

A(H1N1)2009 gripipandeemia maailmas ja Eestis

Kuulo Kutsar, Tiiu Aro – Terviseamet

Esimene pandeemia mõõtmetes nakkushaiguse levik maailmas esines tõenäoliselt 412. aastal eKr ja esimene tõenäoline gripiepideemia 1580. aastal (1). Jättes käesolevas ülevaates käsitlemata gripipandeemiate väga huvitava ja õpetliku ajaloo, analüüsimate gripiviiruste kiire antigeense ja geneetilise muutlikkuse ning sellel põhineva gripiviiruste ringluse varieerumise ja patogeensuse muutumise põhjused, heidame pilgu uue pandeemilise A(H1N1)2009 gripiviiruse põhjustatud 2009.–2010. a gripipandeemia kujunemisele ning selle kulgemisele maailmas, sh Euroopa Liidus ja Eestis.

GRIPIPANDEEMIA EELLUGU

Esimese viite gripi võimalikule pandeemilisele levikule andis 21. aprillil 2009 Ameerika Ühendriikide Haiguste Kontrolli ja Tõrje Keskus (CDC): Lõuna-Californias isoleeriti kahelt respiratoorse nakkusega lapselt uut liiki gripiviirus (2). Varsti selgus, et analoogne uus gripiviirus oli juba märtsis 2009 põhjustanud gripiepideemia Mehhikos Veracruzis (3). Epideemiale Mehhikos järgnes uue gripiviiruse epideemiline levik Ameerika Ühendriikides ja Kanadas ning nendest riikidest jõudis uus gripiviirus reisijatega maailma eri paikkondadesse. 25. aprillil 2009 teatas Maaailma Terviseorganisatsioon (WHO), et kooskõlas uute rahvusvaheliste sanitaar-epidemioloogiliste eeskirjadega (IHR 2005) on uue gripi levik maailmas omandanud rahvusvahelise tähtsusega rahva tervise hädaolukorra

mõõtmed (4). Sellele järgnes 29. aprillil 2009 pandeemia viienda faasi väljakuulutamine. Lõpuks kuulutas WHO 11. juunil 2009 välja pandeemia kuuenda faasi ehk tegeliku gripipandeemia (5). See toimus ilmselgelt suure hilinemisega, sest selleks ajaks oli maailma 74 riiki (sealhulgas 26 Euroopa Liidu liikmesriiki) teatanud uue gripi 27 000 haigusjuhust ja 141 surmajuhust (6). Samuti oli Euroopa Komisjon juba 1. mail 2009 avaldanud pandeemilise gripi haigusjuhu definitsiooni (7). See oli esimene pandeemia, mille korral WHO soovitas kasutada pandeemia ägeduse astme määramist (kergekujuline, mõõdukas ja äge), kuid kahjuks jättis andmata nende astmete definitsioonid. Seetõttu tegelikkuses neid pandeemia astmeid ei kasutatud, kuigi WHO peadirektor iseloomustas seda kui mõõdukat gripipandeemiat. Uue pandeemilise gripiviiruse tüved (prototüüp gripiviirus A/California/7/2009 (H1N1)v) edasitati WHO vahendusel CDC-le, kes töötas juba aprilli lõpuks välja selle viirusnakkuse laboratoorseks diagnostikaks reaalaaja polümeraasahelreaktsiooni (RT-PCR) testi, mille komplektid saadeti maikuu teisel poolel kõikidele seda soovinud WHO liikmesriikidele.

PANDEEMILISE GRIPi EPIDEMIOLOGIA EUROOPA LIIDU MAADES

Esimesed uue pandeemilise gripiviiruse põhjustatud haigusjuhud registreeriti ELi maades 2009. a aprilli viimasel nädalal Mehhikos viibinud reisijatel. Teated esimestest laboratoorselt kinnitatud pandeemi-

lise gripiviirus-nakkuse juhtudest saabusid 27. aprillil 2009 Hispaaniast ja Šotimaalt, nakatunud olid Mehhikot külastanud reisijad. Seejärel registreeriti üha rohkem Mehhikost, Ameerika Ühendriikidest ja Kanadast sissetoodud uue gripi juhte paljudes Euroopa riikides. Eeskätt tabas pandeemiline gripp Hispaaniat, Ühendkuningriiki, Prantsusmaad ja Saksamaad, kus peatselt algas ka riigisisene pandeemilise gripiviiruse levik. Selgelt oli tähtsamat pandeemia levimine Lääne-Euroopa maadest Ida-Euroopa maade suunas.

ELi maades keskmisena algas pandeemilise gripi haigestumise suurenemine 2009. a 41. nädalal, saavutas maksimumi 47. ja 48. nädalal ning langes püsivalt tõusueelsele 39. nädalale tasemele alles 2010. a 6. nädalal. 23 riigis esines pandeemilise gripi haigestumise ühelaineline tõus ja ainult Maltal kahelaineline tõus. Ägedate respiratoorsete viirusnakkuste maksimaalne tõus esines 13 riigi keskmisena 2010. a 4. nädalal. Pandeemilisse grippi haigestunute vanuseline jaotumine oli järgmine: kõige sagedamini nakatusid alla 4aastased ja 5–14aastased lapsed ning kõige vähem ≥ 65 aastased. Pandeemilise gripi keskmine inkubatsiooniperiood oli 1,5–2 päeva, perekontaktset haigestusid keskmiselt 2,6 päeva pärast kokkupuudet gripihaige pereliikmega, nakkusallikaks olnud haige nakatas keskmiselt 1,1–1,4 inimest, haige lähikontaktsetest haigestus kliiniliselt väljendunud haigusvormi 7–13% kokkupuutunudest ning haigestunu nakatamisohklik periood algas üks päev enne haigusnähtude ilmumist ning kestis täiskasvanutel keskmiselt 7 päeva ja lastel 10 päeva.

Pandeemia esimesel perioodil moodustasid valdava osa (66%) Euroopa Liidus registreeritud laboratoorselt kinnitatud haigusjuhtudest Ühendkuningriigis esinenud gripijuhud, mistõttu need näitajad mõjutasid küllaltki oluliselt ELi keskmisi näitajaid: 33,5% olid sissetoodud haigusjuhud, 78% laboratoorselt kinnitatud haigusjuhtudest olid isikutel vanuses alla

30 aasta ja neist omakorda 46,5% vanuses 5–19 aastat; hospitaliseeriti 13,1% haigestest, nendest 3,6%-l esinesid kroonilised põhihaigused, 0,57%-l esines pneumoonia ja letaalsus oli 0,03% (8).

Laboratoorse uuringu tulemused olid küllaltki stabiilsed: ajavahemikul 2009. a 21. nädalast kuni 2010. a 16. nädalani oli pandeemilise viiruse positiivseid leide 41,6% ja pandeemialaine kõrgerioodil 2009. a 43.–49. nädalal 47–48%. Võrdluseks – sellele eelnenud 2009. a kevadsuvel oli uue gripiviiruse laboratoorse tuvastamise sagedus 20%.

Pandeemiaperioodil ringelnud A(H1N1)2009 gripiviirus püsis geneetiliselt küllaltki stabiilsena. Siiski täheldati ligemale kahekümnnes riigis, sealhulgas Norras, Hongkongis ja Indias, raskekujulise gripiga haigetelt isoleeritud pandeemilisel gripiviirusel hemaglutiniini HA1 allosa positsiooni D222G mutatsiooni, mis ei ole seotud viiruse antigeensete muutustega ega ole loomkatsetes põhjustanud gripiviiruse virulentsuse suurenemist (9).

Pandeemilise gripi rasket haigusvormi põdenute keskmine vanus oli 25 aastat; selle vormi esinemise sagedus vähenes vanuse tõusuga. Haigestunudest 63,3% ei olnud vaksineeritud pandeemilise gripi vastu, 8,0% olid vaksineeritud ja 28,7% olid vaksineeritud sesoonse gripi vastu. 73,7% haigestunudest põdes kroonilisi põhihaigusi (eeskätt südame- ja kopsuhaigusi ning diabeeti). Gripi raske haigusvormi korral oli letaalsus 6,5%. Intensiivravi vajanutest oli 58,9%-l tüsistuseks äge respiratoorse düstressi sündroom (ÄRDS) ja 39,8%-l sekundaarse bakternakkuse põhjustatud kopsupõletik. ÄRDSi korral oli letaalsus 24,5% ja bakterpneumoonia korral 20,3%. Intensiivravi vajanud haigete keskmine letaalsus oli 17,2% (4,0% väikelastel ja 39,7% ≥ 75 a vanustel patsientidel). Gripihaigete suremus oli suurim pandeemia kõrgajal 2009. a 48.–49. nädalal. Selle tegelik suurusjärg ei ole teada, sest liikmesriikide gripisurmade registreerimise alused on väga ebahühtlased,

mistõttu oli tegemist surmajuhtude ilmse alateavitamisega. CDC andmetel esineb iga teavitatud gripi surmajuhtu kohta neli tegelikku juhtu (10). Alateavitamine kehtib ka gripihaigete hospitaliseerimise kohta: nende tegelik arv oli vähemalt 2,7 korda suurem kui ametlikult registreeritud (11). Ühendkuningriigis ei saanud 76% surmaga lõppenud juhtudest viirusevastast ravi haiguse esimese 48 tunni jooksul (12).

Inimeste vaksineerimine pandeemilise gripivaktsiiniga varieerus liikmesriikides suuresti: Euroopa Liidu elanikest vaktsineeriti keskmiselt 9%. Pandeemiaperioodil teatati Euroopa Liidus 2900 gripi surmajuhtu.

WHO kuulutas gripipandeemia lõppenuks 10. augustil 2010. See tähendab, et maailm ei ole enam gripipandeemiaks valmisoleku kuuendas faasis, vaid on nüüd pandeemiajärgses perioodis. WHO andmetel käitub A(H1N1)2009 viirus edaspidi nagu sesoonne gripiviirus ja ringleb maailmas veel mõne aasta jooksul (13). 2009/2010. a gripipandeemia epidemioloogiat oluliselt mõjutanud tegur oli eelneva immuunmälu olemasolu vanemaerialistel inimestel, mille tulemusena pakkusid varem omandatud A(H1N1) gripiviiruse antikehad kaitset ka uue pandeemilise A(H1N1) gripiviiruse vastu. Soome uurijate andmetel omas pandeemilise gripiviiruse antikehi 15–20% inimesi vanuses 65–79 a; 57% vanuses 80–89 a ja 96% isikuid vanuses ≥ 90 a (14).

Pandeemiakogemuse arvestamiseks on oluline välja tuua möödunud gripipandeemia ning iga-aastase sesoonse gripi sarnasused ja erinevused. Põhilised **sarnasused** olid järgmised:

- 1) gripiviiruste levikuvähi ja lõimetusperioodi pikkus ühtisid;
- 2) haigete nakkusohtlikkus oli suurim esimeste haigustunnuste ilmunemisel;
- 3) gripi kliiniline pilt ja haigusjuhtu definiitsioon olid sarnased, v.a pandeemilise gripi korral sagedasem kõhulahtisuse esinemine;

- 4) isikukaitsemeetmed ja epideemiatõrjemeetmed olid ühtmoodi efektiivsed;
- 5) laste nakatumine oli mõlema gripi liigi korral sage.

Pandeemilise ja sesoonse gripi **erinevused** olid järgmised:

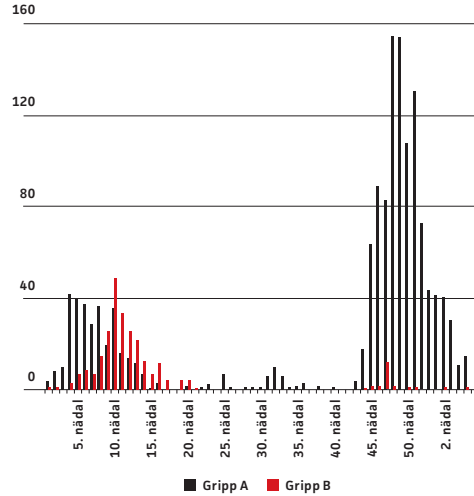
- 1) pandeemilise gripi levik algas n-ö väljaspool hooaega ehk kevadsuvel;
- 2) uus pandeemiline gripiviirus tõrjus peaaegu täielikult ringluste välja eelnevalt grippi põhjustanud hooajalised gripiviiruse A(H3N2) ja A(H1N1) tüved, alles 2009/2010. a talvel ilmus ringlusesse B-gripiviirus;
- 3) sesoonsele gripile on omane levik kõikide sotsiaalse kontakti liikide korral, pandeemiline gripp levis eeskätt lasteaedades, koolides ja peredes;
- 4) hooajal nakatub sesoonsesse grippi keskmiselt 5–10% rahvastikust, pandeemilisse grippi nakatus 15–20% rahvastikust;
- 5) sesoonsesse grippi nakatuvad eeskätt kliinilistesse riskirühmadesse kuuluvad ja vanemaerialised, ≥ 65 a inimesed, pandeemilise gripi korral nakatusid sagedamini nooremad, ≤ 30 a vanused inimesed;
- 6) surmajuhte esineb sesoonse gripi korral eeskätt ≥ 65 a vanuste inimeste ja kliinilistesse riskirühmadesse kuuluvate inimeste seas, pandeemilise gripi korral oli 80% surmajuhtudest ≤ 65 a inimeste seas, kusjuures 25–30% surmajuhtudest esines muidu tervete noorte täiskasvanute seas;
- 7) pandeemilise gripi riskirühma kuulusid erandina rasedad naised ja ülekaalulised inimesed;
- 8) pandeemilisse grippi nakatunud muidu tervetel noortel täiskasvanutel esines suhteliselt sageli viiruspneumooniat ja ÄRDSi, mida sesoonse gripi korral esineb harva;
- 9) pandeemilise gripi korral esines asüptomaatilist haigusvormi 30–50%-l juhtudest ja sesoonse gripi korral umbes 30%-l juhtudest.

PANDEEMILISE GRIPI EPIDEMIOLOOGIA EESTIS

Eesti tervisekaitse süsteem kasutas nii enne kui ka pandeemilise A(H1N1)2009 gripi leviku perioodil mitut seiresüsteemi: a) üldist ägedate respiratoorsete viirusnakkuste ja gripi seiret; b) gripi, gripisarnaste haiguste ja ägedate respiratoorsete nakkuste *sentinel*-seiret ja c) virooloogilist laboriseiret, millele gripipandeemia välja kuulutamisel lisandus d) gripi raskete haigusjuhtude seire, mis põhines haiglate intensiivravi osakondade andmetel, ning e) gripi surmajuhude seire. Kõik seireliigid võtsid arvesse laborikinnitusega pandeemilise A(H1N1)2009 gripi juhte.

PANDEEMILISE A(H1N1)2009 GRIPI LEVIK EESTIS

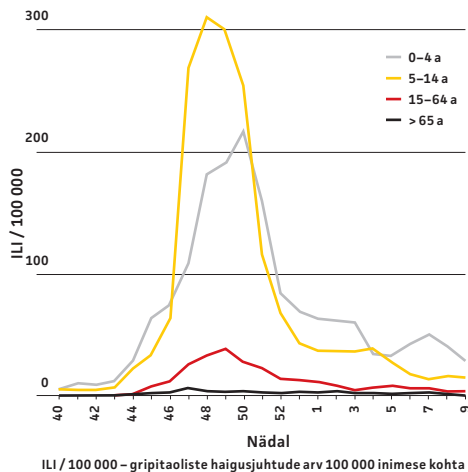
Pandeemilise gripihooaja alguseks Eestis tuleb pidada 29. maid 2009. aastal, kui Tervisekaitseinspektsiooni virooloogiabor kinnitas laboratoorselt Eestis esimese pandeemilise A(H1N1) gripiviiruse põhjustatud gripijuhtu, mis oli sisse toodud Ameerika Ühendriikidest. Juunist kuni septembrini 2009 registreeriti Eestis kokku eri riikidest sissetoodud 95 haigusjuhtu. Nendel kuudel haigestusid valdavalt 15–44 a vanused inimesed. Sel perioodil ei levinud pandeemiline gripiviirus veel kohaliku elanikkonna seas. Olukord muutus septembri algul, mil taas alustasid tööd lasteaiad, koolid ja paljud suvepuhkusel olnud kollektiivid. Algul haigestusid kooliõpilased ning kaks nädalat hiljem jõudis gripilaine ka lasteaialasteni. Novembri algusest alates hakkas grippi haigestunute arv kiiresti kasvama ning saavutas maksimumi 48.–50. nädalal, seejärel haigestumine vähenes, kuid võrreldes eelmiste hooaegadega püsis kõrgel tasemel kuni märtsikuuni. Seega oli meil pandeemiaperioodil tegemist ühelainelise gripilevikuga. Sama kinnitasid ka laboriseire andmed: 2009. a sügisel ja 2009/2010. a talvel ringlesid domineerivalt pandeemilised A(H1N1)2009 gripiviirused ning vaid üksikjuhtudel täheldati A(H3N2) ja B-gripiviiruste ning paragripi- ja adeno-



Joonis 1. Laboratoorselt kinnitatud pandeemilise gripi haigusjuhud Eestis 2009/2010. hooajal.

viiruste ringlust (vt joonis 1). Kokku uuriti pandeemilise gripi leviku perioodil maist 2009 kuni maini 2010 Terviseameti virooloogiaboris 2783 proovi, millest 34,1% tuvastati pandeemiline gripiviirus; ning suure haigestumise perioodil oktoobrist 2009 kuni maini 2010 uuriti 2294 proovi, millest 38,4% olid positiivsed pandeemilise gripiviiruse suhtes.

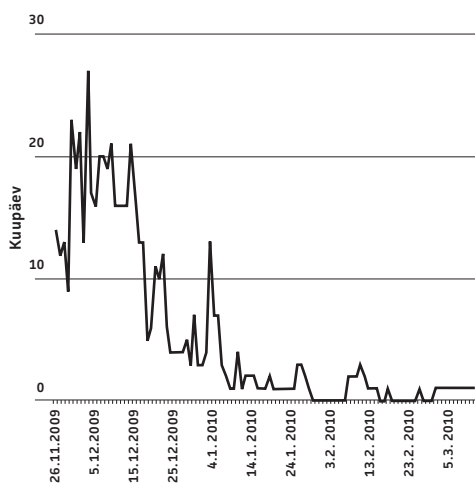
Pandeemilise gripi haigestumise vanuselisel struktuuri iseloomustas laste ülekaal:



Joonis 2. Pandeemilise gripi haigestumine Eestis vanuserühmiti 2009/2010. a

haigestunute moodustasid 0–4 a vanused lapsed 19,6%; 5–14 a vanused lapsed 19,4%; 15–65 a vanused täiskasvanud 3,9% ning ≥ 65 a vanused inimesed 0,95% (vt joonis 2). Seega oli pandeemilise grippi haigestunute vanuseline jaotumine mõnevõrra erinev sesoonse grippi puhul esinevast: ligi 60% pandeemilise grippi juhtudest ja 84% rasketest haigusjuhtudest esines alla 20 a vanustel inimestel ning ≥ 65 a vanuste inimeste haigestumine oli väike. Pandeemilise grippi leviku perioodil haigestus meil grippi 9,5% elanikest. Grippi või gripisarnaste haiguste korral hospitaliseerimise kohta seiret ei korraldatud, vaid kasutati selle ühte varianti – intensiivravi vajanud gripahaigete seiret. Intensiivravi vajas ajavahemikul 2009. a novembrist kuni 2010. a märtsini 149 gripihaiget, nendest 125 (83,9%) olid lapsed vanuses kuni 16 a (0–4 a vanuseid 97 (77,6%) ja nendest 0–1 a vanuseid 41 (38,8%)). Intensiivravi vajas 24 täiskasvanut (16%), kellest 54,2% olid vanemaealised inimesed. Intensiivravi vajadus oli suur haigestumise kõrgperioodil 2009. a novembri lõpus ja detsembri algul (vt joonis 3).

Esines 21 surmajuhtu (suremus 1,56 juhtu 100 000 inimese kohta), nendest kümme vanuses ≥ 65 a, kaheksa vanuses



Joonis 3. Intensiivravi vajanud gripipatsientide arv Eestis 26.11.2009–12.03.2010.

28–65 a ning kolm olid lapsed vanuses 3, 13 ja 14 a. Ükski nendest isikutest ei olnud vaksineeritud pandeemilise grippi vastu. Surmajuhtude analüüs kestab.

PANDEEMILISE GRIPIVIIRUS-NAKKUSE VASTANE VAKTSINEERIMINE

Sotsiaalministeeriumi immuunprofülaktika komisjon soovitas vaksineerida pandeemilise gripinakkuse vastu esmajärjekorras riskirühmadesse kuuluvaid inimesi, kelle hulka arvati 6–24 kuu vanused väikelapsed, lapsed ja noorukid vanuses 2–17 aastat ning 18–64aastased täiskasvanud, kes põevad raskeid kroonilisi või immuunpuudulikkusega kulgevaid haigusi, rasedad naised ja emad sünnitusjärgses perioodis kuni kuue kuu jooksul, patsientidega kokkupuutuvad tervishoiutöötajad, hoolekandeadustuste, avahoolduse ja koduõenduse töötajad, TÜ arstiteaduskonna ja tervishoiu kõrgkoolide üliõpilased, proviisorid ja farmatseudid ning piirivalve lennusalga ambulantslende tegevad töötajad. Riskirühmade vaksineerimine algas 15. detsembril 2009 ning alates 11. jaanuarist 2010 alustati kõigi soovijate vaksineerimist.

Ajavahemikul 15.12.2009 kuni 06.04.2010 vaksineeriti Eestis pandeemilise A(H1N1)2009 gripiviirus-nakkuse vastu kokku 34 872 inimest, kellest 16 860 kuulus riskirühmadesse ja 18 012 mitteriskirühmadesse. Riskirühmadesse kuulunud inimestest vaksineeriti 13,4% ja Eesti rahvastikust tervikuna 2,6%. Riskirühmadesse kuuluvate inimeste vaksineerimisega hõlmatud oli järgmine:

- 6–24 kuu vanused lapsed 4,9%;
- rasedad naised ja emad kuni kuue kuu jooksul pärast sünnitust 5,5%;
- raskekujulisi kroonilisi haigusi põdevad ja immuunpuudulikkusega 2–17 a vanused lapsed ning noorukid 21,5%;
- raskeid kroonilisi haigusi põdevad ja immuunpuudulikkusega 18–64 a vanused täiskasvanud 20,8%;
- tervishoiutöötajad (v.a hambaarstid ja kiirabitöötajad) 21,7%;

- hoolekandeteenuse osutajad 5,3%;
- apteegitöötajad 32,0%.

Riskirühmadesse kuuluvate inimeste kõige väiksemad vaksineerimisega hõlmatud olid Tallinnas, Harjumaal ja Ida-Virumaal, tervishoiutöötajatel Ida-Virumaal, Läänemaal, Põlvamaal ja Võrumaal ning hoolekandeteenuse osutajatel Tallinnas,

Harjumaal ja Viljandimaal. Seega oli tervikuna Eesti elanike, väikelaste, tähtsate kliiniliste riskirühmade ning tervishoiu- ja hooldusteenuse osutajate hõlmatud pandeemilise gripi vastase vaksineerimisega oodatust oluliselt väiksem.

kuulo.kutsar@terviseamet.ee

KIRJANDUS

1. Ansart S, Pelat C, Boelle P, et al. Mortality burden of the 1918–1919 influenza pandemic in Europe. *Infl Respi Viruses* 2009;3:99–106.
2. CDC. Swine influenza A(H1N1) infection in two children, Southern California, March–April 2009. *MMWR* 2009;58:400–2.
3. CDC. Outbreak of swine-origin influenza A(H1N1) virus infection - Mexico, March–April 2009. *MMWR* 2009;58:467–70.
4. WHO. Swine influenza. Press release, 25 April 2009.
5. WHO. World now at the start of 2009 influenza pandemic. Press release, 11 June 2009.
6. ECDC. Situation report: Influenza A(H1N1)v infection. Update, 11 June 2009.
7. EU Commission Decision 2009/363/EC. OJ L 110; 1 May 2009.
8. ECDC. Influenza surveillance in Europe 2008/09. Stockholm, ECDC; 2010.
9. WHO. Preliminary review of D222G amino acid substitution in the hemagglutinin of pandemic influenza A(H1N1)2009 viruses. *WER* 2010;85:21–2.
10. CDC. Updated CDC estimates of 2009 H1N1 influenza cases, hospitalizations and deaths in the United States, April 2009–April 10, 2010. Atlanta, May 14, 2010.
11. Reed C, Angulo F, Sverdlow D et al. Estimates of the prevalence of pandemic (H1N1)2009, United States, April–July 2009. *Emerg Inf Dis* 2009;15:2004–7.
12. Donaldson I, Rutter P, Ellis B, et al. Mortality from pandemic A/H1N1 2009 influenza in England: public health surveillance study. *BMJ* 2009;339:5213.
13. WHO. Announcement of the WHO Director General. Press release, 10 August 2010.
14. Ikonen N, Strengell M, Kinnunen L, et al. High frequency of cross-reacting antibodies against 2009 pandemic influenza A(H1N1) virus among the elderly in Finland. *Euro Surveill* 2010;15:19478.