezonach odsetek potwierdzonych infekcji wirusami grypy wahał się w przedziale od 21,4% do 96,7%. Jedynie w dwóch sezonach 2011/2012 i sezonie 2013/2014 odsetek potwierdzonych infekcji wirusami grypy był niski - wynosił od 21,4% do 42,7%. W pozostałych sezonach wartości te utrzymywały się przedziale od 56,8% w sezonie 2008/2009 do 96,7% w sezonie 2017/2018.

W przypadku niskiego odsetka potwierdzeń infekcji wirusem grypy w sezonach, rejestruje się wysoki odsetek infekcji wywołanej wirusami grypopodobnymi. I tak w przypadku sezonu epidemicznego 2011/2012 potwierdzono infekcje wywołane wirusami grypopodobnymi w 78,6%, natomiast w sezonie 2013/2014 w 57,3%.

W dziewięciu na dziesięć sezonów epidemicznych grypy dominował wirus typu A, w tym w siedmiu sezonach tj. 2008/2009 – 2012/2013 oraz sezonie 2015/2016 wirus grypy typu A, subtyp A/H1N1/pdm09. W sezonie 2017/2018 typem dominującym był wirus grypy typu B, linia Yamagata.

Od pierwszej izolacji wirusa grypy typu A w sezonie 2008/2009 subtyp A/H1N1/pdm09 krąży do dnia dzisiejszego (tj. do sezonu 2018/2019), z różnym natężeniem. Subtyp ten był dominujący w siedmiu sezonach 2008/2009- 2012/2013, 2014/2015 oraz 2015/2016, co odpowiadało odsetkowi odpowiednio 24,3%-73,2%, 13,2%-49,7%. W badanych sezonach krążenie wirusa grypy typu A potwierdzono w 63,4% - 98,8%, natomiast typu B potwierdzono w 1,2% - 65,5%. W zależności od sezonu epidemicznego oprócz potwierdzeń infekcji spowodowanej przez wirusy grypy, rejestruje się infekcje

spowodowane przez wirusy grypopodobne. Należy dodać, że w przypadku wirusów grypopodobnych rejestrowano krążenie w pojedynczych przypadkach następujących wirusów: ludzkiego Respiratory Syncytial Virus (RSV) typ A i typ B, wirusa parainfluenzy typ 1-4, ludzkiego metapneumowirusa (hMV), ludzkiego adenowirusa (ADV), ludzkiego rinowirusa (RV) ludzkiego coronawirusa 229/NL63 i OC43/HKU1 i enterowirusa. Należy podkreślić, że w każdym z analizowanych sezonów epidemicznych, wirusem dominującym w infekcjach grypopodobnych był wirus RSV o różnym natężeniu: od 53 przypadków do 278. Odsetek potwierdzonych infekcji spowodowanych wirusami grypopodobnymi wahał się w przedziale od 2,1% w sezonie 2017/2018 do 78,6% w sezonie 2011/2012. Analizując grupę wirusów grypopodobnych w dziesięciu sezonach dominującym wirusem był wirus RSV, który stanowił od 54,6% - 91,4%.

Omówienie wyników

Światowa Organizacja Zdrowia 11 marca 2019 r opublikowała „Global Influenza Strategy 2019-2030”, której celem jest ochrona populacji ludzkiej na świecie przed zagrożeniem grypą. Cel ten realizowany jest przez nadzór wirusologiczno-epidemiologiczny działający już od 1947. Ma on za zadanie monitorowanie rozprzestrzenienia się wirusa grypy ze zwierząt na ludzi. Od wielu lat do tego celu wykorzystywane są metody biologii molekularnej, które są niezbędne dla określenia typu wirusa jaki krąży w populacji w danym sezonie epidemicznym jako kandydata do sezonowego doboru optymalnego składu szczepionki przeciw grypie. W zależności od sezonu epidemicznego rejestruje się zróżnicowane nasilenie zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę wyrażoną jako zapadalność, liczbę skierowań do szpitala, ponadto zmienne aktywności krążących wirusów grypy typu A i typu B, jak również wirusów wywołujących choroby grypopodobne oraz zgony. Należy mieć świadomość, że w tym samym czasie co wirus grypy, również krąży w populacji ponad 200 innych rodzajów wirusów oddechowych. Dlatego też monitorowanie wirusologiczne ma bardzo duże znaczenie nie tylko w aspekcie wirusologicznym, ze względu na właściwy dobór wirusów - składników szczepionki przeciw grypie na nadchodzący sezon, ale również w aspekcie klinicznym. Obecnie medycyna dysponuje lekami przeciwgrypowymi nowej generacji, dlatego też diagnostyka ma podstawowe znaczenie nie tylko dla monitorowania wirusologicznego, ale również dla zdrowia publicznego.

W przypadku sezonu epidemicznego 2008/2009 szczyt zachorowań na grypę w Polsce i Europie przypadał na pierwszy tydzień lutego tj. 1.02-7.02.2009r. Wirusem dominującym był wirus typ A, subtyp nazwany wirusem pandemicznym A/H1N1/pdm09, który był w Europie potwierdzony w 53% nadesłanych raportach. W Kraju zgodnie z danymi Zakładu Badania Wirusów Grypy, Krajowego Ośrodka ds. Grypy wirus ten potwierdzono w 54,5%. W omawianym sezonie nie zarejestrowano zgonów w Polsce, co wydaje się być nieprawdopodobne, wręcz niemożliwe w porównaniu z danymi z innych krajów europejskich. W sezonie epidemicznym 2009/2010 Europa była zdominowana przez wirus grypy A subtyp A/H1N1/pdm09. Chociaż infekcje w wielu krajach nadal były w dużym stopniu związane z importem przypadków, wirus ten przeważał w większości krajów, w których już przebywał i krążył szerzej. Wirusy grypy sezonowej A/H1N1/, A/H3N2/ i B nadal krążyły, ale na niskich poziomach, jak wynika z raportu WHO. W Europie najwyższą zapadalność oraz liczbę zgonów z powodu infekcji wirusem A/H1N1/pdm09 odnotowano w Wielkiej Brytanii. W Polsce zgodnie z danymi NIZP-PZH, w sezonie epidemicznym 2009/2010 w porównaniu z innymi sezonami, ale również z danymi innych krajów Europy, liczba zgłoszonych zachorowań była na bardzo niskim poziomie. Szczyt zachorowań na grypę w Polsce był wyjątkowo wcześnie - w ostatnim tygodniu listopada 2010 r. Dominującym wirusem grypy był wirus A/H1N1/pdm09. Sezon grypowy 2010/2011 pojawił się osiem-dziesięć tygodni później niż sezon pandemiczny 2009/2010 w regionie europejskim WHO, ale wciąż dość wcześnie w porównaniu do trendów historycznych. W Polsce szczyt zachorowań zarejestrowano w pierwszym tygodniu lutego 2011r. A/H1N1/pdm09 był nadal dominującym wirusem krążącym, ale w przeciwieństwie do sezonu 2009/2010, zaobserwowano wyższy współczynnik współwystępowania z wirusami grypy typu B i znaczny spadek odsetka wirusów grypy A/H3N2/. W sezonie epidemicznym 2011/2012 wysoka aktywność wirusów w Europie zaczęła się późno. W Polsce szczyt zachorowań na grypę zarejestrowano w okresie 16.03 - 22.03, czyli w 11 tygodniu 2012r. W Europie dominował wirus grypy typu A i stanowił 90,5% wszystkich zbadanych próbek, natomiast wirus grypy typu B - 9,5%. W zależności od regionu w Europie rejestrowano różne poziomy aktywności wirusa grypy. W obrębie wirusa grypy typu A dominował podtyp A/H3N2/, ale istniała rozbieżność między krajami zachodniej części Europy, w której występował 35-krotnie częściej, a wschodniej części regionu (14 -krotnie częściej). W Polsce ze względu na znaczny odsetek niesubtypowanych wirusów typu

A, trudno jednoznacznie potwierdzić, że dominującym subtypem był A/H1N1/pdm09, jednakże aktywność wirusów grypy typu A potwierdzono w 21,4%. W Polsce, w analizowanym sezonie potwierdzono krążenie wirusów grypopodobnych w 78,6%. W obrębie wirusów grypopodobnych, dominującym był wirus RSV, który stanowił 86,7%. W porównaniu z poprzednimi sezonami 2008/2009 - 2010/2011 aktywność wirusów grypy w omawianym sezonie była zdecydowanie niższa. W sezonie epidemicznym 2012/2013 szczyt zachorowań zarejestrowano w trzecim tygodniu stycznia 2013r. Zakażenia grypą zarejestrowano w całej Europie, dominującym był wirus grypy typu A, który stanowił 62% i przeważał nad typem B, który stanowił 38%. Jednakże w zależności od regionu Europy rejestrowano różnice w proporcji tych typów. W krajach zachodnich proporcje te stanowiły 59% typ A i 41% typ B, a w krajach wschodnich 75% typ A i 25% typ B. W obrębie typu A podtyp A/H1N1/pdm09 rejestrowano w 66%, a podtyp A/H3N2/ rejestrowano 34%. W Polsce w sezonie 2012/2013 zarejestrowano w 58,5% wirusa A/H1N1/pdm09, który dominował porównaniu z sezonem epidemicznym 2011/2012 - 24,3%. Aktywność wirusa grypy w analizowanym sezonie była większa niż w sezonie 2011/2012.

Wg raportów WHO w sezonie 2013/2014 w regionie europejskim dominował wirus typu A (93%) nad typem B (7%). W obrębie typu A wirus A /H1N1/ pdm09 był nieco bardziej powszechny - 56%, niż wirus A /H3N2/ - 44%. Jednak w krajach europejskich z małej liczby wykrytych i subtypowanych wirusów typu A, wirusy H3N2 dominowały w stosunku około 2,8. Nawet w tygodniu 08/2014, kiedy odnotowano największą liczbę wykrytych przypadków grypy, żaden kraj nie zgłaszał bardzo wysokiej aktywności grypy, a dominujący wirus był różnicowany między krajami. Jednocześnie pod względem rozpiętości geograficznej szeroko rozpowszechniona/regionalna działalność była w dużej mierze ograniczona do zachodniej i południowej Europy. W poszczególnych krajach wykrycie wirusa grypy A znacznie przewyższało wykrycie wirusa grypy B, poziomy wykrywania podtypu grypy A/H1N1/ do A/H3N2/ wykazały znaczny poziom zmienności. W Polsce dominującym typem wirusa grypy był typ A podtyp A/H3N2/, gdzie zarejestrowano go w 30,6%. Szczyt zachorowań w sezonie epidemicznym 2014/2015 w Europie i w Polsce zarejestrowano w ósmym tygodniu 2015r. Dla całego regionu europejskiego WHO potwierdzono dominację typu A w 69%, a typu B w 31%. W obrębie typu A, w 77% dominował wirus A/H3N2/ nad wirusem A/H1N1/pdm09 - 23%. Liczba przypadków wykrycia wirusa grypy A/H3N2/ znacznie przewyższała liczbę

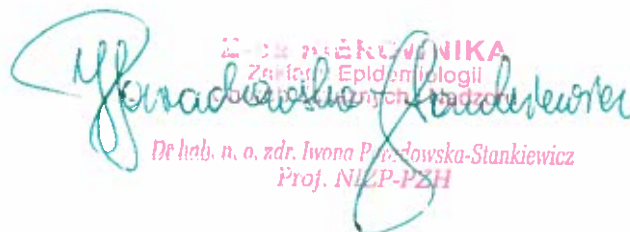
potwierdzeń wirusa A/H1N1/pdm09 w większości krajów Europy Południowej. W Kraju w sezonie epidemicznym ze względu na niską liczbę przebadanych prób – 2 512, z których nie wszystkie były subtypowane, wirusem dominującym był typ A, a subtypem wirus A/H1N1/pdm09. W sezonie epidemicznym 2015/2016 w Europie szczyt zachorowań na gripę głównie rejestrowano w szóstym tygodniu, natomiast w Polsce rejestrowano w siódmym tygodniu 2016r. Wirusem dominującym zarówno w innych krajach europejskich jak i w Polsce był nadal wirus A/H1N1/pdm09 - 49,7%. W zależności od regionu Europy, a zwłaszcza zachodniej i południowej jej części, dominował wirus grypy typu B. Analizując raporty z Europy w tym sezonie, wirusem dominującym był wirus typu A, który potwierdzono w 70%, a typ B w 30%. W obrębie typu A wirusem dominującym był wirus A/H1N1/pdm09. Sezon 2016/2017 charakteryzował się wczesnym wzrostem poziomów transmisji w porównaniu do poprzednich sezonów i brakiem wyraźnego wzorca rozprzestrzeniania się grypy z zachodu na wschód w całym regionie. Dominowały wirusy grypy A, stanowiące 89% i w zdecydowanej większości były to wirusy A/H3N2/. Ocena skuteczności szczepionki była podobna do tych z ostatnich sezonów. W Polsce w omawianym sezonie dominującym typem wirusa grypy był wirus typu A, który potwierdzono w 96,7%, zaś subtypem wirus A/H3N2/, który potwierdzono w 29,7%. Z uwagi na fakt, że nie wszystkie pobrane próby były subtypowane, trudno jednoznacznie potwierdzić jego dominację. Aktywność grypy w europejskim regionie WHO w sezonie epidemicznym 2017/2018 rozpoczęła się w 40 tygodniu tzn. w październiku 2017r. Sezon charakteryzował się stosunkowo wczesnym wzrostem poziomu transmisji w porównaniu z poprzednimi sezonami i dominował wzorec z zachodu na wschód w rozprzestrzenianiu się grypy w całym regionie. Początkowo w sezonie i większości jego części dominowały wirusy grypy typu B. Okres szczytowej aktywności był dłuższy niż w ostatnich sezonach, ale był podobny do poziomów obserwowanych w sezonach 2012/2013, 2014/2015, 2015/2016 i 2016/2017. W szczycie okresu największą liczbę wykrytych wirusów grypy zgłoszono w tygodniu 5/2018 i było to 55%. W Polsce szczyt zachorowań na gripę zarejestrowano w czwartym tygodniu lutego 2018r., ale znaczny wzrost wykrywania wirusa grypy obserwowano od drugiego tygodnia stycznia do drugiego tygodnia marca 2018r. Wirusy grypy w analizowanym sezonie potwierdzono w 96,7 % i dominującym typem był typ B–65,5%, linia Yamagata. Wszystkie kraje, terytoria lub obszary z możliwością przypisania linii komórkowych dla wirusów grypy

typu B zgłosiły sezon dominujący w linii B/Yamagata podczas gdy występowała różnica między krajami w odniesieniu do dominującej grypy A.

Podsumowanie i wnioski

Analizując liczbę zgłoszeń zachorowań i podejrzeń zachorowań na grypę i infekcje grypopodobne przez lekarzy, obserwujemy duże rozpiętości: od 568 958 w sezonie 2008/2009 do 5 337 997 w sezonie 2017/2018. Zgodnie z danymi opublikowanymi przez Brydak L.B. szczyt zachorowań na grypę od czasu pandemii grypy z 1968-1969 rejestrowany jest w Polsce między styczniem a marcem. W analizie przedstawionych danych w omawianych sezonach jedynie w sezonie epidemicznym 2009/2010 szczyt zachorowań na grypę zarejestrowano w czwartym tygodniu listopada 2009r. W pozostałych sezonach szczyt zachorowań rejestrowano między styczniem, a marcem. Zgodnie z danymi prezentowanymi przez Brydak LB z Zakładu Badania Wirusów Grypy, Krajowego Ośrodka ds. Grypy NIZP-PZH, z sezonu na sezon epidemiczny rejestruje się wzrost liczby dodatnich wyników badań laboratoryjnych, potwierdzających infekcję grypową, w stosunku do liczby przebadanych prób, a mianowicie od 3,15% - 42,36%. W dziewięciu na dziesięć omawianych sezonów epidemicznych grypy, wirusem dominujących był wirus grypy typu A, natomiast wirusem grypopodobnym był wirus RS. Liczba potwierdzonych badań pobranych od pacjentów przez lekarzy zależy od sytuacji wirusologicznej w danym sezonie oraz od liczby pobranych od pacjentów materiałów do diagnostyki wirusologicznej, co w konsekwencji pozwala na szybką i trafną diagnozę oraz interwencję medyczną. Infekcja wirusem grypy zwłaszcza w Polsce stanowi duże obciążenie zdrowotne, społeczne i ekonomiczne, ponieważ procent zaszczepionej populacji utrzymuje się na bardzo niskim poziomie. W ostatnim analizowanym sezonie epidemicznym procent zaszczepionej populacji wynosił 3,4%.

Sainjargal Byambasuren
jsbsj


CENTRUM NIEKORUMNIKA
Zakład Epidemiologii
i Chorób Zakaźnych i Badzeń
Dr hab. n. o. zdr. Iwona P. Józowska-Stankiewicz
Proj. NIZP-PZH