

# Результати моніторингу чутливості вірусів грипу, що циркулюють в Україні, до противірусних препаратів

А.П. Міроненко, О.С. Голубка, О.В. Онищенко, Л.В. Лейбенко, Н.А. Курінько, С.В. Бабій

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

## Вступ

Бажання людства мати дієві ліки проти захворювання, спричиненого вкрай мігливим вірусом грипу, виникло давно, майже відразу після відкриття самого збудника хвороби. До створення ефективних противірусних препаратів людство пройшло довгий шлях. Так, через 20 років після відкриття вірусу грипу, в 1963 р. створено і запатентовано препарати адамантанового ряду: аміноадамантан, амантадин і римантадин, але вони виявляли дію лише проти вірусів грипу типу А (Prichard W.W., 1967).

Ідея створення універсальних засобів, які б діяли як проти вірусу грипу типу А, так і проти вірусу грипу типу В, реалізована завдяки розробці так званих інгібіторів нейрамінідази. Поштовхом до цього був спалах високопатогенного пташиного грипу А(H5N1) в Гонконгу у грудні 1997 р., коли вірус перетнув міжвидовий бар'єр. Такого явища раніше не спостерігали. Цей спалах показав, що світ стоїть на порозі нової пандемії грипу.

Розробка ефективних противірусних препаратів стала одним з основних завдань у підготовці до наступної пандемії. Першим таким препаратом групи інгібіторів нейрамінідази був осельтамівір, який застосовують із 1999 р.

Однак застосування будь-яких противірусних препаратів потребує проведення моніторингу чутливості вірусів до них. Враховуючи високу мігливість збудників грипу, постійний моніторинг резистентності вірусів до противірусних препаратів є невід'ємною складовою епідеміологічного нагляду за цією інфекцією.

Мета нашого дослідження — визначення чутливості вірусів грипу, що циркулювали в Україні в епідемічний сезон 2011–2012 рр., до противірусних препаратів.

## Об'єкт і методи дослідження

У роботі застосовано епідеміологічний, вірусологічний та молекулярно-генетичний методи дослідження.

Матеріалами для проведення епідеміологічного аналізу були щотижневі дані про захворюваність на грип та гострі респіраторні інфекції (ГРІ) у 10 великих містах України серед різних вікових груп населення.

Матеріалами для проведення вірусологічних досліджень були носоглоткові змиви, взяті у хворих. Усього вірусологічним мето-

дом досліджено 256 зразків матеріалу від хворих. Проведено вивчення антигенних властивостей 130 ізолятів вірусів грипу, виділених в епідемічний сезон 2011–2012 рр. в ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», та 48 ізолятів, надісланих з Дніпропетровської, Хмельницької, Одеської, Запорізької та Луганської областей України.

Для визначення резистентності ізолятів до осельтамівіру використовували метод інгібіції нейрамінідазної активності та метод секвенування гена нейрамінідази. Для визначення резистентності ізолятів до амантадину/римантадину проводили секвенування гена М2 білка. Дослідження щодо секвенування виділених нами ізолятів вірусів грипу проведено в лабораторії д-ра О. Клімова в Центрі з контролю та профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention — CDC), Атланта, США, та в лабораторії д-ра Р. Денієлса у Світовому центрі грипу (World Influenza Center), Лондон, Великобританія.

## Результати та їх обговорення

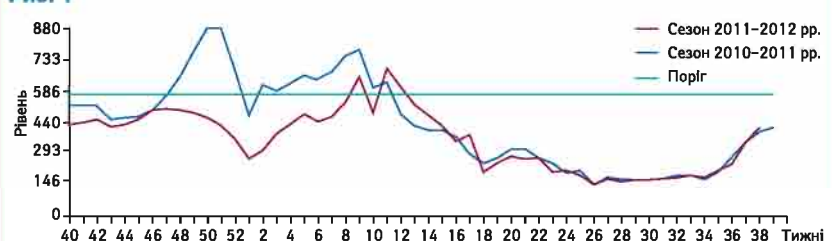
Епідемічний сезон грипу 2011–2012 рр. був пізнім та мав низьку інтенсивність. Піки

підйому захворюваності припали на середину березня 2012 р. (10–12-й тижні року). В епідемії домінував вірус грипу А(H3N2). Графічне зображення динаміки захворюваності на грип та ГРІ у 10 великих містах України наведено на рис. 1.

Епідеміологічні дані щодо динаміки епідемії грипу 2011–2012 рр. в Україні підтверджуються результатами вірусологічного моніторингу, який проводиться дозорними центрами, вибраними для постійного стеження за епідеміологічною та вірусологічною ситуацією щодо грипу в країні (міста Київ, Дніпропетровськ, Одеса та Хмельницький). Як показано на рис. 2, найбільша кількість вірусологічних підтверджень грипу серед хворих на грипоподібні та тяжкі ГРІ в цих центрах припала на 10–12-й тижні 2012 р., що фактично співпало з динамікою захворюваності в цьому сезоні, що свідчить про високий рівень та адекватність системи дозорного епідеміологічного нагляду за грипом у країні.

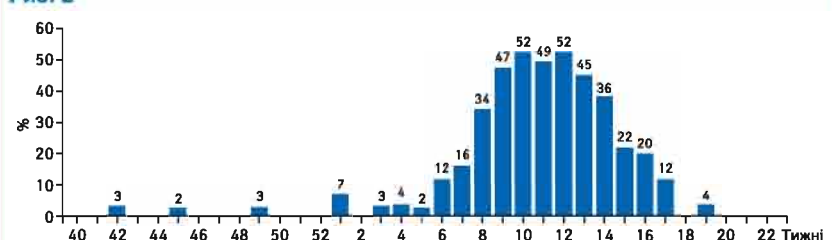
Порівняння динаміки епідемічного процесу грипу в Україні та країнах Північної півкулі в сезон 2011–2012 рр. підтверджує синхронність цих процесів, що доводить заносний характер епідемії грипу в нашій країні (Review of the 2011–2012 winter influenza season, 2012).

Рис. 1



Динаміка захворюваності на грип та ГРІ в Україні в епідемічний сезон 2011–2012 рр. (за даними [www.euroflu.org](http://www.euroflu.org))

Рис. 2



Кількість лабораторно підтверджених випадків грипу у хворих на грипоподібні та тяжкі ГРІ серед пацієнтів дозорних клінік в Україні (сезон 2011–2012 рр.)

**Таблиця 1** Результати визначення резистентності вірусів грипу, виділених в Україні в епідемічний сезон 2011–2012 рр., до противірусних препаратів

| Вірус грипу | Осельтамівір                 |                                       | Амантадин/римантадин         |                                       |
|-------------|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------|---------------------------------------|
|             | Кількість тестованих вірусів | Кількість резистентних вірусів, п (%) | Кількість тестованих вірусів | Кількість резистентних вірусів, п (%) |
| A(H3N2)     | 156                          | –                                     | 156                          | 156 (100%)                            |
| B           | 3                            | –                                     | Не проводили                 | Не проводили                          |

**Таблиця 2** Результати визначення резистентності вірусів грипу, виділених у США в епідемічний сезон 2011–2012 рр., до осельтамівіру (дані CDC)

| Вірус грипу             | Кількість тестованих вірусів | Кількість резистентних вірусів, % |                      |
|-------------------------|------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
|                         |                              | Осельтамівір                      | Амантадин/римантадин |
| Пандемічний A(H1N1)2009 | 1164                         | 0,4                               | –                    |
| B                       | 317                          | –                                 | –                    |
| A(H3N2)                 | 1275                         | –                                 | –                    |

Щодо структури популяції вірусів грипу минулої епідемії, то, як в Україні, так і в країнах Європи був один домінуючий збудник — вірус грипу A(H3N2). Віруси грипу B становили меншість і належали до генетичної гілки В/Вікторія/2/87.

Для визначення резистентності ізолятів вірусів грипу A(H3N2) до осельтамівіру проводили секвенування їх геному з метою виявлення специфічної мутації в гені нейрамінідази 2-го типу у 274-му (гістидин замінюється на тирозин — H275Y) та/чи 292-му (аргінин змінюється на лізін — R292K) та/чи 119-му (глутамінова кислота змінюється на валін — E119V) положенні, що призводить до стійкості вірусів до інгібіторів нейрамінідази. Поява резистентності вірусів грипу типу B до інгібіторів нейрамінідази асоціюється з мутацією в гені нейрамінідази у 198-му положенні (аспарагін кислота змінюється на аспарагін — D198N). Для визначення резистентності ізолятів грипу типу A до амантадину/римантадину проводили секвенування гена M2 білка з метою виявлення специфічної мутації в 31-му положенні (серин замінюється на аспарагін — S31N).

Результати секвенування вірусів грипу, виділених в Україні в епідемічний сезон 2011–2012 рр. з метою виявлення резистентності їх до осельтамівіру та амантадину/римантадину, наведено в табл. 1. Показано, що всі 156 вірусів грипу A(H3N2), виділені в епідемічний сезон 2011–2012 рр., були чутливими до осельтамівіру та резис-

тентними до амантадину/римантадину. Три досліджені віруси грипу B, перевірені на наявність специфічної мутації у гені нейрамінідази, також виявилися чутливими до осельтамівіру. Оскільки римантадин та амантадин не діють на віруси грипу B, то їхню чутливість до названих препаратів не визначали.

Характерно, що дані стосовно чутливості вірусів грипу, виділених в Україні, до осельтамівіру зіставні з такими, одержаними у США. Так, дослідження 2756 вірусів грипу, виділених у США в епідемічний сезон 2011–2012 рр., свідчили, що лише 0,4% вірусів грипу A(H1N1)2009 були резистентними, а всі досліджені віруси грипу A(H3N2) та B — чутливими до осельтамівіру (табл. 2).

Отже, у вірусів грипу, виділених в Україні в останній епідемічний сезон, не розвинулася стійкість до осельтамівіру. Навпаки, застосування амантадину/римантадину в період епідемії грипу було неефективним внаслідок генетичних змін у вірусах грипу A та появи у них резистентності до цих препаратів.

Значимо, що (за рахунок швидкого розвитку хвороби при грипі або зниженої настороженості) хворі на грип не завжди вчасно розпочинають застосовувати противірусні препарати (перші 2 доби від початку захворювання), що, відповідно, знижує ефективність лікування (Hsu J. et al., 2012).

Крім того, однією з основних причин летальних випадків від грипу в Україні є пізні звернення за медичною допомогою та внаслідок цього — пізні призначення ефективних противірусних препаратів (3–5-та доба), що суттєво впливає на результати етіотропного лікування.

Отже, на сьогодні інгібітори нейрамінідази, зокрема осельтамівір, є перспективним та одним із небагатьох схвалених Всесвітньою організацією охорони здоров'я противірусним препаратом для лікування невакцинованих проти грипу осіб з тяжкими формами грипу, які належать до груп ризику небажаних наслідків хвороби.

## Висновки

1. Дослідження вірусів грипу A(H3N2) та B, виділених в Україні в епідемічний сезон грипу 2011–2012 рр., показали чутливість їх до осельтамівіру та резистентність перших до амантадину/римантадину.

2. Найбільш ефективним методом запобігання небажаним наслідкам грипу є своєчасне звернення за медичною допомогою та ранній (перші 2 доби) початок лікування осельтамівіром.

3. Антигенні та генетичні властивості вірусів грипу постійно змінюються, що може призводити до виникнення у них резистентності до противірусних препаратів. У зв'язку з цим у країні має проводитися постійне стеження за резистентністю вірусів грипу до противірусних препаратів.

## Список використаної літератури

- Hsu J., Santesso N., Mustafa R. et al. (2012) Antivirals for treatment of influenza: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Ann. Intern. Med.*, 156(7): 512–524.
- Prichard W.W. (1967) Adamantanes and tricyclo[4.3.1.13.8]undecanes. United States Patent Office, Nov. 14 (<http://www.freepatentsonline.com/3352912.pdf>).
- Review of the 2011–2012 winter influenza season (2012) Review of the 2011–2012 winter influenza season, northern hemisphere. *Wkly Epidemiol. Rec.*, 87(24): 233–240.

## Реферативна інформація

### Употребление напитков с подсластителями повышает риск развития сахарного диабета

Французскими учеными из Центра по изучению эпидемиологии и общественного здоровья (Center for Research in Epidemiology and Population Health), Вильжюиф, в ходе нового исследования, опубликованного в «American Journal of Clinical Nutrition», доказано, что у женщин, употребляющих большое количество сладких газированных напитков с подсластителями, повышен риск развития сахарного диабета (СД) 2-го типа. Для данного исследования ученые под руководством доктора Гая Фагерацци (Guy Fagherazzi) проанализировали информацию о 66 118 участниках крупного французского проспективного исследования о наличии взаимосвязи между диетой и риском развития раковых заболеваний. Они выявили, что за время проведения исследования (1994–2007 гг.) СД 2-го типа диагностирован у 1369 участников.

Относительный риск (ОР) развития СД был особенно повышен у женщин из верхнего квартиля с уровнем употребления

напитков с сахаром >359 мл/нед и напитков с сахарозаменителями — >603 мл/нед. Он составил 1,34 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,05–1,71) и 2,21 (95% ДИ 1,56–3,14) по сравнению с женщинами, не употребляющими данных напитков.

Повышение ОР развития СД наблюдалось от квантиля к квантилю для обоих видов напитков ( $p=0,0088$  и  $p<0,0001$  соответственно). После стандартизации по показателю индекса массы тела результаты несколько изменились, однако влияние уровня употребления напитков на ОР развития СД оставалось статистически значимым.

Fagherazzi G., Vilier A., Sartorelli D.S. et al. (2013) Consumption of artificially and sugar-sweetened beverages and incident type 2 diabetes in the Etude Epidémiologique auprès des femmes de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale—European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Am. J. Clin. Nutr.*, Jan. 30 [Epub ahead of print].

Tucker M.E. (2013) Diet sodas, as well as regular ones, raise diabetes risk. *Medscape*, Feb. 14 ([www.medscape.com/viewarticle/779290](http://www.medscape.com/viewarticle/779290)).

Юлія Котикович