

ΒΡΑΧΕΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ SHORT COMMUNICATION

Επιδημιολογικά δεδομένα της πανδημίας γρίπης (H1N1) 2009 στη Βόρεια Ελλάδα

Γ. Γκιούλα,¹ Α. Μελίδου,¹ Μ. Εξηντάρη,¹
Δ. Χατζηδημητρίου,² Ε. Χατζοπούλου,¹
Ε. Δίζα,² Ν. Μαλισιόβας^{1,2}

*¹Εθνικό Κέντρο Γρίπης Β. Ελλάδας, Β΄ Εργαστήριο
Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
²Α΄ Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή,
Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη*

Epidemiological surveillance of pandemic H1N1
2009 infections in Northern Greece

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: A(H1N1) 2009, Επιδημιολογικά
δεδομένα, Πανδημία γρίπης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ιός της γρίπης Α ανήκει στην οικογένεια των ορθοβλεννοϊών. Χαρακτηρίζεται από τη μοναδική δομή του γονιδιώματός του, καθώς είναι μονόκλωνο RNA αρνητικής πόλωσης, κατακερματισμένο σε οκτώ τμήματα. Έτσι, προκαλείται χαρακτηριστική αστάθεια, ειδικά στα γονίδια των εξωτερικών γλυκοπρωτεϊνών του ιού, της αιμοσυγκολλητίνης HA και της νευραμινιδάσης NA. Οι δύο αυτές πρωτεΐνες αποτελούν τα κύρια αντιγόνα του ιού, ενάντια στα οποία στρέφεται το ανοσοποιητικό σύστημα.¹ Η HA δεσμεύεται στους υποδοχείς σιαλικού οξέος και μεσολαβεί στην είσοδο των ιικών σωματιδίων στο κύτταρο-ξενιστή.² Είναι αναγκαία στα αρχικά στάδια της αναπαραγωγής του ιού. Το αρχικό μόριο HA0 διασπάται από κυτταρικές πρωτεάσες σε HA1 και HA2. Η αντιγονική εκτροπή συμβαίνει κυρίως στην HA1 και προκαλεί περιορισμένες αλλαγές

στο γονίδιο, με αντικατάσταση νουκλεοτιδίων και πιθανή αλλαγή και στα αμινοξέα. Συχνά, προκαλεί τη δημιουργία νέων αντιγονικών στελεχών, που έχουν ως αποτέλεσμα τις ετήσιες επιδημίες γρίπης.

Τον Απρίλιο του 2009, ένα νέο στέλεχος ιού γρίπης A(H1N1) εμφανίστηκε στο Μεξικό και εξαπλώθηκε ραγδαία σε όλον τον κόσμο. Ο ιός αυτός δεν συγγενεύει αντιγονικά ή γενετικά με ανθρώπινα στελέχη, αλλά έχει γενετικά στοιχεία από γνωστούς ιούς γρίπης που προσβάλλουν χοίρους. Στις 11 Ιουνίου 2009, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) διακήρυξε την πανδημία γρίπης του 2009 από το νέο τύπο του ιού της γρίπης Α.³

Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι η HA του νέου ιού έχει διατηρήσει την ειδικότητά της για τους ανθρώπιους υποδοχείς α2, 6 σιαλικού οξέος, όπως οι κλασικοί ιοί γρίπης A(H1N1) των χοίρων.⁴ Η φυλογενετική ανάλυση έδειξε ότι τα γονίδια του νέου στελέχους προέκυψαν από τριπλό ανασυνδυασμό ανθρώπινων ιών με ιούς χοίρων και πτηνών που συνέβησαν σε διάφορες χρονικές περιόδους στο χοίρο, γεγονός που θεωρείται όχημα ανακατανομής των ιών γρίπης.^{4,5} Λόγω της αυξημένης μολυσματικότητας και της μειωμένης ανοσίας του ανθρώπινου πληθυσμού, αλλά και της χαρακτηριστικής αστάθειας του γενετικού υλικού των ιών της γρίπης που, ανά πάσα στιγμή, μπορεί να οδηγήσει σε διαφοροποίηση της παθογονικότητας του ιού, είναι αναγκαία η παρακολούθηση του πανδημικού στελέχους, με επιδημιολογικές και μοριακές μελέτες. Θεωρείται ότι ο πανδημικός ιός του 1918 απέκτησε την αυξημένη παθογονικότητά του κατά τη διάρκεια του δεύτερου κύματος της πανδημίας, λόγω τέτοιων επικείμενων μεταλλάξεων.⁶

Ο ΠΟΥ συνεργάζεται στενά με τις χώρες-μέλη, καθοδηγώντας και συντονίζοντας τη διάγνωση αλλά και την επιδημιολογική/μοριακή μελέτη των πανδημικών στελεχών. Η Ελλάδα διαθέτει δύο Εθνικά Κέντρα Αναφοράς Γρίπης: Στη Βόρεια Ελλάδα, στεγαζόμενο στο 2ο Εργαστήριο Μικροβιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, και στη Νότια Ελλάδα, στεγαζόμενο στο Ινστιτούτο Pasteur των Αθηνών. Κατά τη διάρκεια της πανδημίας, ένα τρίτο κέντρο γρίπης προστέθηκε στη Νότια Ελλάδα, στο Εργαστήριο Μικροβιολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών.

Στην παρούσα εργασία παρουσιάζονται τα επιδημιολογικά στοιχεία του Εθνικού Κέντρου Γρίπης της Βόρειας Ελλάδας από την έναρξη της πανδημίας έως σήμερα.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Το πρώτο κρούσμα πανδημικής γρίπης στη Β. Ελλάδα ανιχνεύτηκε στις 27 Μαΐου 2009, σε έναν Έλληνα φοιτητή που επέστρεψε από το Ηνωμένο Βασίλειο.⁷

Συνολικά, από τον Απρίλιο του 2009 έως το Μάρτιο του 2010 (εβδομάδες 19/2009–10/2010) ελέγχθηκαν 4.949 δείγματα, από τα οποία ο πανδημικός ιός γρίπης (H1N1) 2009 ανιχνεύτηκε στα 1.632 (32,9%). Η ηλικιακή κατανομή των θετικών κρουσμάτων έδειξε ότι οι λοιμώξεις ήταν συχνότερες σε νεότερες ηλικίες, με μέση ηλικία θετικών δειγμάτων τα 27 έτη, ενώ άτομα ηλικίας >60 ετών είχαν μικρότερα ποσοστά λοίμωξης από το πανδημικό στέλεχος του ιού της γρίπης, εύρημα που συμφωνεί με μελέτες σε άλλες χώρες.^{8,9} Ορολογικές μελέτες που έγιναν στις ΗΠΑ, λίγους μήνες μετά από την έναρξη της πανδημίας, έδειξαν κάποια ποσοστά ανοσίας στον πληθυσμό, προφανώς διασταυρούμενης από κυκλοφορούντα στελέχη του ιού στο παρελθόν, που έφθανε το 33% σε άτομα ηλικίας >60 ετών.³ Η κατανομή του φύλου στα θετικά δείγματα βρισκόταν σε παρόμοια επίπεδα (52% άνδρες, 48% γυναίκες), εύρημα που συμφωνεί με παρόμοιες μελέτες από τη διεθνή βιβλιογραφία.¹⁰

Το πρώτο κύμα της πανδημίας στη Β. Ελλάδα εμφανίστηκε τον Ιούλιο. Κατά τη διάρκειά του, η πλειοψηφία των ασθενών (70%) ήταν τουρίστες και ταξιδιώτες από χώρες του εξωτερικού. Το δεύτερο και βαρύτερο κύμα που ακολούθησε άρχισε κατά τους φθινοπωρινούς μήνες, και συγκεκριμένα την 44η εβδομάδα, ενώ είχε διάρκεια έως και το Δεκέμβριο. Σε αντίθεση με το πρώτο κύμα, μόνο 35 επιβεβαιωμένα κρούσματα είχαν ιστορικό ταξιδιού. Από τον Ιανουάριο, υπάρχει μια φθίνουσα τάση στον αριθμό τόσο των εξετασθέντων όσο και των θετικών δειγμάτων, γεγονός που παρατηρείται και σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες.

Σχετικά με τη συμπτωματολογία των παραπάνω λοιμώξεων, στην πλειονότητά τους σχετιζόνταν με ήπια συμπτώματα του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, που συνάδουν με τον ορισμό της γριπώδους συνδρομής (influenza like illness, ILI), δηλαδή πυρετός >38 °C, βήχας, δύσπνοια, πονόλαιμος, μυαλγίες, κεφαλαλγία. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούσαν με παρόμοιες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε άλλες χώρες.^{11,12}

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι κατά την έναρξη της πανδημίας ο έλεγχος περιοριζόταν σε άτομα που είχαν ταξιδέψει σε περιοχές όπου κυκλοφορούσε ήδη ο ιός ή σε περιπτώσεις που είχαν έρθει σε επαφή με κάποιο επιβεβαιωμένο κρούσμα. Μετά την καλοκαιρινή περίοδο, ο εργαστηριακός έλεγχος επεκτάθηκε και ελέγχονταν όλοι όσοι είχαν την παραπάνω σχετική συμπτωματολογία. Στην πορεία της πανδημίας, η προαναφερθείσα πολιτική άλλαξε

μετά από οδηγία του Κέντρου Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (ΚΕΕΛΠΝΟ) και έκτοτε μόνο τα βαριά περιστατικά έχρηζαν εργαστηριακής διερεύνησης.¹¹ Τα αποτελέσματα δηλώνονταν σε καθημερινή βάση στο ΚΕΕΛΠΝΟ, ενώ σε εβδομαδιαία βάση στον ΠΟΥ και στο European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

Αναφορικά με τα ποσοστά των ασθενών που εισήχθησαν σε νοσοκομείο, αυτά άλλαξαν σημαντικά κατά την πρόοδο της πανδημίας. Κατά την έναρξή της, η πλειονότητα των εισαγωγών σε νοσοκομεία οφειλόταν κυρίως σε λόγους προφύλαξης και αποφυγής διασποράς της νόσου. Στη διάρκεια όμως της πανδημίας, η νοσηλεία των ασθενών συσχετιζόταν άμεσα με τη βαρύτητα της λοίμωξης από το πανδημικό στέλεχος του ιού της γρίπης. Αναλυτικότερα, από τους 1.632 ασθενείς με επιβεβαιωμένη λοίμωξη, οι 250 νοσηλεύτηκαν (15,3%) και η πλειονότητα (90%) αυτών μεταξύ Νοεμβρίου και Δεκεμβρίου. Οι επιπλοκές που εμφάνισαν ήταν κυρίως πνευμονία (6,7%), οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, υποξία, τραχειοβρογχίτιδα, οξεία τραχειίτιδα, ενώ η μέση ηλικία των νοσηλευόμενων ασθενών ήταν τα 52 έτη. Εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας θεωρήθηκε αναγκαία για ποσοστό 1% των παραπάνω νοσηλευόμενων ασθενών. Είναι αξιοσημείωτο ότι άτομα με υποκείμενη νόσο είχαν διπλάσια πιθανότητα να νοσηλευτούν, ενώ οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφάνισαν επιπλοκές και βαρύτερη κλινική εικόνα της νόσου σε μεγαλύτερη αναλογία, ευρήματα που συμφωνούν με παρόμοιες μελέτες από άλλα ευρωπαϊκά κράτη.⁸

Κατά το χρονικό διάστημα της παρούσας μελέτης καταγράφηκαν 32 θάνατοι (1,9%) στη Βόρεια Ελλάδα, με μέση ηλικία τα 47,4 έτη και με εύρος ηλικίας 6–81 έτη. Η λοίμωξη από το πανδημικό στέλεχος του ιού της γρίπης θεωρήθηκε ως αίτιο θανάτου σε 4 από τους παραπάνω ασθενείς, ενώ 2 από τα θανατηφόρα περιστατικά είχαν τον επιβαρυντικό παράγοντα της παχυσαρκίας και 9 έπασχαν από κάποια υποκείμενη νόσο. Πρέπει να σημειωθεί ότι τα παραπάνω ποσοστά νοσηλείας και θνητότητας (15,3% και 1,9%, αντίστοιχα) δεν ανταποκρίνονται με ακρίβεια στη βαρύτητα της πανδημίας, καθώς μετά από το δεύτερο κύμα της και κατόπιν οδηγιών του ΚΕΕΛΠΝΟ ελέγχονταν μόνο βαριά περιστατικά που εμφάνιζαν επιπλοκές ή είχαν βεβαρημένο ιατρικό ιστορικό. Επίσης, πρέπει να σημειωθεί ότι τα ποσοστά αυτά προέκυψαν μόνο από τα εργαστηριακά επιβεβαιωμένα περιστατικά, χωρίς να έχουν ληφθεί υπ' όψη ασθενείς με ήπια ή και ασυμπτωματική νόσο, που δεν προέβησαν σε εργαστηριακό έλεγχο.

Σύμφωνα με τα στοιχεία του ΚΕΕΛΠΝΟ, 364.559 άτομα εμβολιάστηκαν έναντι του πανδημικού στελέχους του ιού της γρίπης σε όλη την Ελλάδα,¹¹ ενώ ποσοστό 5,8% των ασθενών με εργαστηριακά επιβεβαιωμένη λοίμωξη στη

Βόρεια Ελλάδα εμβολιάστηκε με το εμβόλιο έναντι της εποχικής γρίπης (2009/2010) και ο εμβολιασμός έλαβε χώρα κυρίως το Νοέμβριο.

Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι κατά τη διάρκεια της πανδημικής περιόδου παρατηρήθηκε πολύ περιορισμένη κυκλοφορία των εποχιακών ιών γρίπης A(H1N1), A(H3N2) και B. Συγκεκριμένα, μόνο 2% των λοιμώξεων οφείλονταν σε ιούς A(H3N2) και B και αυτό το ποσοστό αφορά σε ιούς που ανιχνεύτηκαν κατά την περίοδο Απριλίου–Ιουνίου 2009. Στη συνέχεια, το πανδημικό στέλεχος φαίνεται να επικράτησε ολοκληρωτικά έναντι των υπολοίπων στελεχών ιών της γρίπης.

Σε διεθνές επίπεδο, όλες οι παρόμοιες μελέτες υποστηρίζουν τη σημαντικότητα της επιτήρησης των ιών της γρίπης, τόσο σε επιδημιολογικό όσο και σε μοριακό επίπεδο, για την περαιτέρω ενδυνάμωση των μηχανισμών καταγραφής και παρακολούθησης των περιπτώσεων λοίμωξης από τον ιό της γρίπης.

ABSTRACT

Epidemiological surveillance of pandemic H1N1 2009 infections in Northern Greece

G. GIOULA,¹ A. MELIDOU,¹ M. EXINDARI,¹ D. CHATZIDIMITRIOU,² E. CHATZOPOULOU,¹ E. DIZA,² N. MALISIOVAS^{1,2}

¹National Centre of Influenza for North Greece, Second Laboratory Department, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, ²First Department of Microbiology, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece

Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2011, 28(1):103–105

During April 2009 a novel A(H1N1) influenza virus emerged in Mexico and since then spread worldwide. On 11th June 2009, the World Health Organization declared an ongoing pandemic, caused by the novel influenza virus. Greece had set up an enhanced surveillance system for pandemic H1N1 2009 by 30th April 2009. During the period of study in Northern Greece, April 2009–March 2010, 4,949 pharyngeal swabs were examined from subjects with symptoms suspicious for influenza, of which 1,632 (32.9%) specimens were confirmed as pandemic H1N1 2009 infections. The virus mainly caused mild disease, mostly affecting young adults. The hospitalization rate increased dramatically during November and December 2009, and the death rate from H1N1 was 1.9%.

Key words: A(H1N1) 2009, Epidemiological surveillance, Influenza pandemic

Βιβλιογραφία

1. WEBSTER RG, BEAN WJ, GORMAN OT, CHAMBERS TM, KAWAOKA Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. *Microbiol Rev* 1992, 56:152–179
2. KNIPE DM, HOWLEY PM. *Fields Virology*. 4th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001:220–226
3. ANONYMOUS. New influenza A(H1N1) virus infections: Global surveillance summary, May 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009, 84:173–179
4. PEIRIS JS, POON LL, GUAN Y. Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) H1N1 virus in humans. *J Clin Virol* 2009, 45:169–173
5. GARTEN RJ, DAVIS CT, RUSSEL CA, SHU B, LINDSTROM S, BALISH A ET AL. Antigenic and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science* 2009, 325:197–201
6. REID AH, JANCZEWSKI TA, LOURENS RM, ELLIOT AJ, DANIELS RS, BERRY CL ET AL. 1,918 influenza pandemic caused by highly conserved viruses with two receptor-binding variants. *Emerg Infect Dis* 2003, 9:1249–1253
7. PANAGIOTOPOULOS T, BONOVAS S, DANIS K, ILIOPOULOS D, DE-DOUKOU X, PAVLI A ET AL. Cluster of new influenza A(H1N1) cases in travellers returning from Scotland to Greece – community transmission within the European Union? *Euro Surveill* 2009, 14, pii:19226
8. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Novel H1N1 Flu: Facts and figures. Available from <http://www.cdc.gov/h1n1flu/surveillance.htm>
9. HAHNÉ S, DONKER T, MEIJER A, TIMEN A, VAN STEENBERGEN J, OSTERHAUS A ET AL. Epidemiology and control of influenza A(H1N1)v in the Netherlands: The first 115 cases. *Euro Surveill* 2009, 14, pii:19627
10. GILSDORF A, POGGENSEE G, ON BEHALF OF THE WORKING GROUP PANDEMIC INFLUENZA A(H1N1)v. Influenza A(H1N1)v in Germany: The first 10,000 cases. *Euro Surveill* 2009, 14, pii:19318
11. CIBLAK MA, ALBAYRAKN, ODABAS Y, BASAK ATLAS A, KANTURVARD-ARM, HASOKSUZ M ET AL. Cases of influenza A(H1N1)v reported in Turkey, May–July 2009. *Euro Surveill* 2009, 14, pii:19304
12. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL. ECDC surveillance report. Pandemic (H1N1) 2009: Analysis of individual case reports in EU and EEA countries. 2009 (available from: [http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/090810_Influenza_A\(H1N1\)_Analysis_of_individual_data_EU_EEA-EFTA.PDF](http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Documents/090810_Influenza_A(H1N1)_Analysis_of_individual_data_EU_EEA-EFTA.PDF))
13. <http://www.keel.org.gr/home/>

Corresponding author:

G. Gioula, Second Department of Microbiology, Medical School, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece
e-mail: ggioula@med.auth.gr