ავტორის სტილი დაცულია

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტი

მედიცინის ფაკულტეტი

ანა მაჩაბლიშვილი

საქართველოში გრიპის ვირუსების ცირკულაცია, მათი ეპიდემიოლოგიური მნიშვნელობა და მოლეკულური ბიოლოგია

საზოგადოებრივი ჯანდაცვის დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

წარმოდგენილი დისერტაცია

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

პაატა იმნაძე

ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო

უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტის საზოგადოებრივი

ჯანდაცვის დეპარტამენტის სრული პროფესორი

თბილისი, 2018 წელი

შინაარსი:

შემოკლებები: 4

1. შესავალი 6

1.1 თემის აქტუალობა 6

1.2 გრიპზე ეპიდზედამხედველობა საქართველოში 6

1.3 მიზანი/ამოცანები 9

1.4 სამეცნიერო სიახლე და პრაქტიკული ღირებულება 9

2. ლიტერატურის მიმოხილვა 10

2.1 გრიპის ისტორიული ექსკურსი 10

2.2 გრიპის ვირუსის დახასიათება 14

2.2.1 კლასიფიკაცია 14

2.2.2 ძირითადი ანტიგენები და გენომი 15

2.2.3 სასიცოცხლო ციკლი 20

2.2.4 გადაცემა და გამძლეობა გარემოში 22

2.2.5 კლინიკა 23

2.2.6 იმუნიტეტი 24

2.2.7 ლაბორატორიული კვლევები 24

2.2.8 მკურნალობა 26

2.2.9 პრევენცია 26

3. კვლევის დიზაინი/მეთოდოლოგია 28

3.1 სეზონური გრიპის ვირუსების კვლევა 28

3.2 ზოონოზური გრიპის ვირუსების კვლევა 29

3.3 საკვლევი ნიმუშები 32

3.4 ლაბორატორიული კვლევის მეთოდები 33

3.4.1 მოლეკულური დიაგნოსტიკა 33

3.4.2 გრიპის ვირუსების კულტივაცია MDCK უჯრედებზე 35

3.4.3 გრიპის ვირუსების ტიპირება ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირების რეაქციით 37

3.4.4 სეროლოგიური კვლევა ზოონოზური გრიპის ვირუსების საწინააღმდეგო ანტისხეულების დეტექციის მიზნით 41

3.4.5 სეკვენირება 42

3.5 მონაცემთა სტატისტიკური ანალიზი 51

4. კვლევის შედეგები 52

4.1 სეზონური გრიპის ვირუსების გავრცელება/სეზონების დახასიათება 52
4.2 გრიპის ტვირთის შესწავლა სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში, 2014-2017 წწ. 60
4.2.1 გრიპის ტვირთი ILI პაციენტებში 60
4.2.2 გრიპის ტვირთი SARI პაციენტებში 63
4.3 გრიპთან ასოცირებული ლაბორატორიულად დადასტურებული ლეტალური SARI შემთხვევების დახასიათება 65
4.4 გრიპის კლინიკური და ეპიდემიოლოგიური მახასიათებლების შესწავლა 67
4.5 ზოონოზური გრიპის ვირუსებზე კვლევა 71
4.5.1 სეროლოგიური კვლევა ადამიანებში 71
4.5.2 ზოონოზური გრიპის ვირუსების დეტექცია ადამიანებში 72
4.5.3 ზოონოზური გრიპის ვირუსების კვლევა ცხოველებში 73
4.6 სეზონური გრიპის ვირუსების ანტიგენური და გენეტიკური დახასიათება 74
4.6.1 A/H1N1pdm09 ვირუსები 75
4.6.2 A/H3N2 ვირუსები 83
4.6.3 B/Yamagata ხაზის ვირუსები 92
4.6.4 B/Victoria ხაზის ვირუსები 97
5. შედეგების განხილვა 103
6. დასკვნები და რეკომენდაციები 113
7. Summary 117
8. გამოყენებული ლიტერატურა 129
9. გამოქვეყნებული ნაშრომების სია 140
10. დანართები 141

შემოკლებები:

დკსჯეც - დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი, საქართველო

ითგ - ინტენსიური თერაპიის განყოფილება

ჯანმო - ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაცია

CDC (Centers for Disease Control and Prevention, USA) - დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრები, ატლანტა, აშშ

CI (confidence interval) - სარწმუნოობის ინტერვალი

CT (cycle threshold) - ზღურბლოვანი ციკლი

ddNTPs - დიდეოქსინუკლეოტიდები

DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium) -დულბეკოს მიერ მოდიფიცირებული იგლას ნიადაგი

F (forward) – წინა პრაიმერი

HA ან **H** (Hemagglutinin)- ჰემაგლუტინინი

ILI (Influenza-like illness) - გრიპისმაგვარი დაავადებები

Kb - კილობაზა (ნუკლეოტიდების წყვილი)

NA ან **N** (Neuraminidase)- ნეირამინიდაზა

OR (odds ratio) – შანსების თანაფარდობა

PBS – ფოსფატური ბუფერი

PCR (Polimerase Chain Reaction) პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია (პჯრ)

R (reverse) - უკუ პრაიმერი

RDE (Receptor Destroying Enzyme) - რეცეპტორების დამშლელი ფერმეტი

Real-time RT-PCR – რეალურ დროში უკუტრანსკტიპციით მიმდინარე პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია

RT-PCR (Reverse transcription Polimerase Chain Reaction) - უკუტრანსკტიპციით მიმდინარე პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია

SARI (Severe Acute Respiratory Infections) - მძიმე მწვავე რესპირატორული ინფექციები

TBE ბუფერი - Tris-borate-EDTA შემცველი ბუფერი

TE ბუფერი - Tris -EDTA შემცველი ბუფერი

VLA (Veterinary Laboratory Agency, UK) - დიდი ბრიტანეთის ვეტერინარული ლაბორატორიების სააგენტო

1. შესავალი

1.1 თემის აქტუალობა

გრიპი მწვავე ვირუსული ინფექციური დაავადებაა, რომელიც ადვილად გადაეცემა ადამიანიდან ადამიანს. სეზონური გრიპის ვირუსები ცირკულირებენ მთელს მსოფლიოში და აავადებენ ნებისმიერი ასაკის პირებს. ჯანმრთელობის მსოფლიო ორგანიზაციის (ჯანმო) მონაცემებით გრიპით ყოველწლიურად მოზრდილი მოსახლეობის 5-10% და ბავშვების 20-30% ავადდება; ვირუსი 3-5 მილიონამდე მძიმე შემთხვევას იწვევს, რომელთაგანაც დაახლოებით 290 000 – 650 000 ლეტალურად მთავრდება [1]. აშშ-ს დაავადებათა კონტროლისა და პრევენციის ცენტრის მონაცემებით ყოველ წელს 6 000-დან 26 000-მდე 5 წლამდე ასაკის ბავშვი ხვდება საავადმყოფოში გრიპთან დაკავშირებული გართულებების გამო [2]. ზომიერი კლიმატის ქვეყნებში სეზონური გრიპის ეპიდემიები ძირითადად ზამთრის თვეებში ვითარდება, ხოლო ტროპიკულ ქვეყნებში სეზონურობა ნაკლებადაა გამოხატული და ეპიდემიები შესაძლებელია მთელი წლის განმავლობაში დაფიქსირდეს.

ზემოაღნიშნულიდან გამომდინარე, გრიპი მნიშვნელოვანი პრობლემაა საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის კუთხით ნებისმიერ ქვეყანაში. გარდა ამისა, მომატებული ავადობა ქვეყნისთვის ეკონომიკური ტვირთია.

21-ე საუკუნის პირველმა პანდემიამ, რომელიც 2009 წელს გამოიწვია A/H1N1pdm09 გრიპის ვირუსმა, ცხადყო გრიპზე ზედამხედველობის საჭიროება მსოფლიოს მასშტაბით. პანდემიური გრიპის ვირუსის წარმოქმნაში მნიშვნელოვან როლს თამაშობენ ზოონოზური გრიპის ვირუსები. სწორედ ამიტომ გრიპის ვირუსების მუდმივი მონიტორინგი მნიშვნელოვანი ინსტრუმენტია პანდემიური პოტენციალის მქონე ვირუსების დროული დეტექციისათვის და სეზონური ვაქცინების შემადგენელი შტამების სწორი შერჩევისათვის.

1.2 გრიპზე ეპიდზედამხედველობა საქართველოში

საქართველოში გრიპზე ეპიდზედამხედველობა მე-20 საუკუნის 30-იან წლებში დაიწყო სანიტარულ-ეპიდემიოლოგიური სამსახურის შექმნის შემდეგ. გასული

საუკუნის 60-იანი წლებიდან მონაცემთა შეგროვება და ანალიზი ხდებოდა რესპუბლიკურ სანეპიდსადგურში. ვირუსოლოგიური კვლევების დაწყება უკავშირდება შავი ჭირის საწინააღმდეგო სადგურში სპეციალური ლაბორატორიის შექმნას (70-იანი წწ.), თუმცა 2006 წლამდე გრიპზე ეპიდზედამხედველობა ძირითადად ემყარებოდა მხოლოდ კლინიკურ დიაგნოზს ლაბორატორიული დადასტურების გარეშე. გრიპის ლაბორატორიული დიაგნოსტიკის აუცილებლობა გამოიწვია A/H5N1 მაღალპათოგენური ფრინველის გრიპის ვირუსით 2003 წლიდან ადამიანების დაინფიცირებამ; ვირუსი იწვევდა მძიმე დაავადებას და ლეტალობა ლაბორატორიულად დადასტურებულ შემთხვევებში 50%-ს აჭარბებდა [3]. 2006 წელს სხვადასხვა დონორი ორგანიზაციების ხელშეწყობით დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის (დკსჯეც) ბაზაზე დაარსდა გრიპის ლაბორატორია და შეიქმნა გრიპის საყრდენი ბაზებით ეპიდზედამხედველობა. ჩვენი ქვეყანა ჯანმო-ს გრიპზე გლობალური ზედამხედველობის ქსელის ნაწილი გახდა. 2006 წლის თებერვალში სოფ.ადლიასთან (აჭარა) დაცემული ორი გედის ტრაქეადან აღებულ ნაცხებში პირველად მოხდა მაღალპათოგენური ფრინველის გრიპის ვირუსის A/H5N1 დეტექცია საქართველოში [4].

2006 წლიდან დღემდე გრიპის საყრდები ბაზებით ზედამხედველობის სისტემაში რამდენჯერმე მოხდა ცვლილება. თავდაპირველად საქართველოს რამდენიმე ქალაქის (თბილისი, ქუთაისი, ბათუმი, ახალციხე, მარნეული, ზუგდიდი) კლინიკებში ხდებოდა მხოლოდ ვირუსოლოგიური მონიტორინგი, რაც გულისხმობდა ზემო სასუნთქი გზების ინფექციის, გრიპისა და გრიპით გამოწვეული ჰოსპიტალიზაციის დიაგნოზის მქონე პაციენტებიდან ნიმუშების აღებას გრიპის ვირუსის დეტექციის მიზნით. ზედამხედველობის მიზანი იყო არა მარტო სეზონური ვირუსების მონიტორინგი, არამედ ფრინველის გრიპის ვირუსით (A/H5N1) ადამიანის დაინფიცირების შემთხვევის დროული დეტექცია შემდგომი პროფილაქტიკური და საკონტროლო ღონისძიებების ჩატარების მიზნით. ამიტომაც საყდენ ბაზებად ვირუსოლოგიური მონიტორინგისათვის ქალაქები შეირჩა სასაზღვრო პუნქტებთან მდებარეობისა და გადამფრენი ფრინველების მიგრაციის მარშრუტების გათვალისწინებით.

2009 წლიდან ქვეყანაში დაინერგა გრიპისმაგვარი დაავადებებისა (ILI-Influenza-like illness) და მძიმე მწვავე რესპირატორული ინფექციების (SARI - Severe Acute Respiratory Infection) ეპიდზედამხედველობა საყრდენი ბაზებით. გრიპისმაგვარი დაავადებებისათვის ვირუსოლოგიური და ეპიდემიოლოგიური მონაცემების შეგროვების მიზნით შეირჩა ქ. თბილისის ერთ-ერთი დიდი პოლიკლინიკა, რომელიც ემსახურება დაახლოებით 60 000 მოქალაქეს, რაც თბილისის მოსახლეობის დაახლოებით 5% შეადგენს. მძიმე მწვავე რესპირატორული ინფექციების ეპიდზედამხედველობა (ვირუსოლოგიური და ეპიდემიოლოგიური) დაეკისრა ბავშვთა ცენტრალურ საავადმოყოფოს და ქუთაისის რამდენიმე კლინიკას; ქუთაისის კლინიკები თავიდან მხოლოდ ვირუსოლოგიურ მონიტორინგს აწარმოებდნენ, ხოლო 2012 წლიდან დაიწყეს ეპიდემიოლოგიურ მონაცემების შეგროვებაც.

2012 წელს საქართველოში გაუქმდა ზემო სასუნთქი გზების ინფექციის, გრიპისა და გრიპით გამოწვეული ჰოსპიტალიზაციის რუტინული ეპიდზედამხედველობა და ამჟამად გრიპზე მონიტორინგს ახორციელებენ მხოლოდ საყრდენი ბაზები. თუმცა გრიპის სეზონის უკეთ მართვის მიზნით, დკსჯეც-ის რეკომენდაციით 2013 წლიდან რაიონული საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ცენტრებიც აწარმოებენ გრიპისმაგვარ დაავადებებსა და მძიმე მწვავე რესპირატორულ ინფექციებზე ეპიდზედამხედველობას.

საყრდენი ბაზების ძირითადი ფუნქციაა გრიპის დაავადების ტვირთისა და ეპიდემიოლოგიური მონაცემების მოწოდება; ლაბორატორიული კვლევისათვის ნიმუშების აღება; A/H5N1 (ან ნებისმიერი სხვა ახალი/პანდემიური საფრთხის მქონე გრიპის ვირუსის) ადრეული შეტყობინების სისტემისა და შესწავლა-რეაგირების ტრიგერებისათვის დამატებითი ინფორმაციით უზრუნველყოფა; ნიმუშების აღება, შენახვა და ტრანსპორტირება პროტოკოლის მიხედვით.

2009 წლიდან საქართველოს გრიპზე ეპიდზედამხედველობის მონაცემები ყოველკვირეულად იტვირთება ჯანმო-ს მონაცემთა ბაზაში (თავდაპირველად ეს იყო EuroFlu პლატფორმა, ხოლო 2015 წლიდან კი ევროპის დაავადებათა კონტროლის ცენტრის ECDC პლატფორმა - TESSy).

ნაშრომში აღწერილია 2010-2017 წლებში გრიპისმაგვარი დაავადებებზე საყრდენი ბაზებით ეპიდზედამხედველობის სისტემიდან მიღებული მონაცემები და მათი

ანალიზი; ზოონოზური გრიპის ვირუსების საწინააღმდეგო ანტისხეულების აღმოჩენის მიზნით 2012-2014 წლებში სამეგრელოს რეგიონში ჩატარებული სეროლოგიური კვლევის შედეგები, 2009-2011 წელს გადამფრენ ფრინველებში და 2012-2015 წლებში ღორებსა და შინაურ ფრინველებში გრიპის ვირუსების დეტექციის მიზნით ჩატარებული კვლევის მონაცემები.

1.3 მიზანი/ამოცანები

თემის ძირითადი მიზანია საქართველოში მოცირკულირე გრიპის ვირუსების ეპიდემიოლოგიური და ვირუსოლოგიური მახასიათებლების შესწავლა.

ძირითადი ამოცანები:

1. საქართველოში გრიპის ვირუსების გავრცელების შესწავლა;
2. გრიპის ვირუსების ანტიგენური დახასიათება;
3. გრიპის ვირუსების მოლეკულური ეპიდემიოლოგია;
4. გრიპის მძიმე ფორმების და ლეტალური გამოსავლის რისკ-ფაქტორების შესწავლა;
5. რეკომენდაციების შემუშავება.

1.4 სამეცნიერო სიახლე და პრაქტიკული ღირებულება

აღნიშნული კვლევის ფარგლებში:

1. დადგინდა საქართველოში გრიპის ეტიოლოგიური სტრუქტურა და მისი თავისებურებები;
2. შეფასდა გრიპის დაავადების ტვირთი;
3. განხორციელდა გრიპის ვირუსების ანტიგენური და ფილოგენეტიკური ანალიზი;
4. დაზუსტდა გრიპის მძიმე ფორმების და ლეტალური გამოსავლის რისკ ჯგუფები;
5. შემუშავდა მეცნიერულად დასაბუთებული რეკომენდაციები.

კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით შემუშავებული რეკომენდაციები მნიშვნელოვანია პრევენციული ღონისძიებების სწორად დაგეგმვისათვის, აგრეთვე რესურსების მობილიზაციისაათვის გრიპის სეზონისათვის მზადყოფნის მიზნით (მაგ. ანტივირუსული პრეპარატები, ვაქცინა, კლინიკების მზაობა და სხვ.).

2. ლიტერატურის მიმოხილვა

2.1 გრიპის ისტორიული ექსკურსი

“გრიპი” ფრანგული სიტყვიდან “gripper” წარმოიშვა, რაც ”შებოჭვა, დაჭერა”-ს ნიშნავს, ხოლო “influenza” იტალიური სიტყვაა და “ზემოქმედება”-ს ნიშნავს; “influenza del freddo” – “სიცივის ზემოქმედება”, ტერმინი “influenza ” 1703 წელს გამოიყენა ედინბურგის უნივერსიტეტის მკვლევარმა Hugger-მა და მას შემდეგ ამ ვირუსს ეს სახელწოდება შემორჩა [5].

პირველი ცნობები გრიპისმაგვარი დაავდების შესახებ აღწერილია ჯერ კიდევ ჩვენს წ.აღრიცხვამდე 412 წელს ბერძნულ ხელნაწერებში; სავარაუდოდ გრიპის აფეთქებებია აღწერილი მე-12, მე-14 და მე-15 საუკუნებშიც, თუმცა პირველი პანდემია, რომელზეც მსოფლიოს მეცნიერები თანხმდებიან დაიწყო 1580 წელს აზიაში და ერთ წელში მთელი მსოფლიო მოიცვა [6].

გრიპის პანდემიები საშუალოდ 10-50 წლიანი ინტერვალებით მეორდება. პანდემიის დროს შესაძლებელია მსოფლიო მოსახლეობის 25-30% დაავადდეს, ლეტალობა განსხვავებულია (ცხრილი 1).

ცხრილი 1. მე-20 და 21-ე საუკუნის პანდემიები.

წელი	**ვირუსი**	**პანდემიის სიმძიმე**	**ლეტალობა**
1918	A/H1N1	გამანადგურებელი	40-50 მილიონი
1957	A/H2N2	ზომიერი	1-2 მილიონი
1968	A/H3N2	მსუბუქი	1 მილიონი
2009	A/H1N1pdm09	მსუბუქი	200 000

1918-1919 წწ. პანდემია - “ესპანური გრიპი” A/H1N1

1918-1919 წლების პანდემია ისტორიულად ყველაზე გამანადგურებელ პანდემიად ითვლება, რომლის დროსაც დაიღუპა 40-50 მილიონამდე ადამიანი (შესადარებლად - I მსოფლიო ომს ოთხი წლის განმავლობაში დაახლოებით 8.3 მილიონი ადამიანი ემსხვერპლა), გარდაცვლილთა 60%-ს ახალგაზრდა 20-45 წლის მოსახლეობა შეადგენდა. პანდემიის დაწყების ისტორია უცნობია, თუმცა მკვლევარები თვლიან, რომ გრიპის

პირველი აფეთქებები ამერიკაში დაფიქსირდა სამხედროებში 1918 წლის მარტში. სამხედროები I მსოფლიო ომის გამო გემით გადასხეს საფრანგეთში და აქედან ვირუსი გავრცელდა ბრიტანეთში, იტალიასა და ესპანეთში. ვირუსი თანდათან მოედო მთელს მსოფლიოს. პირველი ტალღა გაზაფხულსა და ზაფხულში განვითარდა, იგი გამოირჩეოდა მაღალი კონტაგიოზურობით, მაგრამ დაბალი ლეტალობით. მეორე ტალღა ერთდროულად დაიწყო საფრანგეთში, სიერა ლიონესა და აშშ-ში 1918 წლის აგვისტოს ბოლოს; სიკვდილობა 10-ჯერ გაიზარდა, სავარაუდოდ ვირუსი უფრო ვირულენტური გახდა. სეზონური ეპიდემიებისგან განსხვავებით, როდესაც ძირითადად ჩვილები და მოხუცები იღუპებოდნენ, ამ დროს კვდებოდა ახალგაზრდა და პრაქტიკულად ჯანმრთელი მოსახლეობა. გარდაცვალების მიზეზი ხშირად მეორადი ბაქტერიული პნევმონია იყო, თუმცა პირველადი ვირუსული პნევმონიაც იწვევდა ლეტალობას. დაავადების სიმძიმის გამო ექიმები გრიპის ნაცვლად სხვა დაავადების დიაგნოზებს სვავდნენ. ამ დროისათვის არ არსებობდა გრიპის ვაქცინა და ანტივირუსული პრეპარატები. ავადობის შესამცირებლად მიმართვადნენ ისეთ ღონისძიებებს, როგორიცაა ავადმყოფის იზოლაცია, კარანტინი, პირადი ჰიგიენა, მარლის ნიღბების ტარება, დაიხურა სკოლები, აიკრძალა მასობრივი თავშეყრები (სურათი 1, 2). არ დამორჩილება ხშირად კანონით ისჯებოდა – ჯარიმის სახით ან დაპატიმრებით. ამ ღონისძიებებმა მხოლოდ გარკვეულ დონეზე შეამცირა ვირუსის გავრცელების ტემპები, რადგან მოსახლეობას არ ჰქონდა იმუნიტეტი აღნიშნული ვირუსის მიმართ და დაავადებულთა რიცხვი საბოლოოდ მაინც მაღალი იყო [6, 7]. როგორც შემდგომმა კვლევებმა უჩვენა 1918 წლის პადემიის გამომწვევი გრიპის ვირუსი ფრინველური წარმოშობის A/H1N1 ვირუსი იყო, რომელმაც განიცადა ადაპტაცია [8, 9].

სურათი 1. კარავი-ჰოსპიტალი გრიპით დაავადებულთათვის, Fort Riley, Kansas, 1918 (ჯანმრთელობის ნაციონალური მუზეუმი, აშშ)

სურათი 2. პოლიციელები ნიღბებით, ამერიკის წითელი ჯვარი, Seattle, 1918

1957-1958 წწ. პანდემია - "აზიური გრიპი" A/H2N2

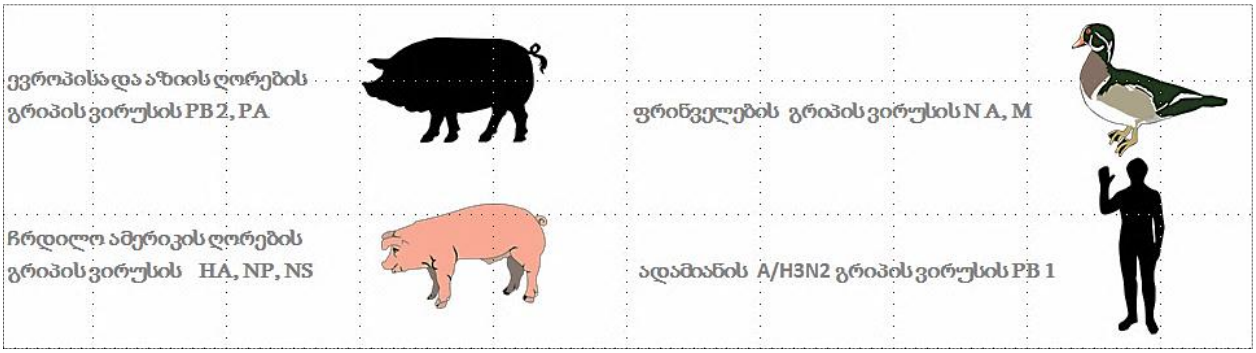
A/H2N2 ვირუსმა შედარებით მსუბუქი სიმძიმის პანდემია გამოიწვია, რადგან მსოფლიო უკეთესად მომზადებული შეხვდა მას, კერძოდ, დაგროვდა მონაცემები გრიპის ვირუსის შესახებ; აპრობირებული იყო გრიპის ვაქცინაც, როგორც გრიპის პრევენციის ეფექტური საშუალება; ხელმისაწვდომი იყო ანტიბიოტიკებიც გართულებების სამკურნალოდ. 1952 წლიდან უკვე ფუნქციონირებდა ჯანმო-ს გლობალური გრიპის ზედამხედველობის ქსელიც. ეპიდემია 1957 წლის თებერვალში დაიყო ჩინეთის ერთ-ერთ პროვინციაში და აპრილისათვის ჰონგ-კონგს მიაღწია. 1957 წლის მაისის დასაწყისში ჯანმო-მ მიიღო შეტყობინება გრიპის მომატებული ავადობის შესახებ ჰონგ-კონგსა და სინგაპურში. მაისის შუა რიცხვებში იაპონიასა და სინგაპურში გამოყვეს გრიპის ვირუსი და ერთ კვირაში ჯანმო-ს ქსელის ლაბორატორიებმა შეისწავლეს რა ვირუსი, დაასკვნეს, რომ ეს იყო ახალი ქვეტიპის ვირუსი A/H2N2. ვაქცინა აშშ-ში ხელმისაწვდომი აგვისტოს თვეში გახდა. A/H2N2 ვირუსი ექვს თვეში გავრცელდა მთელს მსოფლიოში. როგორც შემდგომი კვლევებით აღმოჩნდა, პანდემიური ვირუსი სავარაუდოდ ჩინეთში წარმოიშვა ადამიანისა (A/H1N1) და ფრინველის გრიპის (A/H2N2) ვირუსების რეასორტაციის შედეგად. აღნიშნული პანდემიის დროს სხვადასხვა მონაცემებით დაიღუპა 1-დან 2 მილიონამდე ადამიანი, მაგრამ წინა პანდემიისგან განსხვავებით, ლეტალობა მაღალი იყო უმცროსი ასაკის ბავშვებში, ხანდაზმულებსა და ქრონიკული დაავადების მქონე პირებში. გარდაცვალების მიზეზს უმეტესად მეორადი ბაქტერიული პნევმონია წარმოადგენდა [6, 7].

1968-1969 წწ. პანდემია - “ჰონ-კონგის გრიპი” A/H3N2

1968 წლის ივლისში ბრიტანეთის ერთ-ერთ გაზეთში დაიბეჭდა სტატია მწვავე რესპირატორული დაავადების გავრცელების შესახებ სამხრეთ-აღმოსავლეთ ჩინეთში, რომელიც მალე ფართოდ გავრცელდა მთელს მსოფლიოში. ვირუსის შესწავლის შედეგად უკვე აგვისტოში ჯანმო-მ განაცხადა გრიპის ვირუსის ახალი ქვეტიპის გავრცელების შესახებ. აღნიშნული პანდემიის დროს დაიღუპა 1 მილიონამდე ადამიანი, თუმცა წინა პანდემიებთან შედარებით მსუბუქი პანდემია იყო, რადგან მოსახლეობაში უკვე არსებობდა გარკვეული იმუნიტეტი N2-ის მიმართ (1957წ. A/H2N2 პანდემიის შედეგად). გარდა ამისა, ჰემაგლუტინინ-H3-ს შეიცავდა 1889 წლის პანდემიური გრიპის შტამი, რომელმაც შესაძლოა დაიცვა ასაკოვანი პოპულაცია. კვლევებმა უჩვენა, რომ ეს იყო ფრინველის A/H3, ადამიანის A/H2N2 და 1918 წ. A/H1N1 ვირუსების რეასორტაციის შედეგად წარმოქმნილი ვირუსი [6,7].

2009 წ. 21-ე საუკუნის I პანდემია A/H1N1pdm09

2009 წლის აპრილში აშშ-ს კალიფორნიის შტატში ლაბორატორიულად დაადასტურეს გრიპი A, ვირუსი ვერ დატიპირდა, როგორც რომელიმე სეზონური გრიპის ქვეტიპი. ნიმუში გაიგზავნა CDC-ში და კვლევების შედეგად აღმოჩნდა, რომ ეს იყო გრიპის ვირუსის ახალი ქვეტიპი A/H1N1 [10]. ვირუსი სწრაფად გავრცელდა მსოფლიოს მასშტაბით და 2009 წლის 11 ივნისს ჯანმო-მ გამოაცხადა პანდემიის მე-6 ფაზა [11]. თავიდან ახლად გამოვლენილ ვირუსს „ღორის გრიპს“ უწოდებდნენ, რადგან ლაბორატორიულმა ტესტირებამ აჩვენა ამ ვირუსის გენეტიკური შემადგენლობის მსგავსება იმ ვირუსისადმი, რომელიც ცირკულირებდა ჩრდილოეთ ამერიკის ღორებში. დამატებითი კვლევებით დადგინდა, რომ პანდემიური ვირუსი მნიშვნელოვნად განსხვავდებოდა ჩრდილოეთ ამერიკის ღორებში მოცირკულირე ვირუსისგან. პანდემიური ვირუსის 2 გენი (PB2, PA) იყო ევროპასა და აზიაში ღორებში მოცირკულირე გრიპის ვირუსის; 3 გენი (HA, NP, NS) - ჩრდილო ამერიკის ღორებში გავრცელებული გრიპის ვირუსის; 2 გენი (NA, M) - ფრინველებში და ერთი გენი (PB1) კი - ადამიანებში მოცირკულირე A/H3N2 გრიპის ვირუსებისა [12] (სურათი 3). აქედან გამომდინარე მეცნიერები ამ ვირუსს „ოთხმაგი რეასორტაციის“ ვირუსს უწოდებენ.



სურათი 3. A/H1N1pdm09 გრიპის ვირუსის გენების წარმომავლობა

A/H1N1pdm09 გამოწვეული პანდემია შედარებით მსუბუქი იყო, მკვლევარების შეფასებით დაახლოებით 200 000 ადამიანი გარდაიცვალა გრიპის გამო 2009 წლის 1 აპრილიდან 31 დეკემბრამდე. წინა ორი პანდემიისაგან განსხვავებით, მაღალი იყო ლეტალობა ახალგაზრდა პრაქტიკულად ჯანმრთელ პირებში [13-15]. ქვეყნების მიხედვით ლეტალობის მაჩვენებელი მერყეობდა; მაგალითად ცენტრალურ და სამხრეთ ამერიკის ქვეყნებში ლეტალობა 20-ჯერ აღემატებოდა ევროპის მაჩვენებლებს [13].

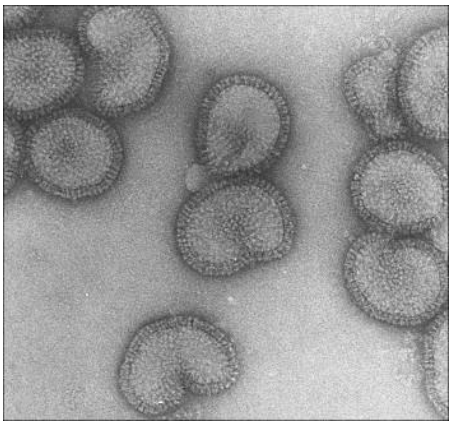
2.2 გრიპის ვირუსის დახასიათება

2.2.1 კლასიფიკაცია

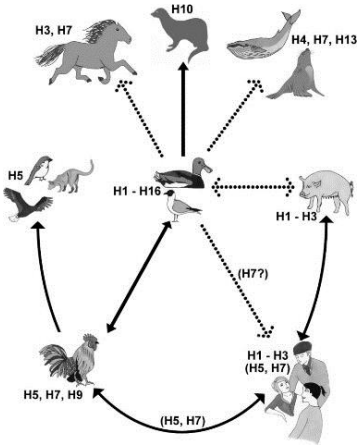
გრიპის ვირუსი მიეკუთვნება ორთომიქსოვირუსების ოჯახს; აქვს გარსი, საშუალოდ 80-120 ნმ დიამეტრის ზომისაა (სურათი 4) [16]; გენომი წარმოადგენს 8 სეგმენტისგან შემდგარ ერთჯაჭვიან რნმ-ს, რომელიც დაახლოებით 14 000 ნუკლეოტიდისაგან შედგება და აკოდირებს 11 პროტეინს [17]. ნუკლეოპროტეინისა და M-პროტეინის ანტიგენური განსხვავების საფუძველზე გრიპის ვირუსები კლასიფიცირდება A, B, C და D ტიპის ვირუსებად [18].

A ტიპის გრიპის ვირუსები აავადებენ ადამიანებსა და ცხოველებს. Webster-მა და მისმა კოლეგებმა რიგი კვლევებით დაასაბუთეს, რომ A ტიპის გრიპის ვირუსის ძირითადი ბუნებრივი რეზერვუარია გადამფრენი წყალმცურავი ფრინველები [19]. წყალმცურავი ფრინველებისაგან ვირუსი გადაეცემა სხვა მასპინძლებს, როგორიცაა: შინაური ფრინველი, ღორი, ადამიანი, ცხენი, ვეშაპი, სელაპი, კატა, ძაღლი, ლეოპარდი [20]. ადამიანები ძირითადად ინფიცირდებიან ღორებიდან და შინაური ფრინველებისაგან (სურათი 5). A ტიპის გრიპის ვირუსები სწრაფად ცვალებადი

ვირუსებია, იწვევენ ეპიდემიებსა და პანდემიებს და შედარებით მძიმედ მიმდინარე დაავადებას.



სურათი 4. გრიპის ვირუსი ელექტრონული მიკროსკოპის ქვეშ (ფოტო: Rob Ruigrok/ UVHCI).



სურათი 5. A გრიპის ვირუსის მასპინძლები (Rebecca Rönnmark და Eric Gisaeus ილუსტრაცია)

B ტიპის გრიპის ვირუსი აავადებს ადამიანებს, თუმცა ვირუსის მიმართ მგძნობიარეა სელაპი და ქრცვინი [21, 22]. ვირუსი ნაკლებად განიცდის მუტაციებს; არ იწვევს პანდემიებს და დაავადება ჩვეულებრივ შედარებით ნაკლები სიმძიმით მიმდინარეობს.

C ტიპის გრიპის ვირუსს აქვს ერთი ქვეტიპი. ვირუსი აავადებს ძირითადად ადამიანებს, თუმცა შესაძლოა გადაეცეს ღორებს, ძაღლებს, ცხენებსა და მსხვილფეხა რქოსან პირუტყვსაც [23]. არ იწვევს ეპიდემიებს; იწვევს მსუბუქ დაავადებას და მინიმალურ ზეგავლენას ახდენს საზოგადოების ჯანმრთელობაზე.

D ტიპის ვირუსი აავადებენ მსხვილფეხა რქოსან პირუტყვს [24, 25]. არ არის აღწერილი ამ ვირუსით ადამიანის დაინფიცირების შემთხვევები.

2.2.2 ძირითადი ანტიგენები და გენომი

გრიპის ვირუსის გენები და მათ მიერ კოდირებული პროტეინები მოყვანილია და დახასიათებულია მე-2 ცხრილში. ვირუსის უმნიშვნელოვანესი კომპონენტებია ზედაპირული გლიკოპროტეინები: ჰემაგლუტინინი (H ან HA) და ნეირამინიდაზა (N ან NA). ჰემაგლუტინინის რაოდენობა ვირუსის ზედაპირზე 340-400 ერთეულია, ხოლო ნეირამინიდაზასი 20-80; საშუალოდ HA და NA თანაფარდობა არის 4:1 [26, 27].

ცხრილი 2. გრიპის ვირუსის 8 სეგმენტი და მათი როლი ვირუსის ცხოველმყოფელობაში [28]:

გენი	**სეგმენტის სახელი**	**პროტეინი**	**პროტეინის ფუნქცია**
1	პოლიმერაზა B2 (PB2)	პოლიმერაზა B2 (PB2)	შიდა პროტეინი, მონაწილეობს ვირუსის რნმ-ის ტრანსკრიპციასა და რეპლიკაციაში
2	პოლიმერაზა B1 (PB1)	პოლიმერაზა B1 (PB1)	შიდა პროტეინი, მონაწილეობს ვირუსის რნმ-ის ტრანსკრიპციასა და რეპლიკაციაში, აქვს ენდონუკლეაზური აქტივობა
		PB1-F2	უჯრედის აპოფტოზის გამომწვევი; აძლიერებს პათოგენეზს, არღვევს რა ციტოკინების ფუნქცას და ასტიმულირებს ანთებით პროცესებს
3	პოლიმერაზა A (PA)	პოლიმერაზა A (PA)	შიდა პროტეინი, მონაწილეობს ვირუსის რნმ-ის ტრანსკრიპციასა და რეპლიკაციაში
4	ჰემაგლუტინინი (H ან HA)	ჰემაგლუტინინი (H ან HA)	ზედაპირულ გლიკოპროტეინი; უკავშირდება მასპინძლის უჯრედის რეცეპტორს - სიალის მჟავას, რითაც აადვილებს ვირუსის ორგანიზმში შეჭრას; მთავარი ანტიგენური დეტერმინანტია მანეიტრალიზებელი ანტისხეულების წარმოქმნი-სათვის; წარმოადგენს სეზონური ვაქცინების უმნიშვნელოვანეს კომპონენტს
5	ნუკლეოპროტეინი (NP)	ნუკლეოპროტეინი (NP)	ნუკლეოკაფსიდური პროტეინი, რიბონუკლეო-პროტეინის ტრანსპორტირების რეგულაცია
6	ნეირამინიდაზა (N ან NA)	ნეირამინიდაზა (N ან NA)	ზედაპირულ გლიკოპროტეინი; ხლეჩს გლიკო-ზიდურ კავშირებს მასპინძლის უჯრედის სიალის მჟავასა და ვირიონის ზედაპირს შორის, რითაც უზრუნველყოფს ვირუსის გამოთავისუფლებას უჯრედიდან
7	მატრიცული (M)	მატრიცული M1	აქვთ მხოლოდ A გრიპის ვირუსებს; მონაწილეობს რნმ ბირთვული ექსპორტის რეგულაციაში
		მატრიცული M2	მემბრანული პროტეინი ფუნქციონირებს როგორც იონური არხი, არეგულირებს რა ვირუსის ენდოსომის pH-ს, რაც მნიშვნელო-ვანია ვირუსის რეპლიკაციის ადრეულ სტადიებზე, როდესაც ვირუსი ახორციელებს ნუკლეინის მჟავის ე.წ. "გაშიშვლებას"

8	არასტრუქტურული (NS)	არასტრუქტურული NS1	შიდა პროტეინი, მონაწილეობს უჯრედული რნმ-ის ტრასპორტირება, სპლაისინგსა და ტრანსლაციაში, აგრეთვე თრგუნავს ინტერფერონის ზემოქმედებას დაინფიცირებულ უჯრედზე
		არასტრუქტურული NS2	უჯრედის სასიცოცხლო ციკლში მონაწილეობს, რიბონუკლეო¬პროტეინების ტრანსპორტირება ბირთვიდან ციტოპლაზმაში, რითაც ხელს უწყობს ვირუსის გამრავლებას

A ტიპის გრიპის ვირუსს აქვს თვრამეტნაირი ჰემაგლუტინინი (H) და თერთმეტნაირი ნეირამინიდაზა (N). ჰემაგლუტინინისა და ნეირამინიდაზას კომბინაცია ქმნის A გრიპის ვირუსის ქვეტიპებს. ფრინველებში ყველა ქვეტიპია გავრცელებული, გარდა H17N10 და H18N11, რომლებიც ნანახია მხოლოდ ღამურებში [29-31].

C გრიპის ვირუსის რნმ, A და B გრიპის ვირუსებისგან განსხვავებით, შეიცავს მხოლოდ 7 სეგმენტს, მას არ აქვს ზედაპირული გლიკოპროტეინები - ჰემაგლუტინინი და ნეირამინიდაზა, მათ ნაცვლად აქვს ე.წ. HEF (hemagglutinin-esterase-fusion) გლიკოპროტეინი, რომელიც ასრულებს ერთდროულად ჰემაგლუტინინისა და ნეირამინიდაზას ფუნქციებს [32].

A ტიპის გრიპის ვირუსებს შორის ძალიან იოლად ხდება HA და NA გენების გაცვლა (რეასორტაცია), ამიტომ შესაძლებელია უკიდურესად უცხო ვარიანტების განვითარება. გრიპის ვირუსი ყოველწლიურად განიცდის ვირუსის ზედაპირზე არსებული პროტეინების მაკოდირებელ გენებში წერტილოვან (დრეიფი - drift) ან მნიშვნელოვან მუტაციებს (შიფტი - shift) [33, 34]. ანტიგენური დრეიფის დროს ახალწარმოქმნილი ვირუსის მიმართ მოსახლეობის იმუნიტეტი შეზღუდულია და სწორედ ეს ცვლილებები უდევს საფუძვლად სეზონურ ეპიდემიებს. იმუნიტეტი ერთი შტამის მიმართ არ უზრუნველყოფს ეფექტურ დაცვას მეორე შტამისაგან. დროთა განმავლობაში წერტილოვანი მუტაციები შესაძლებელია იმდენად დაგროვდეს, რომ საერთოდ ვეღარ ამოიცნოს იმუნურმა სისტემამ. ანტიგენური შიფტის შემთხვევაში წარმოქმნება გრიპის ვირუსის ახალი ქვეტიპი, ეს ხდება მაშინ როდესაც ორი სხვადასხვა

ვირუსი აინფიცირებს ერთ უჯრედს და რეპლიკაციის დროს ადგილი აქვს სეგმენტების გაცვლას. მოსახლეობას ასეთი ვირუსის მიმართ საერთოდ არ აქვს დაცვა და აქედან გამომდინარე ასეთი ვირუსები იწვევენ პანდემიებს (მაგ. 2009 წლის პანდემია). შესაძლებელია აგრეთვე ცხოველის ან ფრინველის ვირუსის უშუალო ტრანსმისია ადამიანებში, ანუ სახეობრივი ბარიერის გარღვევა ადაპტიური მუტაციების გზით. მოსახლეობას არც მსგავსი ტიპის ვირუსების მიმართ აქვს იმუნიტეტი და ასეთი ვირუსები საფრთხეს წარმოადგენენ პანდემიური შტამის ჩამოყალიბებისათვის (მაგ. მაღალპათოგენური A/H5N1).

სეზონურია გრიპის ვირუსი, როდესაც იგი ადვილად გადაეცემა ადამიანიდან ადამიანს და ყოველწლიურად იწვევს აფეთქებებს/ეპიდემიებს (მაგ. ამჟამად მოცირკულირე A/H3N2, A/H1N1pdm09 ან B გრიპის ვირუსები).

ზოონოზურია გრიპის ვირუსი, როდესაც ადამიანი ავადდება ფრინველისაგან ან ცხოველისაგან მხოლოდ ახლო კონტაქტის შემთხვევაში, ადამიანი ბიოლოგიური ჩიხია ასეთი ვირუსისათვის და ის პრაქტიკულად არ გადაეცემა ადამიანიდან ადამიანს ან გადაეცემა მხოლოდ ერთეულ შემთხვევებში (მაგ. A/H5N1, A/H7N9).

პანდემიურია გრიპის ვირუსი, რომელიც რეასორტაციის ან მუტაციების შედეგად წარმოიქმნება; იგი უცხოა პოპულაციისათვის, რადგან მის მიმართ მოსახლეობას არ აქვს ანტისხეულები. პანდემიის დასრულების შემდეგ ასეთი ვირუსები გადაიქცევა სეზონურ ვირუსებად.

HA გენის მიხედვით ხდება გრიპის ვირუსების დაჯგუფება გენეტიკურ ჯგუფებად, ჯგუფების განახლება ხდება ჯანმო-ს სათანამშრომლო ცენტრების მიერ მოცირკულირე ვირუსების შესწავლის შედეგებზე დაყრდნობით [35].

დღესდღეობით A/H1N1pdm09 გრიპის ვირუსები იყოფა 8 გენეტიკურ ჯგუფად. ვაქცინური შტამი A/California/7/2009 წამოადგენს 1 ჯგუფს, დანარჩენი შვიდი ჯგუფი ამ ვირუსისაგან განსხვავდება ამინომჟავის ცვლილებით S203T, რომელსაც ემატება შესაბამისი ჯგუფისათვის დამახასიათებელი მუტაციები:

ჯგუფი 2 – N31D, S162N (გლიკოზილაციის უბნის შეძენა) და A186T;

ჯგუფი 3 - A134T და S183P; დამატებით ასევე სხვა მუტაციებიც;

ჯგუფი 4 - N125D;

ჯგუფი 5 - D97N, R205K, I216V და V249L; ხანდახან სხვა მუტაციებიც;

ჯგუფი 6 - D97N და S185T; ხშირად სხვა მუტაციებიც;

ჯგუფი 7 - S185T და A197T; ხშირად S143G; შესაძლოა სხვა მუტაციებიც;

ჯგუფი 8 - A186T და V272A.

ბოლო სეზონებზე ძირითადად ცირკულირებენ მე-6, უპირატესად 6B.1 ქვეჯგუფში, შემავალი ვირუსები. აღნიშნულ ვირუსებს 6B ქვეჯგუფისათვის დამახასიათებელ მუტაციებთან ერთად, როგორიცაა K163Q, A256T და K283E (HA1) და E47K, S124N და E172K (HA2), აქვთ დამატებით ამინომჟავის ცვლილებები შემდეგ პოზიციებზე: S84N, S162N (გლიკოზილაციის უბნის შეძენა) და I216T (HA1).

A/H3N2 ვირუსები იყოფა 7 გენეტიკურ ჯგუფად A/Perth/16/2009 ვირუსთან შედარებით და ხასიათდებიან ქვემოთ მოცემული ამონომჟავათა ცვლილებებით:

- ჯგუფი 1 - P162S, I260M და R261Q;
- ჯგუფი 2 – N133D (გლიკოზილაციის უბნის დაკარგვა), R142G, T212A და V213A;
- ჯგუფი 3 - ბოლო წლებში ყველაზე ფართოდ გავრცელებული ჯგუფია, რომელიც იყოფა სამ ქვეჯგუფად:
  - (3A) N144D (გლიკოზილაციის უბნის დაკარგვა), N145S, V223I და D487N;
  - (3B) N145S, A198S, V223I, N312S და D487N;
  - (3C) S45N (გლიკოზილაციის უბნის შეძენა), T48I, A198S, V223I და N312S. თავი მხრივ ეს ქვეჯგუფი იყოფა 3C.1, 3C.2 და 3C.3 ქვეჯგუფებად.
    - 3C.1 - Q33R და N278K (HA1);
    - 3C.2 - N145S და V186G (HA1) და D160N (HA2); დამტებით აქ გამოიყო ქვეჯგუფი 3C.2a, რომელიც ხასიათდება ცვლილებებით L3I, N128T (გლიკოზილაციის უბნის შეძენა), N144S (გლიკოზილაციის უბნის დაკარგვა), N145S, F159Y, K160T (გლიკოზილაციის უბნის შეძენა), V186G, P198S, F219S, N225D და Q311H (HA1). მუტაციების შედეგად წარმოიქმნა 3C.2a1 ქვეჯგუფი, რომელსაც აქვს ცვლილება N171K HA1-ში და I77V და G155E HA2-ში, ბევრ შტამს დამატებით აღენიშნებათ მუტაციაც N121K. 3C.2a1 ქვეჯგუფშიც წარმოიქმნა ორი კლასტერი:
      - ✓ K92R და H311Q HA1-ში, დამატებით I58V ან R142G (HA1);

- ✓ G150E HA2-ში, ბევრს აქვს დამატებით T135K (გლიკოზილაციის უბნის დაკარგვა) ან I140M (HA1), ბევრს აქვს ასევე R142K (HA1).
- 3C.3 - T128A (გლიკოზილაციის უბნის დაკარგვა), R142G, N145S and V186G (HA1); ეს ვირუსებიც იყოფა დამატებითი მუტაციებით შემდეგ ქვეჯგუფებად:
  - ✓ 3C.3a - A138S, F159S და N225D (HA1), ბევრს აქვს ცვლილებაც Y94H (HA1).
  - ✓ 3C.3b - E62K, K83R, N122D (გლიკოზილაციის უბნის დაკარგვა), L157S, P198S და R261Q (HA1) და V18K (HA2).

- ჯგუფი 4 - N312S;
- ჯგუფი 5 – D53N, Y94H, I230V და E280A;
- ჯგუფი 6 - D53N, Y94H, S199A, I230V და E280A;
- ჯგუფი 7 - S45N (გლიკოზილაციის უბნის შეძენა);

B გრიპის ვირუსები გენეტიკური და ანტიგენური მახასიათებლების საფუძველზე ქმნიან ორ ხაზს: Victoria და Yamagata. Victoria ხაზს აქვს ერთი გენეტიკური ჯგუფი (clade 1), რომელიც შედგება ორი ქვეჯგუფისაგან: 1A (ხასიათდება ცვლილებებით I117V, N129D, V146I) და 1B (L58P). Yamagata-ს ხაზის ვირუსები ქმნიან მე-2 (R48K, K88R, P108A, D196N, S229G HA1-ში და E132D HA2-ში) და მე-3 (K88R, N116K, S150I, N165Y, L172Q, D196N, N202S, G229D, K298E, M251V, E312K - HA1-ში და E132D - HA2-ში) ჯგუფებს (clade 1 და clade 2).

2.2.3 სასიცოცხლო ციკლი

ცხვირ-ხახაში შეჭრის შემდეგ, გრიპის ვირუსის სამიზნეს წარმოადგეს ეპითელური უჯრედები. ვირუსს აქვს მრავალი მექანიზმი, რაც მას ეხმარება სასუნთქი გზების ეპითელიუმუს უჯრედებში შეღწევასა და გავრცელებაში. რეცეპტორთან ბმის უბანი - The receptor-binding site (RBS) - არის თითოეული HA მონომერის მემბრანის დისტალური ბოლო, რომელიც სპეციფიკურია სიალის მჟავისადმი და აქვს მომიჯნავე გალაქტოზასთან დაკავშირების უნარი. ვირუსის ჰემაგლუტინინი ემაგრება სიალის მჟავა-გალაქტოზას კავშირს (alpha(2,6) -ადამიანებში და alpha(2,3) - ფრინველებში) და ყალიბდება სიალის მჟავა-ჰემაგლუტიტნინს კომლექსი. რესპირატორულ ტრაქტში არსებული პროტეაზები ჰემაგლუტინინს ხლეჩს ორ სუბერთეულად HA1 და HA2. სეზონური გრიპის ვირუსების ჰემაგლუტინინს გახლეჩის ადგილას აქვს ამინომჟავა

არგინინი და ცილა იშლება მხოლოდ სასუნთქ გზებში არსებული ტრიფსინის მსგავსი პროტეაზების ზემოქმედებით და ინფექციაც შესაბამისად ლოკალიზებულია რესპირატორულ ტრაქტში; მაღალპათოგენური ფრინველის გრიპის ვირუსებს კი (მაგ.A/H5 ან A/H7) გახლეჩის ადგილას აქვთ რამდენიმე არგინინი და ამიტომაც სხვადასხვა უბიკვიტარული ფერმენტები ადვილად შლის ასეთ ჰემაგლუტინინს, აქედან გამომდინარე ვირუსი ადვილად ვრცელდება ორგანიზმში და აზიანებს სხვადასხვა ორგანოებს. გახლეჩის შემდეგ ვირუსი ენდოციტოზის გზით ხვდება მასპინძლის უჯრედში. ვირუსული რნმ იჭრება უჯრედის ბირთვში და იწყება ვირუსის რეპლიკაცია; ახლადწარმოქმნილი ვირუსების ნეირამინიდაზა ხლეჩს კავშირს რეცეპტორის სიალის მჟავასა და ვირუსის ზედაპირს შორის და შედეგად ვირუსი ტოვებს უჯრედს. უჯრედში შეჭრიდან ახალი ვირუსის წარმოქმნამდე საშუალოდ 6 სთ-ია საჭირო. ვირუსის გამრავლება იწვევს მასპინძლის უჯრედების კვდომას ვირუსის უჯრედიდან გამოსვლიდან რამდენიმე საათში [36-38].

გრიპის ვირუსის ცხოველმყოფელობაში აღსანიშნავია *N*-გლიკოზილაციის როლი. ახლად წარმოქმნიული HA ცილა ენდოპლაზმურ ბადე/გოლჯის აპარატის საშუალებით ტრანსპორტიდება პლაზმურ მემბრანაში. ტრანსპორტირების დროს ხდება HA-ის *N*-გლიკოზილაცია - შაქრის მოლეკულა ოლიგოსაქარიდი (ე.წ. გლიკანი) უკავშირდება ცილის მოლეკულის ასპარაგინის აზოტს. გლიკოზილაცია ხდება ცილის მოლეკულაში შემდეგი თანმიმდევრობის არსებობისას N-X(ნებისმიერი ამინომჟავა პროლინის გარდა)-S/T. ჰემაგლუტინინის გლიკოზილაცია გავლენას ახდენს გრიპის ვირუსის ანტიგენურობაზე, ვირულენტობაზე, რეცეპტორთან დაკავშირებაზე და ა.შ. მაგ. მომატებული შაქრები ხელს უშლიან ანტისხეულებს ვირუსის განეიტრალებში; მეორე მხრივ გლიკოზილაციის უბნის დაკარგვა ხელს უწყობს ვირუსს ადვილად მიემაგროს ადამიანის რეცეპტორებს და შესაბამისად მეტად გავრცელდეს [39].

ადამიანს ზემო სასუნთქ გზებში აქვს მხოლოდ alpha(2,6) – რეცეპტორები, ფრინველებს alpha(2,3), ხოლო ღორებს კი ორივე [40, 41]. ამიტომ ღორი გრიპის ვირუსის ეკოლოგიაში მნიშვნელოვანი რგოლია. ერთდროულად ადამიანისა და ფრინველის გრიპის ვირუსებით ღორის დაინფიცირების შემთხვევაში არსებობს

რეასორტაციის მეტი შანსი (მაგ. როგორც ეს მოხდა A/H1N1pdm09 ვირუსის შემთხვევაში).

რეცეპტორთან ბმის უბანი სხვადასხვა გრიპის ვირუსებს ჰემაგლუტინინის განსხვავებულ პოზიციებზე აქვთ. A/H1N1pdm09 ვირუსისათვის ეს არის: 190-helix (ამინომჟავები 184-191), 220-loop (ამინომჟავები 218-225) და 130-loop (ამინომჟავები 131-135), კონსერვატული უბნის ამინომჟავები Tyr-91, Trp-150, His-180 და Tyr-192 [42]. A/H3N2 ვირუსის რეცეპტორთან ბმის უბანი წარმოქმნება პოზიციებზე 130-loop (ამინომჟავები 134–138), 190-helix (ამინომჟავები 188–195) და 220-loop (ამინომჟავები 221–228) და კონსერვატული ამინომჟავები Tyr-98, Trp-153, Glu-190, Tyr-195 და His-183 [43]. B გრიპის ვირუსების რეცეპტორთან ბმის უბანს ქმნის 190-helix (ამინომჟავები 193-202), 240-loop (ამინომჟავები 237-242) და 140-loop (ამინომჟავები 136-143) და ოთხი კონსერვატული ამინომჟავა Phe-95, Trp-158, His-191 და Tyr-202, [44].

2.2.4 გადაცემა და გამძლეობა გარემოში

გრიპის ვირუსი ადამიანიდან ადამიანს გადაეცემა წვეთის საშუალებით, ძირითადად ხველისა და ცემინების დროს. ადამიანი ასევე შესაძლებელია დაინფიცირდეს რესპრატორული სეკრეტით დაბინძურებულ საგნებთან ან ზედაპირებთან შეხებით. იმისათვის რომ ადამიანი დაინფიცირდეს, ვირუსი უნდა მოხვდეს სასუნთქი გზების ლორწოვან გარსზე. ვირუსის მილიონობით ნაწილაკი გამოიყოფა ცხვირის სეკრეტის საშუალებით, 0.1 მკლ აეროზოლი შეცავს 100-ზე მეტ ვირუსის ნაწილაკს. ადამიანის დამაინფიცირებელი დოზა 100-დან 1000 ნაწილაკამდე მერყეობს [45]. დაავადებული ადამიანი გადამდებია სიმპტომების დაწყებამდე 1 დღით ადრე და დაავადების ნიშნების გამოვლენიდან 5-7 დღის განმავლობაში, თუმცა ბავშვები ვირუსს უფრო დიდხანს 10 დღემდე გამოყოფენ [46, 47].

ზოონოზური გრიპის შემთხვევაში ადამიანის დაინფიცირება ხდება დაავადებულ ან მკვდარ ფრინველთან/ცხოველთან მჭიდრო დაუცველი კონტაქტის შემთხვევაში (მაგ. ხელების არ დაბანა მოვლის შემდეგ, პირადი დაცვის საშუალებების უგულებელყოფა და სხვა). აგრეთვე ადამიანი ავადდება დაავადებული ფრინველის თერმულად დაუმუშავებელი პროდუქტების საკვებად გამოყენების შემთხვევაში [48].

გრიპის ვირუსის გამძელეობა გარემოში დამოკიდებულია რამდენიმე ფაქტორზე, როგორიცაა გარემოს ტემპერატურა, ულტრაიისფერი გამოსხივება, წყლის pH და მარილიანობა. +4^{0}C-ზე წყალში ვირუსი ერთ თვემდე ინარჩუნებს სიცოცხლისუნარიანობას [49]. ვირუსი ადვილად ინაქტივირდება სპირტის, ქლორის და ალდეჰიდების შემცველი დეზინფექტანტებით. +70^{0}C მაღალი ტემპერატურის პირობებში გრიპის ვირუსი რამდენიმე წამის განმავლობაში კარგავს სიცოცხლისუნარიანობას.

2.2.5 კლინიკა

გრიპის ინკუბაციური პერიოდი 1-4 დღეა, საშუალოდ 2 დღე [50]. გრიპის ძირითადი სიმპტომებია ცხელება ≥38^{0}C, შემცივნება, ხველა, სურდო, თავისა და კუნთების ტკივილი, ყელის ტკივილი, საერთო სისუსტე. ბავშვებში შესაძლოა გამოვლინდეს აგრეთვე ღებინება და დიარეაც. გრიპი, როგორც წესი, რამდენიმე დღიდან ერთ კვირამდე გრძელდება, თუმცა შესაძლებელია კიდევ 2-3 კვირის განმავლობაში დარჩეს სასუნთქი გზების გაღიზიანება, რაც ვლინდება ხველითა და საერთო სისუსტით [51, 52].

გრიპმა შესაძლებელია გამოიწვიოს მძიმე გართულებები, როგორიცაა პნევმონია, დეჰიდრატაცია, ფებრილური გულყრები და სინუსიტები ბავშვებში, მიოკარდიტი, ენცეფალიტი, ცენტრალური ნერვული სისტემის დარღვევები, მულტიორგანული უკმარისობა და ა.შ. გართულებების განვითარების რისკ-ჯგუფებს მიეკუთვნებიან: გულისა და სასუნთქი სისტემის ქრონიკული დაავადებით შეპყრობილნი; დიაბეტით დაავადებულნი; მცირე და ხანდაზმული ასაკის პირები და ორსულები [53].

ზოგჯერ გრიპმა შესაძლოა ლეტალობაც გამოიწვიოს, რაც პირველად ვირუსულ ან მეორად ბაქტერიულ პნევმონიას უკავშირდება. 2009 წელს სიკვდილი ძირითადად ასოცირდებოდა მწვავე რესპირატორული დისტრეს სინდრომის განვითარებასთან [13]. გრიპთან ასოცირებული პნევმონია და ლეტალობა უმეტესწილად მეორეული ბაქტერიული ინფექციით არის გამოწვეული [54]. აღსანიშნავია, რომ გართულებების მომენტისათვის გრიპზე გამოკვლევა ხშირად უარყოფით პასუხს იძლევა (ვირუსის ზემო სასუნთ გზებში დეტექცია დაგვიანებულია) და შესაბამისად გრიპით გამოწვეული გარდაცვალებების ზუსტი რაოდენობა უცნობია.

2.2.6 იმუნიტეტი

გრიპის გადატანის შემდეგ ანტისხეულები ადამიანის სისხლში მთელი სიცოცხლის განმავლობაში რჩება, სწორედ ამით აიხსნება 2009 წელს ასაკოვან პირებში გრიპის შედარებით მსუბუქი მიმდინარეობა, რადგან მათ აღმოაჩნდათ ანტისხეულები 1918 წლის A/H1N1 ვირუსის მიმართ [55, 56]. მიუხედავად ანტისხეულების არსებობისა, ვირუსის ზედაპირული ანტიგენების მუდმივი მუტაციის გამო, ანტისხეულური დამცველობითი ფუნქცია წლიდან წლამდე კლებულობს და შესაბამისად ადამიანი შესაძლოა ყოველ წელს დაინფიცირდეს გრიპის ვირუსით. ჯვარედინი იმუნიტეტი ვირუსის ტიპებსა და ქვეტიპებს შორის არ არსებობს.

ანტიგენური უბანი გრიპის ვირუსის ჰემაგლუტინინში ის მონაკვეთებია, სადაც ანტისხეული უკავშირდება ვირუსს მის გასანეიტრალებლად. ამ უბნის მუტაცია აქვეითებს ანტისხეულის მიერ ვირუსის ამოცნობას და სწორედ ამიტომ მნიშვნელოვანია გრიპის ვირუსების ანტიგენური თვისებების შესწავლა და მათი შეპირისპირება გენომურ კვლევებთან.

A/H3N2 ვირუსს აქვს ხუთი ანტიგენური უბანი: A (ამინომჟავები 121-138, 140-146), B (ამინომჟავები 155-160, 186-199, 246-247), C (ამინომჟავები 49,50, 53, 54, 271, 273, 275-276, 278), D (ამინომჟავები 167, 201–207, 214, 216–220, 222–223, 225–227, 242) და E (ამინომჟავები 62, 63, 75, 78–83, 91–2, 94 [57].

A/H1N1pdm09 ვირუსს აქვს კლასიკურად 5 ანტიგენური უბანი Sa (ნუკლოტიდები 124–125 და 153–165), Sb (ამინომჟავა 187–198), Ca1 (ამინომჟავები 166–170, 203–205 და 235–238), Ca2 (ამინომჟავები 136–142 და 221–222) და Cb (ამინომჟავები 70–75) [58].

B გრიპის ანტიგენური უბნებია 120 loop (ამინომჟავები 116-137); 150 loop (ამინომჟავები 141-150); 160 loop (ამინომჟავები 162-167) და 190 helix (ამინომჟავები 194-202) [59].

2.2.7 ლაბორატორიული კვლევები

გრიპის ვირუსი პირველად გამოყვეს ამერიკელმა მეცნიერებმა Shope და Lewis 1930 წელს ღორებიდან პრინსტონის უნივერსიტეტში, აშშ [60]. ადამიანიდან პირველად გრიპის ვირუსის იზოლაცია შეძლეს 1933 წელს ბრიტანელმა მკვლევარებმა Smith, Andrewes და Laidlaw მილ ჰილის ლაბორატორიაში (ხახის ჩამონარეცხით დაასნებოვნეს

ქრცვინები) [61]. 1936 წელს ავსტრალიელმა მკვლევარმა Burnet გრიპის ვირუსი გაზარდა ქათმის კვერცხში [62], რითაც დასაბამი მისცა ვირუსის უკეთ შესწავლასა და ვაქცინის შექმნის შესაძლებლობას.

გრიპის ვირუსის კვლევაში მნიშვნელოვანი ნაბიჯი იყო ვირუსის იზოლაცია უჯრედულ კულტურაზე. მრავალი მცდელობის მიუხედავად სხვადასხვა უჯრედულ ხაზებზე თავიდან ვერ ხერხდებოდა გრიპის ვირუსის სერიული გამრავლება, რათა პასაჟების შედეგად წარმოქმნილიყო მაინფიცირებელი უნარის მქონე ვირუსი. 1960 წელს Wong და Kilbourne (კორნელის უნივერსიტეტი, ნიუიორკი, აშშ) პირველებმა გაზარდეს გრიპის ვირუსი ჰეტეროპლოიდურ (კონიუქტივის) უჯრედულ ხაზზე, ამრიგად შესაძლებელი აღმოჩნდა ციტოპათიური ეფექტის მიღება და ინფექციური ვირუსის გაზრდა [63]. 1968 წელს Gaush და Smith (სამხრეთ დაკოტის უნივერსიტეტი, აშშ) ვირუსი გამოყვეს MDCK უჯრედულ ხაზზე (Madin და Darby მიერ 1958 წ. შემუშავებული ძაღლიის თირკმლის ქსოვილის ხაზი) [64]. მას შემდეგ MDCK უჯრედული ხაზი აქტიურად გამოიყენება მსოფლიოს სხვადასხვა ლაბორატორიაში გრიპის ვირუსების იზოლაციისათვის.

ჯანმო-ს მიერ შემუშავებული სახელმძღვანელოს თანახმად ძირითადი ლაბორატორიული მეთოდები გრიპის ვირუსების დიგნოსტიკისა და ვირუსოლოგიური ზედამხედველობისათვის არის: ვირუსის გამოყოფა და სუბტიპირება ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირების გზით (ვირუსის ანტიგენური თვისებების შესწავლის მიზნით); სეროლოგიური დიაგნოსტიკა ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირების გზით; სეროლოგიური დიაგნოსტიკა მიკრონეიტრალიზაციის საშუალებით; ნეირამინიდაზას სუბტიპირება ნეირამინიდაზას ინჰიბირების მეთოდით; მოლეკულური იდენტიფიკაცია კონვენციური ან რეალურ დროში პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქციით; ვირუსის იდენტიფიკაცია იმონოფლუორესცენტული მიკროსკოპიით [65]. გარდა ამისა, ასევე თანდათან ფართო გამოყენებაშია ეპდზედამხედველობაში სეკვენირებაც, რომელიც საშუალებას იძლევა შევისწავლოთ ვირუსებში მიმდინარე ცვლილებები გენომის დონეზე.

2.2.8 მკურნალობა

მსუბუქი და საშუალო სიმძიმის გრიპის დროს მკურნალობა ძირითადად სიმპტომურია, მაგრამ დაავადების მძიმედ მიმდინარეობისას ან გრიპის გართულებების მაღალი რისკის მქონე პირს უნიშნავენ ანტივირუსულ პრეპარატებს. ეს უკანასკნელები ხელს უშლიან ვირუსის გავრცელებას ადამიანის ორგანიზმში, ამცირებენ დაავადების ხანგრძლივობასა და სიმძიმეს. ანტივირუსული მკურნალობის დაწყება ეფექტურია დაავადების კლინიკური ნიშნების გამოვლენიდან პირველ 48 საათში.

არსებობს ორი ძირითადი ტიპის ანტივირუსული პრეპარატი: M2 არხის ბლოკატორები და ნეირამინიდაზას ინჰიბიტორები, თუმცა კიდევ რამდენიმე პრეპარატი ამჟამად კლინიკური კვლევების სხვადასხვა ეტაპზეა [66].

M2 არხის ბლოკატორები (მაგ. ამანტადინი, რიმანტადინი) ბლოკავენ M2 პროტეინის არხს (ეს არხი აქვთ მხოლოდ A ტიპის გრიპის ვირუსებს), რითიც არღვევენ წყალბადის ტრანსპორტირებას, ვირუსის "გაშიშვლებას" მასპინძლის უჯრედში და მის გამრავლებას. კვლევებმა უჩვენა, რომ ამჟამად მოცირკულირე სეზონური გრიპის ვირუსები (A/H3N2 და A/H1N1pdm09), წერტილოვანი მუტაციების შედეგად, რეზისტენტულია ამანტადინისა და რიმანტადინის მიმართ და აქედან გამომდინარე რეკომენდებული არ არის მათი დანიშვნა მკურნალობისათვის [67].

ნეირამინიდაზას ინჰიბიტორებია ოსელტამივირი (ტამიფლუ), ზანამივირი (რელენზა) და პერამივირი (რაპივაბი). ნეირამინიდაზას ინჰიბიტორების ზემოქმედების შედეგად, ვირუსი ვერ გამოდის მასპინძლის უჯრედიდან, შესაბამისად პრეპარატი ხელს უშლის ვირუსის შედგომ გავრცელებას სხვა უჯრედებში. არსებობს საფრთხე იმისა, რომ ნეირამინიდაზას ინჰიბიტორების მიმართაც გამომუშავდეს რეზისტენტობა, რადგან უკვე ცირკულირებენ გარკვეული მუტაციების მქონე A/H1N1pdm09 და B გრიპის ვირუსები, რომლებიც რეზისტენტულებია ოსელტამივირის მიმართ [68-71]. ამიტომაც ამ პრეპარატების დანიშვნაც სიფრთხილით არის საჭირო.

2.2.9 პრევენცია

გრიპისაგან დაცვის პირდაპირი საშუალება არის ვაქცინაცია. გრიპის ვაქცინა დასაბამს იღებს მე-20 საუკუნის 40-იანი წლებიდან [72]. იმ დროის გამოიყენებოდა

ინაქტივირებული ვაქცინა. 50-60-იან წლებში შემუშავდა ცოცხალი ატენუირებული ვაქცინაც, თუმცა მაგ. აშშ-ში მისი ლიცენზირება მხოლოდ 2003 წელს მოხდა. ამჟამად წარმოების ტექნოლოგიის მიხედვით არსებობს ქათმის კვერცხზე გაზრდილი, უჯრედულ კულტურაზე გაზრდილი და რეკომბინანტი ვაქცინები. გრიპის ვირუსების შემცველობის მიხედვით ვაქცინა შესაძლოა იყოს ტრივალენტური (A გრიპის ორი ქვეტიპი და B გრიპის ერთ-ერთი ხაზის ვირუსი) ან კვადროვალენტური (A გრიპის ორი ქვეტიპი და B გრიპის ორივე ხაზის ვირუსი). მიღების ფომის მიხედვით არსებობს ინაქტივირებული და ცოცხალი ატენუირებული ვაქცინები. ინაქტივირებული და რეკომბინანტი ვაქცინები ინტრამუსკულარული ინექციის სახით კეთდება, ხოლო ცოცხალი ატენუირებული კი – ინტრანაზალურად [73]. ზოგიერთ ქვეყანაში ლიცენზირებულია ინტრადერმალური გამოყენების ინაქტივირებული ვაქცინაც [74].

1973 წლიდან ჯანმო ყოველ სეზონზე განსაზღვრავს ვაქცინაში შემავალ გრიპის ვირუსის შტამებს. გრიპის ვირუსის საწინააღმდეგო ვაქცინის შემუშავებასა და შემდგომ მასიურ წარმოებას სულ მცირე 4-6 თვე ესაჭიროება. ანტისხეულები გამომუშავდება აცრიდან დაახლოებით ორ კვირაში, ამიტომაც უმჯობესია ვაქცინაცია გრიპის სეზონის დაწყებამდე (ჩრდილოეთ ნახევარსფეროს ქვეყნებში სასურველია ოქტომბერში).

ჯანმო-ს რეკომედნაციით ყოველწლიური ვაქცინაცია უნდა ჩაიტარონ შემდეგმა რისკ ჯგუფებმა: ორსული ქალები (ორსულობის ნებისმიერ ეტაპზე), 6 თვიდან 5 წლამდე ასაკის ბავშვები; 65 წელზე მეტი ასაკის პირები, ქრონიკული დაავადების მქონე პირები და ჯანდაცვის მუშაკები [75]. გრიპის პროფილაქტიკაში მნიშვნელოვანია ასევე არაპირდაპირი დაცვის საშუალებების გამოყენება, როგორიცაა: ხელების ხშირი დაბანა საპნითა და გამდინარე წყლით, საკმარისი ძილი, ფიზიკური აქტივობა, ნაკლები სტრესები, დიდი რაოდენობით სითხეების მიღება, ჯანსაღი კვება, დაავადებულთან კონტაქტის შეზღუდვა, ოთახების ხშირი განიავება და სველი წესით დალაგება.

3. კვლევის დიზაინი/მეთოდოლოგია

წარმოდგენილი შრომა შესრულებულია დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრის ბაზაზე, რომელიც წარმოადგენს ივანე ჯავახიშვილის სახელობის თბილისის სახელმწიფო უნივერსიტეტის მედიცინის ფაკულტეტის საზოგადოებრივი ჯანდაცვის დეპარტამენტის ბაზას.

3.1 სეზონური გრიპის ვირუსების კვლევა

საქართველოში მოცირკულირე გრიპის ვირუსების შესწავლისა და ეპიდემიოლოგიური მახასიათებლების ანალიზისათვის გამოყენებულია თბილისისა და ქუთაისის საყრდენი ბაზების 2010-2017 წწ. სეზონების მონაცემები.

კვლევაში ჩართული კლინიკების პერსონალი თავდაპირველად იყენებდა ჯანმო-ს მიერ შემუშავებულ შემთხვევის განსაზღვრებებს:

<u>გრიპისმაგვარი დაავადება (ILI)</u> - ტემპერატურის უეცარი მომატება ≥38°C, ხველა, ყელის წვა ან სურდო, მიალგია და თავის ტკივილი.

<u>მძიმე მწვავე რესპირატორული ინფექცია (SARI)</u> - ≥5 წლის ბავშვებში: ბოლო 7 დღის განმავლობაში განვითარებული ცხელება ≥38°C და ხველა ან ყელის ტკივილი და ქოშინი ან სუნთქვის უკმარისობდა; ხოლო 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში: ცხელება ≥38°C და სუნთქვის სიხშირე >60 წუთში 0-1 თვის ჩვილ ბავშვებში; >50 წუთში 2-11 თვის ბავშვებში; >40 წუთში 12-59 თვის ბავშვებში და მინიმუმ ერთი ქვემოთ მითითებული კლინიკური ნიშნებიდან: დალევის ან ძუძუთი კვების უუნარობა; განმეორებითი ღებინება; ლეთარგიული ან უგონო მდგომარეობა; გულმკერდის ჩავარდნა სუნთქვის დროს [76].

2014 წლიდან კი საყრდენ ბაზებში გამოიყენებოდა ჯანმო-ს მიერ შემუშავებული შემთხვევის ახალი განსაზღვრებები [77]:

<u>გრიპისმაგვარი დაავადებება (ILI)</u> - ბოლო 10 დღის განმავლობაში უეცრად განვითარებული მწვავე რესპირატორული ინფექცია გაზომილი ცხელებით ≥ 38°C და ხველა.

<u>მძიმე მწვავე რესპირატორული ინფექცია (SARI)</u> - ILI შემთხვევის განსაზღვრებას დამატებული ჰოსპიტალიზაციის საჭიროება.

საყრდენ ბაზებში პაციენტებიდან ნიმუშების აღებდა ხდებოდა ჯანმო-ს მიერ მოწოდებული ე.წ. ალტერნატიული დღე სისტემატიური შერჩევის მეთოდის გამოყენებით [77]. ნიმუშის ასაღებად არ იყო საჭირო დოკუმენტირებული ინფორმირებული თანხმობის მოპოვება, საკმარისი იყო მხოლოდ ვერბალური თანხმობა, რადგან ნიმუშების აღება ხდებოდა რუტინული ზედამხედველობის პროგრამის ფარგლებში. თითოეულ პაციენტზე ივსებოდა ILI/SARI-ისთვის სპეციალურად შემუშავებული ინდივიდუალური კითხვარი და ყოველკვირეული ILI/SARI აგრეგირებული ფორმა (დანართები 1, 2, 3).

გრიპით გამოწვეული ტვირთი შეფასდა ჯანმო-ს სახელმძღვანელოს მიხევით [78]. ILI-სთან მიმართებაში გამოყენებული იყო მეთოდიკა, რომელიც ითვალისწინებს მაჩვენებლების გამოთვლას დაფარვის პოპულაციის (catchment population) შესახებ მონაცემების ცოდნის გათვალისწინებით; რაც შეეხება SARI-ს, ვინაიდან საავადმყოფოებში, სადაც კვლევა ტარდებოდა, პაციენტი შესაძლოა მოხვდეს საქართველოს ნებისმიერი რეგიონიდან და ჰოსპიტლებს არ აქვს მომსახურების მკვეთრად განსაზღვრული არეალი, შეფასებისათვის გამოთვლილი მაჩვენებლები დაეყრდნო SARI-ის ხვედრით წილს საერთო ჰოსპიტალიზაციასთან მიმართებაში.

გრიპის კლინიკური მახასიათებლების შესასწავლად და სხვადასხვა ქვეტიპებით გამოწვეული დაავადებისა და მისი გართულებების შესადარებლად, შესწავლილი იყო პოსტპანდემიური 2010-2011 წწ. სეზონის მონაცემები. რეტროსპექტრულად მოხდა ბავშვთა კლინიკაში ლაბორატორიულად დადასტურებული შემთხვევების ისტორიების ამოღება და სპეციალურად ამ კვლევისათვის შემუშავებული კითხვარის შევსება. ჰოსპიტალიზაციის 0 დღე განისაზღვრა იმ პაციენტებისათვის, რომლებიც 14 სთ-ზე ნაკლები იწვნენ ბავშვთა საავადმყოფოში და თანდართული სხვა დიაგნოზების გამო გადაყვანილი იყვნენ სხვა კლინიკებში.

3.2 ზოონოზური გრიპის ვირუსების კვლევა

ზოონოზური გრიპის ვირუსების გამოვლენის მიზნით კვლევისათვის შეირჩა ორი რეგიონი სამეგრელო და კახეთი, სადაც მოსახლეობა მისდევს მეცხოველეობასა და მეფრინველეობას; ეს რეგიონები გადამფრენი ფრინველების მარშრუტებზე მდებარეობენ; შესაბამისად არსებობდა რისკი ველური ფრინველებიდან ფრინველის

გრიპის ვირუსის გადაცემისა შინაურ ფრინველებსა და ღორებზე და შემდგომ ადამიანებზე. სამეგრელოში ხდებოდა როგორც ადამიანების, ასევე მათ საკუთრებაში არსებული ფრინველების/ღორების, ხოლო კახეთში მხოლოდ შინაური ფრინველების/ღორების კვლევა.

ორივე კვლევა დამტკიცდა დკსχეც-ის სამედიცინო ეთიკის კომისიის მიერ. ხდებოდა წერილობითი ინფორმირებული თანხმობის მოპოვება ნიმუშების ასაღებად (დანართი 4).

სამეგრელოს რეგიონში კვლევისათვის შეირჩა ერთ-ერთი დიდი ჰოსპიტალი, სადაც პაციენტებს ნებაყოფლობით უღებდნენ სისხლს ვენიდან ზოონოზური გრიპის ანტისხეულების დეტექციის მიზნით (სურათი 6) და ივსებოდა კითხვარი. სისხლის ნიმუშის განმეორებით აღება ხდებოდა ერთი წლის შემდეგ.

სურათი 6. ვენიდან სისხლის აღება ზოონოზური გრიპის ანტისხეულების აღმოსაჩენად, სამეგრელო 2012 წ.

კვლევაში ჩართვიდან 1 წლის განმავლობაში გრიპისმაგვარი სიმპტომების გამოვლების შემთხვევაში კვლევაში ჩართულ პირებს დაუყოვნებლივ უღებდნენ ცხვირიდან და ხახიდან ნაცხებს გრიპის ვირუსების იდენტიფიკაციისათვის. პაციენტების კვლევაში ჩართვა გაგრძლდა 2012 წლის 1 აპრილიდან 2013 წლის სექტემბრის ჩათვლით (18 თვის განმავლობაში), ხოლო უშუალოდ კვლევა დასრულდა 2014 წელს.

კვლევაში ჩართვისათვის გამოიყენებოდა შემდგომი კრიტერიუმები: პაციენტი ნებისმიერი დიაგნოზით, რომელიც მოხვდებოდა კვლევისათვის შერჩეულ საავადმყოფოში და ბოლო 1 წლის განმავლობაში ცხოვრობდა სამეგრეელოს რეგიონში;

იყო ≥18 წლის ასაკის; აუცილებლად უნდა ჰქონოდა საკონტაქტო ტელეფონი; თანახმა იყო: 10 მლ სისხლის აღებაზე კვლევაში ჩართვის მომენტში და განმეორებით 1 წლის შემდეგ და კითხვარზე პასუხების გაცემაზე; კვლევაში მონაწილეობის პერიოდში გრიპისმაგვარი სიმპტომების გამოვლენის შემთხვევაში გამოკვლეულიყო გრიპის ვირუსებზე; გამოკვლეული ყოფილიყო მის შინამეურნეობაში არსებული ფრინველები/ღორები გრიპისმაგვარი სიმპტომების გამოვლენისას.

კვლევაში არ ჩართვის კრიტერიუმები მოიცავდა შემდეგს: არ აკმაყოფილებდა კვლევაში ჩართვის ზემოაღნიშნულ კრიტერიუმებს; იყო ორსული, გონებრივად ჩამორჩენილი ან ჰქონდა იმუნოკომპრომისული სტატუსი.

კახეთში კვლევა ჩატარდა 2014-2015 წწ. გრიპის სეზონზე (დეკემბერი-მარტი). რანდომულად შერჩეულ სოფლებში კარდაკარ შემოვლითი გზით გრიპისმაგვარი სიმპტომების მქონე ფრინველიდან/ღორიდან გროვდებოდა ნიმუშები (სურათები 7 და 8) და ივსებოდა კითხვარი.

სურათი 7. ფრინველიდან ნაცხის აღება, სამეგრელო, 2013 წ.

სურათი 8. ღორიდან ნიმუშის აღება, კახეთი 2015 წ.

შინამეურნეობაში არსებული შინაური ფრინველების/ღორების გამოსაკვლევად ორივე რეგიონში გამოიყენებოდა შემთხვევის შემდეგი განსაზღვრებები:

<u>გრიპისმაგვარი დაავადების სიმპტომები ფრინველებში</u> - ბუმბულის აბურძგვნა, რბილნაჭუჭიანი კვერცხის დება, მივარდნილობა, კვერცხის დადების უეცარი შემცირება/შეწყვეტა, უმადობა, ბიბილოსა და ყურის ბოლოების ციანოზი (მუქი წითელ-ლურჯი შეფერვა); თავის, ქუთუთოების ბიბილოს, ყურის ბოლოებისა და დეზების შეშუპება, დიარეა, სისხლიანი გამონადენი ნისკარტიდან (ნესტოებიდან);

კოორდინაციის დარღვევა (სიარულის და დგომის უუნარობა); წერტილოვანი სისხლჩაქცევები (ძირითადად ჩანს ტერფებსა და წვივებზე), მაღალი ტემპერატურა, სუნთქვის უკმარისობა, გაზრდილი სიკვდილობა ფრინველებში.

<u>გრიპისმაგვარი დაავადების სიმპტომები ღორებში/გოჭებში -</u> ცხელება, ძილიანობა, ცემინება, გამონადენი დინგიდან, ხველა, სუნთქვის გაძნელება; უმადობა, ზოგჯერ წონის დაკარგვა და/ან ზრდის შემცირება.

ველური გადამფრენი ფრინველების კვლევა ჩატარდა კოლხეთის დაბლობზე, ჯავახეთში, მდ. მტკვრის ველზე აზერბაიჯანის საზღვართან ახლოს, მდ. ჭოროხის დელტასა და ალაზნის ველის მიდამოებში. სამიზნე პოპულაცია ძირითადად იყო ველური იხვები, თუმცა ნიმუშები გროვდებოდა სხვა გადამფრენი ფრინველებიდანაც. აღნიშნული კვლევის განხორციელებაში მონაწილეობდნენ სხვადასხვა ინსტიტუტები როგორც საქართველოდან (დკსჯეც, ილიას სახელმწიფო უნივერსიტეტი, სოფლის მეურნეობის სამინისტროს ლაბორატორია), აგრეთვე უცხოეთიდან (დიდი ბრიტანეთიდან - კემბრიჯის უნივერსიტეტი და ვეტერინარული ლაბორატორიების სააგენტო; ნიდარლანდებიდან - ერასმუსის სამედიცინო ცენტრი და აშშ-ს ჯანმრთელობის ნაციონალური ინსტიტუტი).

3.3 საკვლევი ნიმუშები

ადამიანებში გრიპის ვირუსების სადიაგნოსტიკოდ ძირითადად გამოიყენებოდა ცხვირისა და ხახის ნაცხები, რომლებიც თავსდებოდა 1,5 მლ ვირუსის სატრანსპორტო ნიადაგის შემცველ 2 მლ-იან კრიოსინჯარაში. სატრანსპორტო ნიადაგი შეიცავდა ხბოს ინფუზიურ ბულიონს (2.5% საბოლოო კონც.), ხარის შრატის ალბუმინს (0.5% საბოლოო კონც.), გენტამიცინის სულფატსა (100მკგ/მლ საბოლოო კონც.) და ფუნგიზონს (2მკგ/მლ საბოლოო კონც.). იშვიათ შემთხვევაში კლინიკებიდან საკვლევად ასევე შემოდიოდა ტრანსტრაქეალური ასპირატი, ბრონქოალვეოლარული ლავაჟი, ფილტვის ბიოფსია, გვამის ფილტვის ან ტრაქეის ქსოვილი. ნიმუშები ლაბორატორიაში ტრანსპორტირებამდე ინახებოდა +4°C თუ ტრანსპორტირება შესაძლებელი იყო ნაცხის აღებიდან 72 სთ-ში, წინააღმდეგ შემთხვევაში თავსდებოდა -80°C საყინულეში.

ზოონოზური გრიპის ვირუსების საწინააღმდეგო ანტისხეულების დეტექციის მიზნით ვენიდან აღებული 10 მლ სისხლიდან ხდებოდა შრატის გამოყოფა (3500 ბრ/წთ 10 წუთი), რომელიც ინახებოდა -20°C-ზე როგორც ტრანსპორტირებამდე, ასევე ლაბორატორიაში.

ღორების საკვლევად გამოიყენებოდა ნაზალური და ფარინგეალური ნაცხები, ხოლო ფრინველის შემთხვევაში - ტრაქეისა და კლოაკის ნაცხები, ველური ფრინველების კვლევაში დამატებით გროვდებოდა ფეკალიის ნიმუშებიც. გადამფრენი ფრინველებისაგან ნიმუშის ასაღების მიზნით დასაჭერად გამოიყენებოდა სხვადასხვა მეთოდი (ხელით, ბადეებით, ხაფანგებით); ნიმუშების აღება ასევე ნანადირევი ფრინველიდანაც ხდებოდა. საკვლევი მასალა თავსდებოდა ვირუსის სატრანსპორტო ნიადაგში.

როგორც ადამიანის, ასევე ფრინველის/ღორის ნიმუშების ლაბორატორიამდე ტრანსპორტირებისათვის გამოიყენებოდა ცივი ჯაჭვის პრინციპი.

3.4 ლაბორატორიული კვლევის მეთოდები

ლაბორატორიული კვლევების ყველა ეტაპი ტარდებოდა ბიოუსაფრთხოების მეორე დონის ლაბორატორიაში შესაბამისი პირადი დაცვის აღჭურვილობის თანხლებით.

ნიმუშების საკვლევად გამოიყენებოდა სხვადასხვა ლაბორატორიული მეთოდები: მოლეკულურ/ბიოლოგიური - უკუტრანსკტიპციით მიმდინარე პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია რეალურ დროში (Real Time RT-PCR) და სეკვენირება; ვირუსოლოგიური - ვირუსის კულტივაცია MDCK უჯრედებზე და იზოლატების შემდგომი ტიპირება ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირების რეაქციის გზით; სეროლოგიური - ადამიანის შრატებში ზოონოზური გრიპის ვირუსების საწინააღმდეგო ანტისხეულების დეტექცია ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირების რეაქციის გზით.

3.4.1 მოლეკულური დიაგნოსტიკა

<u>რნმ-ის ექსტრაქცია:</u> ვირუსული რნმ-ის ექსტრაქციისათვის გამოიყენებოდა ნაკრები Viral RNA Mini Kit, Qiagen (გერმანია). პროცედურა ტარდებოდა ნაკრების მწარმოებლის ინსტრუქციის შესაბამისად:

1. ბიოუსაფრთხოების კაბინეტში დავორტექსების შემდეგ ნიმუშის 140 მკლ ემატებოდა 560 მკლ ლიზის ბუფერს, რომელსაც წინასწარ დამატებული ჰქონდა 5.6μg carrier RNA (რნმ-ის დეგრადაციისაგან დაცვისა და სვეტის მემბრანაზე უკეთ მიმაგრების მიზნით). ნარევის 10-15 წმ შენჯღრევის შემდეგ ხდებოდა მისი ინკუბაცია ოთახის ტემპერატურაზე 10 წთ-ის განმავლობაში;
2. ინკუბაციის შემდეგ სინჯარას ემატებოდა 560 მკლ 96% ეთილის სპირტი;
3. ნარევი გადაიტანებოდა მემბრანიან სვეტზე ორ ეტაპად (630-630მკლ) და ხდებოდა ცენტრიფუგირება 8000 ბრ/წთ, 1 წთ. ამ ეტაპზე საკვლევი ნიმუშის რნმ რჩებოდა სვეტის მემბრანაზე;
4. მინარევების მოშორების მიზნით ლიზატის შემცველ სინჯარას ემატებოდა 500 მკლ პირველი გამრეცხი ბუფერი (AW1) და ხდებოდა ცენტრიფუგირება 8000 ბრ/წთ, 1 წთ;
5. შემდეგ სვეტს ემატებოდა 500 მკლ მეორე გამრეცხი ბუფერი (AW2) და ცენტრიფუგირდებოდა 13200 ბრ/წთ, 3 წთ;
6. სუფთა სინჯარში გადატანის შემდეგ სვეტს ემატებოდა 60 მკლ ელუციის (გამხსნელი) ბუფერი (AVE), ინკუბირდებოდა ოთახის ტემპერატურაზე 1 წთ და ცენტრიფუგირდებოდა 8000 ბრ/წთ, 1 წთ.

მიღებული რნმ თავსდებოდა ყინულში; თუ რეაქცია არ იდგმებოდა დაუყოვნებლივ ინახებოდა -20^{0}C-ზე.

<u>უკუტრანსკრიპციით მიმდინარე პოლიმერაზული ჯაჭვური რეაქცია რეალურ დროში (real-time RT-PCR)</u> - რეაქციისათვის გამოიყენებოდა CDC-ის მიერ მოწოდებული გრიპის ვირუსების დეტექციისა და ტიპირების პრაიმერები/ზონდები, რომელიც ინსტრუქციის შესაბამისად იხსნებოდა 500 მკლ ნუკლეაზებისგან თავისუფალ წყალში. რეაქცია ემყარება TaqMan-ის ფლუორესცენტული ზონდების პრინციპს. სარეაქციო არის მოსამზადებლად გამოიყენებოდა Invitrogen-ის ბუფერისა და ფერმენტების შემცველი ნაკრები „SuperScript™ III One-Step RT-PCR System with Platinum™ Taq High Fidelity DNA Polymerase“ CDC-ის რეკომენდაციის შესაბამისად [79]. სარეაქციო არე მზადდებოდა ქვემოთ მოცემული შემადგენლობით, რომელსაც ემატებოდა 5 მკლ საკვლები რნმ (ცხრილი 3).

ცხრილი 3. გრიპის ვირუსებზე საკვლევი პჯრ სარეაქციო არის შემადგენლობა

რეაგენტი	**რ-ბა 1 რეაქციაზე**
SuperScript 2x ბუფერი	12,5 მკლ
ნუკლეაზებისგან თავისუფალი წყალი	5,5 მკლ
Forward პრაიმერი	0,5 მკლ
Reverse პრაიმერი	0,5 მკლ
ფლუორესცენტრული ზონდი	0,5 მკლ
ფერმენტების ნარევი	0,5 მკლ
სულ	20 მკლ

რეალურ დროში პჯრ რეაქცისათვის გამოიყენებოდა ორი ტიპის თერმოციკლერი – Light Cycler 2.0, Roche და/ან BioRad CFX 96. რეაქცია იდგმებოდა შემდეგი პირობებით:

უკუტრანსკრიპცია	**50^{0}C**	**30 წთ**	
Taq ინჰიბიტორის ინაქტივაცია	**95^{0}C**	**2 წთ**	
პჯრ ამპლიფიკაცია	**95^{0}C**	**15 წმ**	**45 ციკლი**
	55^{0}C	**30 წმ**	

შედეგების ვიზუალიზაცია რეაქციის მიმდინარეობის პარალელურად ხდებოდა, ხოლო მათი საბოლოო შეფასება კომპიუტერული პროგრამის მეშვეობით რეაქციის დასრულებისთანავე იყო შესაძლებელი. რეაქციის სრული დრო საშუალოდ 1,5 საათს მოიცავდა. დადებითად ითვლებოდა ნიმუში, რომლის ზღურბლოვანი ციკლი (CT) იყო ≤37.

3.4.2 გრიპის ვირუსების კულტივაცია MDCK უჯრედებზე

გრიპის ვირუსის კულტურის გამოსაყოფად ნიმუშების შერჩევა ემყარებოდა პჯრ რეაქციის შედეგებს, კერძოდ გამოიყენებოდა ვირუსის მაღალი ტიტრის მქონე დადებითი ნიმუშები, რომელთა CT ≤30; ამ შემთხვევში მეტი შანსი იყო საკვლევ მასალაში სიცოცხლისუნარიანი ვირუსის არსებობის და შესაბამისად მატულობდა კულტურის გამოყოფის ალბათობა.

გრიპის ვირუსის იზოლაციისათვის გამოიყენებოდა 37°C-ზე ნაზარდი 24 სთ-იანი MDCK უჯრედული კულტურა. უჯრედების გაზრდა ხდებოდა 5,5 სმ^2 ბრტყელი სამუშაო ზედაპირის მქონე სპეციალურად უჯრედული კულტურებისათვის

განკუთვნილ სინჯარებში. უჯრედებით სინჯარის დაფარვა უნდა ყოფილიყო 70-90%. MDCK უჯრედების საზრდელად და შესანარჩუნებლად საკვებ არედ გამოიყენებოდა ვიტამინებითა და ამინომჟავებით გამდიდრებული ნიადაგი DMEM (Dulbecco's Modified Eagle Medium), რომელსაც ემატებოდა შესაბამისი რეაგენტები (ცხრილი 4).

ცხრილი 4. MDCK უჯრედების საკვები არე

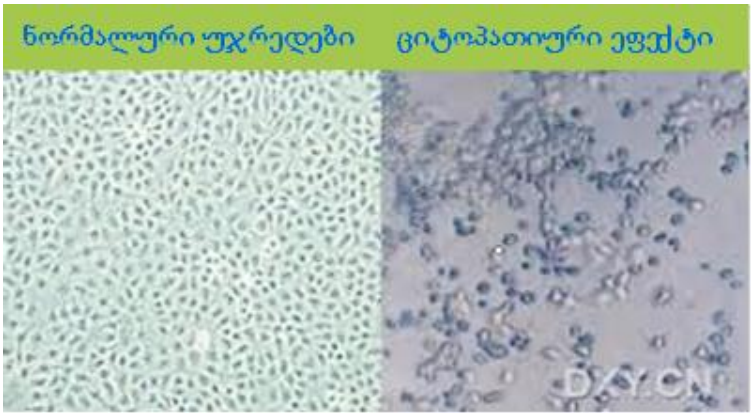
DMEM უჯრედების საზრდელი არე		**DMEM უჯრედების შემანარჩუნებელი არე**	
რეაგენტი	საბოლოო კონც.	რეაგენტი	საბოლოო კონც.
პენიცილინი-სტრეპტომიცინის ნარევი	100ერთ/მლ პენიცილინი, 100მკგ/მლ სტრეპტომიცინი	პენიცილინი-სტრეპტომიცინი ნარევი	100ერთ/მლ პენიცილინი, 100მკგ/მლ სტრეპტომიცინი
ხარის ალბუმინის V ფრაქცია 7,5%-იანი	0,2%	ხარის ალბუმინის V ფრაქცია 7,5%-იანი	0,2%
HEPES ბუფერი	25mM	HEPES ბუფერი	25mM
L-გლუტამინი	2mM	L-გლუტამინი	2mM
ხარის შრატი	10%	გენტამიცინი	40მკგ/მლ
		TPCK-ტრიფსინი	4მკგ/მლ

უჯრედების დასნებოვნების ეტაპები:

1. ინოკულაციამდე ხდებოდა MDCK უჯრედებიანი თითოეული სინჯარის რეცხვა 3-ჯერ 1 მკგ/მლ TPCK-ტრიფსინის შემცველი 1 მლ ჰენკსის ხსნარით. რეცხვის ბოლო ეტაპზე ჰენკსის გადაღვრა ხდებოდა 5-7 წთ დაყოვნების შემდეგ;
2. ნიმუში ინჯღეოდა სანჯღრეველაზე 30 წმ განმავლობაში ნაზად და 100 მკლ შეტანა ხდებოდა MDCK-იან სინჯარაში;
3. დასნებოვნებული სინჯარა თავსდებოდა თერმოსტატში 37°C-ზე ნახევარი საათი (ეს დრო საკმარისი იყო რათა ვირუსები შეჭრილიყო უჯრედებში);
4. ინკუბაციის შემდეგ სინჯარას ემატებოდა 1 მლ უჯრედების შემანარჩუნებელი არე და თავსდებოდა თერმოსტატში 34°C-ზე.

ციტოპათიური ეფექტის იდენტიფიკაციისათვის სინჯარების დაკვირვება ხდებოდა ყოველდღიურად 8-10 დღის განმავლობაში ინვერტირებული მიკროსკოპის საშუალებით (სურათი 9). უჯრედების 75-100% დაზიანებისას სინჯარის შიგთავსი გადაიტანებოდა 2 მლ კრიოსინჯარაში და ინახებოდა -80°C-ზე ჰემაგლუტინაციის

რეაქციისათვის. თუ დაკვირვების პერიოდში ციტოპათიური ეფექტი 25-50%-ს არ აჭარბებდა, მაშინ კეთდებოდა მეორე პასაჟი ვირუსის ტიტრის გაზრდის მიზნით.



სურათი 9. MDCK უჯრედები ინვერტირებული მიკროსკოპის ქვეშ

სინჯარაში დაბინძურების გამოვლენის შემთხვევაში (მაგ. ნაზარდი, სინჯარის შიგთავსი შემღვრეული) ხდებოდა ნიმუშის გაფილტვრა 0.22 μm ფილტრის საშუალებით და ინოკულაცია თავიდან კეთდებოდა.

3.4.3 გრიპის ვირუსების ტიპირება ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირების რეაქციით

გრიპის კულტურების ტიპირებისათვის გამოიყენებოდა ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირების რეაქცია. ეს მეთოდი პირველად აღწერა ამერიკელმა მეცნიერმა Hirst 1941 წელს, ხოლო ასევე ამერიკელმა მკვლევარმა Salk-მა მოახდინა მეთოდის მოდიფიკაცია 1944 წელს [80, 81]. გრიპის ვირუსის ჰემაგლუტინინს აქვს უნარი დაუკავშირდეს ერითროციტებს, რაც იწვევს ერითროციტების ერთმანეთზე შეწებებას (აგლუტინაციას). სეროტიპის ჰომოლოგიურ იმუნურ შრატს შეუძლია მოახდინოს აგლუტინაციის ბლოკირება, შესაბამისად ვირუსი ვეღარ უკავშირდება ერითრიციტს და ეს უკანასკნელი ილექება სინჯარის ფსკერზე, რაც ვიზუალურად წერტილის სახით ჩანს (აგლუტინაციის ინჰიბირება). ინდაურის ერითრიციტების დასალექად გამოიყენებოდა V-ფორმის ფსკერის მქონე 96 ფოსოიანი პლანშეტი.

ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირების საწყისი ეტაპები იყო ერითროციტების მომზადება, ანტისხეულების შემოწმება არასპეციფიკურ აგლუტინაციაზე და ვირუსის ტიტრის განსაზღვრა.

ერითროციტების მომზადება

1. ინდაურიდან ხდებოდა 5 მლ სისხლის აღება 10 მლ შპრიცით, სადაც წინასწარ ესხა 5მლ Alsever-ის ხსნარი (500 მლ წყალში იხსნებოდა 10.25 გ დექსტროზა, 4.0 გრ Na-ის ციტრატის დიჰიდრატი, 0.275 გ ლიმონ მჟავა და 2.1 გრ NaCl), რომელიც იცავს სისხლს კოაგულაციისაგან;

2. ლაბორატორიაში მიტანის შემდეგ სისხლი თავსდებოდა 50 მლ სინჯარაში და ემატებოდა 40 მლ ალსევერის ხსნარი და ცენტრიფუგირდებოდა 10 წთ 1200 ბრ/წთ-ზე;

3. ცენტრიფუგირების შედეგად ერითროციტები ილექებოდა სინჯარის ფსკერზე და ხდებოდა ალსევერის ასპირაცია;

4. ერითროციტებს გარეცხვის მიზნით ემატებოდა 40 მლ PBS და ცენტრიფუგირდებოდა 10 წთ 1200 ბრ/წთ-ზე; ხდებოდა PBS ასპირაცია. რეცხვის ეტაპი მეორდებოდა კიდევ 2-ჯერ;

5. დალექილი ერითროციტები საბოლოოდ ზავდებოდა ალსევერში 1:5 (20% ხსნარი) და ინახებოდა 7-10 დღე 4°C-ზე.

ჰემაგლუტინაციის რეაქციისათვის სამუშაო კონცენტრაცია იყო 0.5%, რისთვისაც ერითროციტების სუსპენზია ზავდებოდა 1:40 PBS-ში.

შრატების მომზადება და შემოწმება არასპეციფიკაზე

თითოეულ სეზონზე გამოიყენებოდა ჯანმო-ს მიერ მოწოდებული მოცემული სეზონისათვის განახლებული იმუნური შრატების შემცველი ახალი ნაკრები. ნაკრები შეიცავდა A გრიპის ორ ქვეტიპს (A/H3 და A/H1p) და B გრიპის ორივე ხაზს (Victoria და Yamagata). ლიოფილიზებული შრატი იხსნებოდა 1 მლ დეიონიზირებულ წყალში და ემატებოდა 3 მლ რეცეპტორების დამშლელი ფერმეტი (Receptor Destroying Enzyme, RDE) და თავსდებოდა 37°C-ზე წყლის აბაზანაში მთელი ღამით. მეორე დღეს შრატები ინაქტივირდებოდა 56°C-ზე წყლის აბაზანაში ნახევარი საათი, შემდეგ ემატებოდა 6 მლ ფიზიოლოგიური ხსნარი (ანტისხეულის განზავება შეადგენდა 1:10) და ალიკვოტების სახით ინახებოდა -20°C-ზე.

ალიკვოტების მომზადების წინ ხდებოდა შრატების შემოწმება არასპეციფიკურ აგლუტინაციაზე. პირველ ფოსოში ისხმებოდა 50 მკლ შრატი და 25 მკლ სერიულად

იტიტრებოდა 25მკლ PBS-ში. შემდგომ ყველა ფოსოს თანაბრად ემატებოდა 25მკლ PBS და ბოლოს 50 მკლ 0.5% ერითროციტების სუსპენზია. პლანშეტის ინკუბაცია ხდებოდა ოთახის ტემპერატურაზე 30-40 წთ.

არასპეციფიკის შემთხვევაში (ერითროციტი არ დაილექა) აუცილებელი იყო იმუნური შრატის ერითროციტებით ადსორბცია, რისთვისაც RDE-თი დამუშავებული შრატის 19 მოცულობას ემატებოდა ერითროციტების 1 მოცულობა. ნარევი თავსდებოდა 1 სთ 4°C-ზე მაცივარში, შემდეგ ხდებოდა ცენტრიფუგირება 10 წთ 1,200 ბრ/წთ-ზე და შრატი გადაიტანებოდა ახალ სინჯარაში. ამის შემდეგ თავიდან იდგმებოდა რეაქცია არასპეციფიკაზე.

<u>ვირუსის ტიტრის განსაზღვრა</u>

ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირების რეაქციისათვის აუცილებელი იყო ვირუსის სტანდარტიზაცია. პირველ ფოსოში ისხმებოდა 100 მკლ საკვლევი ვირუსი და 50 მკლ სერიული გადატიტვრა ხდებოდა 50 მკლ PBS-ში; შემდგომ ყველა ფოსოს ემატებოდა 50 მკლ 0.5% ერითროციტების სუსპენზია. 30-40 წთ-იანი კონტაქტის შემდეგ ისაზღვრებოდა ვირუსის ტიტრი. ტიტრი ფიქსირდებოდა როგორც უკანასკნელი ფოსო, სადაც მოხდებოდა მთლიანი ჰემაგლუტინაცია. გამოიყენებოდა შეფასების შკალა: + ჰემაგლუტინაცია (არ არის წერტილი); ± ჰემაგლუტინაცია (პატარა წერტილი); o = არ არის ჰემაგლუტინაცია (ერითროციტების მთლიანი წერტილი).

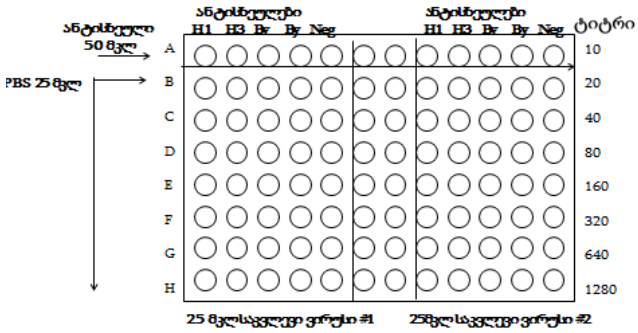
ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირების რეაქციაში ვირუსს პირველ 4 რიგში უნდა მოეხდინა აგლუტინაცია (ანუ განზავებული ვირუსის ტიტრი უნდა ყოფილიყო 8 ერთეული/50მკლ-ში). ვირუსის განზავების გამოსათვლელად ჰემაგლუტინაციის ტიტრი იყოფოდა 8-ზე. მაგ.: თუ ჰემაგლუტინაციის ტიტრი იყო 1:128, მაშინ 128 : 8= 16. 1 წილი ვირუსი ემატებოდა 15 წილ PBS-ს (რეაქციისათვის საკმარისი იყო 1მლ ანტიგენი, შესაბამისად 62.5 მკლ ვირუსი დაემატებოდა 937.5 მკლ PBS). განზავებულ ვირუსზე შემდგომ იდგმებოდა უკუტიტრაცია, რათა შემოწმებულიყო ტიტრის სისწორე. თუ აგლუტინაცია მოხდებოდა პირველ 4 ფოსოში, მაშინ იდგმებოდა ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირების რეაქცია. თუ აგლუტინაცია მოხდებოდა ნაკლებ ან პირიქით მეტ ფოსოში, ეს მიუთითებდა, რომ ვირუსი აღებული იყო ნაკლები ან მეტი

რაოდენობით და ხდებოდა შესაბამისად ვირუსის კონცენტრირება ან განზავება და უკუტიტრაციის დადგმა მანამ, სანამ არ მიიღწეოდა აგლუტინაცია მხოლოდ პირველ 4 ფოსოში.

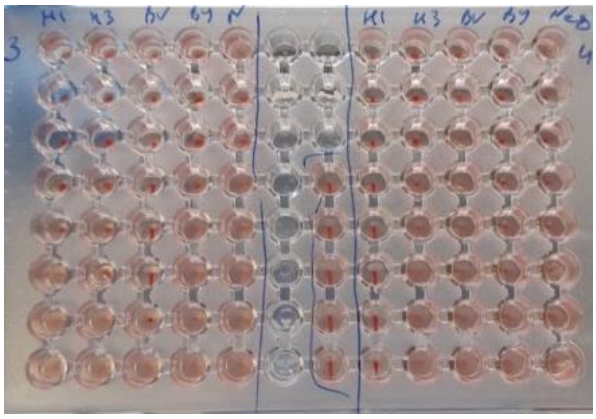
<u>ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირების რეაქცია</u>

1. 50 მკლ შრატი ისხმებოდა პირველ ფოსოში და აქედან 25 მკლ სერიულად იტიტრებოდა 25 მკლ PBS-ში;
2. ყველა ფოსოს თანაბრად ემატებოდა 25 მკლ განზავებული საკვლევი ვირუსი და ხდებოდა ინკუბაცია 15 წთ ოთახის ტემპერატურაზე;
3. პლანშეტს ემატებოდა 50 მკლ ინდაურის ერითროციტები. პლანშეტის ინკუბაცია ხდებოდა ოთახის ტემპერატურაზე 30-40 წთ (სურათი 10).

სვეტში სადაც ერითროციტები დაილექებოდა ნიშნავდა, რომ მოხდა ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირება ანუ სპეციფიკურმა ანტისხეულმა შეაკავა ვირუსი და შედეგად ისაზღვრებოდა ვირუსის ტიპი/ქვეტიპი (სურათი 11).



სურათი 10. ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირების რეაქციის დადგმის სქემა



სურათი 11. ჰემაგლუტინაციის ინჰიბიციის რეაქცია

ვირუსის ტიტრი ითვლებოდა როგორც „კარგი“ თუ ჰომოლოგიურ ვირუსის ანტისხეულთან იძლეოდა ≤4 ჯერად ტიტრს.

3.4.4 სეროლოგიური კვლევა ზოონოზური გრიპის ვირუსების საწინააღმდეგო ანტისხეულების დეტექციის მიზნით

სეროლოგიური კვლევის პროცედურა გრიპის ვირუსის საწინააღმდეგო ანტისხეულების აღმოსაჩენად პრაქტიკულად არ განსხვავდებოდა გამოყოფილი ვირუსის ტიპირების მეთოდიკისაგან. განსხვავება მდომარეობდა იმაში, რომ ადამიანის სისხლის შრატებში ხდებოდა ანტისხეულების იდენტიფიკაცია უკვე ცნობილი ანტიგენების საშუალებით. ანტიგენები მოწოდებული იყო დიდი ბრიტანეთის ცხოველთა ჯანმრთელობისა და ვეტერინარული ლაბორატორიების სააგენტოს (VLA, UK) მიერ (ცხრილი 5). კვლევაში ჩართული პირები გამოკვლეული იყვნენ ექვს სხვადასხვა ანტიგენზე, რომელიც იმ მომენტისათვის ჰქონდა VLA-ს.

ცხრილი 5. VLA-ის მიერ მოწოდებული ანტიგენების ჩამონათვალი

ანტიგენი	კატალოგის ნომერი
Ag:H2N3:A/Dk/Germ/1215/73 საკონტროლო ანტიგენი	VLA RBA5048
Ag:H5N1:A/Ck/Scot/59 საკონტროლო ანტიგენი	VLARAA7002
Ag:H5N2:A/Ost/Den/72420/96 საკონტროლო ანტიგენი	VLR RAA7003
Ag:H6N8:A/Ost/RSA/946/98 საკონტროლო ანტიგენი	VLA RBA4669
Ag:H7N1:A/Afr Starling/Eng/983 საკონტროლო ანტიგენი	VLA RAA7006
Ag:H7N7:A/Tky/Eng/647/77საკონტროლო ანტიგენი	VLA RAA7007

თავდაპირველად ხდებოდა ადამიანის სისხლის შრატების მომზადება და შემოწმება არასპეციფიურ აგლუტინაციაზე (ჯანმო-ს ნაკრებში შემავალი შრატების მომზადება/შემოწმების ანალოგიურად). რეაქციისათვის საკმარისი იყო 1 მლ შრატი. შესაბამისად 100 მკლ შრატს ემატებოდა 300 მკლ RDE, ინკუბაცია ხდებოდა 37°C-ზე წყლის აბაზანაში მთელი ღამით, მეორე დღეს ინაქტივაცია 56°C-ზე წყლის აბაზანაში ნახევარი საათით და ბოლოს ემატებოდა 600 მკლ ფიზიოლოგიური ხსნარი (შრატის განზავება 1:10). შემდეგ შრატები მოწმდებოდა არასპეციფიკურ აგლუტინაციაზე როგორც ზემოთაა აღწერილი (თავი 3.4.3).

ანტიგენების მომზადება/ტიტრის განსაზღვრა

ლიოფილიზებული ანტიგენი იხსნებოდა 1 მლ სტერილურ გამოხდილ წყალში ინახებოდა -20°C-ზე მაქსიმუმ ერთი კვირა. ანტიგენის ტიტრის განსაზღვრა ხდებოდა ისე, როგორც აღწერილია 3.4.3 თავში „ვირუსის ტიტრის განსაზღვრა“.

ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირების რეაქცია

თითოეული შრატი მოწმდებოდა 8 სხვადასხვა ანტიგენზე დუბლიკატებში. ეს რეაქცია იდგმებოდა ზუსტად ისევე, როგორც კულტურების კვლევა უკვე ცნობილ ანტისხეულებზე. თუ ადამიანის სისხლის შრატში იყო მოცემული ანტიგენის საწინააღმდეგო ანტისხეულები, მაშინ ადგილი ჰქონდა ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირებას და ხდებოდა ტიტრის ჩანიშვნა. ≥40 ტიტრი განისაზღვრებოდა როგორც დადებითი.

3.4.5 სეკვენირება

გრიპის ვირუსების (A/H3N2-ის HA და NA გენების, ხოლო A/H1N1pdm09-ის HA გენის) Sanger-ის მეთოდით სეკვენირება გრიპის ლაბორატორიაში დაინერგა 2012 წელს აშშ-ს Walter Reed Army Institute of Research (WRAIR) ხელშეწყობით, პროტოკოლიც და პრაიმერებიც მოწოდებული იყო აღნიშნული ინსტიტუტის მიერ. სეკვენირებისათვის გამოიყენებოდა გენეტიკური ანალიზატორი ABI 3031XL.

Sanger-ის მეთოდით კაპილარული სეკვენირების არსი მდგომარეობს იმაში, რომ რეაქციაში ჩვეულებრივ ნუკლეოტიდებთან ერთად გამოიყენება მოდიფიცირებული ე.წ. დიდეოქსინუკლეოტიდები (ddNTPs), რომლებსაც 3’ ბოლოზე არ აქვთ ჰიდროქსილის ჯგუფი. ამასთან, ოთხივე ტიპის ddNTPs (ddATP, ddGTP, ddCTP, or ddTTP) მონიშნულია სხვადასხვა ფერის გამოსხივების მქონე ფლუორესცენტული მარკერით. დნმ-ის ჯაჭვის აწყობისას ასეთი ნუკლეოტიდის „ჩაჯდომის“ შემთხვევაში აღარ ხდება ჯაჭვის შემდგომი დაგრძელება, შესაბამისად რეაქციის დასრულების შემდეგ გროვდება სხვადასხვა ზომის ფლუორესცენტული საღებავით მონიშნული დნმ-ის ფრაგმენტები. გენეტიკური ანალიზატორის კაპილარში, რომელშიც მოთავსებულია სპეციალური გელი-პოლიმერი, ელექტროდენის ზემოქმედებით ნეგატიურად დამუხტული დნმ ფრაგმენტები მიემართებიან დადებითად დამუხტული ელექტროდისკენ სხვადასხვა

სიჩქარით (პატარა ფრაგმენტები სწრაფად, ხოლო დიდი ნელა); კაპილარის ბოლოში არსებულ ლაზერი აღიზიანებს ზომის მიხედვით მოძრავი დნმ ფრაგმენტების ფლუორესცენტულ მარკერს, რომელიც შედეგად ასხივებს დამახასიათებელი სიგრძის მქონე სინათლის ტალღას; ამ უკანასკნელს კითხულობს სპეციალური სენსორი, კომპიუტერული პროგრამის საშუალებით ხდება სიგნალების ინტერპრეტაცია და დნმ თანმიმდევრობის წაკითხვა [82, 83].

სეკვენირება მოიცავდა რამდენიმე ეტაპს. პირველ ეტაპზე აუცილებელი იყო გრიპის ვირუსის რნმ-ისგან დნმ-ის მიღება, H3 გენისთვის გამოიყენებოდა 2 წყვილი პრაიმერი, N2 – 3 წყვილი, ხოლო H1 – 6 (ცხრილი 6). RT-PCR სარექციო არე მზადდებოდა მე-7 ცხრილში მოყვანილი შემადგენლობით.

ცხრილი 6. პრაიმერების ჩამონათვალი I პჯრ რეაქციისთვის (პრაიმერების ნარევი - 90 მკლ H_20 + 5 მკლ F* (100pmol/µl) + 5 მკლ R* (100pmol/µl))

H3 პრაიმერები		N2 პრაიმერები		H1 პრაიმერები	
1	HA_*F_1B	1	NA_F_1	1	HA_F_1
	HA_*R_1323		NA_R_1090		HA_R_1142
2	HA_F_453B	2	NA_F_415	2	HA_F_313
	HA_R_1778B		NA_R_1465B		HA_R_1142
		3	NA_F_1	3	HA_F_768
			NA_R_1465B		HA_R_1771
				4	HA_F_3
					HA_R_1217
				5	HA_F_484
					HA_R_1217
				6	HA_F_373
					HA_R_1701

*F - forward

*R - reverse

ცხრილი 7. RT-PCR სარექციო არე I პჯრ რეაქციისათვის

რეაგენტი	**რ-ბა 1 რეაქციაზე**
2X ბუფერი	6.25 მკლ
RNAase out	0.12 მკლ
SuperScript III RT/Platinum taq mix	0.20 მკლ
ნუკლეაზებისაგან თავისუფალი წყალი	3.90 მკლ
RT პრაიმერების ნარევი (10pmol/მკლ)*	2.00 მკლ
საკვლევი რნმ	1.00 მკლ

საკვლევი ნიმუშების რაოდენობის გათვალისწინებით რეაქცია იდგმებოდა სტრიპებში ან 96 ფოსოიან პლანშეტზე შემდეგი პირობებით:

თერმოციკლერის პროგრამა:

უკუტრანსკრიპცია

- 48˚C ---------- 30წთ

დენატურაცია

- 94˚C---------- 2წთ

ამპლიფიკაცია - 25 ციკლი

- 94˚C---------- 20წმ
- 50˚C---------- 20წმ
- 72˚C---------- 3წთ

ჯაჭვის აწყობა / დაყოვნება

- 72˚C---------- 7წთ
- 4˚C მუდმივად

რეაქციის დასრულების შემდეგ ერთი და იგივე ნიმუშის RT-PCR ამპლიფიკაციის პროდუქტი ერთიანდებოდა ერთ სინჯარში.

შემდეგი ეტაპი იყო პირველი პჯრ პროდუქტისაგან შედარებით მოკლე ფრაგმენტების მიღება/გამრავლება მეორე პჯრ რეაქციის საშუალებით. H3 და N2 გენებისთვის გამოიყენებოდა 6-6, ხოლო H1-სთვის კი 10 წყვილი პრაიმერი (ცხრილი 8). სარეაქციო არე თავდაპირველად მზადდებოდა Platinum® Taq DNA Polymerase ნაკრების საშუალებით, ხოლო შემდეგ ჩანაცვლდა SuperScript III RT/Platinum Taq mix ნაკრებით, ვინაიდან როგორც შემდგომში ფორეზის რეაქციის შედეგებმა გვიჩვენა უკეთესი პროდუქტი მიიღებოდა. რეაქცია მიმდინარეობდა 25 მკლ მოცულობაში (ცხრილი 9).

ცხრილი 8. პრაიმერების ჩამონათვალი II პჯრ რეაქციისთვის

H3 პრაიმერები		N2 პრაიმერები		H1 პრაიმერები	
1	HA_*F_1B	1	NA_F_1	1	HA_F_1
	HA_*R_589		NA_R_726		HA_R_571
2	HA_F_2	2	NA_F_180	2	HA_F_34
	HA_R_975		NA_R_702		HA_R_571
3	HA_F_391	3	NA_F_415	3	HA_F_313
	HA_R_1323		NA_R_1090		HA_R_1142
4	HA_F_872	4	NA_F_415	4	HA_F_1469
	HA_R_1425		NA_R_985		HA_R_1771
5	HA_F_453B	5	NA_F_880B	5	HA_F_1469
	HA_R_1323		NA_R_1350		HA_R_1701
6	HA_F_1210	6	NA_F_905	6	HA_F_1265
	HA_R_1778B		NA_R_1465B		HA_R_1701
				7	HA_F_3
					HA_R_625
				8	HA_F_84
					HA_R_490
				9	HA_F_373
					HA_R_1217
				10	HA_F_1119
					HA_R_1593

*F - forward

*R - reverse

*პრაიმერების ნარევი -80 მკლ H_20 +10 მკლ F (100pmol/µl)+10 მკლ R (100pmol/µl).

ცხრილი 9. II პჯრ რეაქციისათვის გამოყენებული სარეაქციო არის შემადგენლობა

II პჯრ სარეაქციო არის პირველი ვერსია		II პჯრ სარეაქციო არის მეორე ვერსია	
რეაგენტი	**რ-ბა 1 რეაქციაზე**	**რეაგენტი**	**რ-ბა 1 რეაქციაზე**
10X პჯრ ბუფერი	2.5მკლ	2X პჯრ ბუფერი (Superscript III)	12.5მკლ
25mM MgCl2	2.00 მკლ	-	-
10mM dNTPs	2.00 მკლ	-	-
Platinum taq polymerase	0.15 მკლ	SuperScript III RT/Platinum taq	0.3 მკლ
ნუკლეაზებისაგან თავისუფალი წყალი	16.40 მკლ	ნარევი ნუკლეაზებისაგან თავისუფალი წყალი	9.2 მკლ
II პჯრ პრაიმერების ნარევი	2.00 მკლ	II პჯრ პრაიმერების ნარევი	2.00 მკლ
I პჯრ რეაქციის პროდუქტი	0.80 მკლ	I პჯრ რეაქციის პროდუქტი	1 მკლ

საკვლევი ნიმუშების რაოდენობის გათვალისწინებით რეაქცია იდგმებოდა სტრიპებში ან პლანშეტზე შემდეგი პირობებით:

თერმოციკლერის პროგრამა:

დენატურცია

- 94˚C ---------- 2 წთ

ამპლიფიკაცია - 35 ციკლი

- 94˚C---------- 20 წმ
- 53˚C---------- 20 წმ
- 72˚C---------- 2 წთ

ჯაჭვის აწყობა / დაყოვნება

- 72˚C---------- 7 წთ
- 4˚C - მუდმივად

<u>პროდუქტის გასუფთავება</u>

II პჯრ-ის დასრულების შემდეგ აუცილებელი ეტაპი იყო დნმ-ის გასუფთავება (ე.წ. „რეცხვა“). გარეცხვა თავდაპირველად ხდებოდა იზოპროპანოლით:

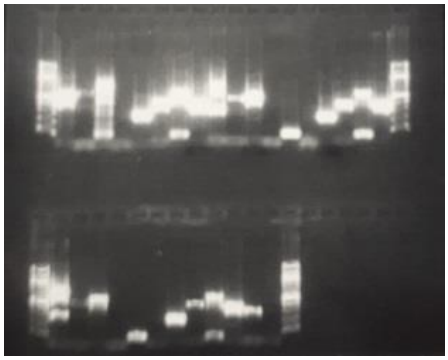
1. ყველა ფოსოს ემატებოდა 150 მკლ ცივი (+4˚C) 100% იზოპროპანოლი და ნაზად ერეოდა დაპიპეტებით;
2. პლანშეტი/სტრიპი ცენტრიფუგირდებოდა 4100 ბრ/წთ-ზე 30წთ;
3. პლანშეტი/სტრიპი იფერთხებოდა ხელის ერთი მკვეთრი მოძრაობით;
4. ყველა ფოსოს ემატებოდა 150 მკლ ცივი (+4˚C) 70% იზოპროპანოლი და ნაზად ერეოდა დაპიპეტებით;
5. პლანშეტი/სტრიპი ცენტრიფუგირდებოდა 4100 ბრ/წთ-ზე 30წთ;
6. პლანშეტი/სტრიპი იფერთხებოდა ხელის ერთი მკვეთრი მოძრაობით;
7. გაშრობის მიზნით პლანშეტი ცენტრიფუგირდებოდა ამობრუნებულ მდგომარეობაში 1წთ 185 xg-ზე, ხოლო სტრიპები კი თავსდებოდა ვაკუუმში 15-20 წთ გასაშრობად;
8. პროდუქტი იხსნებოდა 10 მკლ წყალში.

2016 წელს იზოპროპანოლით რეცხვა ჩანაცვლდა უფრო მარტივი მეთოდით ExoSAP-ის საშუალებით გასუფთავებით, რისთვისაც II პჯრ პროდუქტის 10 მკლ

ემატებოდა 5 მკლ ცივი ExoSAP და ნარევი იდგმებოდა თერმოციკლერში 37˚C-ზე 15 წთ + 80˚C-ზე 15 წთ.

<u>გელ–ელექტროფორეზი</u>

ამპლიფიცირებული პროდუქტის რაოდენობის შეფასების მიზნით აუცილებელი იყო მისი გელ–ელექტროფორეზი აგაროზის გელში, რისთვისაც გამოიყენებოდა იზოპროპანოლით ან ExoSAP-ით გასუფთავებული II პჯრ რეაქციის პროდუქტი. ფორეზისათვის მზადდებოდა 1,2% აგაროზის გელი, რისთვისაც აგაროზა იხსნებოდა 1X TBE ან TE ბუფერში. 100 მლ გელს ემატებოდა 8 მკლ GelRed, რომელიც წარმოადგენს ნუკლეინის მჟავების ფლუორესცენტულ საღებავს და ეთიდიუმ ბრომიდისაგან განსხვავებით არ არის ძლიერ ტოქსიური. 5 მკლ ამპლიფიკაციის პროდუქტს ერეოდა 2 მკლ Loading dye (გელში ჩასატვირთი საღებავი) და დაიტანებოდა გელის ფოსოებში. ფრაგმენტების ზომის განსაზღვრის მიზნით გელში ასევე დაიტანებოდა 100kb მარკერი. გელი იფარებოდა 1X TBE/TE ბუფერით და ეშვებოდა ფორეზის რექცია 120V ძაბვის პირობებში საშუალოდ 30-40 წთ. შედეგების ვიზუალიზაციისათვის გამოიყენებოდა ტრანსილუმინატორის ულტრაიისფერი გამოსხივება (სურათი 12).



სურათი 12. გრიპის ვირუსების სეკვენირებისას II პჯრ რეაქციის პროდუქტის ფორეზის სურათი

თუ ფორეზის სურათი დამაკმაყოფილებელი იყო ანუ ვიზუალურად დნმ-ის ზოლის დანახვა იყო შესაძლებელი, მაშინ იდგმებოდა შემდგომი Big Dye რეაქცია. თუ ზოლი არ ჩანდა, მაშინ საჭირო ხდებოდა II პჯრ რეაქციის გამეორება. სქელი ზოლების შემთხვევაში პროდუქტი ზავდებოდა 1:10 წყალში.

Big Dye რეაქცია

სეკვენირების ორივე ეტაპზე გამოყენებულ პრაიმერებს ჰქონდათ უნივერსალური კუდი (M13), რაც ამარტივებდა Big Dye რეაქციის დადგმას, კერძოდ ამ ეტაპზე აღარ იყო საჭირო გენსპეციფიკური პრაიმერები, საკმარისი იყო მხოლოდ M13F და M13R პრაიმერები. რეაქციისათვის გამოიყენებოდა BigDye® Terminator v3.1 სეკვენსის ნაკრები (Applied Biosystems) (ცხრილი 10).

ცხრილი 10. ნარევი BigDye რეაქციისათვის

რეაგენტი	**რ-ბა 1 რეაქციაზე**
Big Dye Terminator v3.1 mix	1 მკლ
ნუკლეაზებისაგან თავისუფალი წყალი	5.5 მკლ
Big Dye 5X სეკვენირების ბუფერი	2 მკლ
M13 პრაიმერი (F ან R)	0.5 მკლ
საკვლევი პროდუქტი	1 მკლ
სულ	10 მკლ

პლანშეტი იდგემოდა თერმოციკლერში შემდეგ პირობებში:

დენატურაცია

- 96˚C ---------- 1 წთ

აპპლიფიკაცია - 25 ციკლი

- 96˚C---------- 10 წმ
- 50˚C---------- 5 წმ
- 60˚C---------- 4 წთ

დაყოვნება

- 4 ˚C---------- მუდმივად

ჭარბი პრაიმერებისა და ნუკლეოტიდებისაგან გასაწმენდად Big Dye რეაქციის პროდუქტი სუფთავდებოდა იზოპროპანოლით, როგორც ზემოთაა აღწერილი იმ განსხვავებით, რომ ბოლო ეტაპზე პროდუქტი იხსნებოდა 10 მკლ ფორმამიდში. ეს მეთოდი 2016 წელს ჩანაცვლდა უფრო მარტივი და ეფექტური მეთოდით -

საფილტრაციო კარტრიჯებით გასუფთავებით, რისთვისაც გამოიყენებოდა EdgeBio-ს Performa® DTR Gel საფილტრაციო კარტრიჯები. პროცედურა მოიცავდა შემდეგ ეტაპებს:

1. ცარიელი კარტრიჯები ცენტრიფუგირდებოდა 3 წთ 850 xg-ზე და შემდეგ სვეტები თავსდებოდა სუფთა 1,5 მლ ეპენდორფის სინჯარებში;
2. Big Dye რეაქციის პროდუქტს ემატებოდა 5 მკლ წყალი (რადგან კარტრიჯისათვის საჭირო იყო 15 მკლ პროდუქტი);
3. კარტრიჯის სვეტს ემატებოდა 15 მკლ ნიმუში და ცენტრიფუგირდებოდა 5 წთ 850 xg-ზე;
4. სვეტის ქვედა ნაწილიდან სითხე პიპეტით ისევ უკან ემატებოდა ფილტრიან სვეტს და ცენტრიფუგირდებოდა 3 წთ 850 xg-ზე.
5. ეპენდორფში ჩამოსული სითხე შრებოდა ვაკუუმში 55-60˚C-ზე 15-20 წთ და შემდეგ იხსნებოდა 10 მკლ ფორმამიდში.

ფორმამიდში გახსნილი პროდუქტის მთლიანი მოცულობა (10 მლკ) გადაიტანებოდა ABI გენეტიკური ანალიზატორისათვის განკუთვნილ სპეციალურ პლანშეტში, დენატურირდებოდა 94˚C-ზე 2 წთ და იდგმებოდა ABI ანალიზატორში.

სეკვენსის პირველადი მონაცემების დასამუშავებლად და გენების ასაწყობად გამოიენებოდა პროგრამა Sequencher 5.0 software (Gene Codes Inc., Ann Arbor, Michigan). სეკვენსები აიტვირთა გენების მონაცემთა ბანკში GeneBank (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank) და გრიპის ვირუსების გენების საერთაშორისო ბაზიდან Global Initiative on Sharing Avian Influenza Data (GISAID) database (http://www.gisaid.org). ქართული შტამების სეკვენირება აგრეთვე გაკეთდა ჯანმო-ს სათანამშრომლო ცენტრებში Crick Worldwide Influenza Centre (დიდი ბრიტანეთი) და CDC, Atlanta (აშშ). სათანამშრომლო ცენტრებში გაკეთებული ქართული შტამების HA და NA გენების თანმიმდევრობები, მსოფლიოს სხვადასხვა ქვეყნების შტამებთან ერთად, ჩამოიტვირთა ზემოაღწერილი მონაცემთა ბაზებიდან.

ფილოგენეტიკური ხეების ასაგებად გამოყენებული იყო პროგრამა Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA) ვერსია 6 [84]. ნუკლეოტიდებზე დაფუძნებული ხის ასაგებად გამოყენებული იყო Maximum Likelihood ალგორითმი. აღნიშნული

პროგრამის საშუალებით შეირჩა ფილოგენეტიკური ხის ასაგები საუკეთესო მოდელები: HA გენისათვის Hasegawa-Kishino-Yano მოდელი გამა დისტრიბუციით (HKY + G), ხოლო NA გენისათვის კი Tamura 3-parameter მოდელი გამა დისტრიბუციით (T92 + G). ფილოგენეტიკური ხის სიმყარის შესაფასებლად გამოყენებული იყო ბუთსტრაპ-ანალიზი (bootstrap) 1000 რეპლიკაციით.

ქართული შტამების შედარება ხდებოდა მოცემული სეზონის გრიპის ვაქცინაში შემავალ (ცხრილი 11) და აგრეთვე მიმდინარე სეზონისათვის ჯანმო-ს მიერ შერჩეულ რეფერალურ ვირუსებთან.

ცხრილი 11. ჯანმო-ს მიერ რეკომენდებული შტამები გრიპის ვაქცინისათვის.

სეზონი	A/H1N1pdm09 კომპონენტი	A/H3N2 კომპონენტი	B კომპონენტი
2010-2011	A/California/7/2009 (H1N1)-like virus	A/Perth/16/2009 (H3N2)-like virus	B/Brisbane/60/2008-like virus (Victoria ხაზი)
2011-2012	A/California/7/2009 (H1N1)-like virus	A/Perth/16/2009 (H3N2)-like virus	B/Brisbane/60/2008-like virus (Victoria ხაზი)
2012-2013	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus	A/Victoria/361/2011 (H3N2)-like virus	B/Wisconsin/1/2010-like virus (Yamagata ხაზი)
2013-2014	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus	A/Victoria/361/2011 (H3N2)-like virus	B/Massachusetts/2/2012-like virus (Yamagata ხაზი) *B/Brisbane/60/2008-like virus (Victoria ხაზი)
2014-2015	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus	A/Texas/50/2012 (H3N2)-like virus	B/Massachusetts/2/2012-like virus (Yamagata ხაზი) *B/Brisbane/60/2008-like virus (Victoria ხაზი)
2015-2016	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus	A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2)-like virus	B/Phuket/3073/2013-like virus (Yamagata ხაზი) *B/Brisbane/60/2008-like virus (Victoria ხაზი)
2016-2017	A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus	A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus	B/Brisbane/60/2008-like virus (Victoria ხაზი) *B/Phuket/3073/2013-like virus (Yamagata ხაზი)

*ოთხკომპონენტიან ვაქცინაში რეკომენდებული B გრიპის ვირუსის კომპონენტი

ველური გადამფრენი ფრინველების კვლევის ლაბორატორიული ნაწილი (პჯრ დიაგნოსტიკა, ვირუსის გამოყოფა და სეკვენირება) ძირითადად გაკეთდა ბათუმის ზონალურ ლაბორატორიაში, ერასმუსის სამედიცინო ცენტრსა და ბრიტანეთის

ვეტერინარული ლაბორატორიების სააგენტოში, ამიტომ ნაშრომში არ არის მოყვანილი იმ ლაბორატორიების პროტოკოლები.

3.5 მონაცემთა სტატისტიკური ანალიზი

ეპიდემიოლოგიური ცვლადების სტატისტიკური დამუშავებისათვის გამოყენებული იყო Epid Info 7 და SPSS ვერსია 19. კატეგორიული ცვლადების ანალიზისათვის გამოყენებული იყო პირსონის (Pearson) $\chi 2$ ან ფიშერის (Fisher) ზუსტი ტესტები. გამოთვლილი იყო შანსების თანაფარდობა და 95% სარწმუნოობის ინტერვალები. P მნიშვნელობა ≤ 0.05 ჩაითვალა სტატისტიკურად სარწმუნოდ. უწყვეტი ცვლადების შეფასებისათვის გამოიყენებოდა მედიანა, დიაპაზონი და ინტერკვარტილური დიაპაზონი (median, range, IQR).

ვინაიდან საქართველო მიეკუთვნება ევროპის რეგიონს და შესაბამისად ჩრდილოეთ ნახევარსფეროს, გრიპის სეზონი განისაზღვრა დროის მონაკვეთი წინა წლის მე-40 კვირიდან მომდევნო წლის მე-20 კვირის ჩათვლით. სეზონის დინამიკის შეფასებისათვის გამოიყენებოდა ILI მიმართვიანობა 100 000 მოსახლეზე და SARI ჰოსპიტალიზირებულთა წილი საერთო ჰოსპიტლიზაციასთან მიმართებაში. სეზონის ზღურბლოვანი მაჩვენებლის განსაზღვრისათვის გამოიყენებოდა ჯანმო-ს მეთოდოლოგია [77].

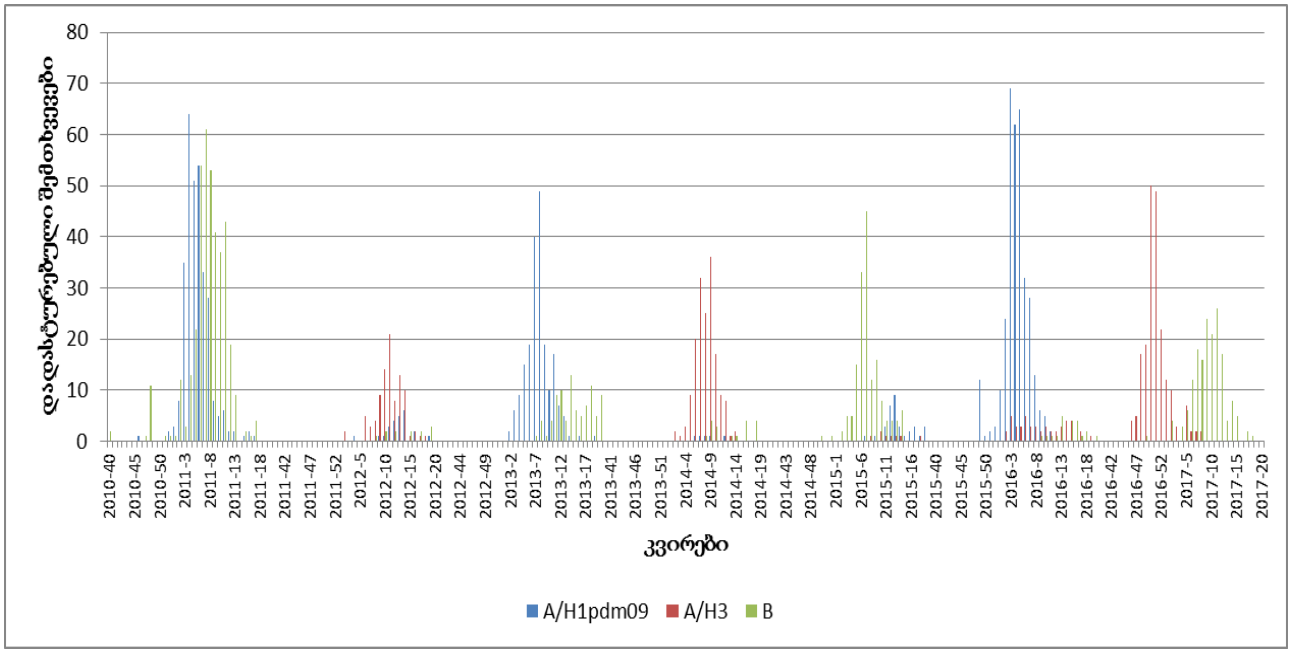
გრიპის ტვირთის შესწავლის შედეგების სტატისტიკური ანალიზისათვის გამოყენებულია 95% სარწმუნოობის ინტერვალი. ამისათვის ჯერ გამოითვალა შეცდომის ფაქტორი EF და შემდგომ ინტერვალის ზედა და ქვედა საზღვრები ჯანმო-ს სახელმძღვანელოს მიხედვით [78]. შემთხვევების სტრატიფიკაცია მოხდა შემდეგ ასაკობრივ ჯგუფებად: 0-4 წელი, 5-14 წელი, 15-29 წელი, 30-64 წელი და ≥ 65 წელი. საქართველოს მოსახლეობის შესახებ ინფორმაცია მოპოვებული იყო საქართველოს სტატისტიკის ეროვნული სამსახურის ვებგვერდიდან. http://www.geostat.ge/?action=page&p_id=472&lang=geo.

4. კვლევის შედეგები

4.1 სეზონური გრიპის ვირუსების გავრცელება/სეზონების დახასიათება

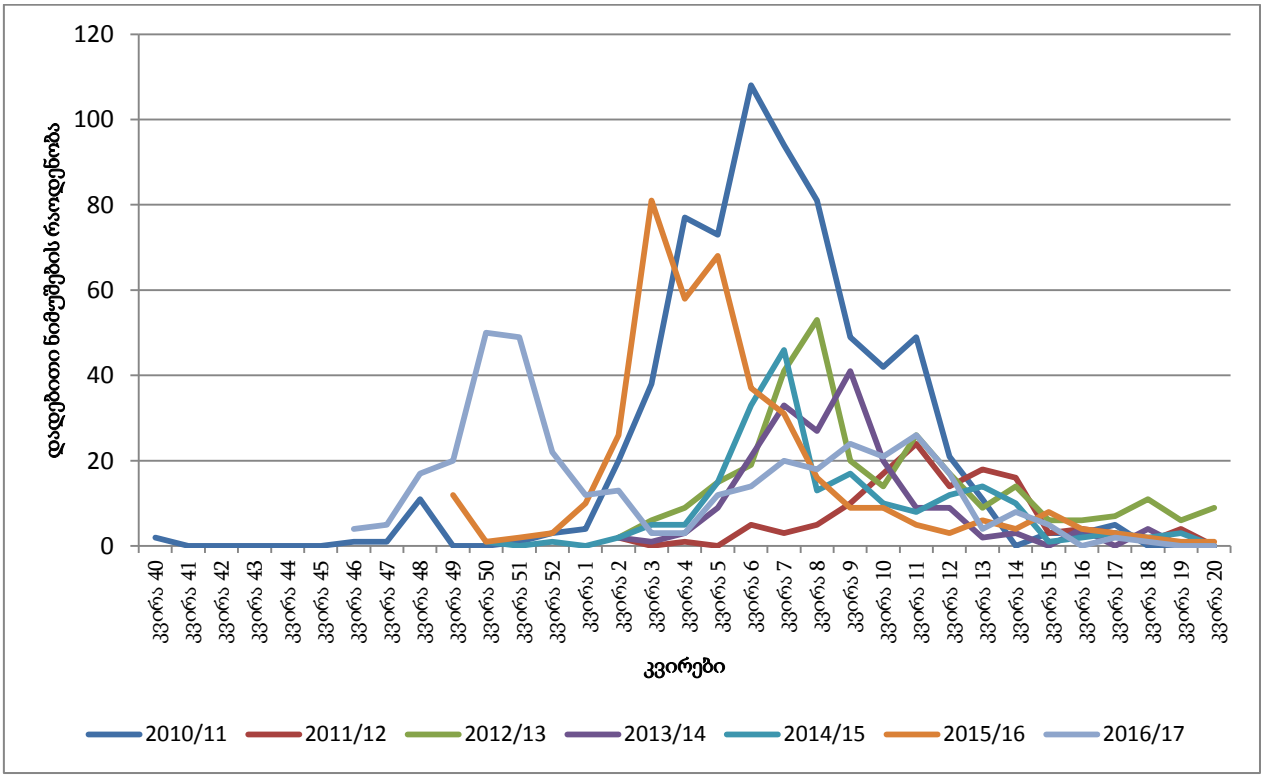
2010-2017 წლებში, შვიდი სეზონის განმავლობაში, საქართველოში ცირკულირებდა გრიპის სამივე სეზონური ვირუსი: A/H1N1pdm09, A/H3N2 და B (ორივე ხაზი), თუმცა სხვადასხვა სეზონებზე დომინირებდნენ სხვადასხვა ვირუსები ან დაფიქსირდა გრიპის ორი ტიპის ვირუსით გამოწვეული ორტალღოვანი გავრცელება (გრაფიკი 1).

გრაფიკი 1. გრიპის ლაბორატორიულად დადასტურებული შემთხვევები, 2010-2017 წწ. *სხვადასხვა გრიპის ვირუსი გამოყოფილია განსხვავებულ ფერებში.*



სეზონები ერთმანეთისაგან განსხვავდებოდა ვირუსების აქტივობის პიკური კვირებით, როდესაც ლაბორატორიულად დადასტურებული შემთხვევების მაქსიმალური რაოდენობა რეგისტრირდებოდა (გრაფიკი 2).

გრაფიკი 2. გრიპის დადასტურებული შემთხვევების განაწილება კვირების მიხედვით 2010-2017 წწ. სეზონებზე. *სხვადასხვა სეზონებზე დადასტურებული შემთხვევების რაოდენობა მოცემულია განსხვავებულ ფერებში.*



ჯამში ზედამხედველობის ორივე სისტემიდან (ILI და SARI) შემოსული ნიმუშების 29% (2282/7872) დადებითი იყო გრიპის ვირუსზე.

საკვლევ პერიოდში ILI საყრდენ ბაზას გრიპისმაგვარი სიმპტომებით მიმართა 35547 პაციენტმა და 3502 (10%) შემთხვევაში აღებული იყო ცხვირ-ხახის ნიმუში ლაბორატორიული კვლევებისათვის. ნიმუშების 27% (954/3502, მ.შ სამი ნიმუში დადებითი ერთდროულად ორ ქვეტიპზე) დადებითი იყო გრიპის ერთ-ერთ ვირუსზე (ცხრილი 12). ლაბორატორიული დადასტურების პროცენტი განსხვავდებოდა სეზონების მიხედვით და მერყეობდა 15-დან 37%-მდე.

ცხრილი 12. ILI შემთხვევები 2010-2017 წწ. *ცხრილში მოცემულია გრიპისმაგვარი სიმპტომებით ამბულატორიაში აღრიცხული ILI პაციენტების რაოდენობა, ლაბორატორიული ტესტირებისათვის გამოკვლეული და მ.შ. დადებითი ნიმუშების რაოდენობა, ლაბორატორიული დადასტურების პროცენტი*

სეზონი	2010/2011	2011/2012	2012/2013	2013/2014	2014/2015	2015/2016	2016/2017	სულ
ILI პაციენტი	7201	5584	4487	5350	5764	4133	3028	35547
აღებული ნიმუში	1029	462	453	310	374	523	351	3502
მ.შ. დადებითი	334	69	107	47	106	162	129	954
ლაბ.დადასტურების %	32.5	14.9	23.6	15.2	28.3	31.0	36.8	27

ILI პაციენტებში 2010-2017 სეზონებზე გრიპის ვირუსების სხვადასხვა ტიპები/ქვეტიპები იყო ლაბორატორიულად დადასტურებული (ცხრილი 13).

ცხრილი 13. ILI შემთხვევებში გრიპის ვირუსების დადასტურება 2010-2017 წწ. *ცხრილში მოცემულია ლაბორატორიულად დადასტურებული შემთხვევების რაოდენობა გრიპის ვირუსის ტიპის/ქვეტიპების მიხედვით.*

სეზონი	2010/2011	2011/2012	2012/2013	2013/2014	2014/2015	2015/2016	2016/2017	სულ
A/H1N1pdm09	164	11	46	0	8	124	0	353
H3	0	53	0	45	8	30	83	219
B	170	5	61	2	90	10	47	385
სულ	334	69	107	47	106	164	130	957

2010-2017 წწ. სეზონებზე SARI საყრდენ ბაზებში მძიმე მწვავე რესპირატორული ინფექციით ჰოსპიტალიზებული 17974 პაციენტიდან საკვლევი მასალა აღებული იყო 4370 (24%) შემთხვევაში, რომელთაგან 30% (1329/4370, მ.შ ერთი დადებითი ორ ქვეტიპზე) დადებითი აღმოჩნდა გრიპის ერთ-ერთ ვირუსზე (ცხრილი 14). ლაბორატორიული დეტექციის პროცენტი განსხვავდებოდა სეზონების მიხედვით და მერყეობდა 17-დან 41%-მდე.

ცხრილი 14. SARI შემთხვევები 2010-2017 წწ. *ცხრილში მოცემულია SARI პაციენტების რაოდენობა საყრდენი ბაზის კლინიკებში, ლაბორატორიული ტესტირებისათვის გამოკვლეულ და მ.შ. დადებითი ნიმუშების რაოდენობა, ლაბორატორიული დადასტურების პროცენტი.*

სეზონი	2010/2011	2011/2012	2012/2013	2013/2014	2014/2015	2015/2016	2016/2017	სულ
SARI პაციენტი	1212	1321	2647	2574	2636	3851	3733	17974
აღებული ნიმუში	884	272	576	641	567	827	603	4370
მ.შ. დადებითი	363	61	183	141	97	243	241	1329
ლაბ.დადასტურების %	41.1	22.4	31.8	22.0	17.1	29.4	40.0	30

SARI პაციენტებში სხვადასხვა სეზონზე განსხვავებული გრიპის ვირუსები პრევალირებდნენ (ცხრილი 15).

ცხრილი 15. SARI შემთხვევებში გრიპის სხვადასხვა ვირუსების დადასტურება 2010-2017 წწ. ცხრილში მოცემულია ლაბორატორიულად დადასტურებული შემთხვევების განაწილება გრიპის ვირუსის ტიპის/ქვეტიპების მიხედვით.

სეზონი	2010/2011	2011/2012	2012/2013	2013/2014	2014/2015	2015/2016	2016/2017	სულ
A/H1N1pdm09	142	13	155	5	26	215	0	556
H3	0	41	0	120	0	17	121	299
B	221	7	28	16	71	11	121	475
სულ	363	61	183	141	97	243	242	1330

<u>სეზონების დახასიათება</u>

2010-2011 წწ. გრიპის სეზონის დროს ცირკულირებდნენ A/H1N1pdm09 (44%) და B (56%) გრიპის ვირუსები, ამ უკანასკნელის მცირედი უპირატესობით როგორც ILI (A/H1N1pdm09 - 49% და B - 51%), ასევე SARI პაციენტებში (A/H1N1pdm09 - 39% და B - 61%). პირველი ლაბორატორიულად დადასტურებული შემთხვევა გრიპის სეზონისათვის უჩვეულოდ ადრე 2010 წლის მე-40 კვირას დარეგისტრირდა. ვირუსების ცირკულაცია 2011 წლის მე-17 კვირის ჩათვლით გაგრძელდა. გრიპის ორივე ვირუსის ჯამური ლაბორატორიული დადასტურების მედიანა იყო მე-7 კვირა (IQR 5-9 კვირები), თუმცა A/H1N1pdm09-სთვის - მე-5 კვირა (IQR 4-7 კვირები), ხოლო B გრიპისათვის კი - მე-8 კვირა (IQR 6-10 კვირები). დეტექციის მედიანები მსგავსი იყო ILI და SARI შემთხვევებისათვის. ILI-სთვის გრიპის ცირკულაციის საერთო მედიანა შეადგენდა მე-6 კვირას (IQR 4-8 კვირები), A/H1N1pdm09 - მე-5 კვირას (IQR 4-6 კვირები), B - მე-8 კვირას

(IQR 6-10 კვირები). SARI ნიმუშებში გრიპის ვირუსების ლაბორატორიული დადასტურების საერთო მედიანა იყო მე-7 კვირა (IQR 5-9 კვირები), A/H1N1pdm09 - მე-6 კვირა (IQR 5-7 კვირები) და B გრიპის კი - მე-8 კვირა (IQR 6-10 კვირები). ILI მიმართვიანობის მაჩვენებელი საშუალო მიმართვიანობასთან შედარებით მომატებული იყო მე-4-10 კვირებში და პიკურ მაჩვენებელს მიაღწია მე-6 კვირას. SARI პაციენტების ხვედრითი წილი საერთო ჰოსპიტალიზაციაში მომატებული იყო მე-5-17 კვირებში.

2011-2012 წწ. გრიპის სეზონის დროს დომინანტი ვირუსი იყო A/H3N2 (72%), მას მოსდევდა A/H1N1pdm09 (19%) და B (9%). ვირუსების გადანაწილება თითქმის მსგავსი იყო ILI (A/H3N2 – 77%, A/H1N1pdm09 - 16% და B - 7%) და SARI (A/H3N2 – 67%, A/H1N1pdm09 - 21% და B - 12%) შემთხვევებში. გრიპის ვირუსის ლაბორატოულად დადასტურებული შემთხვევები 2012 წლის მე-2 კვირიდან მე-19 კვირის ჩათვლით დარეგისტრირდა. სეზონის ჯამური დეტექციისა და A/H3N2 ცირკულაციის მედიანები ემთხვეოდა ერთმანეთს და შეადგენდა მე-11 კვირას (IQR 10-13 კვირები). ILI-ში გრიპის ვირუსების ლაბორატორიული დადასტურების საერთო მედიანა იყო მე-11 კვირა (IQR 9-14 კვირები), A/H3N2-ის მე-11 კვირა (IQR 9-13 კვირები). რაც შეეხება SARI-ს აქ საერთო მედიანა იყო მე-12 კვირა (IQR 11-13 კვირები), ხოლო A/H3N2-ის კი - მე-11 კვირა (IQR 10-13 კვირები). ILI მიმართვიანობის მაღალი მაჩვენებლები აღინიშნებოდა მე-6-14 კვირებში. საერთო ჰოსპიტალიზაციაში SARI პაციენტების ხვედრითი წილი ძირითადად მომატებული იყო მე-8-15 კვირებში.

2012-2013 წწ. გრიპის სეზონის დროს წამყვან ვირუსს წარმოადგენდა A/H1N1pdm09 (69%), თუმცა ასევე ცირკულირებდა B გრიპის ვირუსიც (31%). აღსანიშნავია, რომ ვირუსების დეტექციის პროცენტი მკვეთრად განსხვავდებოდა ILI და SARI პაციენტებში, კერძოდ ILI-ში დომინანტი ვირუსი იყო B 57%-ით, A/H1N1pdm09 - 43%; ხოლო SARI პაციენტებში დიდი უპირატესობით (85%) ჭარბობდა A/H1N1pdm09 ვირუსი. ლაბორატორიულად დადასტურებული შემთხვევები 2013 წლის მე-2 კვირიდან სეზონის ბოლომდე მე-20 კვირის ჩათვლით რეგისტირდებოდა. გამოიკვეთა ვირუსების გავრცელების ორი ტალღა: პირველი უკავშირდებოდა A/H1N1pdm09 ვირუსს, ხოლო მეორე შედარებით პატარა კი B გრიპის ვირუსს. სეზონისათვის ვირუსების დეტექციის საერთო მედიანა იყო მე-8 კვირა (IQR 7-12 კვირები), A/H1N1pdm09 - მე-8 კვირა (IQR 6-9

კვირები), B გრიპის - მე-14 კვირა (IQR 12-18 კვირები). რადგან ILI-ში წამყვანი B გრიპი იყო შესაბამისად გრიპის ვირუსების ლაბორატორიული დადასტურების საერთო მედიანა იყო შედარებით გვიან მე-11 კვირაში (IQR 7-16 კვირები), A/H1N1pdm09 -ის - მე-7 კვირაში (IQR 5-8 კვირები) და B გრიპის - მე-14 კვირაში (IQR 12-18 კვირები). რაც შეეხება SARI-ს, ლაბორატორიულად დადასტურებული შემთხვევების როგორც საერთო, ასევე A/H1N1pdm09-ის მედიანები იყო მე-8 კვირა (IQR 7-11 და 7-10 კვირები შესაბამისად). ILI მიმართვიანობის მაჩვენებელი მომატებული იყო მე-5-16 კვირებში, ხოლო SARI პაციენტების ხვედრითი წილი საერთო ჰოსპიტალიზაციაში გაზრდილი იყო მე-7-12 კვირებში A/H1N1pdm09 ვირუსის ცირკულაციის პერიოდში.

2013-2014 წწ. გრიპის სეზონი გამოირჩეოდა A/H3N2 მნიშვნელოვანი უპირატესობით (88%), თუმცა მცირე რაოდენობით ცირკულირებდნენ B (9%) და A/H1N1pdm09 (3%) გრიპის ვირუსებიც. A/H3N2 პრევალირებდა როგორც ILI (96%), ასევე SARI (85%) პაციენტებიდან აღებულ ნიმუშებში. სეზონის პირველი ლაბორატორიულად დადასტურებული შემთხვევები 2014 წლის მე-2 კვირას დარეგისტრირდა და ვირუსების გამოვლენა გაგრძელდა მე-17 კვირის ჩათვლით. გრიპის ვირუსების დეტექციის საერთო მედიანა იყო მე-8 კვირა (IQR 7-10 კვირები) და ემთხვეოდა A/H3N2-ს მედიანას (IQR 7-9 კვირები). ILI ლაბორატორიულად დადასტურებული შემთხვევების საერთო და A/H3N2 მედიანები მსგავსი იყო და შეადგენდა მე-7 კვირას (IQR 6-9 კვირები). SARI ლაბორატორიულად დადასტურების საერთო მედიანა იყო მე-9 კვირა (IQR 5-9 კვირები), ხოლო A/H3N2-ის - მე-8 კვირა (IQR 7-9 კვირები). ILI მიმართვიანობის მაჩვენებელი მომატებული იყო მე-5-11 კვირებში. SARI პაციენტების ხვედრითი წილი საერთო ჰოსპიტალიზაციაში შედარებით დაბალი იყო და მნიშვნელოვანი მატების ტენდენცია არ აღინიშნა, თუმცა მცირედ მაინც იყო გაზრდილი მე-7-10 კვირებში.

2014-2015 წწ. სეზონის წამყვანი ვირუსი იყო B გრიპი (79%), მას მოსდევდა A/H1N1pdm09 (17%) და ბოლოს A/H3N2 (4%). B გრიპის ვირუსი დომინირებდა როგორც ILI (85%), ასევე SARI შემთხვევებიდან აღებულ ნიმუშებში (73%), ამ უკანასკნელებში შემთხვევათა დანარჩენი 27% მხოლოდ A/H1N1pdm09 ვირუსს უკავშირდებოდა. გრიპის ვირუსების ლაბორატორიული დადასტურება 2014 წლის 50-ე კვირიდან 2015 წლის მე-19 კვირის ჩათვლით ფიქსირდებოდა. სეზონისათვის ვირუსების დეტქციის მედიანა

იყო მე-7 კვირა (IQR 6-11 კვირები), ისევე როგორც B გრიპის (IQR 6-9 კვირები). ILI საერთო მედიანა იყო მე-7 კვირა (IQR 6-9 კვირები) და B აგრეთვე - მე-7 კვირა (IQR 5-9 კვირები). SARI-ში გრიპის ვირუსების ჯამური დეტექციის მედიანა იყო მე-7 კვირა (IQR 5-12 კვირები), ისევე როგორც B გრიპის - მე-7 კვირა (IQR 6-9 კვირები). ILI მიმართვიანობის მაჩვენებელი მომატებული იყო მე-5-9 კვირებში. საერთო ჰოსპიტალიზაციაში SARI პაციენტების ხვედრითი წილის მცირედი მატება აღინიშნა მე-8-15 კვირებში.

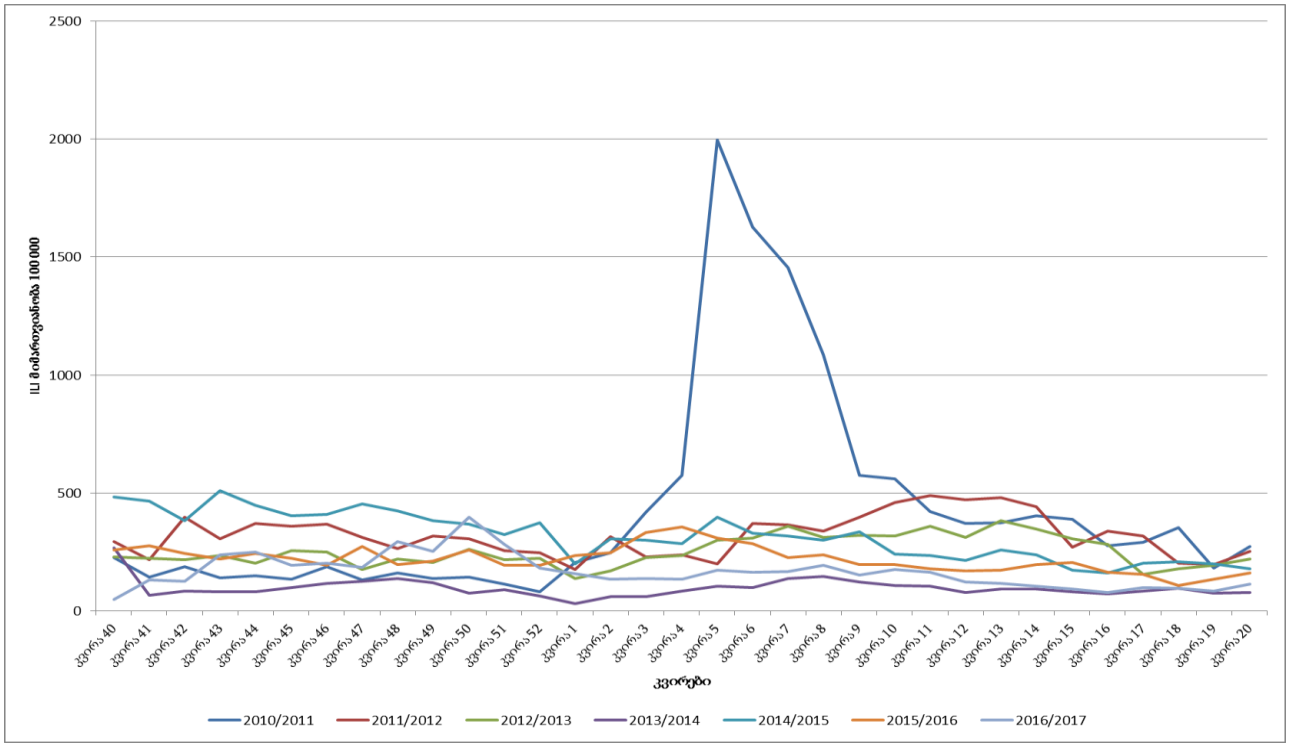
2015-2016 წწ. გრიპის სეზონის დროს პრევალირებდა A/H1N1pdm09 ვირუსი (83%), თუმცა ასევე ცირკულირებდნენ A/H3N2 (12%) და B (5%) გრიპის ვირუსებიც. ვირუსების დეტექციის პროცენტული განაწილება პრაქტიკულად მსგავსი აღმოჩნდა ILI და SARI ნიმუშებში: ILI -ში A/H1N1pdm09 - 76%, A/H3N2 - 18% და B - 6%; ხოლო SARI-ში - A/H1N1pdm09 - 89%, A/H3N2 - 7% და B - 4%. ვირუსების ლაბორატორიულად დადასტურებული შემთხვევები 2015 წლის 49-ე კვირიდან 2016 წლის მე-20 კვირის ჩათვლით გამოვლინდა. გრიპის ვირუსების ლაბორატორიული დადასტურების საერთო მედიანა იყო მე-5 კვირა (IQR 3-6 კვირები), ხოლო A/H1N1pdm09 - მე-4 კვირა (IQR 3-6 კვირები); ვირუსების გავრცელების სურათი მსგავსი იყო ILI და SARI პაციენტებში: ILI-სთვის საერთო დადასტურების მედიანა მე-4 კვირა (IQR 3-7 კვირები), A/H1N1pdm09 - მე-4 კვირა (IQR 3-5 კვირები); SARI-სთვის ზოგადი დეტექციის მედიანა მე-5 კვირა (IQR 3-6 კვირები) და A/H1N1pdm09 - მე-4 კვირა (IQR 3-6 კვირები). ILI მიმართვიანობის მაჩვენებელი მომატებული იყო 1-8 კვირებში, ხოლო საერთო ჰოსპიტალიზაციაში SARI პაციენტების ხვედრითი წილის მატება დარეგისტრირდა მე-3-17 კვირებში.

2016-2017 წწ. სეზონზე აღინიშნებოდა გრიპის ვირუსების ორტალღიანი გავრცელება, პირველი ტალღა უკავშირდებოდა A/H3N2-ს (55%), ხოლო მეორე კი - B გრიპს (45%). ILI ნიმუშებში A/H3N2-ს დეტექცია შეადგენდა 64% და B გრიპის 36%, მაშინ როცა SARI-ში თანაბრად იყო ორივე ვირუსი იდენტიფიცირებული (50-50%). გრიპის ვირუსების ლაბორატორიულად დადასტურებული შემთხვევები 2016 წლის 46-ე კვირიდან 2017 წლის მე-18 კვირის ჩათვლით დაფიქსირდა. სეზონის საერთო მედიანა იყო 2017 წლის მე-2 კვირა (IQR 50-9 კვირები); ILI – 51-ე კვირა (IQR 49-8 კვირები); ხოლო SARI - მე-5 კვირა (IQR 51-10 კვირები). ლაბორატორიულად დადასტურების

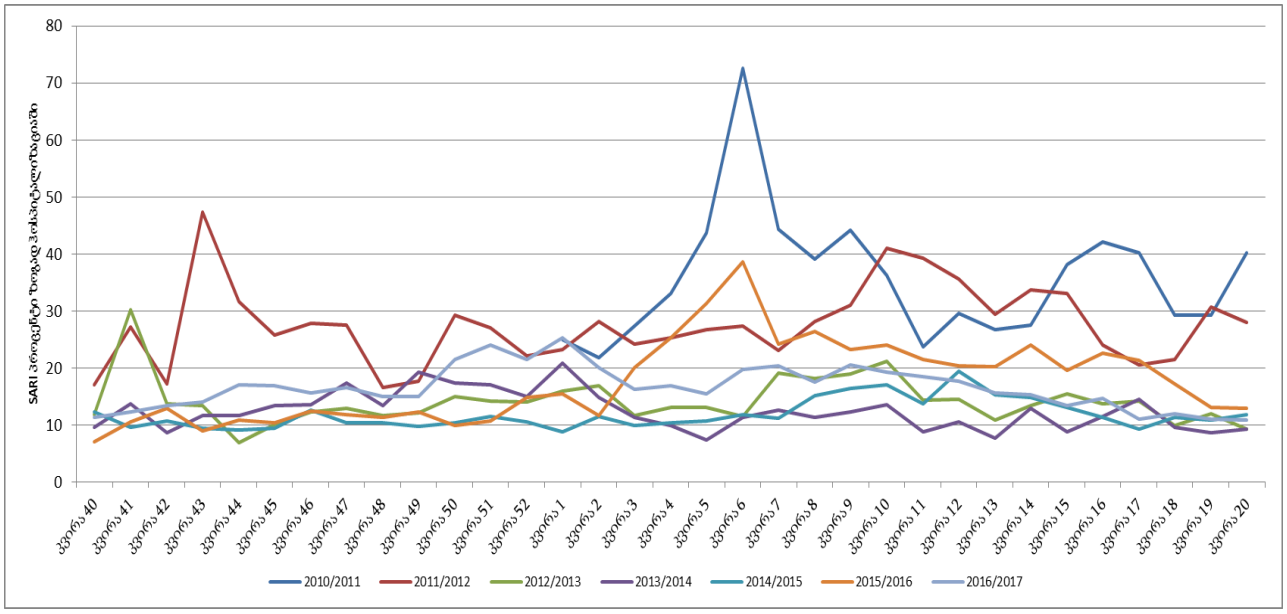
მედიანები მკვეთრად განსხვავდებოდა A/H3N2 და B გრიპის ვირუსებისათვის. A/H3N2 ვირუსის მედიანა იყო 51-ე კვირა (IQR 50-52 კვირები); ILI – 50-ე კვირა (IQR 48-51 კვირები); ხოლო SARI - მე-51 კვირა (IQR 50-52 კვირები). B ვირუსის მედიანა იყო მე-9 კვირა (IQR 7-11 კვირები); ILI – მე-9 კვირა (IQR 7-11 კვირები); ხოლო SARI - მე-10 კვირა (IQR 8-11 კვირები). ILI მიმართვიანობის მაჩვენებელი მომატებული იყო ორ პერიოდში 48-51-ე და მე-4-9 კვირებში გრიპის ვირუსების გავრცელების ორი ტალღის შესაბამისად. SARI პაციენტების ხვედრითი წილი ზოგად ჰოსპიტალიზაციაში მომატებული იყო 50-12-ე კვირებში.

ILI და SARI პაციენტების მიმართვიანობა კლინიკებში ნაჩვენებია მე-3 და 4 გრაფიკებში.

გრაფიკი 3. გრიპისმაგვარი დაავადებიანი პაციენტთა მიმართვიანობა ამბულატორიაში 100 000-ზე კვირების მიხედვით 2010-2017 წწ. *მიმართვიანობა სხვადასხვა სეზონზე აღნიშნულია განსხვავებული ფერით.*



გრაფიკი 4. SARI პაციენტების ხვედრითი წილი საერთო ჰოსპიტალიზაციაში კვირების მიხედვით 2010-2017 წწ. სხვადასხვა სეზონი აღნიშნულია განსხვავებული ფერით.



4.2 გრიპის ტვირთის შესწავლა სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში, 2014-2017 წწ.

4.2.1 გრიპის ტვირთი ILI პაციენტებში

ამბულატორიის მონაცემებზე დაყრდნობით, გრიპისმაგვარი დაავადების სიმპტომებით ყველაზე მაღალი მიმართვიანობა დაფიქსირდა 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში, რომლებიც ILI შემთხვევების დაახლოებით 30-40%-ს შეადგენდნენ, მას მოსდევდა 5-14 წლის ასაკობრივი ჯგუფი (24-28%) (ცხრილი 16).

ცხრილი 16. გრიპის ვირუსების ლაბორატორიული დეტექცია ILI შემთხვევებიდან აღებულ ნიმუშებში და ILI შემთხვევების ასაკობრივი განაწილება, 2014-2017 წწ.

გრიპის ვირუსები						ILI შემთხვევები (% სულ ILI შემთხვევებიდან)					
სეზონი	A/H1N1pdm09	A/H3N2	B	დადებითი ნიმუშები (%)	ნიმუში	0-4 წელი	5-14 წელი	15-29 წელი	30-64 წელი	≥65 წელი	სულ
2014-2015	8	7	88	103 (28.1)	367	2393 (41.5)	1597 (27.7)	574 (10)	709 (12.3)	491 (8.5)	5764
2015-2016	124	30	10	162 (31)	523	1421 (34.4)	1000 (24.2)	535 (13)	759 (18.4)	418 (10)	4133
2016-2017	0	83	47	129 (36.8)	351	931 (30.7)	817 (27)	424 (14)	539 (17.8)	317 (10.5)	3028
სულ	132	120	145	394 (31.7)	1241	4745 (36.7)	3414 (26.4)	1533 (11.9)	2007 (15.5)	1226 (9.5)	12925

ამბულატორიის მონაცემების გათვალისწინებით გამოთვლების შედეგად შეგვიძლია ვივარაუდოთ, რომ გრიპისმაგვარი სიმპტომებით მიმართვიანობა ვარირებდა სხვადასხვა სეზონზე და შეადგენდა 4882-9294 (95% CI: 4747-9485) შემთხვევას 100 000 მოსახლეზე. სტრატიფიკაციის შედეგად, ვლინდება, რომ ILI-ის ინციდენტობა ყველაზე მაღალი იყო 5 წლამდე ასაკობრივ ჯგუფში და სეზონების სიმძიმის მიხედვით შეადგენდა 13388-34412 (95% CI: 13163-34777) შემთხვევას 0-4 წლის ასაკის 100 000 ბავშვზე (ცხრილი 17).

ცხრილი 17. ILI ინციდენტობა ასაკობრივ ჯგუფებში 100 000-ზე, 2014-2017 წწ.

ILI ინციდენტობა ასაკობრივ ჯგუფებში 100 000-ზე (95% სარწმუნოობის ინტერვალი)						
სეზონი	სულ	0-4 წელი	5-14 წელი	15-29 წელი	30-64 წელი	≥65 წელი
2014-2015	**9294 (9107-9485)**	34412 (34050-34777)	12787 (12568-13011)	3912 (3791-4036)	4351 (4223-4482)	4230 (4105-4360)
2015-2016	**6664 (6506-6826)**	20434 (20156-20716)	8007 (7834-8184)	3646 (3529-3766)	4658 (4526-4793)	3601 (3486-3721)
2016-2017	**4882 (4747-5021)**	13388 (13163-13617)	6542 (6385-6702)	2889 (2786-2997)	3308 (3197-3422)	2731 (2631-2835)

ILI შემთხვევებიდან აღებული ნიმუშების 28-37% დადებითი იყო გრიპის ვირუსზე (ცხრილი 18), თუმცა დადასტურების მაჩვენებელი განსხვავებული იყო სხვადასხვა ასაკებში. ყველაზე მაღალი 48% აღმოჩნდა 5-14 წლის ასაკის ბავშვებში (OR=2.51, CI 1.90-3.30, p<0.001), ხოლო 5 წლამდე ბავშვებში, უფროს ასაკობრივ ჯგუფებთან შედარებით, ლაბორატორიულად დადასტურების პროცენტი შედარებით დაბალი იყო (25.7%, OR=0.64, CI 0.49-0.83, p=0.001).

ცხრილი 18. გრიპის ვირუსის ლაბორატორიული დეტექცია ILI შემთხვევებიდან აღებულ ნიმუშებში ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით, 2014-2017 წწ.

სეზონი	0-4 წელი	5-14 წელი	15-29 წელი	30-64 წელი	≥65 წელი	სულ
2014-2015	23.4% (33/141)	43.8% (39/89)	15.6% (7/45)	25.3% (21/83)	33.3% (3/9)	28.1 (103/367)
2015-2016	27.4% (54/197)	39.6% (38/96)	21.2% (18/85)	36% (45/125)	35% (7/20)	31% (162/523)
2016-2017	25.7% (28/109)	61.6% (56/91)	48.2% (26/54)	21% (17/81)	12.5% (2/16)	36.8% (129/351)
სულ	25.7% (115/447)	48.2% (133/276)	27.7% (51/184)	28.7% (83/289)	26.7% (12/45)	31.7% (394/1241)

სხვადასხვა სეზონზე დომინანტი ვირუსის გათვალისწინებით შემთხვევათა სტრატიფიკაციის შედეგად აღმოჩნდა, რომ B გრიპის ვირუსის დეტექცია ყველაზე მაღალი იყო 5-14 წლის ასაკობრივი ჯგუფში (2014-2015 სეზონი - 40%, OR=2.95, CI 1.75-4.96, p<0.001; 2016-2017 სეზონი - 27%, OR=4.10, CI 2.17-7.73, p<0.001), რომელსაც მოჰყვებოდა ჯგუფი 15-29 წელი (2016-2017 სეზონი - 24%, OR=2.45, CI 1.20-5.03, p=0.012).

A/H3N2 ვირუსი უპირატესად ნანახი იყო 5-14 წლის ბავშვებში (2016-2017 სეზონი - 35%, OR=2.22, CI 1.31-3.77, p=0.004), ხოლო რაც შეეხება A/H1N1pdm09 ვირუსს, ლაბორატორიული დადასტურება ყველაზე მაღალი იყო 30-64 წელი ასაკობრივ ჯგუფში (2015-2016 სეზონი, 32%, OR=1.76, CI 1.13-2.75, p=0.012).

გამოთვლების საფუძველზე, რომელიც ეყდნობა აღებული ნიმუშების რაოდენობისა და დადასტურების პროცენტის გათვალისწინებას, გრიპის ვირუსთან ასოცირებული ინციდენტობა (ლაბორატორიული დეტექციის დაბალი მაჩვენებლის მიუხედავად) ყველაზე მაღალი მიიღება 5 წლამდე ასაკობრივ ჯგუფში, კერძოდ 3439-8054 (95% CI: 3030-8749) შემთხვევა 0-დან 4 წლამდე ასაკის 100 000 ბავშვზე (ცხრილი 19). საერთო ჯამში გრიპთან ასოცირებულმა ინციდენტობამ სხვადასხვა სეზონზე შეადგინა საშუალოდ 1584-1890 (95% CI: 1508-1977) შემთხვევა 100 000 მოსახლეზე.

ცხრილი 19. გრიპთან ასოცირებული ILI ინციდენტობა ასაკობრივ ჯგუფებში, 2014-2017 წწ.

გრიპთან ასოცირებული ILI ინციდენტობა ასაკობრივ ჯგუფებში 100 000-ზე (95% სარწმუნოობის ინტერვალი)						
სეზონი	**სულ**	**0-4 წელი**	**5-14 წელი**	**15-29 წელი**	**30-64 წელი**	**≥65 წელი**
2014-2015	**1584 (1508-1664)**	8054 (7414-8749)	5603 (5203-6034)	608 (494-749)	1101 (951-1274)	1410 (1210-1644)
2015-2016	**1819 (1737-1904)**	5601 (5072-6186)	3336 (3031-3673)	772 (642-928)	1677 (1489-1888)	1260 (1072-1482)
2016-2017	**1890 (1807-1977)**	3439 (3030-3904)	4098(3758-4468)	1391 (1213-1596)	694 (577-835)	341 (250-466)

შედეგების საქართველოს მოსახლეობაზე ექსტრაპოლაციით შეგვიძლია ვივარუდოთ, რომ გრიპის ვირუსთან ასოცირებული დაახლოებით 58973-70426 (95% CI: 58499-70948) ILI მიმართვიანობა უნდა დარეგისტრირებულიყო ამბულატორიებში ქვყნის მასშტაბით.

ცხრილი 20. გრიპთან ასოცირებული ILI მიმართვიანობა ამბულატორიებში საქართველოში, 2014-2017 წწ.

სეზონი	**სულ**	**0-4 წელი**	**5-14 წელი**	**15-29 წელი**	**30-64 წელი**	**≥65 წელი**
2014-2015	**58973 (58499-59451)**	**21214 (20930-21501**	**24621 (24316-24931)**	**4663 (4531-4799)**	**18949 (18681-19221)**	**7492 (7324-7663)**
2015-2016	**67808 (67300-68321)**	**15051 (14812-15293)**	**15030 (14792-15272)**	**5754 (5607-5905)**	**28967 (28636-29303)**	**6762 (6603-6925)**
2016-2017	**70426 (69908-70948)**	**9437 (9249-9629)**	**18787 (18520-19058)**	**10077 (9882-10276)**	**12009 (11796-12226)**	**1841 (1759-1927)**

სამი სეზონის განმავლობაში 1248 გამოკვლეული პაციენტიდან მხოლოდ 18 (14.4%) პირი იყო აცრილი სეზონური გრიპის ვაქცინით. მათგან რვას ლაბორატორიულად დაუდასტურდა A/H3N2 და ორს კი - A/H1N1pdm09 გრიპის ვირუსი.

4.2.2 გრიპის ტვირთი SARI პაციენტებში

მძიმე მწვავე რესპირატორული ინფექციების საყრდენი ბაზების კლინიკებში SARI ხვედრითი წილი საერთო ჰოსპიტალიზაციაში სხვადასხვა სეზონზე მერყეობდა 12-დან 18%-მდე (ცხრილი 21). 5 წლამდე ასაკის ბავშვების კლინიკაში მოხვედრის მიზეზს 30-40% შემთხვევაში სწორედ მძიმე მწვავე რესპირატორული ინფექცია წარმოადგენდა, მას მოჰყვებოდა 5-14 წლის ასაკის ბავშვები 12-28%-ით, ხოლო რაც შეეხება 15 წელზე მეტი ასაკის ჯგუფებს, საერთო ჰოსპიტალიზაციაში SARI სიმპტომების გამო მოთავსებულთა ხვედრითი წილი საშუალოდ 5-6% იყო.

ცხრილი 21. SARI ხვედრითი წილი საერთო ჰოსპიტალიზაციაში სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში, 2014-2017 წწ.

SARI % (SARI რაოდენობა/საერთო ჰოსპიტალიზაციების რაოდენობა)						
სეზონი	**სულ**	0-4 წელი	5-14 წელი	15-29 წელი	30-64 წელი	≥65 წელი
2014-2015	**11.9% (2589/21696)**	31.4% (1639/5227)	12.1% (303/2501)	2.8% (94/3337)	4.6% (252/5484)	5.8% (301/5147)
2015-2016	**17.8% (3906/21951)**	42.7% (2281/5337)	28.1% (605/2156)	8% (274/3442)	7.2% (402/5562)	6.3% (344/5454)
2016-2017	**16.8% (3733/22216)**	44.3% (2481/5598)	21.1% (500/2365)	5.7% (166/2908)	4.8% (260/5453)	5.5% (326/5892)
სულ	**15.5% (65863)**	39.6% (6401/16162)	20.1% (1408/7022)	5.5% (534/9687)	5.5% (914/16499)	5.9% (971/16493)

SARI შემთხვევებს შორის ყველაზე მაღალი იყო 5 წლამდე ასაკის ბავშვების ხვედრითი წილი, რომლებიც სამივე სეზონზე SARI პაციენტების საშუალოდ 60%-ს შეადგენდნენ (ცხრილი 22). სეზონების მიხედვით SARI შემთხვევებში გრიპის ვირუსის ლაბორატორიული დადასტურება 17-დან 40%-მდე მერყეობდა; SARI შემთხევევების საშუალოდ ერთი მესამედი უკავშირდებოდა გრიპის ვირუსით ინფიცირებას (ცხრილი 22).

ცხრილი 22. SARI შემთხვევებში გრიპის ვირუსების ლაბორატორიული დადასტურება და შემთხვევების განაწილება ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით, 2014-2017 წწ.

	გრიპის ვირუსები					**SARI შემთხვევები (% სულ SARI შემთხვევებიდან)**					
სეზონი	**A/H1N1pdm09**	**A/H3N2**	**B**	**დადებითი ნიმუშები (%)**	**ნიმუში**	**0-4 წელი**	**5-14 წელი**	**15-29 წელი**	**30-64 წელი**	**≥65 წელი**	**სულ**
2014-2015	**26**	**0**	**71**	**97 (17.1)**	**567**	**1639 (63.3)**	**303 (11.7)**	**94 (3.6)**	**252 (9.7)**	**301 (11.6)**	**2589**
2015-2016	**215**	**17**	**11**	**243 (29.5)**	**824**	**2281 (58.4)**	**605 (15.5)**	**274 (7.0)**	**402 (10.3)**	**344 (8.8)**	**3906**
2016-2017	**0**	**121**	**121**	**241 (40%)**	**603**	**2481 (66.5)**	**500 (13.4)**	**166 (4.4)**	**260 (7.0)**	**326 (8.7)**	**3733**
სულ	**241**	**138**	**203**	**381 (29.1%)**	**1994**	**6401 (62.6)**	**1408 (13.8)**	**534 (5.2)**	**914 (8.9)**	**971 (9.5)**	**10228**

რაც შეეხება გრიპის ვირუსის დეტექციას სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში, გრიპის ვირუსების ლაბორატორიული დადასტურება თანაბრად მაღალი აღმოჩნდა ორ ასაკობრივ ჯგუფში 30-64 წელი (55%, OR=3.48, CI 2.58-4.69, p=000) და 15-29 წელი (53%, OR=3.03, CI 2.14-4.28, p<0.001) (ცხრილი 23). ლაბორატორიული დადასტურების მაჩვენებელი ყველაზე დაბალი იყო 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში (20.4%, OR=0.35, CI O.29-0.43, p<0.001).

ცხრილი 23. SARI შემთხვევებიდან აღებულ ნიმუშებში გრიპის ვირუსის ლაბორატორიული დადასტურება ასაკობრივ ჯგუფებში, 2014-2017 წწ.

გრიპის ვირუსის დეტექციის % (დადებითი ნიმუშების რაოდენობა/სულ გამოკვლეული ნიმუშების რაოდენობა)						
სეზონი	0-4 წელი	5-14 წელი	15-29 წელი	30-64 წელი	≥65 წელი	სულ
2014-2015	11% (39/355)	22.1% (19/86)	33.3% (9/27)	40% (22/55)	18.2% (8/44)	17.1 % (97/567)
2015-2016	20.7% (102/493)	26.5% (40/151)	56.1% (32/57)	64.6% (51/79)	40.9% (18/44)	29.5% (243/824)
2016-2017	29.6% (101/341)	55.2% (48/87)	59.6% (34/57)	57.1% (36/63)	40% (22/55)	40% (241/603)
სულ	20.4 (242/1189)	33% (107/324)	53.2% (75/141)	55.3% (109/197)	33.6% (48/143)	29.1% (581/1994)

სეზონების შესაბამისად დომინანტი ვირუსების მიხედვით შემთხვევათა სტრატიფიკაციის შედეგად აღმოჩნდა, რომ B გრიპით გამოწვეული ჰოსპიტალიზაცია თითქმის თანაბრად მაღალი იყო ორ ასაკობრივ ჯგუფში: 15-29 წელი (2014-2015 სეზონი, 30%, OR=3.19, CI 1.34-7.59, p=0.013; 2016-2017 სეზონი, 46%, OR=3.98, CI 2.26-7.01, p<0.001) და 5-14 წელი (2016-2017 სეზონი, 33%, OR=2.30, CI 1.40-3.80, p=0.001). A/H3N2 ვირუსი უპირატესად დადასტურდა 30-64 წლის პირებში (2016-2017 სეზონი - 35%, OR=2.39, CI 1.36-4.20, p=0.002); ხოლო A/H1N1pdm09 კი - 30-64 წლის (2015-2016 სეზონი - 59%, OR=5.04, CI 3.12-8.16, p<0.001) და 15-29 წლის ასაკობრივ ჯგუფებში (49%, OR=2.99, CI 1.74-5.16, p<0.001).

SARI ბაზებიდან მიღებული მონაცემების გათვალისწინებით, გამოთვლების შედეგად დგინდება, რომ გრიპთან ასოცირებული ჰოსპიტალიზაცია საყრდენი ბაზის კლინიკებში სხვადასხვა სეზონზე დაახლოებით 1.3-დან 5.6%-მდე (95% CI: 1.1-6.0) მერყეობდა და ყველაზე მაღალი 3.4-13.1% (95% CI: 3.0-14.1) იყო 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში, რომელსაც მოსდევდა 5-14 წლის ასაკობრივი ჯგუფი 2.7-11.7%-ით (95% CI: 2.1-13.1%) (ცხრილი 24).

ცხრილი 24. გრიპთან ასოცირებული SARI-ის ხვედრითი წილი საერთო ჰოსპიტალიზაციაში ასაკობრივი ჯგუფების მიხედვით, 2014-2017 წწ.

გრიპთან ასოცირებული SARI-ის ხვედრითი წილი საერთო ჰოსპიტალიზაციაში (95% სარწმუნოობის ინტერვალი)						
სეზონი	**სულ**	0-4 წელი	5-14 წელი	15-29 წელი	30-64 წელი	≥65 წელი
2014-2015	**1.3 (1.1-1.4)**	3.4 (3.0-4.0)	2.7 (2.1-3.4)	0.9 (0.7-1.3)	1.8 (1.5-2.2)	1.1 (0.8-1.4)
2015-2016	**4.4 (4.2-4.7)**	8.8 (8.1-9.7)	7.4 (6.4-8.7)	4.5 (3.8-5.2)	4.7 (4.1-5.3)	2.6 (2.2-3.0)
2016-2017	**5.6 (5.3-6.0)**	13.1 (12.2-14.1)	11.7 (10.4-13.1)	3.4 (2.8-4.1)	2.7 (2.3-3.2)	2.2 (1.9-2.6)

1997 გამოკვლეული 1997 შემთხვევიდან, მხოლოდ 25 (1.3%) პირი იყო აცრილი სეზონური გრიპის ვაქცინით, მათგან სამ-სამს ლაბორატორიულად დაუდასტურდა A/H1N1pdm09 და A/H3N2 გრიპის ვირუსები.

4.3 გრიპთან ასოცირებული ლაბორატორიულად დადასტურებული ლეტალური SARI შემთხვევების დახასიათება

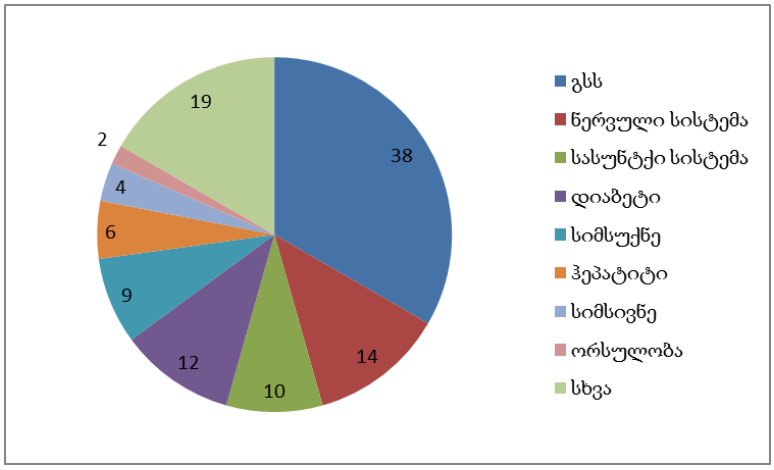
შვიდი სეზონის განმავლობაში, 1328 ლაბორატორიულად დადასტურებული SARI პაციენტების 5.6% (75) გარდაიცვალა, მათგან 23 (31%) იყო მდედრობითი და 52 მამრობითი (69%) სქესის (ცხრილი 25). ლეტალური შემთხვევების 60% (45/75) უკავშირდებოდა A/H1N1pdm09 გრიპს, 25% (19/75) - A/H3N2 და 16% (12/75) B გრიპის ვირუსს (ერთ შემთხვევაში პაციენტს დაუდასტურდა გრიპის ორი ვირუსი A/H1N1pdm09 და B). ლეტალური შემთხვევების ყველაზე დიდი რაოდენობა (26 შემთხვევა, 35%) დარეგისტრირდა პოსტ პანდემიური 2010-2011 წწ. გრიპის სეზონის დროს. A/H1N1pdm09 ვირუსით ინფიცირებულ პირებს გარდაცვალების მეტი შანსი აღმოაჩნდათ გრიპის სხვა ვირუსებთან შედარებით (OR=2.1, CI 1.3-3.4, p=0.002). გარდაცვლილთა ასაკი მერყეობდა 1-დან 95 წლამდე (მედიანა 54 წელი, IQR 37-71 წელი); შემთხვევათა 56% (42/75) 30-64 წლის ასაკობრივ ჯგუფზე მოდიოდა. 2014-2017 წწ. სამი სეზონის მონაცემთა უფრო ღრმა შესწავლამ გამოავლინა, რომ 30-64 წლის ასაკობრივი ჯგუფის პაციენტებს გრიპით გარდაცვალების მეტი რისკი ჰქონდათ ახალგაზრდებთან და ასაკოვან პირებთან შედარებით (OR 10.18, CI 4.43-23.36 p<0.001), განსაკუთრებით ეს უკავშირდებოდა A/H1N1pdm09 გრიპის ვირუსით ინფიცირებას (p=0.00, OR 11.41, CI 3.94-33.04).

ცხრილი 25. ლაბორატორიულად დადასტურებული ლეტალური შემთხვევები, 2010-2017 წწ.

	2010/2011	2011/2012	2012/2013	2013/2014	2014/2015	2015/2016	2016/2017	სულ
სულ გარდაცვალება	26	5	9	8	8	13	6	**75**
მდედრ.	10	0	4	1	2	4	2	**23**
მამრ.	16	5	5	7	6	9	4	**52**
ასაკობრივი ჯგუფები								
0-1 წლამდე	0	0	0	0	0	0	0	**0**
1 - 4 წლის	1	0	2	0	0	2	0	**5**
5-14 წლის	1	0	0	0	0	0	0	**1**
15-29 წლის	1	0	1	1	0	1	0	**4**
30-64 წლის	13	1	6	3	8	8	2	**41**
≥ 65 წლის	10	4	0	4	0	2	4	**24**
თანმხლები დაავადება ან მდგომარეობა	26	5	7	8	7	12	5	**70**
გრიპის ქვეტიპები								
A/H1N1pdm09	16*	0	9	0	7	13	0	**29**
A/H3N2	0	5	0	8	0	0	6	**19**
B	11	0	0	0	1	0	0	**12**

**ერთი პაციენტი დადებითი იყო გრიპის ორ ვირუსზე*

გარდაცვლილთა 93%-ს (70/75) აღენიშნებოდა ერთი ან რამდენიმე თანმხლები მდგომარეობა/დაავადება, რომელთაგან წამყვანი იყო გულ-სისხლძარღვთა (51%, 38/75) და ნერვული სისტემის (19%, 14/75) პათოლოგიები (დიაგრამა 1).



დიაგრამა 1. გრიპთან ასოცირებული ლაბორატორიულად დადასტურებულ ლეტალურ SARI პაციენტებში ქრონიკული დაავადებების/მდგომარეობების რაოდენობრივი განაწილება.

ანტივირუსული პრეპარატი ტამიფლუ დაენიშნა 56 პაციენტს (75%), აქედან მხოლოდ ცხრას (12%) სიმპტომების დაწყებიდან პირველ 48 სთ-ში; საშუალოდ ანტივირუსული თერაპია იწყებოდა კლინიკური ნიშნების გამოვლენიდან 5 დღის

შემდეგ (დიაპაზონი 1-14 დღე, IQR 4-7 დღე). მედიანა სიმპტომების დაწყებიდან ჰოსპიტალიზაციამდე შეადგენდა 5 დღეს (დიაპაზონი 1-14 დღე, IQR 3-6 დღე). მედიანა კლინიკური ნიშნების დაწყებიდან გრიპის გრიპთან ასოცირებულ გარდაცვალებამდე შეადგენდა 11 დღეს (დიაპაზონი 1-44 დღე, IQR 8-15 დღე).

მხოლოდ ერთი შემთხვევა (73 წლის შშმპირთა პანსიონატში მცხოვრები მამაკაცი) იყო აცრილი სეზონური გრიპის ვაქცინით, პაციენტს ანამზეზში აღენიშნებოდა ნერვული და თირკმლის პათოლოგიები.

4.4 გრიპის კლინიკური და ეპიდემიოლოგიური მახასიათებლების შესწავლა

გრიპის კლინიკური მახასიათებლებისა და გართულებების შესწავლის მიზნით 2010-2011 წწ. სეზონის SARI ლაბორატორიულად დადასტურებული 363 შემთხვევიდან დემოგრაფიული, ეპიდემიოლოგიური და კლინიკური მახასიათებლები მოპოვებული იყო 290 (80%) პაციენტისათვის: 122 - A/H1N1pdm09 და 168 – B (ცხრილი 26). 42.4% (123) იყო მდედრობითი სქესის და 57.6% (167) - მამრობითის. ჰოსპიტალიზაციის მომეტისათვის ლაბორატორიულად დადასტურებული შემთხვევების ასაკის მედიანა იყო 2 წელი (დიაპაზონი 29 დღე - 17 წელი, IQR 1-5 წელი). A/H1N1pdm09 და B გრიპით ინფიცირების ასაკის მედიანები მსგავსი იყო, კერძოდ : A/H1N1pdm09 მედიანა - 2 წელი (დიაპაზონი 1 თვე - 16 წელი, IQR 1-6 წელი) და B - მედიანა 2 წელი (დიაპაზონი 29 დღე - 17 წელი; IQR 1-5 წელი). დროის მედიანა სიმპტომების გამოვლენიდან ნიმუშის აღებამდე (n=285) შეადგენდა 4 დღეს (დიაპაზონი 0-26 დღე, IQR 3-7 დღე). დროის მედიანა კლინიკის დაწყებიდან სამედიცინო დაწესებულებაში პირველ მიმართვამდე (n=204) იყო 1 დღე (დიაპაზონი 0-9 დღე, IQR 0-2 დღე). მედიანა დაავადების დაწყებიდან ჰოსპიტალიზაციამდე (n=280) შეადგენდა 3 დღეს (დიაპაზონი 0-23 დღე, IQR 1-5 დღე). 30 პაციენტი (12 A/H1N1pdm09 და 18 B) ბავშვთა კლინიკაში გადმოყვანილი იყო ქვეყნის სხვადასხვა კლინიკებიდან.

ცხრილი 26. ბავშვთა საავადმყოფოში ჰოსპიტალიზებული A/H1N1pdm09 და B გრიპის შემთხვევების შედარება, 2010-2011 წწ. სეზონი.

	A/H1N1pdm09 გრიპი	**B გრიპი**	**p მნიშვნელობა**
შემთხვევების რ-ბა	122	168	-
ასაკობრივი ჯგუფები			
<1 წელი	23.8% (29/122)	22.6% (38/168)	0.82
1-4 წელი	47.5% (58/122)	51.2% (86/168)	0.54
5-14 წელი	25.4% (31/122)	22.6% (38/168)	0.58
>15 წელი	3.3% (4/122)	3.6% (6/168)	0.9
მამრ./მდედრ.	53/69	70/98	0.76
კლინიკური მახასიათებლები			
ცხელება (>38^{0}C)	100% (122 /122)	97% (163/168)	0.05
ხველა	86.9% (106/122)	79.2% (133/168)	0.08
სურდო	78.7% (96/122)	61.3% (103/168)	0.00
დიარეა	13.1% (16/122)	14.3% (24/168)	0.77
ღებინება	11.5% (14/122)	21.4% (36/168)	0.03
ფებრილური გულყრა	4.1% (5/122)	7.7% (13/168)	0.20
ქვემო სასუნთქი გზების ინფექცია	41% (50/122)	38.7% (65/168)	0.69
პნევმონია	18.8% (23/122)	19% (32/168)	0.97
საავადმოყოფოში წოლის მედიანა IQR	5 დღე 4–8 დღე	5 დღე 4-7 დღე	0.09
ინტენსიური თერაპიის საჭიროება	4.9% (6/122)	3.6% (6/168)	0.57
ინტენსიური თერაპის განყოფილებაში ყოფნის ხანგრძლივობა (დიაპაზონი)	1-13 დღე	4-20 დღე	0.15
ანტივირუსული მკურნალობა	29.5% (36/122)	8.3% (14/168)	0.00
ანტივირუსული მკურნალობა <48 სთ	22.2% (8/36)	28.6% (4/14)	0.64
ანტივირუსული მკურნალობის ხანგრძლივობა - მედიანა IQR	5 დღე 4-5 დღე	5 დღე 3-5 დღე	0.55
ქრონიკული დაავადება	30.3% (37/122)	31.5% (53/168)	0.82
ნევროლოგიური დარღვევები	5.7% (7/122)	8.3% (14/168)	0.4
ხელოვნური ვენტილაცია	1.64% (2/122)	0/168	0.09
გარდაცვალება	0.82% (1/122)	0/168	0.24

საავადმყოფოში წოლის ხანგრძლივობის მედიანა იყო 5 დღე (დიაპაზონი 0-31 დღე, IQR 4-7 დღე) და თანაბარი იყო გრიპის ორივე ტიპის ვირუსისათვის: A/H1N1pdm09 - 5 დღე (დიაპაზონი 0-17 დღე, IQR 4-8 დღე) და B - 5 დღე (დიაპაზონი 0-31 დღე, IQR 4-7 დღე). 4 პაციენტი პარალელურად ვისცერალური ლეიშმანიოზისა და

ტუბერკულოზის დიაგნოზების გამო გადაყვანილნი იყვნენ შესაბამისად პარაზიტოლოგიისა და ტუბერკულოზის ინსტიტუტებში.

კლინიკური სიმპტომები მსგავსი იყო გრიპის ორივე ვირუსისათვის. წამყვან სიმპტომებს წარმოადგენდნენ ცხელება (98%), ხველა (82%), სურდო (69%), ასევე კლინიკური ნიშნებიდან აღსანიშნავი იყო ღებინება (17%), დიარეა (13%), ფებრილური გულყრები (6%), კონიუქტივიტი (6%) და ოტიტი (4%). ღებინება არ უკავშირდებოდა 5 წლამდე ასაკს, თუმცა აღსანიშნავია, რომ ორჯერ მეტი იყო B გრიპის ლაბორატორიულად დადასტურებულ შემთხვევებში (p=0.03, OR=2.1, CI 1.1 - 4.1).

ქვემო რესპირატორული ტრაქტის ინფექციები (ბრონქიტი და პნევმონია) აღენიშნებოდა პაციენტების 40%-ს (115/290), თითქმის თანაბრად A/H1N1pdm09 (41%, 50/122) და B გრიპის (39%, 65/168) მქონე ბავშვებს. სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი გრიპის ვირუსის ტიპებსა და ქვემო რესპირატორული ტრაქტის ან პნევმონიის განვითარებას შორის არ გამოვლენილა. ბრონქიტის მქონე 62 პაციენტიდან 24-ს (38.7%) განუვითარდა ბრონქოსპაზმი. პნევმონია აღენიშნა 55 (19%) ბავშვს, მათგან ოთხს განუვითარდა ჰიდროპნევმოთორაქსი, პლევრიტი, პნევმატოცელე ან ატელექტაზია. პნევმონიასა და ასაკობრივი ჯგუფებს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი არ გამოვლენილა, გარდა > 15 წლის ბავშვებისა (OR = 4.6; CI 1.3-16.5; p=0.02).

12 პაციენტი მოთავსდა ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში (ითგ): A/H1N1pdm09 - 4.9% (6/122) და B - 3.6% (6/168). გრიპის რომელიმე ტიპით ინფიცირება არ ასოცირდებოდა ითგ-ს საჭიროებასთან (p=0.57). თორმეტივე პაციენტის პირველადი დიაგნოზი იყო მწვავე რესპირატორული უკმარისობა. ითგ-ში მოხვედრილთა ასაკის მედიანა შეადგენდა 2 წელს (დიაპაზონი 1 თვე - 14 წელი, IQR 0-6 წელი). ბავშვთა 33% (4/12) 1 წელზე ნაკლები ასაკის იყო. ითგ-ში წოლის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 6 დღე (დიაპაზონი 1-20 დღე, IQR 4 -11 დღე), A/H1N1pdm09 ლაბორატორიულად დადასტურებული პაციენტებისათვის დიაპაზონი იყო 1-13 დღე და B-სთვის 4-20 დღე. B გრიპის მქონე ბავშვებისათვის ითგ-ში მეტად ხანგრძლივი ყოფნა სტატისტიკურად არ იყო მნიშვნელოვანი (p=0.15). ითგ-ში განთავსებულ ბავშვთა ჰოსპიტალიზაციის ხანგრძლივობის საერთო მედიანა იყო 14 დღე (IQR 7-15 დღე).

ითგ-ში მოხვედრილი 12 ბავშვიდან რვას აღენიშნებოდა ქრონიკული დაავადებები (მათგან ექვსს ნევროლოგიური დარღვევები). A/H1N1pdm09 ლაბორატორიულად დადასტურებული ორ პაციენტს ჩაუტარდა ფილტვების ხელოვნური ვენტილაცია: შვიდი თვის ბიჭს, რომელიც გამოჯანმრთელდა და 22 თვის გოგონას, რომელიც გარდაიცვალა. ეს უკანასკნელი საავადმყოფში მოთავსდა სიმპტომების დაწყებიდან მეოთხე დღეს და მაშინვე დაენიშნა ანტივირუსული პრეპარატი ოსელტამივირი, თუმცა კლინიკაში მოხვედრიდან მეორე დღეს დაიღუპა. გოგონას აღენიშნებოდა რაქიტი.

პაციენტთა 31%-ს (90/290) ჰქონდა ნერვული, კარდიოვასკულური, რესპირატორული და სხვა სისტემების ქრონიკული დაავადებები/მდგომარეობები, მათგან 28%-ს (25/90) ერთზე მეტი დაავადება. ქრონიკული მდგომარეობები თანაბრად აღენიშნათ A/H1N1pdm09 (30%, 37/122) და B შემთხვევებს (32%, 53/168). ქრონიკული მდგომარეობების მქონე 27 პაციენტს (30%; 27/90) განუვითარდა პნევმონია. ქრონიკული დაავადების ქონა უკავშირდებოდა გრიპის უფრო მძიმედ მიმდინარეობას (OR = 2.6; CI 1.4-4.8; p = 0.00). 21 პაციენტს (23%, 21/90) აღენიშნებოდა ნევროლოგიური დარღვევები, როგორიცაა ცერებრალური დამბლა, ეპილეფსია, ფსიქომოტორული ჩამორჩენა და სხვ.; აქედან ექვსი მოხვდა ითგ-ში. მნიშვნელოვანი კავშირი გამოვლინდა ნევროლოგიური პრობლემის ქონასა და პნევმონიის განვითარებას შორის (11/21; OR=5.6; CI 2.3-14.0; p=0.00), აგრეთვე ნევროლოგიური დარღვევების არსებობასა და ითგ-ს საჭიროებას შორის (6/21; OR=17.5; CI 5-61; p=0.00). სტატისტიკურად სარწმუნო ასოციაცია გამოვლინდა ასევე თანდაყოლილ მალფორმაციასა და პნევმონიის განვითარებას შორის (4/6; OR=9.1; CI 1.6-51.2; p=0.01).

ანტივირუსული პრეპარატი ოსელტამივირით (ტამიფლუ) მკურნალობა დაენიშნა პაციენტთა 17%-ს (50/290): A/H1N1pdm09 - 29.5% (36/122) და B - 8.3% (14/168). ოსელტამივირს უფრო მეტად A/H1N1pdm09 გრიპის მქონე პაციენტებს უნიშნავდნენ, ვიდრე B გრიპიან ბავშვებს (OR=4.6; CI 2.4-9; p=0.00). მხოლოდ 24%-მა (12/50) მიიღო ანტივირუსული პრეპარატი დროულად სიმპტომების დაწყებიდან პირველი 48 საათში. დროის მედიანა გრიპის სიმპტომების გამოვლენასა და ტამიფლუს მიღებას შორის შეადგენდა 4 დღეს (დიაპაზონი 0-29 დღე, IQR 3-8 დღე). ოსელტამივირით მკურნალობის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 5 დღე (დიაპაზონი 1 - 8 დღე, IQR 3 -5

დღე); A/H1N1pdm09-სთვის მედიანა - 5 დღე (დიაპაზონი 1-8, IQR 4-5) და B გრიპისთვის - 5 დღე (დიაპაზონი 1-6 დღე, IQR 3-5 დღე). პაციენტების 52%-მა (26/50) ჩაიტარა ანტივირუსული პრეპარატით მკურნალობის 5 დღიანი კურსი; 16%-მა (8/50) - 5 დღეზე მეტი და 32% (16/50) - 5 დღეზე ნაკლები; ჯამში მათგან ვისაც დაენიშნა ტამიფლუ მხოლოდ 68%-მა (34/50) მიიღო ანტივირუსული მკურნალობის სრული 5 დღიანი კურსი. ოსელტამივირს უფრო მეტად აძლევდნენ ქვედა სასუნთქი გზების ინფექციის (30/115; OR=2.7; CI 1.7-5.1; p=0.00) ან პნევმონიით დაავადებულ ბავშვებს სხვა პაციენტებთან შედარებით (16/55; OR=2.4; CI 1.2-4.8; p=0.00). მაღალი იყო ოსელტამივირით მკურნალობის სიხშირე ითგ-ში მოხვედრილი ბავშვებისათვის 67% (8/12). ითგ-ს პაციენტებს უფრო ხშირად ენიშნებოდათ ანტივირუსული პრეპარატი, ვიდრე ჩვეულებრივ პალატებში მოხვედრილ ბავშვებს (OR=11.2; CI 3.2-39.0; p=0.00). ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტებს მეტად უნიშნვადნენ ოსელტამივირს ვიდრე თანმხლები დაავადების არმქონე პაციენტებს (25/90; OR=2.7; CI 1.4-5.0; p=0.00). მხოლოდ 4 პაციენტს ჰქონდა ანტივირუსული პრეპარატით მკურნალობა დაწყებული ბავშვთა საავადმყოფოში ჰოსპიტალიზაციამდე და ესენი იყვნენ სხვა საავადმყოფოებიდან გადმოყვანილი ბავშვები (არცერთი ამბულატორიული პაციენტი).

მიუხედავად ვირუსული ინფექციისა, პაციენტების 83.4% (242/290) ასევე დაენიშნათ დამატებით ანტიბიოტიკები: A/H1N1pdm09 - 86.9% (106/122) და გრიპი - B 81% (136/168).

არცერთი ბავშვი არ იყო აცრილი პანდემიური ან სეზონური გრიპის ვაქცინით.

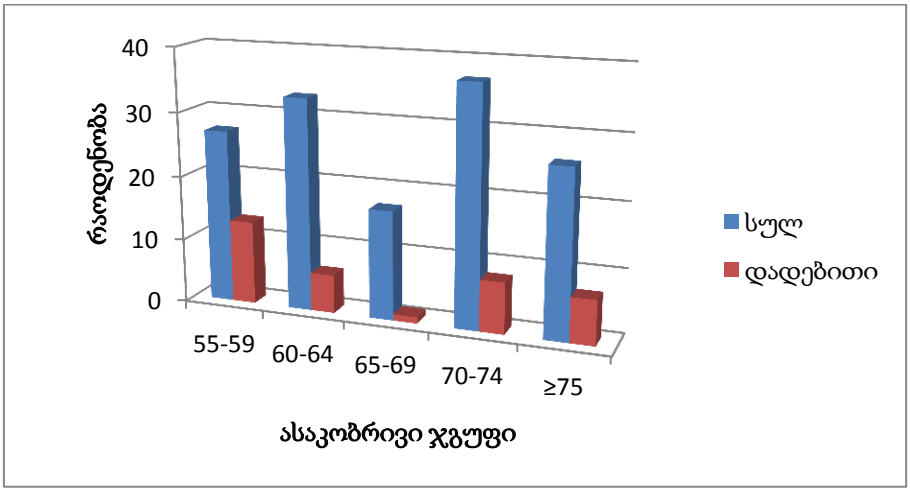
4.5 ზოონოზური გრიპის ვირუსებზე კვლევა

4.5.1 სეროლოგიური კვლევა ადამიანებში

სამეგრელოს რეგიონში მცხოვრები 318 პირი ჩაერთო სეროლოგიურ კვლევაში. განმეორებით ნიმუშის აღება მოხერხდა 206 შემთხვევაში. მონაწილეთა შრატები გამოკვლეული იყო ფრინველის გრიპის ვირუსის საწინააღმდეგო ანტისხეულების არსებობაზე შემდეგი ქვეტიპების მიმართ: A/H2N3, A/H5N1, A/H5N2, A/H6N8, A/H7N1, A/H7N7. კვლევის მონაწილეებს არ აღმოაჩნდა ანტისხეულები A/H5N1, A/H5N2, A/H6N8, A/H7N1 და A/H7N7 გრიპის ვირუსების მიმართ.

38 პირს (11.9%) აღმოაჩნდა ანტისხეულების მომატებული ტიტრი (≥1:40) ფრინველის გრიპის ვირუსის A/H2N3 მიმართ. შინაური ცხოველის/ფრინველის ყოლა არ ასოცირდებოდა მომატებულ ტიტრთან. ორი პიროვნების გარდა, დადებითი ტიტრის მქონე კვლევის მონაწილეთა ასაკი მერყეობდა 55-დან 86 წლამდე (მედიანა 64 წელი). 55 წელზე მეტი ასაკის პირების 25.7%-ს (36/140) აღმოაჩნდა ანტისხეულების მომატებული ტიტრი. პრევალენტობა ყველაზე მაღალი 48.1% (13/27) იყო 55-59 წლის ასაკის პირებში (OR=3.8; CI 1.5-9.3; p=0.00) (გრაფიკი 5).

გრაფიკი 5. A/H2N3 გრიპის საწინააღმდეგო ანტისხეულების დეტექცია სხვადასხვა ასაკობრივ ჯგუფებში, სამეგრელოს რეგიონი, 2013-2014 წწ.



კვლევის მონაწილეთა 95% ფლობდა შინაურ ფრინველს და 33% - ღორს.

4.5.2 ზოონოზური გრიპის ვირუსების დეტექცია ადამიანებში

კვლევის პერიოდში 17 მონაწილეს გამოუვლინდა გრიპისმაგვარი სიმპტომები. მათი ცხვირ-ხახის ნაცხები გამოკვლეული იყო გრიპის ვირუსებზე. ხუთი პირი დადებითი იყო A გრიპზე, თუმცა არცერთ მათგანს აღმოაჩნდა ზოონოზური გრიპის ვირუსი, ყველა ვირუსი დატიპირდა როგორც სეზონური A/H3N2 გრიპის ვირუსი. პჯრ დადებითი ხუთივე ნიმუშის ჰემაგლუტინინისა და ნეირამინიდაზას გენების სეკვენირებით გამოვლინდა, რომ სამეგრელოს რეგიონში 2013-2014 წლების სეზონზე მოცირკულირე A/H3N2 გრიპის ვირუსები მიეკუთვნება ევროპაში ფართოდ გავრცელებულ 3C.2 და 3C.3 ქვეჯგუფებს.

4.5.3 ზოონოზური გრიპის ვირუსების კვლევა ცხოველებში

კახეთის რეგიონში გახორციელდა 8 მივლინება, რომლის დროსაც შემოვლილი იყო 84 სოფელი. მივლინების დროს კარდაკარ შემოვლის დროს გრიპისმაგვარი სიმპტომების მქონე 55 შინაური ფრინველიდან და 57 ღორიდან ფრინველი სულ შეგროვდა 164 ნიმუში და ყველა მათგანი უარყოფითი იყო A ტიპის გრიპის ვირუსზე. ღორების თითქმის ერთნაირი რაოდენობა იყო მოთავსებული დახურულ სადგომში (49% - 28/57) ან გაშვებული იყო თავისუფლად (51% - 29/57). ფრინველები ძირითადად თავისუფლად იყო გაშვებული (67%) ტყეში ან ეზოში.

სამეგრელოს რეგიონში პროექტის ფარგლებში კვლევაში ჩართული პირების ოჯახებიდან საკარდაკარო შემოვლების დროს აგრეთვე აღებული იქნა 64 შინაური ფრინველისა და 49 ღორის ნიმუში და ლაბორატორიული კვლევით ყველა მათგანი უარყოფითი იყო A ტიპის გრიპის ვირუსზე. ღორებისა და ფრინველების უმრავლესობა ჰყავდათ ღია, მაგრამ შემოსაზღვრულ სათავსოებში (ღორების - 84% და ფრინველების - 83%).

ველური გადამფრენი ფრინველებიდან სულ შეგროვდა 8343 ნიმუში, რომლებიც ეკუთვნოდა 76 სახეობას, 17 ოჯახსა და 11 გვარს. რეალურ დროში RT-PCR-ით ნიმუშების 1% (84/8343) დადებითი იყო A ტიპის გრიპის ვირუსზე, აქედან არცერთი იყო მაღალპათოგენური H5 ან H7 ვირუსი. დადებითი ნიმუშების 66% ეკუთვნოდა თოლიებს, 30% იხვებს და დანარჩენი 4% სხვა ფრინველებს. საერთო ჯამში თოლიების 2% და იხვების 1.7% იყო დადებითი გრიპის ვირუსებზე. პრევალენტობა დიდი ზომის თოლიებში მაღალი იყო შემოდგომაზე აღებულ ნიმუშებში (5.3–9.8%), ხოლო შავთავიან თოლიებში გაზაფხულზე (4.2–13%). იხვებში ფრინველის გრიპის პრევალენტობა მომატებული იყო შემოდგომაზე ბუმბულის ცვენის შემდეგ და გადაფრენის დროს შეჩერების პერიოდში (6.3%). პრევალენტობის პიკი ასევე დაფიქსირდა გამოზამთრების პერიოდშიც (0.14-5.9%). თოლიების სეროლოგიური და ვირუსოლოგიური კვლევებით აღმოჩნდა, რომ ზრდასრული ფრინველები დადებითი იყვნენ გრიპის ვირუსზე მოფრენის მომეტისათვის, ხოლო ახალგაზრდა ფრინველები კი უარყოფითი.

ვირუსის დეტექციისათვის საუკეთესო ნიმუშის დასადგენად შედარდა დადასტურების მაჩვენებლები კლოაკიდან და ტრაქეადან არებულ ნაცხებში. იხვებიდან

აღებული დადებითი ნიმუშების 87.5% წარმოადგენდა კლოაკის, ხოლო 12.5% ტრაქეას ნაცხებს. თოლიებში დადებითი ნიმუშების უმრავლესობა 69% უკავშირდებოდა ფეკალიის ნიმუშს, 24% კლოაკის და მხოლოდ 6% ტრაქეას ნაცხებს. ერთიდაიმავე ფრინველიდან აღებული ორივე ნაცხი არ იყო დადებითი არცერთ შემთხვევაში, რაც ასაბუთებს იმ ფაქტს, რომ ფრინველებზე კვლევისათვის საჭიროა მასალის მოპოვება როგორც კლოაკიდან, ასევე ტრაქეადან.

84 პჯრ დადებითი ნიმუშებიდან სულ 23 ვირუსის იზოლაცია მოხერხდა. გამოიყო ვირუსების სხვადასხვა ქვეტიპები: H1N1, H2N3, H3N8, H4N2, H6N2,H7N3, H7N7, H9N1, H9N3, H10N1, H10N4, H11N1, H13N2, H13N6, H13N8. ვირუსების HA და NA გენების სეკვნირებით აღმოჩნდა, რომ იხვებში ნანახი გრიპის ვირუსები ფილოგენეტიკურად მსგავსი იყო ევრაზიაში იხვებში გავრცელებული ვირუსების, ხოლო თოლიებში აღმოჩენილი გრიპის ვირუსები ჯგუფდებოდა მხოლოდ თოლიებში იდენტიფიცირებულ სხვა გრიპის ვირუსებთან; ამავე დროს ხშირად ქართული შტამები ქმნიდნენ ცალკე კლასტერებს. საქართველოში იდენტიფიცირებული ფრინველის გრიპის ვირუსების უახლოესი ნათესავები გეოგრაფიულად წარმოადგენდნენ ცენტრალურ და სამხრეთ აზიის, აგრეთვე დასავლეთ ევროპის ქვეყნებს.

4.6 სეზონური გრიპის ვირუსების ანტიგენური და გენეტიკური დახასიათება

ჯანმო-ს გრიპის სათანამშრომლო ცენტრებში, ლონდონსა და ატლანტაში, სეკვენირებისა და ანტიგენური შესწავლის მიზნით გაიგზავნა საქართველოში 2010-2017 წწ. სეზონებზე მოცირკულირე რანდომულად შერჩეული 184 საკვლევი ნიმუში/იზოლატი, საიდანაც გამოიყო 137 კულტურა (ცხრილი 27). სულ ჯანმო-ს სათანამშრომლო ცენტრებსა და საქართველოს გრიპის ლაბორატორიაში ერთად დასეკვენირდა 133 გრიპის ვირუსის ჰემაგლუტინინისა და ნეირამინიდაზას გენები (დანართი 5).

ცხრილი 27. სხვადასხვა სეზონებზე ჯანმო-ს გრიპის სათანამშრომლო ცენტრებში გაგზავნილი გრიპის ვირუსები და აგრეთვე დასეკვენირებული ვირუსების რაოდენობა

B/Victoria	გაიგზავნა	გაიზარდა	დასეკვენირდა
2010-2011	7	6	1
2011-2012	6	4	4
2012-2013	4	4	3
2013-2014	0		
2014-2015	0		
2015-2016	13	7	7
2016-2017	12	11	11
სულ	**42**	**32**	**26**

A/H1N1p	გაიგზავნა	გაიზარდა	დასეკვენირდა
2010-2011	13	9	3
2011-2012	10	1	10
2012-2013	22	16	8
2013-2014	2	2	2
2014-2015	4	4	4
2015-2016	17	14	15
2016-2017	0		
სულ	**68**	**46**	**42**

B/Yamagata	გაიგზავნა	გაიზარდა	დასეკვენირდა
2010-2011	0		
2011-2012	0		
2012-2013	2	2	2
2013-2014	4	4	4
2014-2015	12	11	8
2015-2016	0		
2016-2017	0		
სულ	**18**	**17**	**14**

A/H3N2	გაიგზავნა	გაიზარდა	დასეკვენირდა
2010-2011	0		
2011-2012	14	9	12
2012-2013	0		
2013-2014	14	12	11
2014-2015	4	4	4
2015-2016	10	5	5
2016-2017	14	12	19
სულ	**56**	**42**	**51**

აღსანიშნავია, რომ არცერთი საქართველოში მოცირკულირე შტამი არ აღმოჩნდა რეზისტენტული ნეირამინიდაზას ბლოკატორების მიმართ.

4.6.1 A/H1N1pdm09 ვირუსები

<u>2010-2011 წწ. სეზონი</u>

ჯანმოს სათანამშრომლო ცენტრში გაგზავნილი 13 საკვლევი ნიმუშიდან კულტურა გამოიყო 9 შემთხვევაში. ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირების რეაქციაში შვიდი ვირუსი კარგად რეაგირებდა კვერცხზე გაზრდილი ვაქცინური შტამის A/California/7/2009 და ასევე პანელში შემავალი რეფერალური ვირუსების საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან. ორი ვირუსი (A/Georgia/3/2011 და A/Georgia/51/2011) რეფერალური ვირუსების A/Bayern/69/2009 და A/Lviv/N6/2009 მსგავსად, შედარებით დაბალი ტიტრებით გამოირჩეოდა.

სამი ვირუსის HA და NA გენების სეკვენირებით გამოვლინდა, რომ ისინი მიეკუთვნებოდნენ მიმდინარე სეზონზე ევროპაში ფართოდ გავრცელებული ვირუსების გენეტიკურ ჯგუფს, რომელიც ვაქცინურ შტამთან A/California/7/2009 შედარებით HA1-ში ხასიათდებოდა მუტაციებით P83S, D97N, S185T, S203T, I321V და HA2-ში E47K, S124N. დაბალი ტიტრების მქონე ზემოაღნიშნულ ორ ვირუსს HA გენში ჰქონდათ

შერეული სეკვენსი ანუ პოლიმორფიზმი 155-156 პოზიციებზე (A/Georgia/51/2011 - G155E, A/Georgia/3/2011 – N156D), რაც ძირითადად უკავშირდება ვირუსების კულტივაციას MDCK-siat უჯრედულ ხაზზე (მსგავსი ცვლილებები ჰქონდათ A/Bayern/69/2009 და A/Lviv/N6/2009 ვირუსებსაც). ორ ქართულ ვირუსს დამატებით ასევე აღენიშნა მსგავსი მუტაციები A186T (HA1) და V176I (HA2).

ქართული შტამების NA გენები დაჯგუფდა HA ხეზე ახლომდებარე ვირუსებთან და ვაქცინური ვირუსისაგან განსხვავდებოდა ცვლილებებით V106I, V241I, N248D, Y351F და N369K. დამატებით A/Georgia/3/2011 ჰქოდა პოლიმორფიზმი K102E, ხოლო A/Georgia/51/2011 - მუტაცია L415M.

<u>2011-2012 წწ. სეზონი</u>

10 გაგზავნილი ნიმუშიდან მხოლოდ ერთი კულტურის გამოყოფა მოხერხდა, რაც უკავშირდებოდა ვირუსების გაზრდის სირთულეს MDCK უჯრედულ ხაზზე. გამოყოფილი ვირუსი ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირების რეაქციაში კარგად რეაგირებდა ვაქცინისა და პანელში შემავალი რეფერალური ვირუსების საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან.

ათივე ვირუსის HA და NA გენების სეკვენირება გაკეთდა და არ გამოვლენილა რაიმე ისეთი ცვლილება გენომში, რაც დაუკავშირდებოდა ვირუსების კულტივაციის სირთულეს. HA გენის მიხედვით სამი ვირუსი მოხვდა გენეტიკურ ჯგუფში 7, რომელსაც HA1-ში ახასითებს ცვლილებები S143G და A197T; ხოლო შვიდი ვირუსი კი - ჯგუფში 6 (HA1-ში - D97N). გენეტიკური განსხვავების მიუხედავად ანტიგენური თვისებებით ორივე ჯგუფის ვირუსები მსგავსი იყო ვაქცინაში შემავალი შტამის A/California/7/2009. მე-7 ჯგუფიდან ორ ქართულ ვირუსს HA2-ში დამატებით ჰქონდათ ცვლილება G155W, ხოლო ერთს მუტაციები S84G (HA1) და D145N (HA2). მე-6 ჯგუფში შემავალ ვირუსებს HA1-ში ყველას გამოუვლინდა მუტაციები H138R და V249L, ზოგიერთ შტამს ასევე ჰქონდა ცალკეული ცვლილებები: S83F, N260D (HA1) და N128D (HA2) (გლიკოზილაციის საიტის შეძენა).

მსგავსად ორ კლასტერად დაჯგუფდა ვირუსები NA გენების მიხედვითაც. მე-7 ჯგუფის სამივე ვირუსს ჰქონდა ცვლილება N44S (გლიკოზილაციის საიტის შეძენა), ორ

ვირუსს აღენიშნა დამატებით მუტაციები V13I, T55I, A138S და N386Y (გლიკოზილაციის საიტის დაკარგვა), ხოლო ერთ ვირუსს კი - I106V და N200S. მე-6 ჯგუფის ყველა ვირუსს ამ ჯგუფისათვის დამახასიათებელი ცვლილებების (V106I, V241I, N248D, Y351F და N369K) გარდა ჰქონდათ აგრეთვე მუტაციები M19I, N386S (გლიკოზილაციის საიტის დაკარგვა), D451G. ერთ შტამს დამატებით აღენიშნა მუტაცია T48P.

2012-2013 წწ. სეზონი

22 ნიმუშიდან 16 კულტურის იზოლირება მოხერხდა. უმრავლესობა კარგად რეაგირებდა პანელში შემავალი რეფერალური ვირუსების (გარდა A/Christchurch/16/2010, გენეტიკური ჯგუფი 4) საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან. ორ ვირუსს (A/Georgia/505/2013 და A/Georgia /828/2013) შედარებით სუსტი ტიტრები აღმოაჩნდა ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირების რეაქციაში პანელში შემავალი რეფერალური ვირუსების საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან.

8 შტამის HA და NA გენების სეკვენირებით გამოვლინდა, რომ ყველა ვირუსი მიეკუთვნებოდა გენეტიკურ ჯგუფს 6 და ყველა მათგანს ჰქონდა მუტაცია V234I, K283E (HA1) და E172K (HA2). ზემოაღნიშნული დაბალი HI ტიტრის მქონე ვირუსებიდან ერთს (A/Georgia/505/2013) აღენიშნა ცვლილებები K154E და D222G, ხოლო მეორეს (A/Georgia/828/2013) კი - შერეული ამინომჟავები G155E და მუტაციები A186T (HA1) და N128T (HA2). ამას გარდა რამდენიმე შტამში ნანახი იყო სხვა წერტილოვანი მუტაციებიც S84N, S190I, K208R (HA1-ში).

ვირუსების NA გენები ასევე ერთად დაჯგუფდა. რვიდან შვიდში ნანახი იყო ცვლილება Q313H. A/Georgia/505/2013 ვირუსის NA გენში იყო პოლიმორფიზმი ორ პოზიციაზე V62A და Y66H. ერთ ვირუსს ჰქონდა მუტაცია V166I.

2013-2014 წწ. სეზონი

ორი გაგზავნილი ნიმუშიდან ორივე კულტურა გამოიყო. ვირუსები კარგად რეაგირებდნენ ვაქცინისა და პანელში შემავალი რეფერალური ვირუსების საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან.

ორივე შტამის HA გენი მიეკუთვნებოდა მიმდინარე სეზონისათვის ფართოდ გავრცელებულ ჯგუფს 6B, რომელიც ვაქცინურ შტამთან A/California/7/2009 შედარებით ხასითდება შემდეგი მუტაციებით HA1 - P83S, D97N, K163Q, S185T, S203T, A256T, K283E და I321V; HA2 - E47K, S124N და E172K. დამატებით ერთ შტამს ჰქონდა ცვლილებები V321I (HA1) და V122I, T147M (HA2), ხოლო მეორეს - K47R (HA2).

NA გენებიც დაკლასტერდა ერთად და ვაქცინური შტამისაგან ისინი განსხვავდებოდნენ 10 მუტაციით I34V, N44S (გლიკოზილაციის საიტის შეძენა), N200S, V241I, N248D, I321V, Y351F, N369K, N386K (გლიკოზილაციის საიტის დაკარგვა) და K432E. დამატებით ერთ ვირუსს ჰქონდა მუტაციები S82P, S388L, N449K, ხოლო მეორეს - A86V, D199N, K331R, N397K.

<u>2014-2015 წწ. სეზონი</u>

ოთხივე გაგზავნილი ნიმუშიდან ვირუსი წარმატებით გაიზარდა; ისინი ძირითადად კარგად რეაგირებდნენ ვაქცინისა და პანელში შემავალი რეფერალური ვირუსების (გარდა A/Christchurch/16/2010, გენეტიკური ჯგუფი 4) საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან. აღსანიშნავია, რომ ერთ ქართულ შტამს A/Georgia/382/2015 კარგი ტიტრი აღმოაჩნდა A/Christchurch/16/2010 მიმართაც. A/Georgia/567/2015 ვირუსს შედარებით დაბალი ტიტრები ჰქონდა დანარჩენი სამი შტამისაგან განსხვავებით.

ოთხი ვირუსის HA და NA გენების სეკვენირებით გამოვლინდა, რომ ყველა მათგანი მიეკუთვნებოდა ზემოაღწერილ 6B გენეტიკურ ჯგუფს. ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირების რეაქციაში შედარებით დაბალი ტიტრის მქონე ვირუსს (A/Georgia/567/2015) HA გენში აღენიშნა ცვლილება N156S. ორ ვირუსს ჰქონდა ცალკეული ცვლილებებიც V220M, L233I (HA1) და N146D, V200I (HA2).

NA გენები განსხვავდებოდა წინა სეზონზე მოცირკულირე ვირუსებისაგან დამატებით კიდევ სამი მსგავსი მუტაციით L40I, I117M და I365T.

2015-2016 წწ. სეზონი

17 გაგზავნილი ნიმუშიდან 14 კულტურა გამოიყო. ერთი ვირუსის (A/Georgia/791/2016) გარდა, ყველა მათგანი კარგად რეაგირებდა ვაქცინისა და პანელში შემავალი რეფერალური ვირუსების (გამონაკლისი A/Christchurch/16/2010, გენეტიკური ჯგუფი 4) საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან.

15 ვირუსის HA და NA გენების სეკვენსი გაკეთდა. სეზონის დასაწყისში მოცირკულირე ვირუსების (9 შტამი) HA გენები მიეკუთვნებოდა 6B ქვეჯგუფს. ამ ქვეჯგუფისათვის დამახასიათებელი მუტაციების გარდა, მოცემულ შტამებს დამატებით ქონდათ ცვლილებები HA1-ში K311T და HA2-ში L38Q. ცხრა ვირუსიდან ოთხს HA1-ში ასევე აღენიშნა ინდივიდუალური მუტაციებიც: I96T, R113K (2 შტამს), T120K, ხოლო ორს - პოლიმორფიზმი პოზიციებზე D222D/N/G (HA1) და T107N (HA2).

ზემოაღნიშნული 9 შტამის NA გენებიც ასევე ერთად დაჯგუფდა და წინა სეზონის ვირუსებისათვის დამახსაიათებელ მუტაციებთან ერთად, აღენიშნათ დამატებით კიდევ ცვლილებები T289I და I396M. სამ ვირუსს ასევე ჰქონდა ცალკეული ცვლილებები: მუტაცია Q45P და პოლიმორფიზმი N355Y და G345R. 2015-2016 წწ. სეზონზე მოგვიანებით მოცირკულირე ვირუსები (6 შტამი) მიეკუთვნებოდა 6B.1 ქვეჯგუფს, რომელიც 6B ჯგუფისაგან განსხვავებით ხასიათდებოდა მუტაციებით S84N, S162N (ახალი გლიკოზილაციის საიტის წარმოქმნა) და I216T HA1-ში. სამ შტამს ჰქონდა აგრეთვე ინდივიდუალური ცვლილებებიც HA2-ში I91V, A166S და V200A, ერთ-ერთს დამატებით ასევე აღენიშნა პოლიმორფიზმი F3L (HA2).

ექვსი ვირუსის NA გენებიც დაჯგუფდა 6B.1 ქვეჯგუფის სხვა ვირუსებთან ერთად. ისინი ატარებდნენ ამ ქვეჯგუფის ცვლილებებს V13I, V264I, N270K და I314M. სამ ვირუსს დამატებით აღმოაჩნდა ინდივიდუალური მუტაციები A138T, Y170S, G395E და ერთს პოლიმორფიზმი D151G.

A/H1N1pdm09 ვირუსებში ნანახი მუტაციები ზოგიერთ შემთხვევაში ანტიგენურ ან რეცეპტორთან ბმის უბანზე მდებარეობდნენ. აღნიშნული ცვლილებები მოცემულია 28-ე ცხრილში, ხოლო HA და NA გენების ფილოგენეტიკური ხეები წარმოდგენილია მე-13 და 14-ე სურათების სახით.

ცხრილი 28. A/H1N1pdm09 გრიპის ვირუსების HA და NA გენებში გამოვლენილი მუტაციები, 2010-2017 წწ.

შედარება A/California/7/2009-სთან

2010-2011 სეზონი n=3		
HA1	HA2	NA
P83S (3)	E47K (3)	*K102E (1)
D97N (3)	S124N (3)	V106I (3)
*G155E (1) ***Sa***	V176I (2)	V241I (3)
*N156D (1) ***Sa***		N248D (3)
S185T (3) ***190-loop***		Y351F (3)
A186T (2) ***190-loop***		N369K (3)
S203T (3) *Ca1*		L413M (1)
I321V (3)		

2011-2012 სეზონი n=10		
HA1	HA2	NA
P83S (9)	E47K (10)	V13I (2)
S83F (1)	S124N (10)	M19I (7)
S84G (1)	N128D (1)	N44S (3)
D97N (7)	D145N (1)	T48P (1)
H138R (7) ***Ca2***	G155W (1)	T55I (2)
S143G (3)		V106I (7)
S185T (10) ***190-loop***		A138S (2)
A197T (3) ***Sb***		N200S (1)
S203T (10) ***Ca1***		V241I (10)
V249L (7)		N248D (10)
N260D (1)		Y351F (10)
I321V (10)		N369K (10)
		N386Y (2)
		N386S (7)
		D451G (7)

2012-2013 სეზონი n=8		
HA1	HA2	NA
P83S (8)	E47K (8)	N44S (8)
S84N (1)	S124N (8)	*V62A (1)
D97N (8)	N128T (1)	*Y66H (1)
K154E (1) ***Sa***	E172K(8)	V166I (1)
*G155E (1) ***Sa***		N200S (8)
S185T (8)***190-loop***		V241I (8)
A186T (1)***190-loop***		N248D (8)
S190I (1) ***Sb, 190-loop***		Q313H (7)
S203T (8) ***Ca1***		Y351F (8)
K208R (1)		N369K (8)
D222G (1) ***Ca2, 220-loop***		
V234I (8)		
K283E (8)		
I321V(8)		

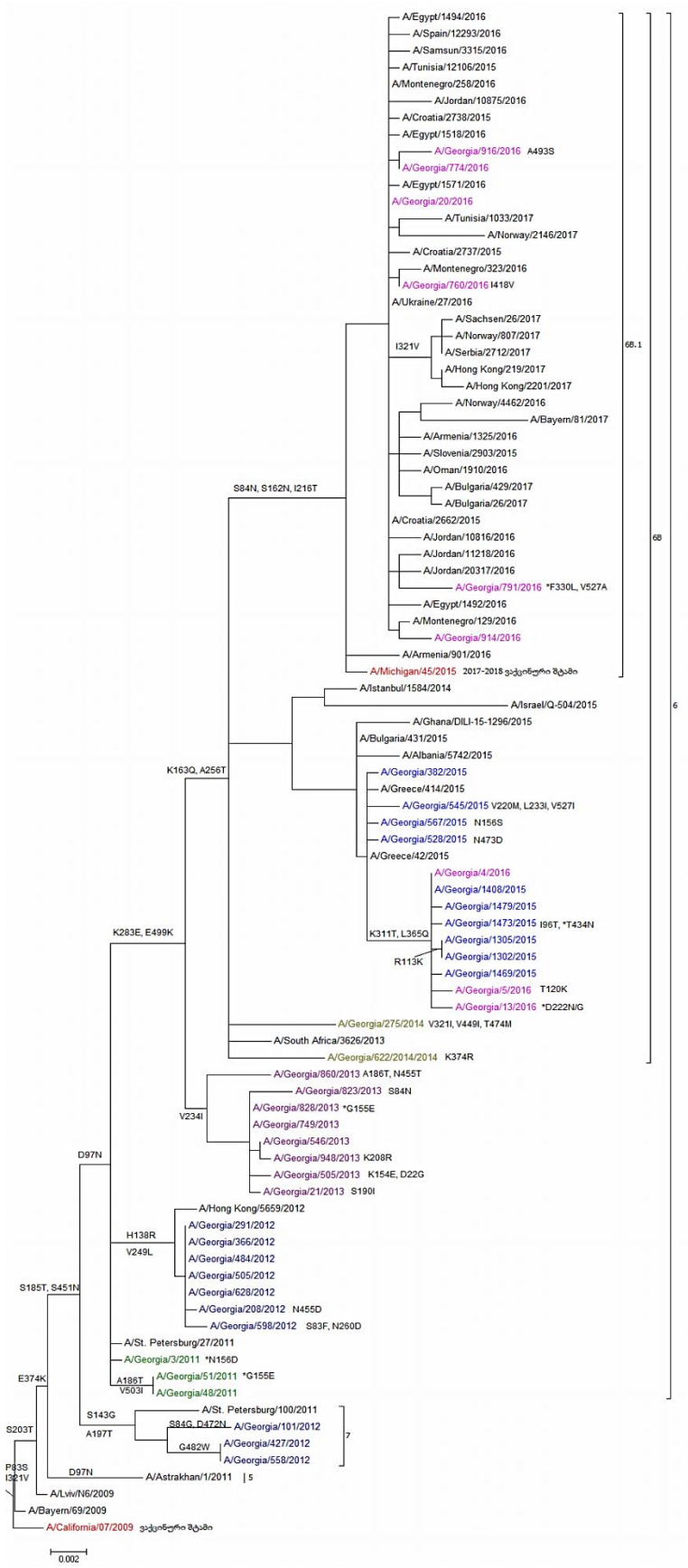
2013-2014 სეზონი n=2		
HA1	HA2	NA
P83S (2)	E47K (2)	I34V (2)
D97N (15)	V122I (1)	N44S (2)
K163Q (15) ***Sa***	S124N (2)	S82P (1)
S185T (15) ***190-loop***	T147M (1)	A86V (1)
S203T (15) ***Ca1***	E172K(2)	D199N (1)
A256T (15)		N200S (2)
K283E (15)		V241I (2)
I321V (1)		N248D (2)
K374R (1)		I321V (2)
		K331R (1)
		Y351F (2)
		N369K (2)
		N386K (2)
		S388L (1)
		N397K (1)
		K432E (2)
		N449K (1)

2014-2015 სეზონი n=4		
HA1	HA2	NA
P83S (4)	E47K (4)	I34V (4)
D97N (4)	S124N (4)	L40I (4)
N156S (1) ***Sa***	N146D (1)	N44S (4)
K163Q (4) ***Sa***	E172K(4)	I117M (4)
S185T (4) ***190-loop***	V200I (1)	N200S (4)
S203T (4) ***Ca1***		V241I (4)
V220M (1) ***220-loop***		N248D (4)
L233I (1)		I321V (4)
A256T (4)		Y351F (4)
K283E (4)		I365T (4)
I321V (4)		N369K (4)
		N386K (4)
		K432E (4)

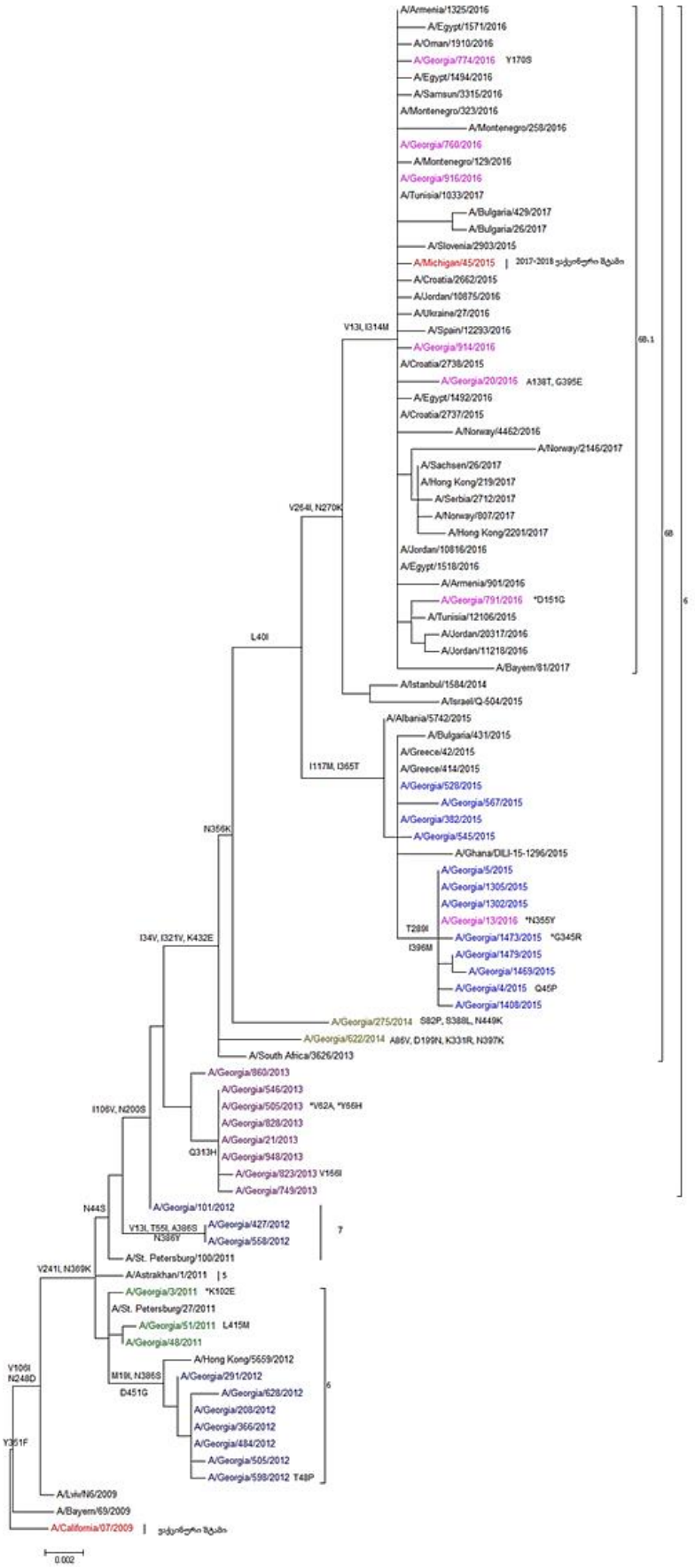
2015-2016 სეზონი n=15		
HA1	HA2	NA
P83S (15)	*F3L (1)	V13I (6)
S84N (6)	L38Q (9)	I34V (15)
I96T (1)	E47K (15)	L40I (15)
D97N (15)	I91V (1)	N44S (15)
R113K (2)	*T107N (1)	Q45P (1)
T120K (1)	S124N (15)	I117M (9)
S162N (6) ***Sa***	A166S (1)	A138T (1)
K163Q (15) ***Sa***	E172K (15)	*D151G (1)
S185T (15) ***190-loop***	V200A (1)	Y170S (1)
S203T (15) ***Ca1***		N200S (15)
I216T (6)		V241I (15)
*D222G/N (1) ***Ca2, 220-loop***		N248D (15)
A256T (15)		V264I (6)
K283E (15)		N270K (6)
K311T (9)		T289I (9)
I321V (15)		I314M (6)
		I321V (15)
		*G345R (1)
		Y351F (15)
		*N355Y (1)
		I365T (9)
		N369K (15)
		N386K (15)
		G395E (1)
		I396M (9)
		K432E (15)

ფრჩხილებში მოცემულია მუტაციის მქონე ვირუსების რაოდენობა

ანტიგენური უბნისა და რეცეპტრთან ბმის ადგილას არსებული მუტაციები გამოყოფილია რუხ ფერად



სურათი 13. A/H1N1pdm09 გრიპის ვირუსების HA გენის ფილოგენეტიკური ხე. *სხვადასხვა სეზონების გრიპის ვირუსები გამოყოფილია განსხვავებულ ფერებში. წითლად აღნიშნულია ვაქცინური შტამები*



სურათი 14. A/H1N1pdm09 გრიპის ვირუსების NA გენის ფილოგენეტიკური ხე. *სხვადასხვა სეზონების გრიპის ვირუსები გამოყოფილია განსხვავებულ ფერებში. წითლად აღნიშნულია ვაქცინური შტამები*

4.6.2 A/H3N2 ვირუსები

2011-2012 წწ. სეზონი

ლონდონის ლაბორატორიაში გაგზავნილი პჯრ რეაქციით 14 დადებითი ნიმუშიდან 9 შემთხვევაში გაიზარდა კულტურა. ვირუსებს არ ჰქონდათ ინდაურის ერითროციტებთან ჰემაგლუტინაციის უნარი, ამიტომ რეაქცია დაიდგა გვინეის გოჭის ერითროციტებზე. შტამების უმრავლესობა სუსტად რეაგირებდა კვერცხზე გაზრდილი ვაქცინური (A/Perth/16/2009 და A/Victoria/361/2011) და რეფერალური ვირუსების (A/Victoria/208/2009 და A/Iowa/19/2010) საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან. ქართულმა შტამებმა უკეთესი ტიტრები გამოავლინეს უჯრედულ ხაზზე გაზრდილი პანელში შემავალი რეფერალური ვირუსების (A/Alabama/5/2010, A/Hong Kong/3969/2011, A/Stockholm/18/2011, A/Berlin/93/2011, A/Athens/112/2012 და A/Victoria/361/2011) საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან.

12 ვირუსის HA და NA გენების სეკვენსირებამ გამოავლინა, რომ საქართველოში მოცირკულირე შტამები მიეკუთვნებოდნენ მესამე ჯგუფის სამ ქვეჯგუფს: 3A (1 შტამი), 3B (7 შტამი) და 3C (4 შტამი). ყველა ვირუსის HA გენი მიმდინარე სეზონის ვაქცინის შტამისაგან (A/Perth/16/2009) განსხვავდებოდა ცვლილებებით K62E, K144N (გლიკოზილაციის უბნის შეძენა), L183H, S214I, V223I (HA1). 3A ქვეჯგუფის ვირუსს, ამ ქვეჯგუფისათვის დამახასიათებელი მუტაციების N145S (HA1-ში) და D158N (HA2-ში) გარდა, ჰქონდა ცვლილება T212S (HA1). 3B ქვეჯგუფის ვირუსებს აღენიშნებოდათ ამ ქვეჯგუფის ცვლილებები A198S, N145S, T212A, N312S (HA1) და D158N (HA2). ზოგიერთ ვირუსს ასევე ჰქონდა დამატებით ერთი ან რამდენიმე მუტაცია L3I, S45N (გლიკოზილაციის უბნის შეძენა), S124C (გლიკოზილაციის უბნის დაკარგვა), S124N (გლიკოზილაციის უბნის დაკარგვა), I223V, E280G, S262N (HA1) და I45V, V200I (HA2). ერთ შტამს ჰქონდა პოლიმორფიზმი ორ პოზიციაზე T10A და S114A. 3C ქვეჯგუფის ვირუსებს აღენიშნათ ამ ქვეჯგუფის ცვლილებები, როგორიცაა Q33R (არ ჰქონდა ერთ ვირუსს), S45N (გლიკოზილაციის უბნის შეძენა), T48I, S145N, A198S, T212A, N278K (არ ჰქონდა ერთ ვირუსს), N312S (HA1-ში) და N158D (HA2-ში). ზოგიერთ შტამს ასევე აღმოაჩნდა მუტაციები სხვადასხვა პოზიციებზე T48M, D53N, I58V, S95G, I223V (HA1) და V18M, A147T, V161I (HA2).

რაც შეეხება NA გენს, ვირუსები დაჯგუფდნენ HA გენის მსგავსად. ყველა შტამი ვაქცინისაგან განსხვავდებოდა მუტაციებით S367N, K369T (ამ ორი მუტაციით ვირუსმა შეიძინა გლიკოზილაციის უბანი) და I464L. 3A ქვეჯგუფის ვირუსს აღენიშნებოდა დამატებით ცვლილებები V216A, E221D, T238A, E258K, S335G და S416N. HA გენის მიხედვით 3B და 3C ქვეჯგუფებში შემავალ შტამებს ასევე ჰქონდათ საერთო მუტაციები L81P და N402D (გლიკოზილაციის უბნის დაკარგვა); 3C ვირუსებს, ერთის გარდა, აგრეთვე აღენიშნებოდათ ცვლილებები T9S და D93G. 3B და 3C ქვეჯგუფის შტამებში ნანახი იყო ინდივიდუალური მუტაციებიც, როგორიცაა I17M, I30V, N47S, V149A, T157S, R210K, I262V, N465D და I469L; პოლიმორფიზმი პოზიციებზე P45L, D113G, T434N.

<u>2013-2014 წწ. სეზონი</u>

14 ნიმუშიდან 12 კულტურა გამოიყო. წინა სეზონის მსგავსად ჰემაგლუტინაციის რეაქციისათვის გამოყენებული იყო გვინეის გოჭის ერითროციტები. შტამების უმრავლესობა სუსტად რეაგირებდა კვერცხზე გაზრდილი A/Texas/50/2012 (2014-2015 სეზონისათვის შერჩეული ვაქცინური შტამი) და ზოგიერთი რეფერალური (A/Hong Kong/146/2013, A/South Africa/4655/2013, A/Stockholm/1/2013) ვირუსების საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან, მაგრამ უკეთეს ტიტრებს იძლეოდნენ კვერცხზე გაზრდილ რეფერალური ვირუსების (A/Serbia/NS-210/2013 და A/Almaty/2958/2013) საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან. ვირუსები კარგად ამოიცნო უჯრედულ ხაზზე გაზრდილი მიმდინარე სეზონის ვაქცინაში შემავალი ვირუსის A/Victoria/361/2011 საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულმა ანტისხეულებმა.

11 ვირუსის სეკვენსის შედეგად გამოვლინდა, რომ ქართული შტამები მიეკუთვნებოდნენ A/H3N2 ვირუსის drift ვარიანტებს, კერძოდ ქვეჯგუფებს 3C.2 (8 შტამი) და 3C.3 (3 შტამი). ვაქცინის ვირუსისაგან (A/Victoria/361/2011) ორივე ქვეჯგუფი განსხვავდებოდა ცვლილებებით Q33R, N145S და N278K HA1-ში. 3C.2 ქვეჯგუფის ვირუსებს დამატებით აღენიშნებოდათ მუტაციები L3I (HA1) და D160N (HA2), ხოლო 3C.3 ვირუსებს ჰქონდათ T128A (გლიკოზილაციის საიტის დაკარგვა) და R142G HA1-ში. ორივე ქვეჯგუფის HA1 ნანახი იყო ცალკეული მუტაციები P4S, D53N, Y94H, N122D

(გლიკოზილაციის უბნის დაკარგვა), N144K (გლიკოზილაციის უბნის დაკარგვა) და L157S; ხოლო HA2-ში კი - V18M, N49S , D158N და V200I.

NA გენის მიხედვით დაჯგუფებამ ქართული შტამების მკვეთრი დაყოფა არ მოგვცა. 11-დან 8 შტამს აღენიშნებოდა მუტაცია E221D, ხოლო 7-ს I392T. ორი ვირუსი შედარებით მსგავსი იყო და ახასიათებდათ ცვლილებები Y155F, D251V და S315G; ერთ მათგანს დამატებით ჰქონდა მუტაცია I312T. ნანახი იყო ასევე ცალკეული ცვლილებებიც: R150S, T267K, L338S (პოლიმორფიზმი), P386S, V398I, R400K, T434I, T434N, V444I, L466F.

<u>2014-2015 წწ. სეზონი</u>

გაგზავნილი ოთხი ნიმუშიდან გრიპის კულტურა ყველა მათგანიდან გამოიყო, მაგრამ მხოლოდ ერთ ვირუსს A/Georgia/532/2015 ჰქონდა ერითროციტების აგლუტინაციის უნარი. ვირუსი ცუდად ამოიცნო კვერცხზე გაზრდილი ვაქცინური შტამის A/Texas/50/2012 (3C.1) მიმართ გამომუშავებულმა ანტისხეულებმა, ხოლო 2015-2016 წლის ვაქცინისათვის რეკომედებულმა ვერც კვერცხზე და ვერც უჯრედულ ხაზზე გაზრდილი ვირუსის A/Switzerland/9715293/2013 (3C.3a) მიმართ გამომუშავებულმა ანტისხეულებმა ვერ ამოიცნო ქართული შტამი. სამაგიეროდ ვირუსი კარგად ამოიცნო უჯრედულ ხაზზე გაზრდილი A/Victoria/361/2011(3C.1) ვირუსის მიმართ გამომუშავებულმა ანტისხეულებმა და აგრეთვე კვერცხზე და უჯრედულ ხაზზე გაზრდილი ვირუსების A/Stockholm/6/2014 (3C.3a) მიმართ გამომუშავებულმა ანტისხეულებმა.

ოთხივე ნიმუშის HA და NA გენების სეკვენირება გაკეთდა. ერთი შტამი (A/Georgia/342/2015) მიეკუთვნებოდა 3C.3b გენეტიკურ ქვეჯგუფს, რომელიც 3C.3 ჯგუფისათვის დამახასიათებელი მუტაციების (T128A (გლიკოზილაციის უბნის დაკარგვა), R142G და N145S HA1-ში) გარდა, ხასიათდებოდა ცვლილებებით E62K, K83R, N122D (გლიკოზილაციის უბნის დაკარგვა), L157S, R261Q HA1-ში და V18K HA2-ში. აღნიშნულ ვირუსს, მასთან დაჯგუფებული ვირუსების მსგავსად. დამატებით აღმოაჩნდა მუტაცია Q197H. ამ ვირუსის NA გენს ვაქცინურ შტამთან A/Texas/50/2012 შედარებით ჰქონდა შემდეგი ცვლილებები: I26T, M51V, V143G, E221D, V263I და T434N.

დანარჩენი სამი ვირუსი მიეკუთვნებოდა 3C.2a ქვეჯგუფს, რომელიც ხასიათდება შემდეგი ამინომჟავათა ცვლილებებით: L3I, N144S (გლიკოზილაციის უბნის დაკარგვა), N145S, F159Y, K160T (გლიკოზილაციის უბნის შემენა), N225D, Q311H HA1-ში და D160N HA2-ში. A/Georgia/532/2015 (3C.2a) დამატებით HA1 გენში ჰქონდა ცვლილებები R142K და Q197R და ასევე პოლიმორფიზმი N158K (გლიკოზილაციის უბნის დაკარგვა), აქედან გამომდინარე 158-160 პოზიციებზე ცვლილება სავარაუდოდ უკავშირდება მისი აგლუტინაციის უნარის ქონას. აღნიშნული შტამი ამ თვისების გამო შეირჩა ლონდონის სათანამშროლო ცენტრის მიერ რეფერალურ ვირუსად. ინდივიდუალური მუტაციები ჰქონდათ დანარჩენ ორ ვირუსსაც: S262N, A272V HA1-ში და V200I HA2-ში. სამივე ვირუსის NA გენი დაჯგუფდა ერთად და ხასიათდებოდნენ საერთო მუტაციებით E221D, T267K და I380V ვაქცინის ვირუსთან შედარებით. ნანახი იყო ასევე ინდივიდუალური ცვლილებებიც I26T, S332F და H336R.

<u>2015-2016 წწ. სეზონი</u>

ათი ნიმუშიდან ხუთ შემთხვევაში აღმოჩნდა გრიპის ვირუსი სიცოცხლისუნარიანი და ამათგან მხოლოდ სამს ჰქონდა ჰემაგლუტინაციის უნარი. კვერცხზე გაზრდილი 2015-2016 წწ. ვაქცინური შტამის A/Switzerland/9715293/2013 (3C.3a) მიმართ გამომუშავებულმა ანტისხეულებმა ვერცერთი მათგანი ვერ ამოიცნო, თუმცა ვირუსებს კარგი ტიტრები აღმოაჩნდათ მომდევნო 2016-2017 წწ. სეზონისათვის რეკომენდებული კვერცხზე გაზრდილი ვირუსის A/Hong Kong/4801/2014 (3C.2a) მიმართ გამომუშავებული ანტისხეულების მიმართ.

ხუთი ნიმუშის HA და NA სეკვენირებით აღმოჩნდა, რომ ოთხი მათგანი მიეკუთვნებოდა 3C.2a1 ქვეჯგუფს, ხოლო ერთი - 3C.3a (მიმდინარე სეზონის ვაქცინის ვირუსის A/Switzerland/9715293/2013-ის ქვეჯგუფი). 3C.3a ქვეჯგუფის აღნიშნულ ვირუსს HA1 გენში ჰქონდა ამ ქვეჯგუფის ვირუსებში ხშირად ნანახი მუტაცია Y94H. ამ ვირუსის NA გენი დაკლასტერდა HA გენის მიხედვით მისივე ქვეჯგუფის ვირუსებთან და განსხვავდებოდა ვაქცინის შტამისაგან შემდეგი ცვლილებებით K128R, V143M, S315R, I392T, I379L, R400K და E435K (პოლიმორფიზმი).

რაც შეეხება 3C.2a1 ქვეჯგუფის ვირუსებს, ისინი ამ ქვეჯგუფისათვის დამახასიათებელი მუტაციების N171K (HA1-ში), I77V და G155E (HA2-ში) გარდა, HA1 გენში ატარებდნენ ცვლილებას S46Y. ერთ ვირუსს HA2-ში დამატებით ჰქონდა მუტაცია G150E. ოთხივე ვირუსის NA გენი დაკლასტერდა ერთად და განსხვავდებოდა ვაქცინური შტამისაგან A/Switzerland/9715293/2013 შვიდი ცვლილებებით: S245N (გლიკოზილაციის უბნის შეძენა), S247T (გლიკოზილაციის უბნის შენარჩუნება პოზიციაზე 245-247), T267K, D339N, I380V, T392I და P468H. ნანახი იყო ცალკეული მუტაციებიც D251N და I302V (პოლიმორფიზმი).

<u>2016-2017 წწ. სეზონი</u>

თოთხმეტი გაგზავნილი ნიმუშიდან გაიზარდა 12 კულტურა, თუმცა მხოლოდ ერთს A/Georgia/1819/2016 აღმოაჩნდა ერითროციტების აგლუტინაციის უნარი. ვირუსი ამოიცნო 2016-2017 სეზონისათვის რეკომენდებული კვერცხზე გაზრდილი ვაქცინაში შემავალი ვირუსის A/Hong Kong/4801/2014 (3C.2a) მიმართ გამომუშავებულმა ანტისხეულებმა.

დასეკვენირდა 19 შტამი და ყველა მათგანი მიეუთვნებოდა 3C.2a1 ქვეჯგუფს. ორ შტამს აღმოაჩნდა შერეული სეკვენსი 158-160 გლიკოზილაციის პოზიციაზე N158K და T160K (სწორედ ამ უკანასკნელს ჰქონდა ჰემაგლუტინაციის უნარი, მეორე შტამი არ გაგზავნილა ლონდონში, სეკვენსი გაკეთდა მხოლოდ საქართველოს გრიპის ლაბორატორიაში, შესაბამისად HI რეაქცია არ დადგმულა).

ქართული შტამები დაკლასტერდა ორ ჯგუფად. პირველ ჯგუფში შემავალი 12 ვირუსი ატარებდა მუტაციას R142G, ხოლო მეორე ჯგუფის 7 ვირუსი კი - K92R, N121K და H311Q (HA1-ში). 19-დან შვიდ ვირუსს ასევე ჰქონდა სხვადასხვა პოზიციებზე ინდივიდუალური ცვლილებები: S9I, D104N, T135N (გლიკოზილაციის უბანის შენარჩუნება), P273S HA1-ში და V84I და I149M HA2-ში.

მიმდინარე სეზონის შტამების NA გენებიც დაჯგუფდნენ ორ კლასტერად. ვაქცინის ვირუსისგან (A/Hong Kong/4801/2014) ქართული შტამები განსხვავდებოდნენ 7 ამინომჟავით S245N (გლიკოზილაციის უბნის შეძენა), S247T (გლიკოზილაციის უბნის შენარჩუნება), I231V, T267K, I380V, T392I და P468H. 12 ვირუსს ასევე ჰქონდა საერთო

ჯგუფური მუტაციები L140I, V143M, S315R და D339N. გარდა ამისა ზოგიერთ შტამს ჰქონდა ცალკეული ცვლილებებიც I20L, K75R, D113N, K220N, V290A, V303I, S331N (გლიკოზილაციის უბნის დაკარგვა) და L372F.

ჩვენს შტამებში ნანახი მუტაციების ნაწილი მდებარეობდა ანტიგენურ ან რეცეპტორთან ბმის უბნებზე (ცხრილი 29). მე-15 და მე-16 სურათების სახით წარმოდგენილია 2010-2017 წწ. მოცირკულირე A/H3N2 გრიპის ვირუსების HA და NA გენების ფილოგენეტიკური ხეები.

ცხრილი 29. A/H3N2 გრიპის ვირუსების HA და NA გენებში აღმოჩენილი მუტაციები, 2010-2017 წწ.

A/H3N2 ვირუსები

შედარება A/Perth/16/2009-სთან
სეზონი 2011-2012 n=12

HA1	HA2	NA gene
L3I (1)	V18M (1)	T9S (3)
*T10A (1)	I45V (1)	I17M (1)
Q33R (3)	A147T (1)	I30V (1)
S45N (6)	V161I (1)	*P45L (1)
T48I (3)	D158N (8)	N47S (1)
T48M (1)	V200I (1)	L81P (11)
D53N (1) *C*		D93G (7)
I58V (1)		*D113G (1)
K62E (12) ***E***		V149A (1)
S95G (1)		T157S (1)
*S114A (1)		R210K (1)
S124C (1) ***A***		V216A (1)
S124N(1) **A**		E221D (1)
K144N (12) ***A***		T238A (1)
N145S (8) ***A***		I262V (1)
L183H (12)		E258K (1)
A198S (11) ***B***		S335G (1)
T212A (11)		S367N (12)
T212S (1)		K369T (12)
S214I (12) ***D***		N402D (11)
V223I (10) ***D, 220-loop***		S416N (1)
S262N (1)		*T434N (1)
N278K (3) *C*		I464L (12)
E280G (1)		N465D (1)
N312S (11)		I469L (1)

შედარება A/Victoria/361/2011-სთან
სეზონი 2013-2014 n=11

HA1	HA2	NA gene
L3I (8)	V18M (3)	R150S (1)
P4S (1)	N49S (1)	Y155F (2)
Q33R (11)	D158N (2)	E221D (8)
D53N (1) ***C***	D160N (10)	D251V (2)
Y94H (1) ***E***	V200I (1)	T267K (1)
N122D (1) ***A***		I312T (1)
T128A (3) ***A***		S315G (2)
R142G (3) ***A***		*L338S (1)
N144K (1) ***A***		P386S (1)
N145S (11) ***A***		I392T (7)
L157S (2) ***B***		V398I (1)
N278K (11) ***C***		R400K (1)
		T434N (1)
		T434I (1)
		V444I (1)
		L466F (1)

შედარება A/Texas/50/2012-სთან
სეზონი 2014-2015 n=4

HA1	HA2	NA gene
L3I (3)	V18K (1)	I26T (2)
E62K (1) ***E***	D160N (3)	M51V (1)
K83R (1) ***E***	V200I (1)	V143G (1)
N122D (1) ***A***		H150R (4)
N128T (3) ***A***		E221D (4)
N128A (1) ***A***		V263I (1)
R142K (1) ***A***		T267K (3)
R142G (1) ***A***		S332F (1)
N144S (3) ***A***		H336R (1)
N145S (4) ***A***		I380V (3)
L157S (1) ***B***		T434N (1)
*N158K (1) ***B***		
F159Y (3) ***B***		
K160T (3) ***B***		
Q197R (1) ***B***		
Q197H (1) ***B***		
P198S (4) ***B***		
N225D (3) ***D, 220-loop***		
R261Q (1)		
S262N (1)		
A272V (1)		
Q311H (3)		

შედარება A/Switzerland/9715293/2013-სთან
სეზონი 2015-2016 n=5

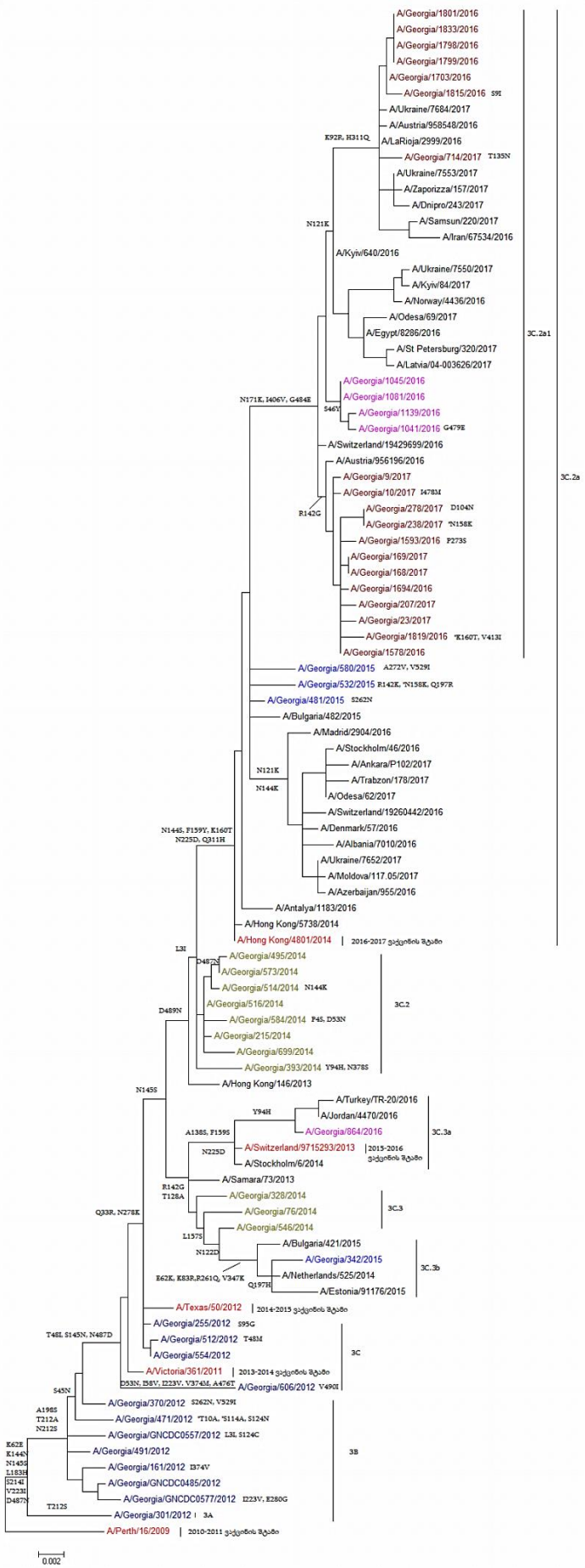
HA1	HA2	NA gene
L3I (4)	I77V (4)	K128R (1)
S46Y (4)	G150E (1)	V143M (1)
Y94H (1) ***E***	G155E (4)	S245N (4)
A128T (4) ***A***	D160N (4)	S247T (4)
S138A (4) ***A, 130-loop***		D251N (1)
G142R (4) ***A***		T267K (4)
N144S (4) ***A***		*I302V (1)
S159Y (4) ***B***		S315R (1)
K160T (4) ***B***		D339N (4)
N171K (4)		I380V (4)
Q311H (4)		T392I (4)
R326K (5)		I397L (1)
		R400K (1)
		*E435K (1)
		P468H (4)

შედარება A/HongKong/4801/2014-სთან
სეზონი 2016-2017 n=19

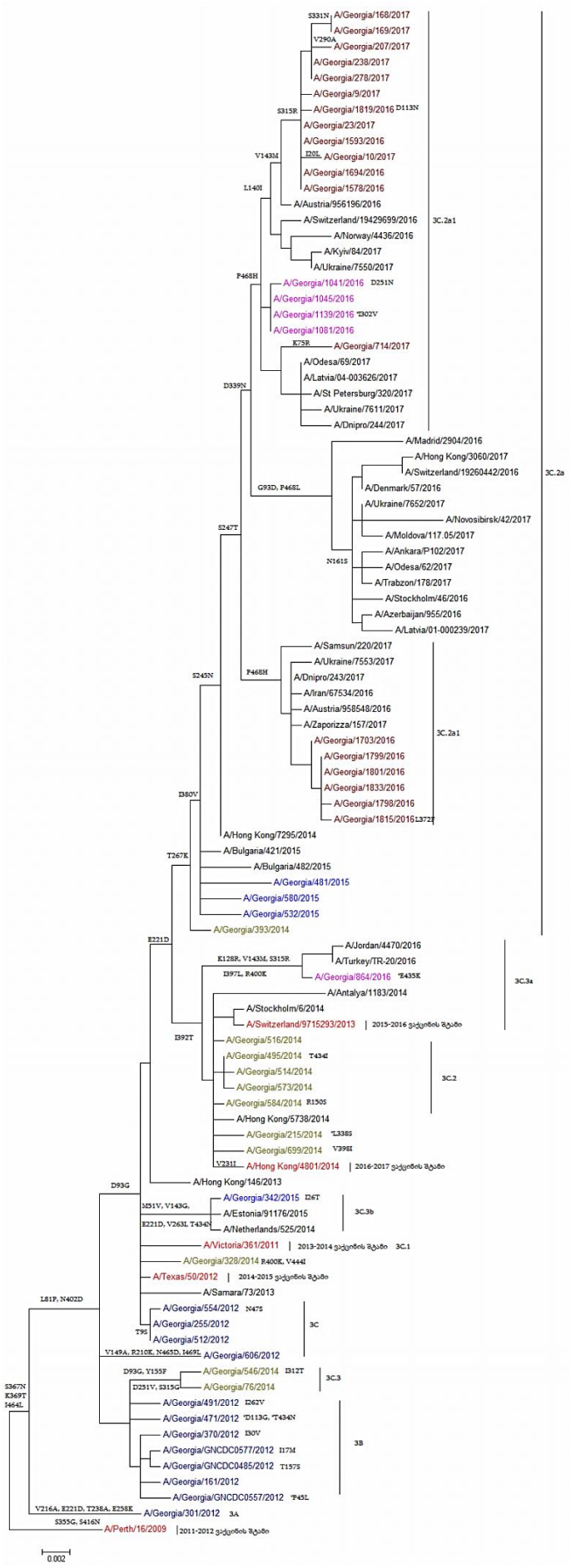
HA1	HA2	NA gene
S9I (1)	I77V (19)	I20L (1)
K92R (7) ***E***	V84I (1)	K75R (1)
D104N (1)	I149M(1)	D113N (1)
N121K (7) ***B***	G155E (19)	L140I (12)
T135N (1) ***A, 130-loop***		V143M (12)
R142G (12) ***A***		K220N (1)
*N158K (1) ***B***		I231V (19)
*T160K (1) ***B***		S245N (19)
N171K (19)		S247T (19)
P273S (1) ***C***		T267K (19)
H311Q (7)		V290A (1)
		V303I (1)
		S315R (12)
		S331N (2)
		D339N (12)
		L372F (1)
		I380V (19)
		T392I (19)
		P468H (19)

ფრჩხილებში მოცემულია მუტაციის მქონე ვირუსების რაოდენობა

ანტიგენური უბნისა და რეცეპტრთან ბმის ადგილას არსებული მუტაციები გამოყოფილია რუხ ფერად



სურათი 15. A/H3N2 გრიპის ვირუსების HA გენის ფილოგენეტიკური ხე. *სხვადასხვა სეზონების გრიპის ვირუსები გამოყოფილია განსხვავებულ ფერებში. წითლად აღნიშნულია ვაქცინური შტამები*



სურათი 16. A/H3N2 გრიპის ვირუსების NA გენის ფილოგენეტიკური ხე. *სხვადასხვა სეზონების გრიპის ვირუსები გამოყოფილია განსხვავებულ ფერებში. წითლად აღნიშნულია ვაქცინური შტამები*

4.6.3 B/Yamagata ხაზის ვირუსები

2012-2013 წწ. სეზონი

გაგზავნილი ორივე ნიმუშიდან გამოიყო კულტურა. ისინი ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირების რეაქციაში შედარებით დაბალი ტიტრებით რეაგირებდნენ მიმდინარე სეზონის ვაქცინური შტამის B/Wisconsin/1/2010 (clade 3) მიმართ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან, თუმცა კარგი ტიტრები ჰქონდათ კვერცხზე გაზრდილი ვირუსის B/Massachusetts/2/2012 (clade 2) საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან. ორივე ვირუსმა კარგი ტიტრები გამოავლინა მეორე ჯგუფში შემავალი რეფერალური ვირუსების (B/Estonia/55669/2011 და B/Hong Kong/3577/2013) და მესამე ჯგუფის ვირუსის B/Stockholm/12/2011 საწინააღმდეგოდ გამომუშავეულ ანტისხეულებთან. შედარებით სუსტი ტიტრები აღმოაჩნდათ მესამე ჯგუფის ვირუსის B/Novosibirsk/1/2013 მიმართ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან.

ორივე ვირუსის HA და NA გენების სეკვენირებამ აჩვენა, რომ ისინი მიეკუთვნებოდნენ მე-2 გენეტიკურ ჯგუფს. მიმდინარე სეზონის ვაქცინური შტამისაგან (B/Wisconsin/1/2010) ვირუსები HA გენით განსხვავდებოდნენ 7 ამინო მჟავით: R48K, P108A, I150S, Y165N, T181A, S202N, D229G; ხოლო NA გენით კი - 11 ამინომჟავით: R42Q, T68A, V71L, T106I, K125T, R186K, I248V, S295R, N340D, N463D და T465A.

2013-2014 წწ. სეზონი

ოთხივე ნიმუშიდან წარმატებით გაიზარდა ვირუსის კულტურები. HI რეაქციაში სამ შტამს დაბალი ტიტრი აღმოაჩნდა მიმდინარე სეზონის, როგორც კვერცხზე ასევე უჯრედულ ხაზზე გაზრდილი, ვაქცინური შტამის (B/Massachusetts/02/2012) საწინააღმდეგოდ გამომუშავეულ ანტისხეულებთან. ვირუსები უკეთ ამოიცნო წინა 2012-2013 წწ. სეზონის ვაქცინური შტამის (B/Wisconsin/1/2010) მიმართ გამომუშავებულმა ანტისხეულებმა. მე-2 ჯგუფში შემავალი უჯრედულ ხაზზე გაზრდილი რეფერალური ვირუსების (B/Estonia/55669/2011 და B/Hong Kong/3577/2013) მიმართ გამომუშავებულმა ანტისხეულებმაც ნაკლებად ამოიცნო ქართული შტამები, ხოლო უჯრედულ ხაზზე გაზრდილი B/Novosibirsk/1/2012 და კვერცხზე გაზრდილი

B/Stockholm/12/2011-ის (ორივე clade 3) მიმართ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან უკეთესი ტიტრი გამოავლინეს ქართულმა შტამებმა.

გაკეთდა ოთხივე ვირუსის სეკვენირება და ყველა მათგანის HA გენი მიეკუთვნებოდა B/Wisconsin/1/2010 ჯგუფს (clade 3). ისინი ვაქცინური ვირუსისაგან (B/Massachusetts/02/2012) განსხვავდებოდნენ 10 ცვლილებით: K48R, A108P, N116K, S150I, N165Y, A181T, N202S, G229D, K298E და E312K. სამ შტამს დამატებით აღენიშნა ერთნაირი მუტაცია M251V, ხოლო ორს - T34I.

ქართულ შტამებს NA გენები შერეული ხაზის აღმოაჩნდათ. B/Georgia/203/2014 (რომელსაც უკეთესი HI ტიტრები ჰქონდა) NA იყო Yamagata ხაზის, ხოლო დანარჩენი სამი ვირუსის კი - Victoria-ს ხაზის. ასეთი შიდახაზობრივი რეასორტაცია ხშირი არაა. Yamagata ხაზის NA გენის მქონე ვირუსი ვაქცინის შტამისაგან განსხვავდებოდა 13 ცვლილებით: Q42R, H65R, A68T, T72I, L73P, I106T, T125K, K186R, V248I, R295S, K343E, D463N და A465T.

<u>2014-2015 წწ. სეზონი</u>

12 გაგზავნილი ნიმუშიდან 11 იზოლატის გამოყოფა მოხერხდა. ორის გარდა, ყველა ვირუსი ნაკლებად ამოიცნო კვერცხზე გაზრდილი ვაქცინური შტამის B/Massachusetts/02/2012 (clade 2) საწინააღმდეგოდ გამომუშავეულ ანტისხეულებმა, თუმცა ვირუსები კარგად რეაგირებდნენ კვერცხზე გაზრდილი clade 3 ვირუსების (B/Wisconsin/1/2010, B/Stockholm/12/2011, B/Phuket/3073/2013 და B/Hong Kong/3417/2014) საწინააღმდეგოდ გამომუშავეულ ანტისხეულებთან. რეფერალური ვირუსის B/Estonia/55669/2011 მიმართ გამომუშავებულ ანტისხეულებმა ამოიცნო მხოლოდ ორი ქართული შტამი.

რვა ვირუსის HA და NA გენების სეკვენირებით გამოვლინდა, რომ ყველა მათგანი მიეკუთვნებოდა clade 3-ს, B/Wisconsin/1/2010 – B/Phuket/3073/2013 ჯგუფს. ყველა ვირუსი ვაქცინური შტამისაგან (B/Massachusetts/2/2012) HA გენით, ზემოაღწერილი 2013-2014 წწ. სეზონის ვირუსებისათვის დამახასიათებელი 10 მუტაციის გარდა, განსხვავდებოდა კიდევ ერთი საერთო ცვლილებით L172Q. ერთ ვირუსს დამატებით ჰქონდა მუტაცია N11S.

NA გენით ქართული შტამები ვაქცინის შტამისაგან განსხვავდებოდნენ 13 ამინომჟავით: I45V, H65R, A68T, L73P, I106T, T125K, K186R, V248I, R295S, E320K, K343E, D463N და A465T. რვა ვირუსიდან შვიდი დაჯგუფდა ერთად, ხოლო იმ ერთ განსხვავებულ ვირუსს ჰქონდა ცვლილება Q42R.

ამინომჟავების გარკვეული მუტაციები მდებარეობდა რეცეპტორთან ბმის ან ანტიგენურ უბნებზე (ცხრილი 30). მე-17 და მე-18 სურათებში წარმოდგენილია B/Yamagata გრიპის ვირუსების HA და NA გენების ფილოგენეტიკური ხეები.

ცხრილი 30. B/Yamagata ხაზის გრიპის ვირუსების HA და NA გენებში გამოვლენილი მუტაციები, 2010-2017 წწ.

B/Yamagata ხაზის ვირუსები

შედარება A/Wisconsin/01/2010-სთან

2012-2013 სეზონი n=2	
HA gene	**NA gene**
R48K (2)	R42Q (2)
P108A (2)	T68A (2)
I150S (2) ***150-loop***	V71L (2)
Y165N (2) ***160-loop***	T106I (2)
T181A (2)	K125T (2)
S202N (2) ***190-helix***	R186K (2)
D229G (2)	I248V (2)
	S295R (2)
	N340D (2)
	N463D (2)
	T465A (2)

შედარება B/Massachusetts/02/2012-სთან

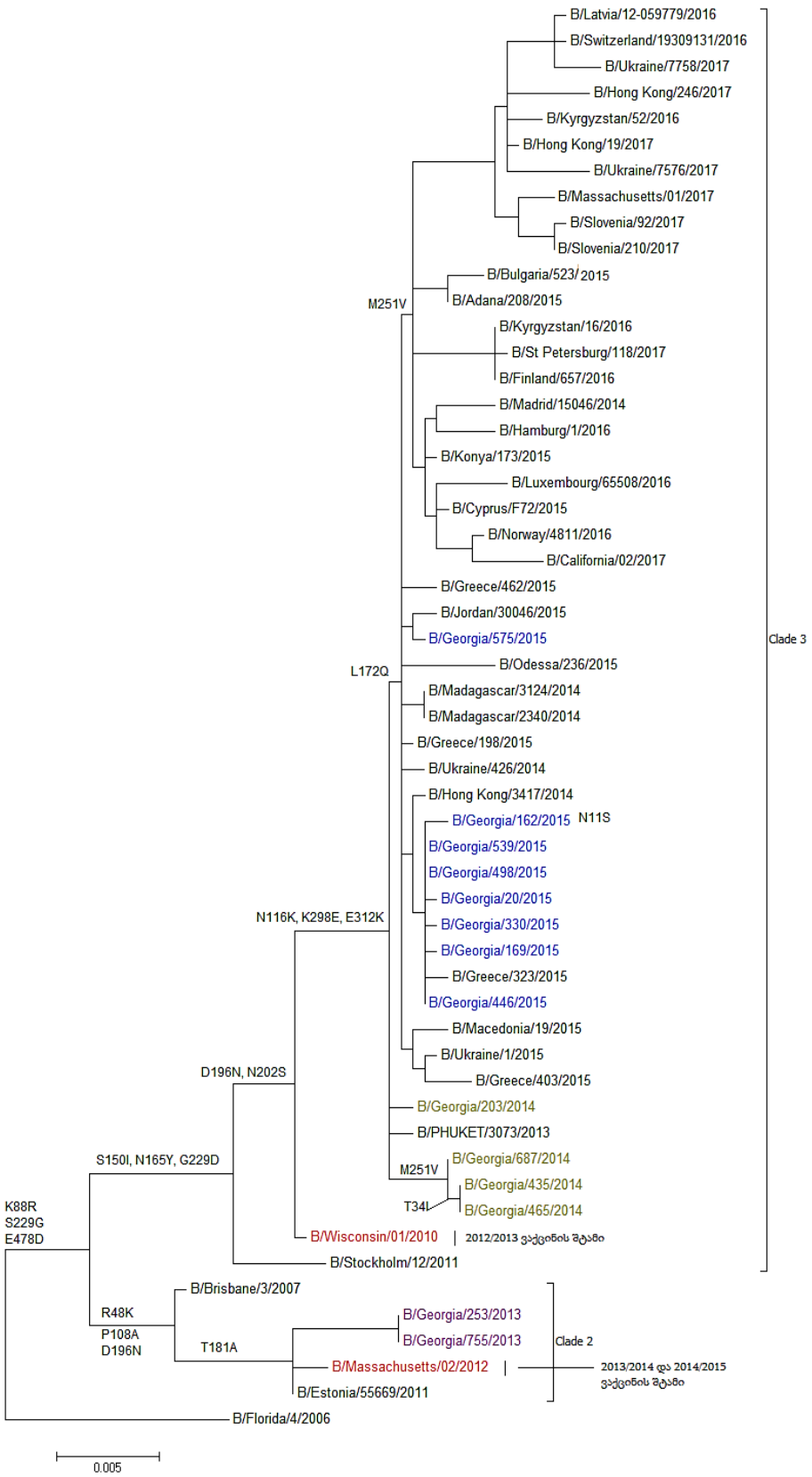
2013-2014 სეზონი n=4	
HA gene	**NA gene***
T34I (2)	Q42R (1)
K48R (4)	H65R (1)
A108P (4)	A68T (1)
N116K (4) ***120-loop***	T72I (1)
S150I (4) ***150-loop***	L73P (1)
N165Y (4) ***160-loop***	I106T (1)
A181T (4)	T125K (1)
N202S (4) ***190-helix***	K186R (1)
G229D (4)	V248I (1)
M251V (3)	R295S (1)
K298E (4)	K343E (1)
E312K (4)	D463N (1)
	A465T (1)

2014-2015 სეზონი n=8	
HA gene	**NA gene**
N11S (1)	Q42R (1)
K48R (8)	I45V (8)
A108P (8)	H65R (8)
N116K (8) ***120-loop***	A68T (8)
S150I (8) ***150-loop***	L73P (8)
N165Y (8) ***160-loop***	I106T (8)
L172Q (8)	T125K (8)
A181T (8)	K186R (8)
N202S (4) ***190-helix***	V248I (8)
G229D (8)	R295S (8)
K298E (8)	E320K (8)
E312K (8)	K343E (8)
	D463N (8)
	A465T (8)

** მხოლოდ 1 ვირუსის NA გენია მოცემული, რადგან სამი ვირუსის NA გენი იყო Victoria-ს ხაზის*

ფრჩხილებში მოცემულია მუტაციის მქონე ვირუსების რაოდენობა

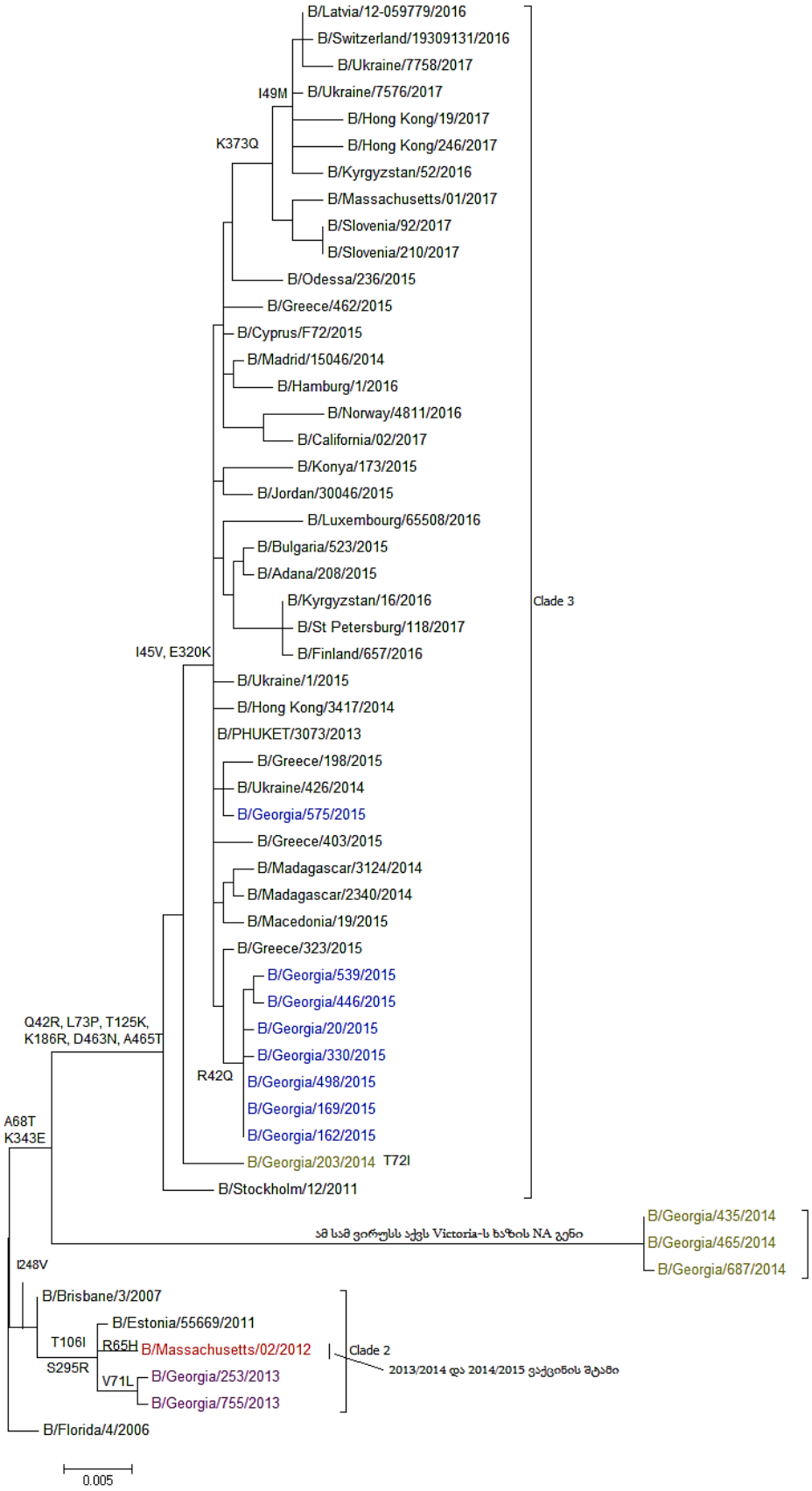
ანტიგენური უბნისა და რეცეპტრთან ბმის ადგილას არსებული მუტაციები გამოყოფილია რუხ ფერად



სურათი 17.

B/Yamagata ხაზის გრიპის ვირუსების HA გენის ფილოგენეტიკური ხე.

სხვადასხვა სეზონების გრიპის ვირუსები გამოყოფილია განსხვავებულ ფერებში. წითლად აღნიშნულია ვაქცინური შტამები



სურათი 18.

B/Yamagata ხაზის გრიპის ვირუსების NA გენის ფილოგენეტიკური ხე.

სხვადასხვა სეზონების გრიპის ვირუსები გამოყოფილია განსხვავებულ ფერებში. წითლად აღნიშნულია ვაქცინური შტამები

4.6.4 B/Victoria ხაზის ვირუსები

2010-2011 წწ. სეზონი

გაგზავნილი შვიდი ნიმუშიდან გამოიყო ექვსი კულტურა. ქართული შტამები კარგად რეაგირებდნენ უჯრედულ კულტურაზე გაზრდილი ვაქცინური შტამის (B/Brisbane/60/2008) გენეტიკურად მონათესავე რეფერალური ვირუსების (B/Paris/1762/2008, B/Odessa/3886/2010 და B/Hong Kong/514/2009) საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან, თუმცა ვირუსებმა შედარებით დაბალი ტიტრები გამოავლინეს კვერცხზე გაზრდილი ვირუსების საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან.

HA და NA გენების სეკვენირება მხოლოდ ერთი ვირუსისათვის (B/Georgia/75/2011) გაკეთდა და აღნიშნული შტამი დაკლასტერდა ვაქცინის ვირუსის B/Brisabne/60/2008 ჯგუფში. ვაქცინის ვირუსისაგან ჩვენი შტამების HA გენები განსხვავდებოდა ცვლილებებით L58P, I117V და I146V; ხოლო NA გენები კი - T68A, M174I, I240V და N329D.

2011-2012 წწ. სეზონი

გაგზავნილი ექვსი პჯრ გრიპზე დადებითი ნიმუშიდან გაიზარდა ოთხი კულტურა. წინა სეზონის ვირუსების მსგავსად, ქართულ შტამებს დაბალი რეაქტიულობა ჰქონდათ კვერცხზე გაზრდილი ვირუსების საწინააღმდეგოდ გამომუშავებული ანტისხეულების მიმართ, თუმცა კარგად რეაგირებდნენ უჯრედულ ხაზზე გაზრდილი რეფერალური ვირუსების (მაგ. B/Paris/1762/2008, B/Hong Kong/514/2009 და B/Odessa/3886/2010) საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან.

HA და NA გენების ანალიზი გაკეთდა ოთხი ვირუსისათვის და ყველა მათგანი მიეკუთვნებოდა ვაქცინაში შემავალი შტამის B/Brisabne/60/2008-ის გენეტიკურ ჯგუფს - clade 1. HA გენში სამ ვირუსს ჰქონდა ცვლილება N171S. ამას გარდა ერთ ვირუსს ჰქონდა სამი ამინომჟავის მუტაცია ვაქცინის შტამთან შედარებით (V90I, N218D, N393D), ხოლო დანარჩენ ორს თითო-თითო: R88I და V190I. ოთხივე ვირუსის NA გენი ვაქცინის ვირუსისაგან განსხვავდებოდა ცვლილებებით S295R, N340D და E358K. სამ შტამს

ჰქონდა საერთო მუტაცია E44K, აქედან ერთ-ერთს დამატებით ჰქონდა ცვლილებები S345N და V422I.

2012-2013 წწ. სეზონი

გაგზავნილი ოთხივე ვირუსი წარმატებით გაიზარდა. სამი ვირუსი (B/Georgia/22/2013, B/Georgia/384/2013 და B/Georgia/542/2013) სუსტად რეაგირებდა კვერცხზე გაზრდილი ვირუსების საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან, თუმცა კარგი ტიტრები ჰქონდათ უჯრედულ კულტურაზე გაზრდილ ვაქცინურ შტამთან გენეტიკურად მონათესავე რეფერალური ვირუსების (B/Paris/1762/2008, B/Hong Kong/514/2010, B/Odessa/3886/2010 და B/Formosa/V2367/2013) საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან. მეოთხე ვირუსი (B/Georgia/524/2013) უკეთესად რეაგირებდა კვერცხზე გაზრდილი ვირუსების (B/England/393/2008, B/Brisbane/60/2008, B/Malta/636714/2011 და B/Johannesburg/3964/2012) საწინააღმეგოდ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან.

სამი ვირუსის სეკვენსი გაკეთდა და სამივე მოხვდა 1A ჯგუფში, მიმდინარე სეზონის ფართოდ გავრცელებული ვირუსების ჯგუფში. HA გენში ვირუსებს ჰქონდათ ვაქცინის შტამისაგან განსხვავებული საერთო მუტაცია N171S. დამატებით B/Georgia/524/2013-ს დაკარგული აღმოაჩნდა გლიკოზილაციის საიტი 197 (197-199 NET ნაცვლად ჰქონდა NEI). ეს უბანი ასოცირდება B ვირუსების კვერცხზე გაზრდის ადაპტაციასთან, რაც აისახება შემდგომში HI ტესტში ვირუსის ამოცნობის გაუმჯობესებასთან კვერცხზე გაზრდილი ვირუსების საწინააღმეგოდ გამომუშავებული ანტისხეულების მიერ. ერთ ვირუსს ასევე ჰქონდა ცვლილება A332V. რაც შეეხება NA გენს, წინა სეზონის მსგავსად ვაქცინის შტამისაგან ქართული ვირუსები განსხვავდენოდნენ ცვლილებებით E44K, S295R, N340D და E358K. ერთ ვირუსს დამატებით აღმოაჩნდა მუტაცია A389V.

2015-2016 წწ. სეზონი

გაგზავნილი გრიპზე დადებითი 13 პჯრ ნიმუშიდან გამოიყო 7 კულტურა. ორი მათგანი ანტიგენური თვისებებით მსგავსი იყო კვერცხზე გაზრდილი ვაქცინის

ვირუსის B/Brisbane/60/2008, ხოლო ხუთი ვერ ამოიცნო კვერცხზე გაზრდილი ვაქცინის შტამის საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულმა ანტისხეულებმა. თუმცა ვირუსები უკეთესად რეაგირებდნენ უჯრედულ კულტურაზე გაზრდილი, ვაქცინის შტამთან გენეტიკურად მონათესავე, რეფერალური ვირუსების (B/Ireland/3154/2016 და B/Nordrhein-Westfalen/1/2016) საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულ ანტისხეულებთან.

შვიდივე ვირუსის სეკვენირება გაკეთდა და დადგინდა, რომ ყველა მათგანის HA და NA გენები მიეკუთვნებოდა ვაქცინის ვირუსის გენეტიკურ ქვეჯგუფს 1A-ს. HA გენში ქართულ შტამებს ახასიათებდათ ცვლილებები I117V და N129D. ერთ ვირუსს ჰქონდა პოლიმორფიზმი 197 პოზიციაზე N/T/S (იკარგება გლიკოზილაციის უბანი) და მუტაცია M417I. ქართული შტამების NA გენები ვაქცინის ვირუსისაგან განსხვავდებოდნენ შემდეგი ცვლილებებით I120V, K220N, S295R, N340D, E358K და D384G. სამ ვირუსს დამატებით აღმოაჩნდა ცალკეული მუტაცია D53G, N56T (გლიკოზილაციის უბნის დაკარგვა) და I445V.

<u>2016-2017 წწ. სეზონი</u>

12 გაგზავნილი ვირუსიდან გაიზარდა 11 კულტურა. ორის გარდა, ყველა მათგანი ცუდად რეაგირებდა კვერცხზე გაზრდილი ვირუსების საწინააღმდეგოდ გამომუშავებული ანტისხეულებთან, თუმცა კარგი ტიტრები აღმოაჩნდათ უჯრედულ კულტურაზე გაზრდილი რეფერალურ ვირუსების (B/Hong Kong/514/2009, B/Ireland/3154/2016 და B/Nordrhein-Westfalen/1/2016) საწინააღმდეგოდ გამომუშავებული ანტისხეულების მიმართ.

თერთმეტი ვირუსის HA და NA გენების სეკვენირებით გამოვლინდა, რომ ისინი მიეკუთვნებოდნენ 1A ჯგუფს, HA გენში დამახასიათებელი ცვლილებებით I117V და N129D, ხოლო NA გენში - I120V, K220N, S295R, N340D, E358K და D384G. HA გენში ერთ შტამს აღენიშნა სამი მუტაცია K38R, V117I და K345R, ხოლო მეორეს კი ერთი - R118S.

წინა სეზონის ვირუსებისაგან განსხვავებით, NA გენში თერთმეტიდან 9 ვირუსს ჰქონდა სამი დამატებითი საერთო მუტაცია: I45M, T72A და P336S. ერთ შტამს აღენიშნა სამი ცვლილება K343E, A359F და V401I, ერთს მუტაცია L238I და ერთს - პოლიმორფიზმი L73F.

მუტაციების ნაწილი ანტიგენურ ან რეცეპტორთან ბმის უბნებზე მდებარეობდა (ცხრილი 31). B/Victoria ხაზის გრიპის ვირუსების HA და NA გენების ფილოგენეტიკური ხეები წარმოდგენილია მე-19 და მე-20 სურათების სახით.

ცხრილი 31. B/Victoria ხაზის გრიპის ვირუსების HA და NA გენებში ნანახი მუტაციები, 2010-2017 წწ.

B/Victoria ხაზის გრიპის ვირუსები
შედარება Brisbane60/2008-სთან

2010-2011 სეზონი n=1	
HA gene	**NA gene**
L58P	T68A
I117V ***120-loop***	M174I
I146V ***150-loop***	I240V
	N329D

2011-2012 სეზონი n=4	
HA gene	**NA gene**
R88I (1)	E44K (3)
V90I (1)	S295R (4)
N171S (3)	N340D (4)
V190I (1)	S345N (1)
N218D (1)	E358K (4)
N393D (1)	V422I (1)

2012-2013 სეზონი n=3	
HA gene	**NA gene**
N171S (3)	E44K (3)
*T199I (1) ***190-helix***	S295R (3)
	N340D (3)
	E358K (3)
	A389V (1)

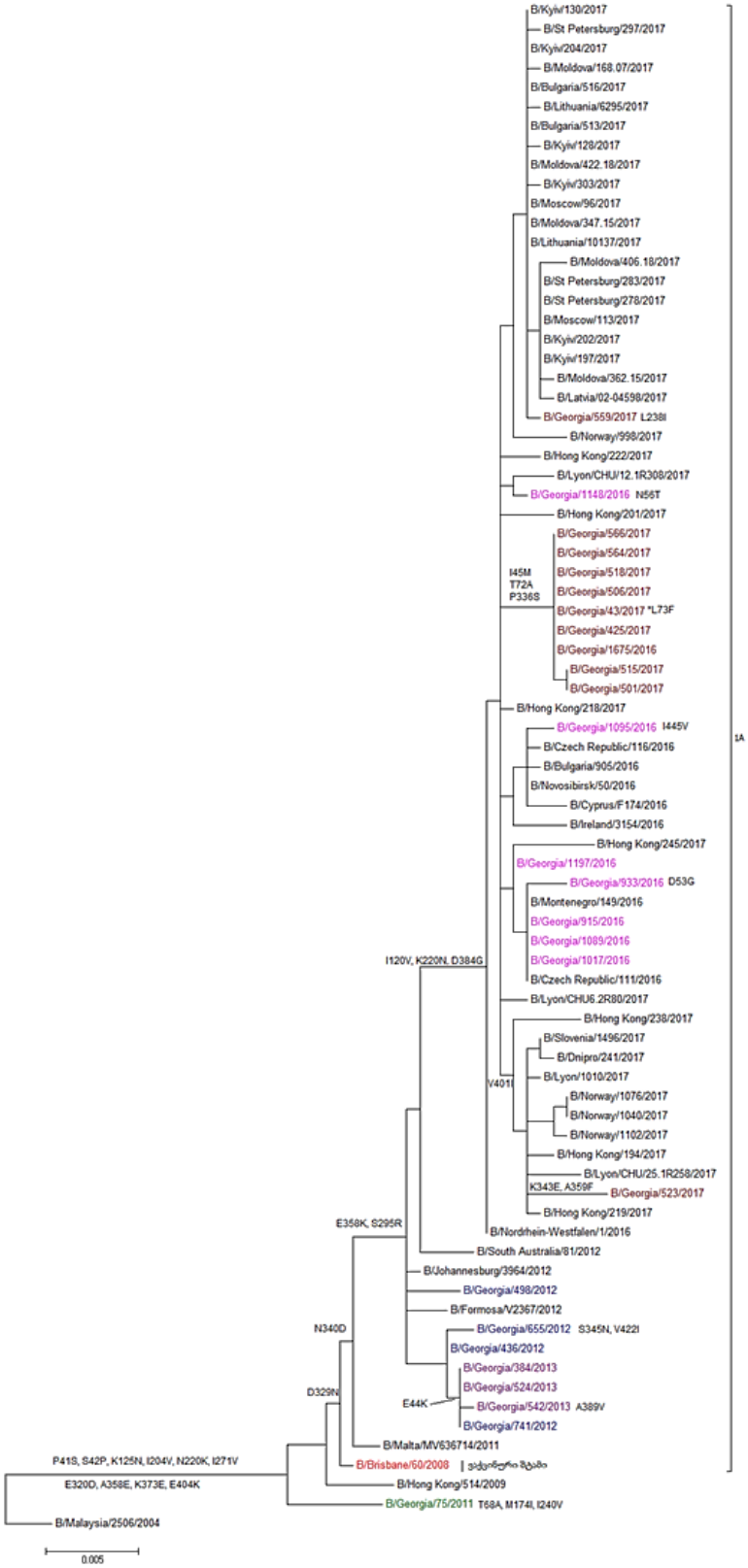
2015-2016 სეზონი n=7	
HA gene	**NA gene**
I117V (7) ***120-loop***	D53G (1)
N129D (7) ***120-loop***	N56T (1)
*N197T/S (1) ***190-helix***	I120V (7)
M417I (1)	K220N (7)
	S295R (7)
	N340D (7)
	E358K (7)
	D384G (7)
	I445V (1)

2016-2017 სეზონი n=11	
HA gene	**NA gene**
K38R (1)	I45M (9)
I117V (10) ***120-loop***	T72A (9)
R118S (1) ***120-loop***	*L73F (1)
N129D (11) ***120-loop***	I120V (11)
K345R (1)	K220N (11)
	L238I (1)
	S295R (11)
	P336S (9)
	N340D (11)
	K343E (1)
	E358K (11)
	S359F (1)
	D384G (11)
	V401I (1)

ფრჩხილებში მოცემულია მუტაციის მქონე ვირუსების რაოდენობა

ანტიგენური უბნისა და რეცეპტრთან ბმის ადგილას არსებული მუტაციები გამოყოფილია რუხ ფერად

სურათი 19. B/Victoria ხაზის გრიპის ვირუსების HA გენის ფილოგენეტიკური ხე. *სხვადასხვა სეზონების გრიპის ვირუსები გამოყოფილია განსხვავებულ ფერებში. წითლად აღნიშნულია ვაქცინური შტამები*



სურათი 20. B/Victoria ხაზის გრიპის ვირუსების NA გენის ფილოგენეტიკური ხე. *სხვადასხვა სეზონების გრიპის ვირუსები გამოყოფილია განსხვავებულ ფერებში. წითლად აღნიშნულია ვაქცინური შტამები*

5. შედეგების განხილვა

ჩვენი კვლევის შედეგები საფუძველს გვაძლევს დავასკვნათ, რომ საქართველოში 2010-2017 წწ. შვიდი სეზონის განმავლობაში გრიპის ვირუსები ძირითადად დეკემრიდან აპრილის ჩათვლით ცირკულირებდნენ, თუმცა სეზონები ერთმანეთისაგან განსხვავდებოდა პიკური კვირებითა და დომინანტი ვირუსების მიხედვით. 2010-2011 წწ. სეზონზე A/H1N1pdm09 და B გრიპის ვირუსები თითქმის თანაბრად იყო გავრცელებული და სეზონის პიკი თებერვლის შუაში დაფიქსირდა. 2011-2012 წწ. პრევალირებდა A/H3N2 ვირუსი და შემთხვევათა მატების პიკი მარტში დარეგისტრირდა. 2012-2013 წწ. სეზონზე გრიპის ორტალღოვანი გავრცელება დაფიქსირდა, პირველი ტალღა უკავშირდებოდა A/H1N1pdm09 გრიპის ვირუსს, ხოლო მეორე შედარებით დაბალი კი B-ს. შემთხვევათა მედიანა თებერვლის ბოლოზე მოდიოდა. 2013-2014 წწ. მკვეთრად პრევალირებდა A/H3N2 ვირუსი და პიკმა თებერვლის ბოლოს მიაღწია. 2014-2015წწ. სეზონზე B გრიპის ვირუსი იყო დომინანტი, შემთხვევათა მატების პიკი თებერვლის შუაში აღინიშნა. 2015-2016 წწ. დომინირებდა A/H1N1pdm09 ვირუსი და პიკი იანვრის ბოლოს თებერვლის დასაწყისში დაფიქსირდა. 2016-2017 წწ. სეზონზე გრიპის ორტალღოვანი მიმდინარეობა აღინიშნა, პირველი უკავშირდებოდა A/H3N2 ცირკულაციას პიკით დეკემბრის ბოლოს, ხოლო მეორე - B გრიპის ვირუსს შემთხვევათა უმეტესი ნაწილით თებერვლის ბოლოსა და მარტის დასაწყისში.

ევროპის ქვეყნებთან შედარებით, საქართველოში გრიპის ვირუსის ცირკულაცია გვიან იწყებოდა და ლაბორატორიული დადასტურების პიკური მაჩვენებლები, როგორც წესი, ორი-სამი კვირით ჩამორჩებოდა დასავლეთ ევროპის ქვეყნების მაჩვენებლებს [85-91]. ამის ერთ-ერთი მიზეზი შესაძლებელია არის ის, რომ საქართველოში ტემპერატურის ვარდა და ცივი ამინდების შენარჩუნება შედარებით გვიან იწყება, რაც ხელსაყრელი პირობაა ვირუსის გადარჩენისათვის.

სეზონზე მოცირკულირე დომინანტი ვირუსი ძირითადად ემთხვეოდა ევროპაში გავრცელებულ წამყვან ვირუსს, თუმცა ამ მხრივ განსხვავებული იყო ორი სეზონი: 2013-2014 წწ. საქართველოში პრევალირებდა A/H3N2, მაშინ როცა ევროპაში დომინირებდა A/H1N1pdm09 [88], ხოლო 2014-2015 წწ. ჩვენთან, უკრაინის მსგავსად,

ჭარბობდა B გრიპის ვირუსი, ევროპის უმრავლეს ქვეყნებში კი გრიპის შემთხვევათა უმეტესი რაოდენობდა ასოცირდებოდა A/H3N2 ვირუსთან [89].

ILI და SARI შემთხვევების გრიპის ლაბორატორიული დეტექციის დროის მედიანები ემთხვეოდა ერთმანეთს ან SARI ერთი კვირით ჩამორჩებოდა ILI-ს, რაც სავარაუდოდ იმით აიხსნება, რომ საავადმყოფოებში უმეტესად ILI დამძიმებული პაციენტები ხვდებოდნენ, როდესაც მათი დაინფიცირებიდან და კლინიკური ნიშნების დაწყებიდან გარკვეული პერიოდი უკვე გასული იყო. ამ მხრივ განსხვავებული აღმოჩნდა 2012-2013 წწ. სეზონი, როდესაც SARI შემთხვევები ძირითადად უკავშირდებოდა A/H1N1pdm09 ვირუსს (ცირკულირებდა სეზონის დასაწყისში), ხოლო ILI-ში ჭარბობდა B გრიპის ვირუსის ლაბორატორიული დადასტურება, რომელიც აღნიშნულ სეზონზე შედარებით გვიან გამოჩნდა და შესაბამისად ILI შემთხვევების ლაბორატორიული დადასტურების მედიანა დაფიქსირდა SARI-ისთან შედარებით გვიან.

კვლევის შედეგებიდან ჩანს, რომ როგორც ILI, ასევე SARI შემთხვევების საშუალოდ ერთი მესამედი ასოცირდებოდა გრიპის ვირუსთან. ILI მიმართვიანობის მაჩვენებლების ზრდა და SARI მომატებული ხვედრით წილი საერთო ჰოსპიტალიზაციებში, თანხვედრაში იყო ვირუსების ლაბორატორიულად დადასტურების კვირებთან. კვლევის მონაცემებზე დაყრდნობით, ILI მიმართვიანობაც და SARI ხვედრითი წილიც საერთო ჰოსპიტალიზაციაში ორმაგდებოდა გრიპის ვირუსის აქტივობის კვირებში. ILI ყველაზე მაღალი მიმართვიანობა დაფიქსირდა 2010-2011 წწ. სეზონზე, როდესაც მიმართვიანობა 3-4 ჯერ აღემატებოდა მომდევნო სეზონებზე თუნდაც პიკურ კვირებში დარეგისტრირებული მაჩვენებლებლებს. SARI შემთხვევების ყველაზე მაღალი ხვედრითი წილი საერთო ჰოსპიტალიზაციაში ასევე ყველაზე მაღალი დარეგისტრირდა 2010-2011წწ. სეზონზე და 70%-საც კი გაუტოლდა, მაშინ როცა მომდევნო სეზონებზე ეს მაჩვენებელი გრიპის ვირუსის აქტივობის პერიოდში საშუალოდ 15-დან 40%-მდე მერყეობდა. რა თქმა უნდა პოსტპანდემიურ სეზონზე ასეთი მაღალი ავადობა უკავშირდებოდა A/H1N1pdm09 ვირუსს, რომლის მიმართაც მოსახლეობის ჯერ კიდევ დიდ ნაწილს არ ჰქონდა გამომუშავებული იმუნიტეტი; ამავე დროს მომატებული იყო მოსახლეობის შიშიც ახალი ვირუსის გამოჩენასთან

დაკავშირებით, რაც სავარაუდოდ ზრდიდა სამედიცინო დაწესებულებებში მიმართვიანობას.

კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში ყველაზე დაბალი იყო გრიპის ვირუსის ლაბორატორიული დადასტურების პროცენტი, რისი მიზეზიც შესაძლოა იყოს მშობლების განსაკუთრებული სიფრთხილე და მზრუნველობა ამ ასაკის ბავშვების მიმართ, რადგან გრიპისმაგვარი სიმპტომების გამოვლენისას (თუნდაც გრიპის ვირუსის არააქტიურ კვირებში) მეტად მიმართავენ სამედიცინო დაწესებულებებს და შედეგად ხდება დადებითი შემთხვევების პროცენტის განზავება გამოკვლეული ბავშვების რაოდენობის ზრდის ხარჯზე; მეორე მიზეზი სავარაუდოდ არის 0-4 წლის ასაკის ბავშვების სხვა რესპირატორული ვირუსებით ხშირი ავადობაც. უნდა აღინიშნოს, რომ გრიპის ტვირთის შესწავლამ აჩვენა, რომ გრიპთან ასოცირებული როგორც ILI-ს, ასევე SARI-ს, შემთხვევები ყველაზე მაღალი რაოდენობრივად სწორედ 5 წლამდე ასაკის ბავშვებშია, ლაბორატორიული დადასტურების დაბალი მაჩვენებლის მიუხედავად.

ILI პაციენტებში გრიპის ლაბორატორიული დადასტურება ყველაზე მაღალი აღმოჩნდა 5-14 წლის ბავშვებში, ხოლო SARI შემთხვევებში კი მოზრდილებში (15-29 და 30-64 წლის ასაკობრივ ჯგუფებში). ასეთი განაწილება სავარაუდოდ აიხსნება იმით, რომ ბავშვების ავადობის შემთხვევაში მშობლები დროულად მიმართავენ ექიმს, იწყებენ მკურნალობას, ბავშვები რჩებიან სახლში და გრიპის გართულებები შედარებით ნაკლებია. ბავშვთა საავადმყოფოში ჩატარებულმა კვლევამ გვიჩვენა, რომ ბავშვების დიდი უმრავლესობა (80%) მშობლებს ექიმთან სიმპტომების დაწყებიდან ორ დღეში მიჰყავდათ. მოზრდილები ჩვეულებრივ ნაკლები სერიოზულობით ეკიდებიან გრიპს, ავადმყოფობის მიუხედავად დადიან სასწავლო დაწესებულებებში ან სამსახურებში, ნაკლებად მიმართავენ ამბულატორიებს და შესაბამისად გართულებების დროს ხვდებიან კლინიკებში. ჯანმო-ს ბიულეტინში მითითებულია, რომ გართულებული შემთხვევები სხვა ქვეყნებშიც ხშირად გვხდება 15 წელზე მეტი ასაკის პირებში [87].

ლაბორატორიული დეტექციის მაჩვენებელი გრიპის ტიპების/ქვეტიპების ჭრილში ასაკთან მიმართებაში პრაქტიკულად თანაბარი იყო A/H3N2 და B ვირუსებისათვის, მცირედი უპირატესობა აღინიშნა 5-14 წლის ასაკობრივი ჯგუფში, ხოლო A/H1N1pdm09

ვირუსის ლაბორატორიული დადასტურება თითქმის ორჯერ მაღალი იყო 30-64 წელი ასაკობრივ ჯგუფში სხვა ჯგუფებთან შედარებით. ILI პაციენტებში ვირუსების განაწილება ასაკებში ემთხვეოდა ზემოაღწერილ ზოგად ტენდენციას. რაც შეეხება SARI პაციენტებს, აქ განსხვავებული სურათი გამოიკვეთა, A/H3N2 ვირუსის დეტექციის მაჩვენებლები შედარებით მაღალი იყო 30-64 და >65 წლის ასაკობრივ ჯგუფებში, B გრიპის 5-14 და 15-29 წლის პირებში, ხოლო A/H1N1pdm09 კი - 15-29 და 30-64 ასაკობრივ ჯგუფებში.

ჩვენი მონაცემები გრიპის კლინიკური მახასიათებლების შესახებ შეესაბამება სხვადასხვა კვლევების შედეგებს, სადაც აღწერილია რომ გრიპის ძირითადი სიმპტომებია ცხელება, დიარეა, ღებინება და ფებრილური კრუნჩხვები [92-94]. ჩვენი კვლევით აღმოჩნდა, რომ ბავშვებში A/H1N1pdm09 და B გრიპის ვირუსებით გამოწვეული დაავადების კლინიკა მსგავსია, თუმცა ღებინება მეტად დარეგისტრირდა B გრიპიან პაციენტებში. პნევმონიაც თანაბრად განუვითარდათ A/H1N1pdm09 და B გრიპით ინფიცირებულ ბავშვებს.

კვლევის მიხედვით A/H1N1pdm09 და B გრიპიანი 17 წლამდე ასაკის პაციენტების ჰოსპიტალიზაციის ხანგრძლივობა მსგავსი იყო და საშუალოდ 5 დღეს შეადგენდა, ავსტრალიასა და ახალ ზელანდიის მონაცემების მსგავსად [92]. ბავშვთა მცირე რაოდენობას (4%) დასჭირდა ითგ-ში მკურნალობა, მსგავსი შედეგებია აღწერილი იტალიასა და მალაიზიაში ჩატარებული კვლევების დროსაც [93, 94]. პნევმონიის მძიმე შემთხვევები, რასაც თან ახლდა მწვავე რესპირატორული უკმარისობა, იყო ითგ-ში მოხვედრის უმთავრესი მიზეზი. ითგ-ში მოხვედრის ალბათობა მსგავსი აღმოჩნდა გრიპის ორივე ვირუსის შემთხვევაში. ბავშვების 1%-ზე ნაკლებისთვის გახდა აუცილებელი ფილტვების ხელოვნური ვენტილაცია, რაც მნიშვნელოვნად დაბალია სხვა კვლევების მონაცემებთან შედარებით [95-98].

ქრონიკული დაავადებები, სხვადასხვა ქვეყნების მონაცემების მსგავსად, აღენიშნებოდა გრიპის ლაბორატორიულად დადასტურებულ ბავშვთა შემთხვევების ერთ მესამედს [93-95]; თუმცა მაგალითად კალიფორნიაში, ნიუ-იორკსა და ონტარიოში ჩატარებული კვლევები მიუთითებს თანმხლები დაავადებების უფრო მაღალ პროცენტზე [96-98]. ქრონიკული დაავადების არსებობა უკავშირდებოდა დაავადების

უფრო მძიმედ მიმდინარეობას. მრავალი კვლევით გამოვლინდა, რომ ნევროლოგიური დარღვევები, ასთმა, გულ-სისხლძარღვთა ან ფილტვის დაავადებების ქონა დაკავშირებულია გართულებებთან, ითგ-ში მოხვედრასთან და ლეტალურ გამოსავალთან [99-102]. ჩვენი მონაცემების თანახმად, ნევროლოგიური დარღვევებისა და თანდაყოლილი მალფორმაციების მქონე ბავშვები მეტად იყვნენ გართულებებისა და ითგ-ში მოხვედრის რისკის ქვეშ. სხვა ბავშვთა ასაკობრივ ჯგუფებთან შედარებით, 5-14 წლის ასაკის გრიპის ლაბორატორიულად დადასტურებულ ბავშვებში ჭარბობდა რესპირატორული ტრაქტისა და ლიმფური სისტემის პათოლოგიები.

შვიდი სეზონის დროს SARI პაციენტების დაახლოებით 6% გარდაიცვალა. სხვადასხვა ქვეყნის მონაცემებით ლეტალობის მაჩვენებლები განსხვავებულია და 0-დან 4%-მდე მერყეობს [103-106]. საყდენი ბაზების კლინიკებში გრიპის გართულებებით ორჯერ მეტი მამრობითი სქესის პაციენტი გარდაიცვალა ვიდრე მდედრობითი სქესის. სქესთან ასოცირებული ლეტალობის შესასწავლად დამატებითი კვლევები და ანალიზია ჩასატარებელი, რადგან მსოფლიოს მასშტაბით ასეთი კვლევები ძალიან ცოტაა. ფატალური გამოსავალი ჩვენს შემთხვევაში ძირითადად უკავშირდებოდა A/H1N1pdm09 ვირუსით ინფიცირებას და ასოცირდებოდა 30-64 წლის ასაკობრივ ჯგუფთან. რიგი კვლევები მიუთითებს, რომ ეს ასაკობრივი ჯგუფი ყველაზე მეტი რისკის ქვეშაა ლეტალური გამოსავლის მხრივ [88, 106-109]. რაც შეეხება გრიპთან ასოცირებულ გარდაცვალებებს ბავშვთა ასაკში, მონაცემები სხვადასხვა ქვეყნებში განსხვავებულია, მაგ. ინგლისაა და გერმანიაში წლამდე ასაკის ბავშვებში აღწერილია მაღალი სიკვდილობა [102, 110], ხოლო კანადასა და იტალიაში ჩატარებული კვლევების მონაცემებით გარდაცვალების არცერთი შემთხვევა არ დარეგისტირებულა 5 წლამდე ასაკი ბავშვებში პანდემიის პერიოდშიც კი [98, 111]. ჩვენს შემთხვევაშიც გრიპთან ასოცირებული ლეტალობა ბავშვებში საკმაოდ დაბალი აღმოჩნდა, მიუხედავად იმისა, რომ 5 წლამდე ასაკის ბავშვების წილი ყველაზე მაღალი იყო SARI შემთხვევებს შორის.

გარდაცვლილ პირთა 90%-ზე მეტს ჰქონდა ერთი ან რამდენიმე თანმხლები მდგომარეობა/დაავადება, რომელთაგან წამყვანი იყო გულ-სისხლძარღვთა და ნერვული სისტემის პათოლოგიები. მიუხედავად იმისა, რომ ლეტალურ შემთხვევებს შორის მცირე იყო ორსულთა რაოდენობა, ორსულობის როგორც მნიშვნელოვანი რისკ

ფაქტორის უგულებელყოფა არ შეიძლება, რადგან პანდემიური და პოსტპანდემიური სეზონების დროს საქართველოს მასშტაბით საკმაოდ მაღალი იყო გრიპის ვირუსით ლაბორატორიულად დადასტურებული გარდაცვლილი ორსულების რაოდენობა (არასაყრდენი ბაზებიდან შემოსული ნიმუშების კვლევის შედეგებზე დაყრდნობით).

გრიპთან ასოცირებული გარდაცვალების ერთ-ერთი მიზეზი დაგვიანებული მიმართვიანობა და შესაბამისად ანტივირუსული თერაპიის არადროული დაწყებაა. ლეტალური შემთხვევებისათვის ექიმთან პირველადი ვიზიტის შესახებ მონაცემები ჩვენთვის არ იყო ხელმისაწვდომი, თუმცა პაციენტები კლინიკური ნიშნების გამოვლენიდან საშუალოდ ხუთ დღეში ხვდებოდნენ ჰოსპიტალში, რაც საკმაოდ დაგვიანებულია ანტივირუსული მკურნალობის დაწყებისათვის. ჯანმო-ს რეკომენდაციით მკურნალობა, განსაკუთრებით რისკ ჯგუფებში, უნდა დაიწყოს სიმპტომების გამოვლენიდან პირველ 48 სთ-ში; გარდაცვლილთა მხოლოდ მცირე რაოდენობას დაენიშნა ანტივირუსული პრეპარატი პირველ 48 სთ-ში. ჰოსპიტალში დროულად მოხვედრის შემთხვევაშიც კი, ხშირად ექიმები ელოდებოდნენ ლაბორატორიის პასუხს, მიუხედავად იმისა, რომ გრიპზე ეჭვის მიტანის შემთხვევაში ამის საჭიროება საერთოდ არ არის.

პოსტპანდემიური სეზონის დროსაც კი საკმაოდ დაბალი იყო ოსელტამივირის დანიშვნა ჰოსპიტალიზებულ ბავშვებში; არცერთ მათგანს არ დაენიშნა პრეპარატი ამბულატორიაში პირველადი მიმართვისას, მიუხედავად იმისა რომ ორივე ანტივირუსული პრეპარატი (ოსელტამივი და ზანამივირი) უსასყიდლოდ გადაეცად ყველა კლინიკას სახელმიფოს მიერ. ასეთი დაბალი მოხმარება შესაძლოა აიხსნას როგორც ექიმების, ასევე მშობლების, შიშით ახალი მედიკამენტის დანერგვასთან დაკავშირებით. ტამიფლუ უპირატესად ენიშნებოდათ A/H1N1pdm09 ლაბორატორიულად დადასტურებულ შემთხვევებს. ბავშვთა საავადმყოფოში ჩატარებულმა კვლევამ ასევე გამოავლინა, რომ ბავშვების მხოლოდ ორმა მესამედმა გაიარა ანტივირუსული პრეპარატით მკურნალობის სრული კურსი; პაციენტის გამოჯანმრთელების ან დროზე ადრე გაწერის შემთხვევაში მკურნალობა წყდებოდა.

ზოონოზური გრიპის ვირუსის საწინააღმდეგო A/H2N3 ანტისხეულების აღმოჩენა სავარაუდოდ უკავშირდება 1957 წლის A/H2N2 ვირუსით გამოწვეულ პანდემიას,

რადგან ორი გამონაკლისის გარდა, ყველა პირი დაბადებული იყო 1968 წლამდე, სანამ ეს ვირუსი ცირკულირებდა პოპულაციაში. ყველაზე მაღალი პრევალენტობა აღინიშნა 55-59 წლის ასაკის პირებში, რომლებიც 1957 წლის პანდემიის დროს 5 წლამდე ასაკის ბავშვების კოჰორტას წარმოადგენდა. ეს ფაქტი კიდევ ერთხელ მოწმობს, რომ გრიპის საწინააღმდეგო ანტისხეულები სიცოცხლის მანძილზე ნარჩუნდება.

მიუხედავად იმისა, რომ ჩვენი კვლევების ფარგლებში შესწავლილი ღორები/ფრინველები უარყოფითი იყვნენ A გრიპის ვირუსზე, ეს სრულიადაც არ გამორიცხავს მათ ცირკულაციას საქართველოს ტერიოტორიაზე შინაურ ცხოველებში. ამის საფუძველს იძლევა გადამფრენი ველური ფრინველების კვლევის შედეგები, სადაც როგორც ვნახეთ ნანახი იყო A გრიპის ვირუსის მრავალი ქვეტიპი. გადამფრენ ფრინველებში გრიპის ვირუსების დაბალი პრევალენტობის მიუხედავად, მუდმივად არის ალბათობა მათი კონტაქტისა შინაურ ფრინველებთან, განსაკუთრებით თუ გავითვალისწინებთ იმ ფაქტს, რომ ხშირად ეს უკანასკნელნი თავისუფლად არიან გაშვებული და შესაბამისად არსებობს ვირუსის გადაცემის რისკი ჯერ შინაურ ფრინველზე და მათგან მოსახლეობაზე.

ჩვენი კვლევის შედეგად გამოვლინდა, რომ ანტიგენური და გენეტიკური მახასიათებლებით საქართველოში მოცირკულირე სეზონური გრიპის შტამები ძირითადად მსგავსი იყო მსოფლიოში გავრცელებული ვირუსებისა.

2010-2017 წლებში საქართველოში, სხვა ქვეყნების მსგავსად, A/H1N1pdm09 ვირუსების რვა გენეტიკური ჯგუფიდან ძირითადად ცირკულირებდნენ მე-6 ჯგუფის ვირუსები, ბოლო სეზონებზე 6B და 6B.1 ქვეჯგუფის ვირუსები. აღნიშნული ჯგუფების ვირუსების HA და NA გენები ატარებდნენ რიგ მუტაციებს გრიპის ვაქცინაში შემავალი შტამისგან A/California/7/2009 განსხვავებით. ჰემაგლუტინინის გენში ნანახი იყო ათი მუტაცია ოთხ ანტიგენურ უბანზე (Sa, Sb, Ca1, Ca2) და აგრეთვე ხუთი ცვლილება რეცეპტორთან ბმის მიდამოებში (120-loop და 190-helix). Koel და მისი თანაავტორების მიხედვით, ცვლილებები ამ უბნებში იწვევენ A/H1N1pdm09 ვირუსების ანტიგენური თვისებების შეცვლას და შესაბამისად გავლენას ახდენს ვაქცინის ეფექტურობაზე [112]. მიუხედავად ანტიგენური ვარიანტებისა, როგორც საქართველოში, ასევე მსოფლიოში გავრცელებული A/H1N1pdm09 ვირუსები ანტიგენური მახასიათებლებით მსგავსი იყო

ვაქცინაში შემავალი ვირუსის A/California/7/2009, რაც ვაქცინაციის შემთხვევაში უზრუნველყოფდა დამცველობითი ანტისხეულების გამომუშავებას გრიპის ვირუსის ამ ქვეტიპის მიმართ. აქედან გამომდინარე ვაქცინაში შემავალი შტამი არ შეცვლილა პანდემიის შემდგომ კიდევ რვა სეზონის განმავლობაში. თუმცა, რადგან 6B.1 ქვეჯგუფის ვირუსებს შედარებით დაბალი ტიტრები ჰქონდათ აცრილი პირებიდან აღებული შრატების ტესტირებისას, 2017-2018 სეზონის ვაქცინაში A/California/7/2009 ვირუსი ჩანაცვლდა 6B.1 ქვეჯგუფის ვირუსით A/Michigan/45/2015 [113].

შვიდი სეზონის განმავლობაში საქართველოში, ევროპის რეგიონის მსგავსად, უპირატესად გავრცელებული იყო მე-3 გენეტიკურ ჯგუფში შემავალი A/H3N2 ვირუსები, კერძოდ 3A, 3B და 3C ქვეჯგუფის ვირუსები (3A, 3C, 3C.2a, 3C.2a1, 3C.3, 3C.3a, 3C.3b). უკანასკნელი დეკადის განმავლობაში A/H3N2 ვირუსები ჩქარი ტემპებით განიცდიან ევოლუციას. შესაბამისად ვაქცინაში შემავალი შტამი მოცირკულირე შტამებზე დაყრდნობით ბოლო სეზონებია პრაქტიკულად ყოველ წელს ახლდება, თუმცა დომინანტი ვირუსებისა და ვაქცინაში შემავალი შტამის თანხვედრა ყოველთვის ვერ ხერხდება, რადგან ხშირად drift ვარიანტები პრევალირებენ მომდევნო სეზონის დროს. მიუხედავად იმისა, რომ 2012-2013 სეზონიდან მოყოლებული ვაქცინაში შემავალი ვირუსები A/Victoria/361/2011 (3C.1), A/Texas/50/2012, (3C.1) A/Switzerland/9715293/2013 (3C.3a) და A/Hong Kong/4801/2014 (3C.2a) ყველა მიეკუთვნებოდა 3C ჯგუფს, ჩვენი კვლევის შედეგების თანახმად, ზემოაღნიშნული ვირუსების საწინააღმდეგოდ გამომუშავებულმა ანტისხეულებმა ქართული შტამები ნაკლებად ამოიცნო. მსგავსი სურათი იყო სხვა ქვეყნებშიც და ვაქცინები ხასიათდებოდა შედარებით დაბალი ეფექტურობით [114, 115]. ზოგიერთი მუტაციები, რომლებიც ნანახი იყო ჩვენს შტამებში, მდებარეობდა ანტიგენურ უბნებში: A (9), B (6), C (3), D (3) და E (4). ცნობილია, რომ ასეთი მოდიფიკაციები იწვევს ჰემაგლუტინინის გლიკოზილაციის მოდელის შეცვლას, ვირუსები ვეღარ ახერხებენ ერითროციტების ჰემაგლუტინაციას [116, 117]. აღსანიშნავია, რომ მუტაციებიდან გამომდინარე, 3C.3a, 3C.2a და 3C.2a1 გენეტიკური ქვეჯგუფების ვირუსების უმრავლესობას ერითროციტების აგლუტინაციის სუსტად გამოხატული უნარი აქვს ან საერთოდ არ აქვს, შესაბამისად მათი შესწავლა ჰემაგლუტინაციის ინჰიბირების რეაქციის

საშუალებით პრაქტიკულად შეუძლებელია, რაც ართულებს ვაქცინის ეფექტურობის კვლევებს. ერთ-ერთი ქართულ შტამს A/Georgia/532/2015 პოლიმორფიზმის შედეგად აღმოაჩნდა ჰემაგლუტინაციის უნარი და 2015 წელს ჯანმო-ს ლონდონის სათანამშრომლო ცენტრმა იგი შეარჩია რეფერალურ ვირუსად, რითაც ჩვენმა ქვეყანამ თავისი წვლილი შეიტანა გრიპის გლობალური ზედამხედველობის სისტემაში.

გენეტიკური შესწავლის საფუძველზე გამოვლინდა, რომ 2012-2013 წწ. სეზონზე მოცირკულირე B/Yamagata ხაზის ვირუსები მიეკუთვნებოდნენ მე-2 გენეტიკურ ჯგუფს, ხოლო ვაქცინაში შემავალი ვირუსი B/Wisconsin/01/2010 კი მე-3-ს. 2013-2014 და 2014-2015 წწ. შტამები მოხვდნენ მე-3 გენეტიკურ ჯგუფში, მაშინ როცა ამავე სეზონების ვაქცინაში შემავალი ვირუსი B/Massachusetts/02/2012 წარმოადგენდა მე-2 გენეტიკურ ჯგუფს. ქართულ შტამებს ოთხივე ანტიგენურ უბანზე (120-loop, 150-loop, 160-loop და 190-helix) ჰქონდათ თითო-თითო ამინომჟავის ცვლილება ვაქცინურ შტამთან შედარებით. ცნობილია, რომ ამინომჟავათა მუტაციები 120-loop-ში გავლენას ახდენს ანტიგენურ თვისებებზე, რითაც შეიძლება აიხსნას ვირუსების დაბალი ტიტრები ვაქცინაში შემავალ შტამებთან მიმართებაში.

ჩვენს მიერ შესწავლილი B/Victoria ხაზის ყველა ვირუსი მიეკუთვნებოდა ვაქცინის შტამის B/Brisbane/60/2008 გენეტიკურ ჯგუფს - clade 1A. ქართული შტამების HA გენში ნანახი ამინომჟავათა ცვლილებებიდან რამდენიმე მდებარეობდა სამ ანტიგენურ უბანზე (3 – 120 loop, 1 – 150 loop da 2 – 190 helix). 2015-2016 წწ. სეზონზე ვაქცინაში შედიოდა B/Yamagata ხაზის წარმომადგენელი ვირუსი, მაშინ როცა საქართველოში მოცირკულირე B გრიპის ლაბორატორიულად შესწავლილი ყველა შტამი მიეკუთვნებოდა B/Victoria-ს ხაზს. აღნიშნული ხაზის ვირუსები დომინირებდნენ აგრეთვე ევროპის სხვა ქვეყნებშიც. მიუხედავად ასეთი არ დამთხვევისა ვაქცინასა და მოცირკულირე შტამებს შორის, გრიპის ვაქცინა მაინც უზრუნველყოფს ჯვარედინ დაცვას B გრიპის ორივე ხაზს შორის [118].

<u>კვლევის შეზღუდვები</u>

კვლევას ჰქონდა გარკვეული შეზღუდვები, რადგან მონაცემები რომლებსაც ეყდრნობა აღნიშნული კვლევა წარმოადგენს ქვეყნის მხოლოდ რამდენიმე კლინიკიდან მიღებულ ინფორმაციას და შესაძლებელია არ ასახავდეს სიტუაციას მთელი ქვეყნის მასშტაბით; კითხვარები შევსებულია სხვადასხვა ეპიდემიოლოგების მიერ და შესაძლებელია იყოს გარკვლეული ცდომილებები/მიკერძოება; ასევე დასაშვებია ცდომილებები პაციენტების მხრიდან (ზოგიერთი ინფორმაციის გახსენების პრობლემა ან არასწორად მოწოდება და სხვ.).

6. დასკვნები და რეკომენდაციები

დასკვნა 1

საქართველოში სეზონური გრიპის ვირუსები ძირითადად ცირკულირებენ დეკემბერი-აპრილის თვეებში და აქტივობის პიკი მოსალოდნელია აღნიშნული მონაკვეთის ნებისმიერ კვირაში, თუმცა პიკები ყველაზე ხშირად თებერვალში ფიქსირდება.

დასკვნა 2

ჩვენს ქვეყანაში გრიპის ვირუსების გავრცელება ორი-სამი კვირით ჩამორჩება დასავლეთ ევროპის ქვეყნებში გრიპის ვირუსების დეტექციას. როგორც წესი, საქართველოსა და ევროპაში მოცირკულირე დომინანტი ვირუსები ემთხვევა ერთმანეთს, თუმცა შესაძლებელია განსხვაებული ვირუსების პრევალირება.

დასკვნა 3

გრიპისმაგვარი დაავადებით და მძიმე მწვავე რესპირატორული ინფექციებით მიმართვიანობა ორმაგდება გრიპის ვირუსების გავრცელების პიკურ კვირებში და აღნიშნულ შემთხვევათა საშუალოდ ერთი მესამედი უკავშირდება გრიპის ვირუსით ინფიცირებას.

დასკვნა 4

გრიპთან ასოცირებული გრიპისმაგვარი დაავადებისა და მძიმე მწვავე რესპირატორული ინფექციების გამო მიმართვიანობა ყველაზე მაღალია 5 წლამდე ასაკის ბავშვებში.

დასკვნა 5

გრიპით ავადობის დაბალი მაჩვენებლების მიუხედავად, მძიმე მწვავე რესპირატორული ინფექციების შემთხვევაში გრიპის ვირუსების ლაბორატორიული დადასტურების მაჩვენებელი მაღალია 15-64 წლის ასაკის მოზრდილებში ბავშვებთან შედარებით.

დასკვნა 6

A და B გრიპის ვირუსებით გამოწვეული დაავადების კლინიკა ერთმანეთის მსგავსია, თუმცა 30-64 წლის მოზრდილებში A/H1N1pdm09 ვირუსით გამოწვეული დაავადება უფრო მძიმედ მიმდინარეობს სეზონური გრიპის სხვა ვირუსებთან შედარებით და მეტია ლეტალობის რისკიც.

დასკვნა 7

გრიპი შედარებით მძიმედ მიმდინარეობს ქრონიკული დაავადებების/ მდგომარეობების მქონე პირებში, განსაკუთრებით გულსისხლძარღვთა სისტემისა და ნევროლოგიური დარღვევების მქონე პაციენტებში.

დასკვნა 8

ამჟამად საქართველოში ზოონოზური გრიპის ვირუსები არ წარმოადგენენ პრობლემას საზოგადოებრივი ჯანმრთელობისთვის.

დასკვნა 9

საქართველოს ტერიტორიაზე მიგრირებად წყალმცურავ ფრინველებში გავრცელებულია A ტიპის გრიპის ვირუსის მრავალი ქვეტიპი.

დასკვნა 10

საქართველოში მოცირკულირე სეზონური გრიპის ვირუსები ანტიგენური და გენეტიკური მახასიათებლებით მსოფლიოში მოცირკულირე შტამების მსგავსია, თუმცა შესაძლოა იშვიათი მუტაციებისა და ანტიგენური თვისებების მქონე ვირუსების დეტექციაც.

რეკომენდაციები

რეკომენდაცია 1

ეპიდსაწინააღმდეგო ღონისძიებების რაციონალური დაგეგმისათვის აუცილებელია გრიპის ვირუსების მუდმივი მონიტორინგი, რაც უზრუნველყოფს მაქსიმალურ მზადყოფნას დაავადების გავრცელების პიკური პერიოდისათვის.

რეკომენდაცია 2

გრიპის გავრცელების პიკურ პერიოდში, გრიპისმაგვარი დაავადებებით და მძიმე მწვავე რესპირატორული ინფექციებით მიმართვიანობის მკვეთრი ზრდის გათვალისწინებით, აუცილებელია სამკურნალო დაწესებულებებისა და განსაკუთრებით ბავშვთა საავადმყოფოების მზადყოფნის უზრუნველყოფა ზამთარ-გაზაფხულის პერიოდში დატვირთვის მატებისათვის.

რეკომენდაცია 3

აუცილებელია მოსახლეობის ინფორმირებულობის დონის შემდგომი ამაღლება გრიპის გავრცელების სეზონში სამედიცინო დახმარებისათვის დროული მიმართვიანობის მნიშვნელობის თაობაზე, რაც მნიშვნელოვანწილად ზრდის მკურნალობის ეფექტიანობას და ხელს უწყობს მძიმე გართულებების პრევენციას.

რეკომენდაცია 4

გასათვალისწინებელია 30-64 წწ. ასაკობრივ ჯგუფში A/H1N1pdm09 ვირუსით გამოწვეული დაავადების მძიმე მიმდინარეობა და გამოსავალი.

რეკომენდაცია 5

აუცილებელია ვაქცინაციით მოცვის გაუმჯობესება რისკ ჯგუფებში და როგორც ჯანმრთელობის დაცვის სამსახურის, ისე მოსახლეობის ყურადღების მობილიზება ქრონიკული დაავადებების მქონე პირთა გრიპისაგან დაცვის მიზნით.

რეკომენდაცია 6

ზოონოზური გრიპის ვირუსების დეტექციის უზრუნველსაყოფად მიზანშეწონილია გაიზარდოს შინაური ფრინველებისა და ღორების პროფილური კვლევის მასშტაბი და კვლევების ჩატარება იმ ტერიტორიების მიმდებარე

დასახლებულ პუნქტებში, რომლებშიც გამოვლენილი იყო/იქნება გრიპის ვირუსები ველურ ფრინველებში.

რეკომენდაცია 7

აუცილებელია გადამფრენი ფრინველების პროფილური კვლევების უზრუნველყოფა პანდემიური საფრთხის შემცველი ვირუსების დროული დეტექციის მიზნით.

7. Summary

Epidemiological significance and molecular characterization of Influenza viruses circulating in Georgia

Introduction

Influenza viruses affect people of all ages and may cause from moderate to severe disease sometimes leading to fatal outcome. The first pandemic of 21st century in 2009 caused by influenza virus A/H1N1pdm09 demonstrated significance of influenza surveillance worldwide. Monitoring of changes in seasonal influenza viruses plays important role for defining influenza vaccine composition.

In 2007, in collaboration with US CDC and other international stakeholders, sentinel surveillance of Influenza-like illness (ILI) and Severe Acute Respiratory Infections (SARI) was initiated in Georgia. Established in 2006, the National Influenza Center (NIC) at the National Center for Disease Control and Public Health, Tbilisi (NCDC&PH) screens specimens collected at ILI/SARI surveillance sites all year around to monitor activity of influenza viruses.

Objectives

The goal of this study was epidemiological and virological characterization of influenza viruses identified in Georgia. The main objectives were: Determine spread of influenza viruses (both seasonal and zoonotic) in Georgia; Antigenic and molecular characterization of influenza viruses; Study of risk factors among severe and lethal influenza-associated cases; Develop recommendations.

Recommendations elaborated based on the study results enables healthcare authorities to better understand timing of influenza activity and mobilize resources (antivirals, vaccines etc.) accordingly and to prioritize risk groups for vaccination among other measures.

Materials and methods

ILI and SARI data of 2010-2017 seasons were obtained from sentinel sites located in two major cities of Georgia (Tbilisi and Kutaisi). WHO recommended ILI/SARI case definitions were used

for data and specimens collection by trained staff. Nasal/pharyngeal swabs were obtained for influenza virus detection.

For identification of zoonotic influenza viruses among domestic animals two studies were conducted in Samegrelo (2012-2014) and Kakheti (2014-2015) regions of Georgia. Wild birds' surveillance was carried out on main migratory routes of the country during 2009-2011. Nasal and pharyngeal swabs were obtained from pigs and tracheal and cloacal swabs from domestic/wild birds; in addition fresh faeces specimens were collected in the frame of wild birds' surveillance study. Serological study was performed for detection of antibodies against zoonotic influenza viruses in blood samples of Samegrelo region population.

Real time RT-PCR, virus isolation on MDCK cells, hemagllutination assay and Sanger sequencing were used for influenza virus laboratory investigations conducted in compliance with biosafety standards. Detailed antigenic study of human strains was conducted at WHO influenza collaborating centers (London, UK and Atlanta, USA).

Epi Info 7 and SPSS version 19 were used for epidemiological data statistical analysis. Fisher's exact test was used for statistical analysis of data with chi squared estimation of significance. P value ≤0.05 was considered as statistically significant. Median, range, and interquartile range (IQR) were calculated to assess continuous variables. Influenza season surveillance periods were defined from week 40 of each year to week 20 of the following year. Influenza Disease Burden study was conducted according to WHO manual. ILI consultation rates per 100 000 population and SARI vs total hospital admissions were used for evaluating season dynamics.

Results

During 2010-2017 all seasonal influenza viruses (A/H1N1pdm09, A/H3N2 and both lineages of B) circulated in Georgia; seasons differed by dominant viruses and peak weeks.

In 2010-2011, A/H1N1pdm09 and B viruses were almost equally spread and the season peak was observed in mid-February. A/H3N2 dominated in 2011-2012 season with increased number of cases registered in March. During 2012-2013 season the first wave of influenza was associated with the A/H1N1pdm09 virus and the second, relatively low, with influenza B. The season's peak was at the end of February. In 2013-2014, A/H3N2 virus prevailed with the most

of the laboratory detections seen at the end of February. Influenza B was dominant virus in 2014-2015 season, increased influenza incidence was observed in mid-February. During 2015-2016 season A/H1N1pdm09 was the leading virus peaking at the end of January. Finally, in 2016-2017 season bimodal distribution of influenza activity was observed - the first wave was caused by A/H3N2 with majority of cases seen at the end of December and the second by B with most of the cases registered in the beginning of March.

In total 27% (954/3502) of specimens from ILI sentinel clinic were positive for influenza viruses; laboratory confirmations varied between seasons from 15 to 37%. More detailed analysis of three influenza seasons 2014-2017 demonstrated that children aged <5 years represented 30-40% of all ILI cases followed by age group 5-14 years (24-28%). ILI incidence varied between seasons ranging 4882-9294 cases (95% CI: 4747-9485) per 100 000 population. Stratification of cases by age groups revealed that highest referral 13388-34412 cases (95% CI: 13163-34777) was seen in children aged 0-4 years. Detection rates differed in age groups with highest 48% laboratory confirmation percentage in children 5-14 year old (OR=2.51, CI 1.90-3.30, p<0.001). Interestingly influenza confirmation was the lowest in children under 5 years (25.7%, OR=0.64, CI 0.49-0.83, p=0.001). Calculations based on number of specimens screened for influenza and percentage of virus laboratory confirmations demonstrated that influenza-associated ILI incidence rates were 1584-1890 cases (95% CI: 1508-1977) per 100 000 population with highest incidence 3439-8054 cases (95% CI: 3030-8749) among children aged 0-4 years. Extrapolation of ILI sentinel data to population of Georgia shows that, approximately 58973-70426 (95% CI: 58499-70948) influenza-related ILI visits were registered at outpatient clinics each season in our country. Only 18 of 1248 swabbed ILI participants had been vaccinated during the three seasons; of these, eight became ill with influenza A/H3N2 and two with A/H1N1pdm09.

30% (1329/4370) of SARI samples collected in Tbilisi and Kutaisi hospitals screened positive for influenza; laboratory detections ranged from 17 to 41% during seven seasons. Detailed analysis of three influenza seasons 2014-2017, showed that on average 12-18% of total hospital admissions were related to SARI. In approximately 30-40% of cases SARI was the cause of 0-4 year old children's hospitalization, while only 5-6% of adults were admitted to hospitals

due to SARI reason. Children aged <5 years comprised approximately 60% of total SARI cases. Influenza virus laboratory detections were almost equally high in groups 15-29 (33-60%, OR=3.03, CI 2.14-4.28, p<0.001) and 30-64 years (40-65%, OR=3.48, CI 2.58-4.69, p<0.001). Lowest influenza detection was observed in children <5 years (11-30%, OR=0.35, CI O.29-0.43, p<0.001). Calculations based on SARI sentinel data demonstrated that influenza-associated hospitalizations in various seasons varied from 1.3 to 5.6% (95% CI: 1.1-6.0) from total hospital admissions. Highest influenza-associated hospitalizations 3.4-13.1% (95% CI: 3.0-14.1) were observed in children aged 0-4 years followed by 2.7-11.7% (95% CI: 2.1-13.1%) patients of 5-14 year old. Among 1,997 sampled SARI cases of three seasons, only 25 were vaccinated against influenza out of whom three tested positive for A/H1N1pdm09 and three for A/H3N2.

During seven influenza seasons, 75 patients (5.6%) out of 1328 laboratory confirmed influenza SARI cases died. 60% (45/75) deaths were associated with influenza A/H1N1pdm09 virus, 25% (19/75) - A/H3N2 and 16% (12/75) - B. Majority of lethal cases were registered in post-pandemic season 2010-2011 (35%, 26/75). Persons infected with influenza A/H1N1pdm09 had higher odds of fatal outcome compared to other seasonal influenza viruses (OR=2.1, CI 1.3-3.4, p=0.002). Age of deceased patients ranged from 1 to 95 years (median 54 years, IQR 37-71 years). 56% (42/75) of cases were persons aged 30-64 years. More detailed analysis of 2014-2017 seasons revealed that individuals aged 30-64 years had higher risk of lethal outcome compared to other groups (OR 10.18, CI 4.43-23.36 p<0.001), especially in case of A/H1N1pdm09 infection (p=0.00, OR 11.41, CI 3.94-33.04).

93% (70/75) of fatal cases suffered with at least one underlying disease/condition; cardiovascular (51%, 38/75) and neurological (19%, 14/75) disorders were leading preexisting diseases. Antiviral *Oseltamivir* (*Tamiflu*) was prescribed to 56 patients (75%), however only 9 (12%) received *Tamiflu* within 48 hours after symptoms onset. On average antiviral was given in 5 days after clinical signs manifestation (range 1-14 days, IQR 4-7 days). Only one deceased person was vaccinated against influenza.

To study clinical characteristics and complications related to influenza, data for 290 cases (A/H1N1pdm09 - 122 and B – 168) were obtained out of 363 influenza confirmed SARI cases of 2010-2011 season. At the time of hospital admission, influenza A/H1N1pdm09 and B cases had

similar median age of 2 years. The median length of hospital stay was 5 days for both influenza types. Predominant clinical symptoms were fever (98.3%), cough (82.4%) and running nose (68.6%). 39.7% (115/290) of patients suffered with lower respiratory tract infection: A/H1N1pdm09 - 41% (50/122) and B – 38.7% (65/168). 19% (55/290) developed pneumonia of which 12 with primary diagnosis of acute respiratory failure were admitted to ICU: A/H1N1pdm09 - 4.9% (6/122) and B - 3.6% (6/168). Median length in ICU stay was 6 days. Only two patients with A(H1N1)pdm required artificial ventilation with one fatal outcome. Almost equally (31%) patients with influenza A or B viruses suffered with at least one pre-existing condition. Statistically significant association was revealed between neurological pre-existing conditions and developing pneumonia (OR=5.6; p=0.00) and ICU requirement (OR=17.5, p=0.00). Congenital malformations were also associated with severe course of disease (OR=9.1; p=0.01). Treatment with *Oseltamivir* was prescribed to 29.5% (36/122) A/H1N1pdm09 and 8.3% (14/168) B cases among whom only 24% cases received antiviral within 48 hours after symptoms onset. None of the children was vaccinated against influenza.

For zoonotic influenza serological study a total of 318 residents of Samegrelo region (western Georgia) seeking for medical assistance at Zugdidi hospital were enrolled in the study and tested against 6 subtype of avian influenza A viruses (A/H2N3, A/H5N1, A/H5N2, A/H6N8, A/H7N1, A/H7N7). 38 (11.9%) study individuals had elevated HI titers ≥40 against avian A/H2N3 influenza virus. Except 2 persons, age range of 36 positively tested study individuals varied from 55 to 86 year old. The highest rate 48.1% (13/27) of antibody detection (OR=3.8; CI 1.5-9.3; p=0.00) was observed in age group 55-59 representing a cohort of people being children under age 5 during 1957 A/H2N2 influenza pandemic.

All 113 specimens collected in Samegrelo region and 164 specimens obtained in Kakheti region from poultry and pigs were tested negative for influenza A viruses.

84 (1%) out of 8343 specimens collected in the frame of wild bird surveillance study during 2009-2011 found positive for influenza A viruses by RT-PCR. 66% of specimens belonged to gulls, 30% to ducks and remained 4% to other avian species. Overall, 2% of gulls and 1.7% of ducks were positive for influenza. Peak prevalence was observed in large gulls during the autumn migration (5.3–9.8%), but peak prevalence in Black-headed Gulls in spring

(4.2–13%). In ducks increased influenza prevalence was seen during the autumn post-moult aggregations and migration stop-over period (6.3%), another prevalence peak was observed in the overwintering period (0.14–5.9%). 23 viruses of various subtypes (H1N1, H2N3, H3N8, H4N2, H6N2,H7N3, H7N7, H9N1, H9N3, H10N1, H10N4, H11N1, H13N2, H13N6, H13N8) were isolated from 84 positive specimens. Close phylogenetic relatives of viruses isolated in Georgia were from a wide geographic area throughout Western and Central Eurasia, and from areas that are represented by multiple different flyways, likely linking different host sub-populations.

Totally 46 A/H1N1pdm09 viruses were studies antigenically and 42 genetically. Vast majority of A/H1N1pdm09 isolates were recognized well by antiserum raised against vaccine virus A/California/07/2009 and panel of antisera of referral viruses. HA and NA genes of our strains belonged to widely spread genetic groups for particular seasons: 2010-2011 season viruses belonged to group 6, 2011-2012 – groups 6 and 7, 2012-2013 – group 6, 2013-2014 and 2014-2015 - group 6B and 2015-2016 – groups 6B and 6B1. 10 mutations in HA gene were located in four antigenic sites (Sa, Sb, Ca1, Ca2) and five in the vicinity of RBS (120-loop and 190-helix).

In total 42 A/H3N2 viruses were isolated for HI study, however majority of A/H3N2 isolates did not agglutinate Turkey red blood cells. Most of 2011-2012 and 2013-2014 season viruses reacted poorly with ferret antisera raised against the egg-propagated reference viruses and vaccine viruses, but were recognized better by antisera raised against cell-propagated viruses. The only one virus (A/Georgia/532/2015) of 2014-2015 had ability agglutinate red blood cells in HI assay and was recognized well with an antiserum raised against cell culture-propagated A/Victoria/361/2011 (3C.1 group) and poorly by the antisera raised against our egg-propagated reference virus in genetic group 3C.2a. The antiserum raised against the vaccine virus egg-propagated A/Switzerland/9715293/2013, subclade 3C.3a, recognized neither virus of 2015-2016 season but viruses reacted well with the antiserum raised against the next season recommended vaccine virus egg-propagated A/Hong Kong/4801/2014 (3C.2a). All except one strain (A/Georgia/1819/2016) of 2016-2017 season failed to agglutinate red blood cells.

A/Georgia/1819/2016 was recognized by an antiserum against the vaccine virus egg-propagated A/Hong Kong/4801/2014.

Genetic profiles of 51 A/H3N2 influenza viruses were studied. 2011-2012 viruses belonged to genetic groups 3A, 3B and 3C; 2013-2014 strains represented groups 3C.2 and 3C.3; 2014-2015 viruses were from 3C.3b and 3C.2a groups. One strain A/Georgia/532/2015 (3C.2a) had substitutions in HA1 gene R142K and Q197R and polymorphism at position N158K; polymorphism encoding the glycosylation motif at residues 158-160 in HA1 which when glycosylated in typical 3C.2a viruses blocks the agglutination of the red blood cells. Due to agglutination property this strain was selected as a reference virus by WHO CC London. 2015-2016 strains belonged to genetic groups 3C.2a1 and 3C.3a and finally all 2016-2017 viruses all were of 3C.2a1 group. Some mutations detected in our strains were located in the antigenic sites: A (9), B (6), C (3), D (3) and E (4).

17 B/Yamagata lineage viruses were studied antigenically and 14 genetically. Sequencing of HA and NA genes of 2012-2013 viruses showed that they belonged to clade 2, therefore viruses gave slightly reduced titers against vaccine virus B/Wisconsin/1/2010 (clade 3) but had similar reasonable reactivity with antiserum raised against the egg-propagated cultivar of B/Massachusetts/2/2012 (clade 2). All the HA genes of 2013-2014 and 2014-2015 viruses belonged to the B/Wisconsin/1/2010 clade (clade 3). Three viruses of 2013-2014 season had NA genes of B/Victoria lineage. Both seasons' isolates had reduced titers against the egg-propagated vaccine virus B/Massachusetts/02/2012, but were recognized better by antiserum raised against the former vaccine virus B/Wisconsin/1/2010. Several amino acid substitutions were seen in our isolates compared to vaccine strains, some of them were located in all four antigenic sites.

Antigenic and genetic characterization was performed for 32 and 26 influenza B/Victoria lineage viruses respectively. HA and NA genes of all viruses clustered with vaccine strain B/Brisabne/60/2008 clade 1A, however six mutations were observed in three antigenic sites. Besides several exceptions, all viruses had low reactivity with sera raised against egg propagated reference viruses, including vaccine virus B/Brisbane/60/2008, but they showed good reactivity with sera raised from closely related viruses to the reference strains but propagated in cells.

Discussions

Based on the study data influenza viruses mainly circulated in Georgia from December through April but peaked in different weeks. Dominant influenza viruses varied each season and mostly coincided with the ones spread in Europe; however some exceptions were observed: in 2013-2014 season A/H3N2 was the leading virus distinguished from Europe where A/H1N1pdm09 dominated and in 2014-2015 season we had mainly influenza B activity while A/H3N2 prevailed in European region. Influenza laboratory detection medians among ILI and SARI cases were in similar weeks or SARI peaked one week behind the ILI.

Approximately one third of ILI and SARI cases were related to influenza virus each season. ILI and SARI referrals doubled during influenza activity peak weeks; highest admissions were observed in post pandemic 2010-2011 season probably due to lack of immunity in general population against newly emerged A/H1N1pdm09 virus and also public fear related to introduction of the new virus.

The study demonstrated that majority of influenza-associated ILI and SARI cases were children <5 years that is in compliance with general trends worldwide, but influenza virus laboratory confirmations were higher in adults in case of SARI that might be explained due to severe course of influenza disease compared to illness caused by other respiratory viruses.

Our study revealed no significant difference between influenza A/H1N1/pdm09 and influenza B in terms of age distribution, clinical manifestation, hospital stay or complications in hospitalized children during post pandemic season. Children suffering with preexisting conditions had more severe course of disease; especially one with neurological diseases and congenital malformations were at higher risk for complications and ICU requirement.

Around seven percent of SARI patients died during seven influenza seasons. The fatal outcome was mainly related to A/H1N1pdm09 virus and associated with a 30-64 year old age group alike other studies indicating that this age group is at higher risk of lethal outcome when infected with A/H1N1pdm09 virus. Influenza associated deaths was quite low in children, even though the proportion of children under 5 years was the highest among SARI cases. Over 90% of the deceased individuals had one or more underlying conditions/diseases out of which cardiovascular and nervous system pathologies were leading ones. In spite of low number of

deceased pregnant women in our study, we cannot exclude pregnancy as an important risk factor for influenza-related lethality, as during pandemic and post-pandemic seasons we observed high number of deaths in pregnant women in non-sentinel hospitals.

One of the reasons for the influenza associated lethality is delayed referral of patients to clinics and late start of antiviral treatment. Data on the first visit to the doctor for fatal cases was not available for us, but patients were admitted to hospitals after five days of the clinical signs onset that is too late for beginning of antiviral therapy. WHO recommends using antivirals within 48 hours after clinical manifestation of influenza symptoms particularly in risk groups. Based on our data only a small number of fatal cases were given antivirals in the first 48 hours. Even in case of timely hospitalization frequently doctors were still waiting for the laboratory results. During the post-pandemic season, *Oseltamivir* was prescribed for low number of hospitalized children and none of them received the antiviral during outpatient treatment in spite of the fact that both antiviral drugs (*Oseltamivir* and Z*anamivir*) were given to all clinics for free by government. Such a low consumption might be explained by fear of physicians and parents to introduction of the new drugs.

We assumed that elevated titers against avian influenza virus A/H2N3 in studied population in Samegrelo region were due to pandemic A/H2N2 virus circulating in human population until 1968. However, in our study we found two persons with elevated avian influenza A/H2N3 antibody titers born after 1968; such data require further investigations to confirm zoonotic transmission of influenza infection.

Despite that all pig and poultry specimens found negative for influenza A virus, we cannot exclude circulation of influenza viruses in domestic animals in Georgia especially considering identification of various influenza subtypes among wild migratory birds on our territory. Closest geographic relatives of the viruses detected in avian species were not solely isolated from countries to the west. From our data, geographic areas in which frequent migration events occur have the potential to influence virus genetic diversity.

Our study revealed that antigenic and genetic characteristics of seasonal influenza viruses in Georgia were similar to the viruses circulating worldwide during 2010-2017. Amino acid substitutions found in HA genes of A/H1N1pdm09 can affect the antigenic properties however,

the majority of A/H1N1pdm09 viruses from Georgia, and those detected worldwide, remained antigenically similar to the A/California/7/2009 vaccine virus as assessed with post-infection ferret antisera. Over the period of this study A/H3N2 viruses evolved rapidly genetically and showed some antigenic change, commonly referred to as drift. Majority of 3C.3a, 3C.2a and 3C.2a1 genetic group viruses yielded poor/no agglutination of RBCs, making antigenic characterization by HI impossible. Based on the strains analyzed by HI, viruses worldwide over the 2014-2017 seasons, clearly differed antigenically from A/Texas/50/2012, while viruses in 3C.3a, 3C.2a and 3C.2a1 genetic groups appeared more closely related when assessed using post-infection ferret antisera raised against multiple representatives of each group. Selection of A/Georgia/532/2015 (3C.2a) as a reference strain by WHO CC due to mutations enabling agglutinate red blood cells illustrates the need for routine surveillance to contribute to the work of the WHO Global Influenza Surveillance and Response System. Genetic study of B/Yamagata viruses showed amino acid substitutions in the 120-loop that is known to alter virus antigenicity, so this might explain poor recognition of clade 3 viruses by antiserum raised against the B/Massachusetts/02/2012 (clade 2) egg-propagated vaccine virus. Influenza B/Victoria lineage viruses circulating in Georgia during belonged to clade 1A, the B/Brisbane/60/2008 clade. Trivalent influenza vaccines for 2015-2016 contained a virus of the B/Yamagata lineage (a B/Phuket/3073/2013-like virus) while the vast majority of influenza B viruses detected in the European region were B/Victoria lineage. Despite such lineage mismatch, immune responses to the vaccine can provide some cross-protection against infection by viruses of the other influenza B lineage.

This study was based on several clinics data and might not reflect the situation of the entire country; however it contributes to a much better understanding of the epidemiological and virologic characteristics of influenza in Georgia.

Conclusions

1. Seasonal influenza viruses circulate mainly from December through April in Georgia and peaks are expected any time during those months however peaks are mainly seen in February.

2. Influenza season in Georgia mostly starts two-three weeks later compared to Western European countries. As a rule, dominant viruses in our country coincide with the ones in European region, but different prevailed virus may be observed.

3. ILI and SARI referrals double during influenza activity peak weeks and approximately one third of those cases are related to influenza virus.

4. Influenza associated ILI and SARI admissions are highest in children aged < 5 years.

5. In spite of low referral numbers of adult population to clinics, influenza virus laboratory detection is highest in adults compared to children.

6. Clinical manifestation of influenza A and B are similar, however disease course related to influenza virus A/H1N1pdm09 is more severe in patients aged 30-64 and has higher odds for fatal outcome.

7. Influenza is relatively severe in patients with chronic diseases/conditions, especially in patients with cardiovascular system and neurological disorders.

8. Currently zoonotic influenza viruses do not pose problem for public health in Georgia.

9. Various subtypes of influenza A viruses circulate in wild birds in Georgia.

10. Antigenic and genetic characteristics of seasonal influenza viruses found in Georgia are similar to those circulating worldwide; however it is possible to detect viruses with rare mutations and distinct antigenic properties.

Recommendations

1. Continue monitoring of influenza viruses for rational planning of measures against seasonal epidemics that ensures maximum readiness for the virus spread peak period.

2. Ensure the readiness of medical facilities, especially children's out and in-patient clinics, during influenza activity peak weeks for the winter and spring patient loads.

3. Raise awareness of general population on the importance of timely referral to medical facilities during influenza season to increase the treatment effectiveness and prevent severe complications.

4. Take into consideration severe course and outcome of influenza disease related to A/H1N1pdm09 virus in 30-64 years age group.

5. Improve influenza vaccination in risk groups; mobilize healthcare workers and population attention for protecting people suffering with chronic diseases.

6. Encrease scale of poultry and swine influenza studies by conducting surveillance in the nearby areas where influenza viruses were/will be identified in wild birds.

7. Continue migratory birds' surveillance studies for timely detection of influenza viruses with pandemic potential.

8. გამოყენებული ლიტერატურა

1. World Health Organization. Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year. 2017 Dec 14. Press release. http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2017/seasonal-flu
2. CDC. Information for Schools & Childcare Providers| Seasonal Influenza. May, 2018. https://www.cdc.gov/flu/school/index.htm.
3. World Health Organization. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2017. December, 2017. http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/2017_12_07_tableH5N1.pdf?ua=1/
4. Machablishvili A., Hay A., Gregory V., Imnadze P. Influenza Sentinel Surveillance in Georgia. The Third European Influenza Conference. Abstract book. 2008; 157. 200.
5. Franci G, Palomba L, Falanga A, Zannella C, D'Oriano V, Rinaldi L, et al. Chapter 1 Influenza virus infections: clinical update, molecular biology, and therapeutic options. The Microbiology of Respiratory System Infections; 2016. p. 1–32
6. Potter CW. A history of Influenza. Journal of Applied Microbiology. 2001, 91, 572-579.
7. Kamps BS, Reyes-Terán G, Influenza. 2006. Influenza report. http://www.influenzareport.com/ir/overview.htm
8. Reid AH, Fanning TG, Janczewski TA, Taubenberger JK. Characterization of the 1918 "Spanish" influenza virus neuraminidase gene. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000 Jun 6; 97(12):6785–90.
9. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. Nature. 2005 Oct 6; 437(7060):889–93.
10. CDC. Swine influenza A (H1N1) infection in two children Southern California, March-April 2009. MMWR, 2009; 58(15):400-402.
11. Chan M. World now at the start of 2009 influenza pandemic [news release]. Geneva, Switzerland: World Health Organization media center. 11 June, 2009.
12. Shih GC and S. Genomic Signatures of Influenza A Pandemic (H1N1) 2009 Virus -

Volume 15, Number 12—December 2009 - Emerging Infectious Disease journal – CDC.

13. Nicoll A, Ciancio BC, Lopez Chavarrias V, Mølbak K, Pebody R, Pedzinski B, Penttinen P, van der Sande M, Snacken R, Van Kerkhove MD. Influenza-related deaths - available methods for estimating numbers and detecting patterns for seasonal and pandemic influenza in Europe. Euro Surveill. 2012;17(18):pii=20162
14. Simonsen L, Spreeuwenberg P, Lustig R, Taylor RJ, Fleming DM, Kroneman M, et al. Global Mortality Estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLaMOR Project: A Modeling Study. PLOS Medicine. 2013 Nov 26; 10(11):e1001558.
15. Dawood FS, Iuliano AD, Reed C, Meltzer MI, Shay DK, Cheng P-Y, et al. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. The Lancet Infectious Diseases. 2012 Sep 1; 12(9):687–95.
16. Stanley WM. The Size of Influenza Virus. J Exp Med. 1944 Mar 1; 79(3):267–83.
17. Ghedin E, Sengamalay NA, Shumway M, Zaborsky J, Feldblyum T, Subbu V, et al. Large-scale sequencing of human influenza reveals the dynamic nature of viral genome evolution. Nature. 2005 Oct 20; 437(7062):1162–6.
18. CDC. Types of Influenza Viruses| Seasonal Influenza. https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/types.htm
19. Webster RG, Bean WJ, Gorman OT, Chambers TM, Kawaoka Y. Evolution and ecology of influenza A viruses. Microbiological Reviews. 1992 Mar; 56(1):152.
20. Wahlgren J. Influenza A viruses: an ecology review. Infection Ecology & Epidemiology 2011, 1:10.3402/iee.v1i0.6004.
21. Osterhaus ADME, Rimmelzwaan GF, Martina BEE, Bestebroer TM, Fouchier R a. M. Influenza B Virus in Seals. Science. 2000 May 12; 288(5468):1051–3.
22. Jakeman KJ, Tisdale M, Russell S, Leone A, Sweet C. Efficacy of 2'-deoxy-2'-fluororibosides against influenza A and B viruses in ferrets. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1994 Aug; 38(8):1864–7.
23. Iowa State University. Influenza-virus-C-IVC-and-influenza-virus-D-IVD. http://www.swinehealth.org/wp-content/uploads/2016/03/Influenza-virus-C-IVC-and-influenza-virus-D-IVD.pdf August 2015.

24. Hause BM, Ducatez M, Collin EA, Ran Z, Liu R, Sheng Z, et al. Isolation of a Novel Swine Influenza Virus from Oklahoma in 2011 Which Is Distantly Related to Human Influenza C Viruses. PLoS Pathog. 2013 Feb.
25. South Dakota State University New virus gets official name, influenza D. https://www.sdstate.edu/news/2016/09/new-virus-gets-official-name-influenza-d September 2016.
26. Arber W, Haas R, Henle W, Hofschneider PH, Humphrey JH, Jerne NK, et al. Current Topics in Microbiology and Immunology/Ergebnisse der Mikrobiologie und Immunitätsforschung. Springer Science & Business Media; 2012. P 42.
27. Webster, R. G., W. G. Laver, and E. D. Kilbourne. 1968. Reactions of antibodies with surface antigens of influenza virus. J. Gen. Virol. 3:315-326.
28. Bouvier NM, Palese P. THE BIOLOGY OF INFLUENZA VIRUSES. Vaccine. 2008 Sep 12; 26(Suppl 4):D49–53.
29. Tong S, Li Y, Rivailler P, et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012; 109(11):4269-4274.
30. Tong S, Zhu X, Li Y, et al. New World Bats Harbor Diverse Influenza A Viruses. Subbarao K, ed. PLoS Pathogens. 2013; 9(10).
31. CDC. Transmission of Influenza Viruses from Animals to People | Seasonal Influenza (Flu) 2017. https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/transmission.htm
32. Wang M, Veit M. Hemagglutinin-esterase-fusion (HEF) protein of influenza C virus. Protein & Cell. 2016 Jan;7(1):28.
33. CDC. How the Flu Virus Can Change: "Drift" and "Shift"| Seasonal Influenza. September, 2017. https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm
34. Webster RG, Govorkova EA. Continuing challenges in influenza. Ann N Y Acad Sci. 2014 Sep; 1323(1):115–39.
35. Worldwide Influenza Centre, London. September 2016 Interim Report for the WHO Annual Consultation on the Composition of Influenza Vaccine for the Southern Hemisphere 2017. https://crick.ac.uk/media/326439/september_2016_interim_report.pdf

36. Chaipan C, Kobasa D, Bertram S, Glowacka I, Steffen I, Solomon Tsegaye T, et al. Proteolytic Activation of the 1918 Influenza Virus Hemagglutinin. J Virol. 2009 Apr; 83(7):3200–11.
37. Potter CW. Influenza. Influenza virus replication. Fodor E and Brownlee GG. Gulf Professional Publishing; 2002.
38. Lutz Gürtler. Virology of Human Influenza. 2006. http://www.influenzareport.com/ir/virol.htm
39. Neumann G, Kawaoka Y. Transmission of Influenza A Viruses. Virology. 2015;0:234-246. doi:10.1016/j.virol.2015.03.009.
40. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk H-D. Human and avian influenza viruses target different cell types in cultures of human airway epithelium. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004 Mar 30; 101(13):4620–4.
41. Nelli RK, Kuchipudi SV, White GA, Perez BB, Dunham SP, Chang K-C. Comparative distribution of human and avian type sialic acid influenza receptors in the pig. BMC Vet Res. 2010 Jan 27; 6:4.
42. Yang H, Carney P, Stevens J. Structure and Receptor binding properties of a pandemic H1N1 virus hemagglutinin. PLoS Currents. 2010; 2:RRN1152.
43. Mair C, Ludwig K, Herrmann A, Sieben C. Receptor binding and pH stability — How influenza A virus hemagglutinin affects host-specific virus infection. Biochimica et Biophysica Acta. 2013.
44. Wang Q, Tian X, Chen X, Ma J. Structural basis for receptor specificity of influenza B virus hemagglutinin. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2007; 104(43):16874-16879. doi:10.1073/pnas.0708363104.
45. Gupte S. Influenza Complete Spectrum - I - ECAB. Elsevier Health Sciences; 2012.
46. Suess T, Remschmidt C, Schink SB, Schweiger B, Heider A, Milde J, et al. Comparison of Shedding Characteristics of Seasonal Influenza Virus (Sub)Types and Influenza A(H1N1)pdm09; Germany, 2007–2011. PLoS One. 2012 Dec.
47. Ip DKM, Lau LLH, Chan K-H, Fang VJ, Leung GM, Peiris MJS, et al. The Dynamic Relationship Between Clinical Symptomatology and Viral Shedding in Naturally Acquired

Seasonal and Pandemic Influenza Virus Infections. Clin Infect Dis. 2016 Feb 15; 62(4):431–7.

48. MoLHSA, PHD, NCDC. Surveillance and Control of Human Cases of Avian Influenza in Georgia. 2007. p. 9.
49. Keeler SP, Dalton MS, Cressler AM, Berghaus RD, Stallknecht DE. Abiotic Factors Affecting the Persistence of Avian Influenza Virus in Surface Waters of Waterfowl Habitats. Appl Environ Microbiol. 2014 May 1; 80(9):2910–7.
50. Cori A, Valleron AJ, Carrat F, Scalia Tomba G, Thomas G, Boëlle PY. Estimating influenza latency and infectious period durations using viral excretion data. Epidemics. 2012 Aug;4(3):132–8.
51. Khandaker G, Dierig A, Rashid H, King C, Heron L, Booy R. Systematic review of clinical and epidemiological features of the pandemic influenza A (H1N1) 2009. Influenza Other Respir Viruses. 2011 May; 5(3):148–56.
52. Punpanich W, Chotpitayasunondh T. A review on the clinical spectrum and natural history of human influenza. International Journal of Infectious Diseases. 2012 Oct; 16(10):e714–23.
53. CDC. Flu Symptoms & Complications. May, 2016 https://www.cdc.gov/flu/about/disease/complications.htm.
54. Joseph C, Togawa Y, Shindo N. Bacterial and viral infections associated with influenza. Influenza Other Respi Viruses. 2013 Sep 1;7: 105–13.
55. Yu X, Tsibane T, McGraw PA, House FS, Keefer CJ, Hicar MD, et al. Neutralizing antibodies derived from the B cells of 1918 influenza pandemic survivors. Nature. 2008 Sep 25; 455(7212):532–6.
56. Krause JC, Tumpey TM, Huffman CJ, McGraw PA, Pearce MB, Tsibane T, et al. Naturally Occurring Human Monoclonal Antibodies Neutralize both 1918 and 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Viruses. J Virol. 2010 Mar; 84(6):3127–30.
57. Popova L, Smith K, West AH, et al. Immunodominance of Antigenic Site B over Site A of Hemagglutinin of Recent H3N2 Influenza Viruses. Xu J, ed. PLoS ONE. 2012;7(7):e41895. doi:10.1371/journal.pone.0041895.

58. Yasugi M, Kubota-Koketsu R, Yamashita A, et al. Emerging Antigenic Variants at the Antigenic Site Sb in Pandemic A(H1N1)2009 Influenza Virus in Japan Detected by a Human Monoclonal Antibody. PLoS ONE. 2013;8(10):e77892
59. Wang Q, Cheng F, Lu M, Tian X, Ma J. Crystal Structure of Unliganded Influenza B Virus Hemagglutinin . Journal of Virology. 2008; 82(6):3011-3020.
60. Shope RE, Lewis P. Swine influenza: I. Experimental transmission and pathology. J Exp Med 1931; 54:349–59.
61. Smith W, Andrewes CH, Laidlaw PP. A VIRUS OBTAINED FROM INFLUENZA PATIENTS. The Lancet. 1933 Jul 8; 222(5732):66–8.
62. Burnet FM. Influenza Virus on the Developing Egg: I. Changes Associated with the Development of an Egg-passage Strain of Virus. Br J Exp Pathol. 1936 Aug; 17(4):282–93.
63. Wong SC, Kilbourne ED. Changing Viral Susceptibility of a human cell Line in continuous cultivation. J Exp Med. 1961 Jan 1; 113(1):95–110.
64. Gaush CR, Smith TF. Replication and Plaque Assay of Influenza Virus in an Established Line of Canine Kidney Cells. Appl Microbiol. 1968 Apr; 16(4):588–94.
65. World Health Organization. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. 2011. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44518/1/9789241548090_eng.pdf
66. Naesens L, Stevaert A, Vanderlinden E. Antiviral therapies on the horizon for influenza. Current Opinion in Pharmacology. 2016 Oct; 30:106–15.
67. CDC. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. January 2018. https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm.
68. Baz M, Abed Y, Papenburg J, Bouhy X, Hamelin M-È, Boivin G. Emergence of Oseltamivir-Resistant Pandemic H1N1 Virus during Prophylaxis. N Engl J Med 2009; 361:2296-2297.
69. Mai LQ, Wertheim HFL, Duong TN, van Doorn HR, Hien NT, Horby P. A Community Cluster of Oseltamivir-Resistant Cases of 2009 H1N1 Influenza. N Engl J Med 2010; 362:86-87.
70. Stephenson I, Democratis J, Lackenby A, McNally T, Smith J, Pareek M, et al.

Neuraminidase Inhibitor Resistance after Oseltamivir Treatment of Acute Influenza A and B in Children. Clin Infect Dis. 2009 Feb 15; 48(4):389–96.

71. Hatakeyama S, Sugaya N, Ito M, Yamazaki M, Ichikawa M, Kimura K, et al. Emergence of Influenza B Viruses with Reduced Sensitivity to Neuraminidase Inhibitors. JAMA. 2007 Apr 4; 297(13):1435–42.
72. Fiore AE, Bridges CB, Cox NJ. Seasonal Influenza Vaccines. In: Compans RW, Orenstein WA, editors. Vaccines for Pandemic Influenza, Current Topics in Microbiology and Immunology 2009 p. 43–82.
73. Grohskopf LA, Sokolow LZ, Broder KR, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines. MMWR Recomm Rep 2016; 65(No. RR-5):1–54.
74. Vaccines against influenza. WHO position paper. November 2012. www.who.int/immunization/position_papers/PP_influenza_november2012_summary.pdf.
75. World Health Organization. 31 January 2018. Influenza. http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)
76. World Health Organization. IMCI integrated management of childhood illness. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42939/1/9241546441.pdf. p.22.
77. World Health Organization. Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza. http://www.who.int/influenza/resources/documents/WHO_Epidemiological_Influenza_Surveillance_Standards_2014.pdf.
78. World Health Organization, Global Influenza Program. A manual for estimating disease burden associated with seasonal influenza in a population. 2014. Available from: http://appswhoint/iris/bitstream/10665/178801/1/9789241549301_engpdf?ua=1&ua=1. Accessed March 31, 2017.
79. World Health Organization. CDC Protocol of real time RTPCR for influenza A(H1N1). http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/CDCRealtimeRTPCR_SwineH1Assay-2009_20090430.pdf?ua=1.
80. Hirst, G. K. The Agglutionation of red cells by allantoic Fluid of Chick Embyos Infected with Influenza Virus. Science. 1941 Jul 4; 94(2427):pp.22-23.
81. Salk, J.: A Simplified Procedure for Titrating Hemagglutinating Capacity of Influenza-

Virus and the Corresponding Antibody. The Journal of Immunology August 1, 1944, 49 (2) 87-98.

82. Sanger F, Nicklen S, Coulson AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1977; 74(12):5463-5467.
83. Smith LM, Sanders JZ, Kaiser RJ, Hughes P, et al. Fluorescence detection in automated DNA sequence analysis. Nature. 1986; 321:674–679.
84. Tamura K, Stecher G, Peterson D, Filipski A, Kumar S. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 6.0. Mol Biol Evol. 2013 Dec; 30(12):2725–9.
85. European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza surveillance in Europe 2010– 2011. Stockholm: ECDC; 2011.
86. World Health Organization. Summary of the 2011-2012 influenza season in the WHO European region. 2012.
87. World Health Organization. Summary of the 2012–2013 influenza season in the WHO European Region. 2013.
88. European Centre for Disease Prevention and Control. Influenza in Europe – Season 2013–2014. Stockholm: ECDC; 2014.
89. Flu News Europe. Joint ECDC-WHO/Europe Weekly influenza update, season 2014-2015, Week 20, 2015. https://flunewseurope.org/Archives.
90. Flu News Europe. Joint ECDC-WHO/Europe Weekly influenza update, season 2015-2016, Week 20, 2016. https://flunewseurope.org/Archives.
91. Flu News Europe. Joint ECDC-WHO/Europe Weekly influenza update, season 2016-2017, Week 20, 2017. https://flunewseurope.org/Archives.
92. Cheng AC, Kotsimbos T, Reynolds A, Bowler SD, Brown SG, Hancox RJ, et al. Clinical and epidemiological profile of patients with severe H1N1/09 pandemic influenza in Australia and New Zealand: an observational cohort study. BMJ. 2011 Jan 1;1(1):e000100. Epub 2011 Jul 20.
93. Da Dalt L, Chillemi C, Cavicchiolo ME, Bressan S, Calistri A , Palù G , at ol. Pandemic influenza A (H1N1v) infection in pediatric population: a multicenter study in a north-east

area of Italy. Ital J Pediatr. 2011; 19; 37:24.

94. Muhammad Ismail HI, Tan KK, Lee YL, Pau WS, Razali KA, Mohamed T, et al. Characteristics of children hospitalized for pandemic (H1N1) 2009, Malaysia. Emerging Infect Dis. 2011; 17(4):708-10.

95. Libster R, Bugna J, Coviello S, Hijano DR, Dunaiewsky M, Reynoso N, et al: Pediatric hospitalizations associated with 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Argentina. N Engl J Med. 2010; 362(1):45-55.

96. Louie JK, Acosta M, Winter K, Jean C, Gavali S, Schechter R, et al: Factors associated with death or hospitalization due to pandemic 2009 influenza A(H1N1) infection in California. JAMA. 2009; 302(17):1896-1902.

97. Miroballi Y, Baird JS, Zackai S, Cannon JM, Messina M, Ravindranath T, at ol. Novel influenza A(H1N1) in a pediatric health care facility in New York City during the first wave of the 2009 pandemic. Arch Pediatr Adolesc Med. 2010; 164(1):24-30.

98. O'Riordan S, Barton M, Yau Y, Read SE, Allen U, Tran D. Risk factors and outcomes among children admitted to hospital with pandemic H1N1 influenza. CMAJ. 2010; 12; 182(1):39-44.

99. CDC. Severe Influenza Among Children and Young Adults with Neurologic and Neuro-developmental Conditions — Ohio, 2011; MMR Weekly, January 6. 2012; 60(51); 1729-1733.

100. Cox CM, Blanton L, Dhara R, Brammer L, Finelli L. 2009 Pandemic influenza A (H1N1) deaths among children-United States, 2009-2010. Clin Infect Dis. 2011; 1; 52 Suppl 1: S69-S74.

101. Pebody RG, McLean E, Zhao H, Cleary P, Bracebridge S, Foster K, et al. Pandemic Influenza A (H1N1) 2009 and mortality in the United Kingdom: risk factors for death, April 2009 to March 2010. Euro Surveill. 2010; 20; 15(20). pii: 19571.

102. Sachedina N, Donaldson LJ. Paediatric mortality related to pandemic influenza A/H1N1 infection in England: an observational population-based study. Lancet. 2010 Nov; 27; 376(9755):1846-52.

103. Kandeel A, Dawson P, Labib M, Said M, El-Refai S, El-Gohari A, et al. Morbidity,

Mortality, and Seasonality of Influenza Hospitalizations in Egypt, November 2007-November 2014. PLOS ONE. 2016 Sep 8; 11(9):e0161301.

104. McMorrow ML, Wemakoy EO, Tshilobo JK, Emukule GO, Mott JA, Njuguna H, et al. Severe Acute Respiratory Illness Deaths in Sub-Saharan Africa and the Role of Influenza: A Case Series From 8 Countries. J Infect Dis. 2015 Sep 15; 212(6):853–60.
105. Al-Abdallat M, Dawson P, Haddadin AJ, et al. Influenza hospitalization epidemiology from a severe acute respiratory infection surveillance system in Jordan, January 2008–February 2014. Influenza and Other Respiratory Viruses. 2016; 10(2):91-97.
106. Cohen C, Moyes J, Tempia S, Groome M, Walaza S, Pretorius M, et al. Mortality amongst patients with influenza-associated severe acute respiratory illness, South Africa, 2009-2013. PLoS ONE. 2015; 10(3):e0118884.
107. Bonmarin I, Belchior E, Bergounioux J, Brun-Buisson C, Mégarbane B, Chappert JL, et al. Intensive care unit surveillance of influenza infection in France: the 2009/10 pandemic and the three subsequent seasons. Eurosurveillance. 2015;20(46):pii=30066.
108. Reed C, Chaves SS, Daily Kirley P, Emerson R, Aragon D, Hancock EB, et al. Estimating Influenza Disease Burden from Population-Based Surveillance Data in the United States. PLoS One 2015; 10(3):e0118369.
109. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, Lam P-P, Science M, Kuster SP, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2013 Aug 23; 347:f5061.
110. Wilking H, Buda S, Von der Lippe E, Altmann D, Krause G, Eckmanns T, et al. Mortality of 2009 pandemic influenza A (H1N1) in Germany. Euro Surveill. 2010; 9;15 (49). pii: 19741.
111. Tramuto F, Maida CM, Bonura F, Perna AM, Puzelli S, De Marco MA, et al. Surveillance of hospitalised patients with influenza-like illness during pandemic influenza A(H1N1) season in Sicily, April 2009-December 2010. Euro Surveill. 2011; 1; 16(35). pii: 19957.
112. Koel BF, Mögling R, Chutinimitkul S, et al. Identification of Amino Acid Substitutions Supporting Antigenic Change of Influenza A(H1N1)pdm09 Viruses. García-Sastre A, ed. Journal of Virology. 2015; 89(7):3763-3775.

113. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017- 2018 northern hemisphere influenza season. March 2017.
114. Pebody RG, Warburton F, Ellis J, Andrews N, Thompson C, Wissmann B von, et al. Low effectiveness of seasonal influenza vaccine in preventing laboratory-confirmed influenza in primary care in the United Kingdom: 2014/15 mid–season results. Eurosurveillance. 2015 Feb 5; 20(5):21025.
115. Xie H, Wan X-F, Ye Z, Plant EP, Zhao Y, Xu Y, et al. H3N2 Mismatch of 2014–15 Northern Hemisphere Influenza Vaccines and Head-to-head Comparison between Human and Ferret Antisera derived Antigenic Maps. Scientific Reports. 2015; 5:15279.
116. Wilson IA, Cox N. Structural basis of immune recognition of influenza virus hemagglutinin. Annu Rev Immunol. 1990; 8:737–771.
117. Jin H, Zhou H, Liu H, et al. Two residues in the hemagglutinin of A/Fujian/411/02-like influenza viruses are responsible for antigenic drift from A/Panama/2007/99. Virology. 2005; 336:113–119.
118. Milne GJ, Halder N, Kelso JK, et al. Trivalent and quadrivalent influenza vaccination effectiveness in Australia and South Africa: results from a modelling study. Influenza and Other Respiratory Viruses. 2016; 10(4):324-332.

9. გამოქვეყნებული ნაშრომების სია

1. **Machablishvili A**, Chakhunashvili G, Zakhashvili K, Karseladze I, Tarkhan-Mouravi O, et al. Overview of three influenza seasons in Georgia, 2014–2017. July, 2018. PLOS ONE 13(7): e0201207. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201207.
2. Chakhunashvili G, Wagner AL, Power LE, Janusz CB, **Machablishvili A**, et al. (2018) Severe Acute Respiratory Infection (SARI) sentinel surveillance in the country of Georgia, 2015-2017. July, 2018. PLOS ONE 13(7): e0201497. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201497.
3. Chakhunashvili G, Wagner AL, **Machablishvili A**, Karseladze I, Tarkhan-Mouravi O, Zakhashvili Kh. et al. Implementation of a sentinel surveillance system for influenza-like illness (ILI) and severe acute respiratory infection (SARI) in the country of Georgia, 2015-2016. International Journal of Infectious Diseases, Volume 65 (2017), 98 – 100.
4. **Machablishvili A**, Tsereteli D, Zakhashvili K, Karseladze I, Imnadze P. Clinical and epidemiological characterization of influenza A/H1N1pdm and B among hospitalized children, Georgia, season 2010-2011. Georgian Med News. 2017 Apr; (265):71-78.
5. Lewis NS, Javakhishvili Z, Russell CA, **Machablishvili A**, Lexmond P, et al. (2013) Avian Influenza Virus Surveillance in Wild Birds in Georgia: 2009–2011. March, 2013. PLOS ONE 8(3): e58534. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058534.
6. Butsashvili M, Kandelaki G, Zakhashvili K, **Machablishvili A**, Avaliani N. Influenza-associated mortality in Georgia (2009-2011). Influenza Res Treat. 2012; 2012:480763. doi: 10.1155/2012/480763. Epub 2012 Aug 15.

10. დანართები

დანართი 1. გრიპისმაგვარი დაავადების ეპიდზედამხედველობას დაქვემდებარებული შემთხვევის შეტყობინების ფორმა

პოლიკლინიკის დასახელება ————————

საანგარიშო თვე, წელი, კვირა ———————— ექიმის პირადი # ————————

	პაციენტი #	სინჯის #
გვარი, სახელი		
ასაკი ან დაბადების თარიღი	———— წლის ———— თვის	_____/_____/_____ რიცხვი / თვე / წელი
სქესი (შემოხაზეთ)	მამრობითი	მდედრობითი
მდედრობითი სქესის შემთხვევებისთვის შემოხაზეთ	• ორსულია; ვადა _____ კვირა • ორსულობის შემდგომი პერიოდი (6 კვირა)	• არც ორსულია, არც ორსულობის შემდგომი პერიოდი
მისამართი		
ტელეფონის ნომერი		
თანმხლები ქრონიკული დაავადებები ან მდგომარეობები	• არ აქვს ქრონიკული დაავადება • სასუნთქი სისტემის • ასთმა • ნევროლოგიური/ფსიქიური • დიაბეტი • გულ–სისხლძარღვთა • სიმსუქნე: სმი>30; არაა შეფასებული	• თირკმლების • ღვიძლის • • იმუნოდეფიციტი • უცნობი ეტიოლოგიის
სიმპტომების დაწყების თარიღი	_____/_____/_____ რიცხვი / თვე / წელი	
სინჯის აღების თარიღი	_____/_____/_____ რიცხვი / თვე / წელი	
ტემპერატურა გაზომილია და ≥38°C;	• დიახ • უცნობია	• არა
ხველა	• დიახ • უცნობია	• არა
ჩატარებული ჰქონდა სეზონური გრიპის ვაქცინაცია	• დიახ • უცნობია	• არა
დაენიშნა ანტივირუსული პრეპარატი	• დიახ • უცნობია	• არა *(თუ დიახ მიუთითეთ რომელი და თარიღი)* _____ _____/_____/_____ რიცხვი / თვე / წელი
ლაბ. კვლევის შედეგი ივსება NCDC–ში	დადებითი ☐ _____	უარყოფითი ☐
	ლაბ. კვლევის ჩატარების თარიღი _____/_____/_____ რიცხვი / თვე / წელი	

დანართი 2. ლაბორატორიულ კვლევას დაქვემდებარებული მძიმე მწვავე რესპირაციული დაავადების დაავადების შემთხვევის შეტყობინების ფორმა

საავადმყოფოს დასახელება _____ ფორმა შეავსო ———————— შევსების თარიღი --- / --- / --

	პაციენტი №	
გვარი, სახელი		
ასაკი ან დაბადების თარიღი	---------წლის ---------თვის	———/ ———/——— რიცხვი/ თვე/ წელი
სქესი (შემოხაზეთ)	მამრობითი	მდედრობითი
მდედრობითი სქესის შემთხვევებისთვის შემოხაზეთ	○ ორსულია; ვადა-------- კვირა	○ ორსულობის შემდგომი პერიოდი (6 კვირა)
მისამართი		
ტელეფონის ნომერი		
თანმხლები ქრონიკული დაავადებები ან მდგომარეობები	○ არ აქვს ქრონიკული დაავადება ○ სასუნთქი სისტემის ○ ასთმა ○ დიაბეტი ○ გულ-სისხლძარღვთა ○ სიმსუქნე: სმი>30; არაა შეფასებული	○ თირკმლების ○ ღვიძლის ○ ნევროლოგიური/ფსიქიური ○ იმუნოდეფიციტი ○ უცნობი ეტიოლოგიის
სიმპტომების დაწყების თარიღი	———/ ———/——— რიცხვი/ თვე/ წელი	
ამ დაავადების გამო სამედიცინო მომსახურებისთვის პირველი მიმართვის თარიღი		———/ ———/——— რიცხვი/ თვე/ წელი
სინჯი აღების თარიღი	———/ ———/——— რიცხვი/ თვე/ წელი	
ტემპერატურა გაზომილია და ≥38^{0}C;	○ დიახ ○ უცნობია	○ არა
გაზომვის მეთოდი	○ პირის ღრუ ○ იღლიის ფოსო	○ სხვა ————————
ხველა	○ დიახ ○ არა	○ უცნობია
ქოშინი ან გაძნელებული სუნთქვა	○ დიახ ○ არა	○ უცნობია
ჰოსპიტალიზებულია 1 ღამით მაინც	○ დიახ ○ არა	○ უცნობია
გამოსავალი	○ გაეწერა ○ გარდაიცვალა	○ უცნობია
იმყოფებოდა რეანიმაციაში ან ინტენსიურ თერაპიაში	○ დიახ ○ არა	○ საავადმყოფოს არ აქვს საკუთარი რით
ჩატარდა ფილტვის ხელოვნური ვენტილაცია	○ დიახ ○ არა	○ უცნობია
ჩატარებული ჰქონდა სეზონური გრიპის ვაქციანაცია	○ დიახ ○ არა	○ უცნობია
დაენიშნა ანტივირუსული პრეპარატი	○ დიახ თუ დიახ მიუთითეთ რომელი და თარიღი ———/ ———/——— რიცხვი/ თვე/ წელი	○ არა ○ უცნობია
ლაბ. კვლევის შედეგი ივსება NCDC-ში	დადებითი – ——————————— უარყოფითი – ———/ ———/——— რიცხვი/ თვე/ წელი	დადებითი – ——————————— უარყოფითი – ———/ ———/——— რიცხვი/ თვე/ წელი

დანართი 3. ILI და SARI საყრდენ ბაზებში გამოყენებული აგრეგირებული ფორმა

საყრდენი ბაზის დასახელება	თვე:	კვირა:	ორშაბათი		პარასკევი		წელი:	
				რიცხვი		რიცხვი		
დაავადება/ასაკობრივი ჯგუფი	<1	1-4	5-14	15-19	20-29	30-59	60 და მეტი	სულ შემთხვევები
ვიზიტების რაოდენობა სულ								
მ.შ. სტანდარტული განსაღვრების შესაბამისის ნიშნებით								
მ.შ. სინჯი აღებულ იქნა								

დანართი 4. ინფორმირებული თანხმობის ფორმა

საიდენტიფიკაციო ნომერი

ქალბატონო/ბატონო

გთავაზობთ მონაწილეობა მიიღოთ სამეცნიერო კვლევაში, რომლის სახელწოდებაა „ზოონოზური გრიპის ტრანსმისია ადამიანებში, ცხოველებსა და შინაურ ფრინველებში“. აღნიშნულ კვლევაში თქვენ მონაწილეობა შემოგთავაზეს რადგან, თქვენ შეიძლება გადაიტანეთ, ამჯამად გაქვთ ან მომავალში შეიძლება დაგემართოთ გრიპი ან სხვა რესპირატორული ინფექცია.

1. **კვლევის მიზანი**

კვლევის მიზანია დადგინდეს გრიპის ის ვირუსები, რომლებიც უპირატესად ცირკულირებენ სამეგრელოს რეგიონის მოსახლეობაში, შინაურ ცხოველებსა და ფრინველებში. აღნიშნული კვლევა ხელს შეუწყობს შინაურ ცხოველებთან და ფრინველებთან მომუშავე რისკ ჯგუფებისთვის სათანადო რეკომენდაციების შემუშავებას.

კვლევის მიზნით თქვენ აგიღებენ სისხლს ვენიდან შემდგომი ლაბორატორიული კლევისთვის 2-ჯერ ერთი წლის ინტერვალით, ხოლო გრიპისმაგვარი სიმპტომების გამოვლების შემთხვევაში კი ნაცხს ცხვირიდან და ხახიდან გრიპის ვირუსების დროული იდენტიფიკაციისათვის, რაც დაგვეხმარება თქვენი დაავადების გამომწვევი პათოგენის გამოვლენაში.

2. თქვენი მონაწილეობა ამ კვლევაში არის სრულიად ნებაყოფლობითი. თუ მონაწილეობაზე დათანხმდებით, დაგისვამენ შეკითხვებს თქვენი ჯანმრთელობის, დემოგრაფიული, სოციალურ–ეკონომიკური, ცხოველებთან კონტაქტისა და სხვა საკითხების შესახებ. თქვენ შეგიძლიათ არც ერთ ისეთ კითხვას არ უპასუხოთ, რომელიც უხერხულობას გიქმნით. ამ კვლევისთვის სულ 2-ჯერ აგიღებენ სისხლს (განმეორებით 1 წლის შემდეგ).

გამოკვლევა მოხდება დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნულ ცენტრში. აღებული ნიმუშების კვლევა შეიძლება გაგრძელდეს საქართველოს გარეთაც - ფლორიდის უნივერსიტეტში (აშშ) ან გველპის უნივერსიტეტში (კანადა).

3. შესაძლო რისკი:

შეიძლება იყოს გარკვეული დისკომფორტი ნემსის შეყვანისას სისხლის აღების დროს. შეიძლება გქონდეთ შეშუპება, სისხლჩაქცევა ან მსუბუქი ინფექცია სისხლის აღების ადგილას. მართალია, ადამიანების უმრავლესობას ინფექცია ან შესამჩნევი შეშუპება არ უვითარდება, მაგრამ ამის ყოველთვის თავიდან აცილება შეუძლებელია. ასეთი სისხლჩაქცევა თავისით გაივლის 1-2 კვირის განმავლობაში. ზოგიერთ ადამიანს შეიძლება განუვითარდეს თავბრუსხვევა და გულისცემის გახშირება სისხლის აღების დროს. ეს ყველაფერი სისხლის აღებასთან დაკავშირებული ჩვეულებრივი რისკებია.

4. სარგებელი

ამ კვლევაში მონაწილეობა არ განიჭებთ უპირატესი სამედიცინო მომსახურების მიღების პრივილეგიას. თუმცა, ეს კვლევა შეიძლება სასარგებლო იყოს მოსახლეობისთვის მომავალში. თქვენ არ მიიღებთ პირად სარგებელს ამ კვლევიდან, გარდა იმისა, რომ გრიპისმაგვარი სიმპტომების გამოვლების შემთხვევაში უფასოდ ჩაგიტარდებათ ლაბორატორიულ გამოკვლევა გრიპის ვურუსებზე.

5. დაფინანსება

კვლევა ერთობლივად ხორციელდება შემდეგ დაწესებულებების მიერ: საქართველოს დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნული ცენტრი (საქართველო), ფლორიდის უნივერსიტეტი (აშშ) და გველპის უნივერსიტეტი (კანადა)

6. კონფიდენციალობა

კვლევის პერსონალი შეეცდება ყოველთვის დაიცვას თქვენს შესახებ შეგროვილი ინფორმაცია და ლაბორატორიული შედეგები; მათ შორის, კვლევის დასრულების შემდეგაც. თქვენი კონფიდენციალურობის დაცვის მიზნით ყველა ნიმუშზე და დოკუმენტებზე, ასევე კომპიუტერის ფაილებში მივუთითებთ კვლევის საიდენტიფიკაციო ნომერს. თქვენი სახელი და გვარი არ გამოჩნდება არც ერთ პრეზენტაციასა და პუბლიკაციაზე.

7. კომპენსაცია

ამ კვლევაში მონაწილეობისათვის თქვენ არ მიიღებთ **არანაირ ფულად** კომპენსაციას.

8. საკონტაქტო ინფორმაცია

კვლევასთან დაკავშირებით ნებისმიერ საკითხზე შეგიძლიათ მოგვმართოთ დაავადებათა კონტროლისა და საზოგადოებრივი ჯანმრთელობის ეროვნულ ცენტრში (დკსჯეც), მ. ასათიანის 9, თბილისი ან დაგვიკავშირდეთ შემდეგ ტელეფონის ნომრებზე:.

-------- (პროექტის მენეჯერი) – ტელ.:
--------(ეპიდემიოლოგი, დკსჯეც) – ტელ.:
--------(ეპიდემიოლოგი, ზუგდიდი) – ტელ.:
--------(ვეტერინარი, ზუგდიდი) - ტელ.:

<u>**თანხმობა კვლევაში მონაწილეობაზე**</u>

მე განმიმარტეს ინფორმაცია ამ თანხმობის ფორმაში მოცემული კვლევის შესახებ. მე საკმარისი დრო მქონდა რათა მიმეღო გადაწყვეტილება ჩემი კვლევაში მონაწილეობის შესახებ. ჩემი (ჩემი კანონიერი წამომადგენლის) ქვემორე ხელმოწერით ვიძლევი ნებაყოფლობით თანხმობას ჩემს კვლევაში მონაწილეობაზე იმ სახით, როგორც მე ამიხსნეს.

_____ _____

პაციენტის ხელმოწერა თარიღი (დღე/თვე/წელი)

შეზღუდული ქმედუნარიანობის მქონე პირის კანონიერი წარმომადგენლის ხელმოწერა _____

(თუ მხოლოდ ფიზიკური ქმედუნარიანობის გამო პაციენტი თავად ვერ აწერს ხელს) _____----------

_____ *თარიღი(დღე/თვე/წელი)*

პაციენტის სახელი და გვარი გარკვევით

დანართი 5. 2010-2017წწ. დასეკვენირებული საქართველოში მოცირკულირე გრიპის ვირუსების (A/H3N2, B/victoria, A/H1N1pdm09 და B/yamagata) საიდენტიფიკაციო ნომრები GISAID მონაცემთა ბაზაში.

A/H3N2

ვირუსის ID	იზოლატის სახელი	ტიპი	აღების თარიღი
EPI_ISL_128034	A/Georgia/161/2012	A / H3N2	2012-02-08
EPI_ISL_128035	A/Georgia/255/2012	A / H3N2	2012-02-22
EPI_ISL_128036	A/Georgia/301/2012	A / H3N2	2012-02-21
EPI_ISL_128037	A/Georgia/370/2012	A / H3N2	2012-03-06
EPI_ISL_128038	A/Georgia/471/2012	A / H3N2	2012-03-22
EPI_ISL_118481	A/Tbilisi/GNCDC0485/2012	A / H3N2	2012-03-26
EPI_ISL_128040	A/Georgia/491/2012	A / H3N2	2012-03-26
EPI_ISL_128041	A/Georgia/512/2012	A / H3N2	2012-03-23
EPI_ISL_128042	A/Georgia/554/2012	A / H3N2	2012-03-27
EPI_ISL_118482	A/Tbilisi/GNCDC0557/2012	A / H3N2	2012-03-28
EPI_ISL_118483	A/Tbilisi/GNCDC0577/2012	A / H3N2	2012-04-04
EPI_ISL_128044	A/Georgia/606/2012	A / H3N2	2012-04-06
EPI_ISL_163098	A/Georgia/76/2014	A / H3N2	2014-01-22
EPI_ISL_163096	A/Georgia/215/2014	A / H3N2	2014-02-06
EPI_ISL_163097	A/Georgia/328/2014	A / H3N2	2014-02-18
EPI_ISL_167198	A/Georgia/393/2014	A / H3N2	2014-02-14
EPI_ISL_162110	A/Georgia/495/2014	A / H3N2	2014-03-04
EPI_ISL_167199	A/Georgia/514/2014	A / H3N2	2014-03-02
EPI_ISL_167201	A/Georgia/516/2014	A / H3N2	2014-03-02
EPI_ISL_167202	A/Georgia/546/2014	A / H3N2	2014-03-07
EPI_ISL_167203	A/Georgia/573/2014	A / H3N2	2014-03-08
EPI_ISL_162111	A/Georgia/584/2014	A / H3N2	2014-03-10
EPI_ISL_162112	A/Georgia/699/2014	A / H3N2	2014-03-26
EPI_ISL_179319	A/Georgia/342/2015	A / H3N2	2015-02-19
EPI_ISL_179320	A/Georgia/481/2015	A / H3N2	2015-03-06
EPI_ISL_179321	A/Georgia/532/2015	A / H3N2	2015-03-09
EPI_ISL_195325	A/Georgia/580/2015	A / H3N2	2015-03-18
EPI_ISL_223627	A/Georgia/864/2016	A / H3N2	2016-03-02
EPI_ISL_223628	A/Georgia/1041/2016	A / H3N2	2016-04-07
EPI_ISL_232106	A/Georgia/NCDC1045/2016	A / H3N2	2016-04-06
EPI_ISL_223629	A/Georgia/1081/2016	A / H3N2	2016-04-12
EPI_ISL_224539	A/Georgia/1139/2016	A / H3N2	2016-04-25
EPI_ISL_257371	A/Georgia/1578/2016	A / H3N2	2016-11-14
EPI_ISL_257372	A/Georgia/1593/2016	A / H3N2	2016-11-25
EPI_ISL_257373	A/Georgia/1694/2016	A / H3N2	2016-12-08
EPI_ISL_257374	A/Georgia/1703/2016	A / H3N2	2016-12-12
EPI_ISL_257375	A/Georgia/1798/2016	A / H3N2	2016-12-20
EPI_ISL_257376	A/Georgia/1799/2016	A / H3N2	2016-12-20

EPI_ISL_257377	A/Georgia/1801/2016	A / H3N2	2016-12-20
EPI_ISL_248424	A/Georgia/1815/2016	A / H3N2	2016-12-23
EPI_ISL_248425	A/Georgia/1819/2016	A / H3N2	2016-12-23
EPI_ISL_259536	A/Georgia/1833/2016	A / H3N2	2016-12-24
EPI_ISL_259537	A/Georgia/9/2017	A / H3N2	2017-01-03
EPI_ISL_248423	A/Georgia/10/2017	A / H3N2	2017-01-03
EPI_ISL_248426	A/Georgia/23/2017	A / H3N2	2017-01-06
EPI_ISL_253828	A/Georgia/168/2017	A / H3N2	2017-02-02
EPI_ISL_253184	A/Georgia/169/2017	A / H3N2	2017-02-02
EPI_ISL_273232	A/Georgia/207/2017	A / H3N2	2017-02-10
EPI_ISL_260520	A/Georgia/238/2017	A / H3N2	2017-02-15
EPI_ISL_255997	A/Georgia/278/2017	A / H3N2	2017-02-22
EPI_ISL_273857	A/Georgia/714/2017	A / H3N2	2017-07-21

B/Victoria

ვირუსის ID	იზოლატის სახელი	ტიპი	ხაზი	აღების თარიღი
EPI_ISL_88023	B/Georgia/75/2011	B	Victoria	2011-01-12
EPI_ISL_125837	B/Georgia/436/2012	B	Victoria	2012-03-21
EPI_ISL_125838	B/Georgia/498/2012	B	Victoria	2012-03-27
EPI_ISL_125839	B/Georgia/655/2012	B	Victoria	2012-04-12
EPI_ISL_125840	B/Georgia/741/2012	B	Victoria	2012-05-10
EPI_ISL_143987	B/Kutaisi/384/2013	B	Victoria	2013-02-14
EPI_ISL_143995	B/Tbilisi/524/2013	B	Victoria	2013-02-20
EPI_ISL_143989	B/Ozirgeti/542/2013	B	Victoria	2013-02-19
EPI_ISL_223707	B/Georgia/933/2016	B	Victoria	2016-03-17
EPI_ISL_223706	B/Georgia/915/2016	B	Victoria	2016-03-11
EPI_ISL_224398	B/Georgia/1095/2016	B	Victoria	2016-04-21
EPI_ISL_224397	B/Georgia/1089/2016	B	Victoria	2016-04-19
EPI_ISL_223705	B/Georgia/1017/2016	B	Victoria	2016-03-28
EPI_ISL_232262	B/Georgia/NCDC1197/2016	B	Victoria	2016-05-30
EPI_ISL_232261	B/Georgia/NCDC1148/2016	B	Victoria	2016-05-06
EPI_ISL_261241	B/Georgia/1675/2016	B	Victoria	2016-12-09
EPI_ISL_261242	B/Georgia/43/2017	B	Victoria	2017-01-10
EPI_ISL_273315	B/Georgia/425/2017	B	Victoria	2017-03-18
EPI_ISL_273322	B/Georgia/501/2017	B	Victoria	2017-04-04
EPI_ISL_273319	B/Georgia/506/2017	B	Victoria	2017-04-10
EPI_ISL_273321	B/Georgia/515/2017	B	Victoria	2017-04-08
EPI_ISL_273318	B/Georgia/518/2017	B	Victoria	2017-04-11
EPI_ISL_273320	B/Georgia/523/2017	B	Victoria	2017-04-10
EPI_ISL_273317	B/Georgia/559/2017	B	Victoria	2017-04-24
EPI_ISL_273316	B/Georgia/564/2017	B	Victoria	2017-04-28
EPI_ISL_273308	B/Georgia/566/2017	B	Victoria	2017-05-01

A/H1N1pdm09

ვირუსის ID	იზოლატის სახელი	ტიპი	ხაზი	აღების თარიღი
EPI_ISL_95562	A/Georgia/48/2011	A / H1N1	pdm09	2011-01-06
EPI_ISL_87997	A/Georgia/51/2011	A / H1N1	pdm09	2011-01-09
EPI_ISL_87996	A/Georgia/3/2011	A / H1N1	pdm09	2010-12-29
EPI_ISL_125826	A/Georgia/101/2012	A / H1N1	pdm09	2012-01-25
EPI_ISL_125827	A/Georgia/208/2012	A / H1N1	pdm09	2012-02-15
EPI_ISL_125828	A/Georgia/291/2012	A / H1N1	pdm09	2012-03-01
EPI_ISL_125829	A/Georgia/366/2012	A / H1N1	pdm09	2012-03-15
EPI_ISL_127650	A/Georgia/427/2012	A / H1N1	pdm09	2012-03-19
EPI_ISL_131961	A/Georgia/484/2012	A / H1N1	pdm09	2012-03-26
EPI_ISL_125832	A/Georgia/505/2012	A / H1N1	pdm09	2012-03-28
EPI_ISL_125833	A/Georgia/558/2012	A / H1N1	pdm09	2012-04-02
EPI_ISL_125834	A/Georgia/598/2012	A / H1N1	pdm09	2012-04-04
EPI_ISL_125835	A/Georgia/628/2012	A / H1N1	pdm09	2012-04-11
EPI_ISL_144068	A/Tskaltubo/948/2013	A / H1N1	pdm09	2013-03-25
EPI_ISL_144067	A/Tbilisi/749/2013	A / H1N1	pdm09	2013-03-05
EPI_ISL_144066	A/Tbilisi/21/2013	A / H1N1	pdm09	2013-01-10
EPI_ISL_144059	A/Kobuleti/860/2013	A / H1N1	pdm09	2013-03-12
EPI_ISL_144058	A/Khobi/828/2013	A / H1N1	pdm09	2013-03-12
EPI_ISL_144051	A/Dmanisi/823/2013	A / H1N1	pdm09	2013-03-12
EPI_ISL_144050	A/Chiatura/505/2013	A / H1N1	pdm09	2013-02-19
EPI_ISL_144045	A/Akhaltsikhe/546/2013	A / H1N1	pdm09	2013-02-20
EPI_ISL_162402	A/Georgia/622/2014	A / H1N1	pdm09	2014-03-18
EPI_ISL_162401	A/Georgia/275/2014	A / H1N1	pdm09	2014-02-14
EPI_ISL_179227	A/Georgia/382/2015	A / H1N1	pdm09	2015-02-25
EPI_ISL_179228	A/Georgia/528/2015	A / H1N1	pdm09	2015-03-13
EPI_ISL_179229	A/Georgia/545/2015	A / H1N1	pdm09	2015-03-09
EPI_ISL_179230	A/Georgia/567/2015	A / H1N1	pdm09	2015-03-17
EPI_ISL_213530	A/Georgia/1302/2015	A / H1N1	pdm09	2015-11-30
EPI_ISL_210415	A/Georgia/1305/2015	A / H1N1	pdm09	2015-11-30
EPI_ISL_210416	A/Georgia/1408/2015	A / H1N1	pdm09	2015-12-15
EPI_ISL_207887	A/Georgia/1469/2015	A / H1N1	pdm09	2015-12-24
EPI_ISL_216402	A/Georgia/1473/2015	A / H1N1	pdm09	2015-12-23
EPI_ISL_207888	A/Georgia/1479/2015	A / H1N1	pdm09	2015-12-29
EPI_ISL_207890	A/Georgia/4/2016	A / H1N1	pdm09	2015-12-28
EPI_ISL_207891	A/Georgia/5/2016	A / H1N1	pdm09	2015-12-30
EPI_ISL_213529	A/Georgia/13/2016	A / H1N1	pdm09	2016-01-05
EPI_ISL_207889	A/Georgia/20/2016	A / H1N1	pdm09	2016-01-06
EPI_ISL_223954	A/Georgia/760/2016	A / H1N1	pdm09	2016-02-16
EPI_ISL_223955	A/Georgia/774/2016	A / H1N1	pdm09	2016-02-19
EPI_ISL_223956	A/Georgia/791/2016	A / H1N1	pdm09	2016-02-23
EPI_ISL_223957	A/Georgia/914/2016	A / H1N1	pdm09	2016-03-11
EPI_ISL_223958	A/Georgia/916/2016	A / H1N1	pdm09	2016-03-11

B/Yamagata

ვირუსის ID	იზოლატის სახელი	ტიპი	ხაზი	აღების თარიღი
EPI_ISL_143994	B/Tbilisi/253/2013	B	Yamagata	2013-02-08
EPI_ISL_143996	B/Tbilisi/755/2013	B	Yamagata	2013-03-05
EPI_ISL_162163	B/Georgia/203/2014	B	Yamagata	2014-02-10
EPI_ISL_162164	B/Georgia/435/2014	B	Yamagata	2014-02-24
EPI_ISL_162165	B/Georgia/465/2014	B	Yamagata	2014-02-26
EPI_ISL_162166	B/Georgia/687/2014	B	Yamagata	2014-03-28
EPI_ISL_179192	B/Georgia/20/2015	B	Yamagata	2015-01-06
EPI_ISL_179190	B/Georgia/162/2015	B	Yamagata	2015-02-04
EPI_ISL_179191	B/Georgia/169/2015	B	Yamagata	2015-02-05
EPI_ISL_179193	B/Georgia/330/2015	B	Yamagata	2015-02-18
EPI_ISL_179194	B/Georgia/446/2015	B	Yamagata	2015-03-02
EPI_ISL_179195	B/Georgia/498/2015	B	Yamagata	2015-03-10
EPI_ISL_179196	B/Georgia/539/2015	B	Yamagata	2015-03-11
EPI_ISL_179197	B/Georgia/575/2015	B	Yamagata	2015-03-18