

EFFECT OF COVID-19 PANDEMIC ON INFLUENZA BURDEN

Milica Simova

Institute for Public Health, Skopje, North Macedonia
Faculty of Medical Sciences, Goce Delcev University – Stip, North Macedonia,
mimistojanovik@yahoo.com

Golubinka Boshevska

Institute for Public Health, Skopje, North Macedonia
Faculty of Medical Sciences, Goce Delcev University – Stip, North Macedonia

Maja Kuzmanovska

Institute for Public Health, Skopje, North Macedonia

Teodora Buzarova

Institute for Public Health, Skopje, North Macedonia

Marija Darkovska Serafimovska

Faculty of Medical Sciences, Goce Delcev University – Stip, North Macedonia

Abstract: Flu or influenza is a contagious viral disease that most often occurs in the autumn and winter months with symptoms that are typical for infections of the upper and lower respiratory tract. According to the World Health Organization, lower respiratory tract infections are the fourth leading cause of death in the world. Due to the huge mortality (about 290 000 to 650 000 annually), especially among vulnerable populations with acute heart failure, chronic pulmonary disease, diabetes etc; as well as the increased incidence of acute complications: myocarditis, encephalitis, myositis, respiratory and kidney failure; and worsened long-term medical conditions, information regarding the burden with respiratory viruses, in the direction of public health protection are very important. There are several types of influenza viruses (A, B, C and D), of which the most common in humans are viruses type A (H3N2, H1Npdm09), known as a cause of outbreaks and pandemic, and type B (B/Yamagata or B/Victoria lineage). During the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) pandemic, a significant global decrease in influenza cases was recorded. It is believed that the restrictive measures taken to reduce the transmission of SARS-CoV-2, such as: social distancing, wearing masks and increased hygiene measures, as well as restrictions on travel and movement, are the main factors that caused a decrease in the influenza burden and probably had a huge impact in preventing the spread of influenza and other respiratory pathogens. The aim of this research is to make a retrospective analysis of detected influenza virus before, during and after the SARS-CoV-2 pandemic, and to determine the impact of SARS-CoV-2 on the burden and occurrence of influenza in the R. N. Macedonia. The analysis is conducted on reported influenza cases and samples tested with Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) for SARS-CoV-2, influenza type A and B at the Institute of Public Health in the period January 201 - June 2023. Out of 129,114, total reported cases from 2016 – 2023, 15 379 cases were reported during the SARS-CoV-2 pandemic seasons with the lower number of 1127 reported cases in the 2020/21 season and 3690 in the 2021/22. Lower number of samples tested (only 35) and the smallest positivity rate for influenza of 5,71% was observed 2020/2021, in comparison with positivity rate before pandemic from 37,21 – 50,29%. Different serotypes dominate during the analysed seasons. Influenza e A(H3N2) is dominantly detected in 3 seasons (2016/17, 2018.19 and 2021/22), although there are seasons with domination of A(H1N1) pdm09. From the analyzed seasons, a decreased number of reported influenza cases during the period of highest SARS-CoV-2 activity and adherence to restrictive measures is observed.

Keywords: influenza, flu, SARS-CoV-2, transmission

ЕФЕКТОТ НА ПАНДЕМИЈАТА COVID-19 ВРЗ ОПТЕРЕТУВАЊЕТО СО СЕЗОНСКИ ГРИП

Милица Симова

Институт за Јавно здравје, Скопје, Северна Македонија
Факултет за медицински науки, Универзитет Гоце Делчев – Штип, Северна Македонија,
mimistojanovik@yahoo.com

Голубинка Бошевска

Институт за Јавно здравје, Скопје, Северна Македонија
Факултет за медицински науки, Универзитет Гоце Делчев – Штип, Северна Македонија

Маја Кузмановска

Институт за Јавно здравје, Скопје, Северна Македонија

Теодора Бузарова

Институт за Јавно здравје, Скопје, Северна Македонија

Марија Дарковска Серафимовска

Факултет за медицински науки, Универзитет Гоце Делчев – Штип, Северна Македонија

Резиме: Грип или инфлуенца е заразно вирусно заболување кое најчесто се јавува во есенските и зимските месеци со симптоми кои се типични за инфекции на горните и долните респираторни патишта. Според Светската здравствена организација, инфекциите на долниот респираторен тракт се четвртата водечка причина за смртност во светот. Големата смртност (околу 290 000 to 650 000 годишно), особено кај ранливите популации како што се лица со акутна срцева слабост, хронични белодробни заболувања, дијабетес и др; зголемената инциденца на акутни компликации: миокардитис, енцефалитис, миозитис, респираторна и бубрежна инсуфициенција; како и влошувањето на хроничните медицински состојби, се причина за големото значење на информациите за оптеретувањето со респираторните вируси, со цел заштита на јавното здравје на населението. Постојат неколку типови на инфлуенца вируси (А, В, С и D), од кои најчести кај човекот се вирусите: тип А(H3N2, H1N1 pdm09), кои се јавуваат како причинители на епидемии и пандемии, и тип В (В/Yamagata or B/Victoria линиите). За време на SARS-CoV-2 пандемијата е забележано значајно глобално намалување на случаите со инфлуенца. Се смета дека рестриктивните мерки превземени за намалување на преносот на SARS-CoV-2 како: социјално растојание, носење маски и подигнати хигиенски мерки, како и ограничувањето на патувањата и движењето, се главните фактори кои предизвикале намалување на инциденцата на инфлуенца и веројатно имале огромно влијание во спречување на ширењето и на други респираторни патогени. Цел на ова истражување е да се направи ретроспективна анализа на детектираните случаи на инфлуенца пред, за време и после пандемијата со SARS-CoV-2, во насока на утврдување на влијанието на SARS-CoV-2 врз оптеретувањето со грип во Р.С. Македонија. Анализата на пријавените случаи на грип и тестираните примероци со RT-PCR (реверзна транскриптаза – полимеразно верижна реакција) за детекција на SARS-CoV-2, инфлуенца тип А и В во Институтот за Јавно Здравје е направена за периодот од Јануари 2016 до Јуни 2023 година. Од вкупно 129114 клинички пријавени случаи на инфлуенца во периодот од 2016-2023, 15379 се во сезоните на пандемијата со SARS-CoV-2, со најмал број на пријавени 1127 во 2020/21 и 3690 во 2021/22 сезоните. Најмал број на тестирани примероци (само 35) со најмала рата на позитивност за инфлуенца од 5,71% се забележани во 2020/21, наспроти ратата на позитивност пред пандемијата од 37,21 – 50,29%.. Различните серотипови доминираат во различни сезони. Инфлуенца А(H3N2) е доминантно детектиран во 3 сезони (2016/17, 2018.19 и 2021/22), иако постојат и сезони со доминација на А(H1N1) pdm09. Од анализираниот период може да се забележи намалување на бројот на пријавени пациенти за инфлуенца во периодот на најголема активност на SARS-CoV-2 и придржување кон рестриктивните мерки.

Клучни зборови: Инфлуенца, грип, SARS-CoV-2, начин на пренос

1. ВОВЕД

Грип или инфлуенца е заразно вирусно заболување кое најчесто се јавува во есенските и зимските месеци со симптоми кои се типични за инфекции на горните и долните респираторни патишта (World Health Organization, 2023a, World Health Organization, 2023b). Според Светската здравствена организација (СЗО), инфекциите на долниот респираторен тракт се четвртата водечка причина за смртност во светот.

Влијанието на грипот врз различни популации е предмет на голем интерес за многу лекари. На глобално ниво, грипот предизвикува околу околу 290000-650000 смртни случаи годишно (<https://www.paho.org/en/topics/influenza-and-other-respiratory-viruses>), со две третини од смртните случаи кај возрасни лица постари од 65 години (Paget, 2019). Сезонскиот грип значително придонесува за смртен исход кај ранливите популации како што се лица со акутна срцева слабост или исхемична срцева болест (Chow, 2020).

Постојат неколку типови на инфлуенца вируси (А, В, С и D) од кои најчести кај човекот се вирусите: тип А(H3N2) и А(H1N1), кои се јавуваат како причинители на епидемии и пандемии, и тип В (В/Yamagata or В/Victoria линиите). Тие спаѓаат во фамилијата на Orthomyxoviridae, кои имаат карактеристична едно ланчана сегментирана РНК. Ова е причина за големиот број на мутации и промени на вирусите.

За време на пандемијата на SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, 2019-2021) забележано е значајно глобално намалување на случаите на грип (тип А со подтиповите А(H3N2) и А(H1N1) pdm09 и тип В), приближно 99% во споредба со претходните години со направени ист број на тестирање. Конкретно, линијата В/Yamagata воопшто не била изолирана од април 2020 до август 2021 година, што укажува на тоа дека оваа линија на грип можеби исчезнала (Koutsakos, 2021).

Се смета дека рестриktivните мерки кои се превземаа за намалување на преносот на SARS-CoV-2 како: социјално растојание, носење маски и подигнати хигиенски мерки, како и ограничувањата на патувањето и движењето, се главните фактори кои предизвикале намалување на инциденцата на грип и веројатно имале огромно влијание во спречување на ширењето и на други респираторни патогени (Varela, 2021).

2. ЦЕЛ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Респираторните вируси како што се грипот, респираторниот синцијален вирус и SARS-CoV-2 споделуваат слични патишта и начини на пренос. Одтука и претпоставката дека мерките за спречување на ширењето на SARS-CoV-2, веројатно ќе влијаат и на епидемиологијата на грипот.

Цел на ова истражување е да со ретроспективна анализа на детектираните случаи на инфлуенца пред, за време и после пандемијата со SARS-CoV-2, се утврди влијанието на SARS-CoV-2 врз оптеретувањето со грип во Република С. Македонија.

Податоците обработени и содржани во овој труд се превземени од Одделението за вирусологија при Институтот за Јавно Здравје (ИЈЗ), Скопје кое е национална референтна лабораторија за детекција на инфлуенца, препознаена како Национален Инфлуенца Центар од СЗО. Лабораторијата располага со опрема, регаенси и кадар за детекција, типизација и молекуларна карактеризација на инфлуенца вирусите, почитувајќи ги меѓународните стандарди на квалитет и лабораториска биолошка безбедност и сигурност. Здравствениот кадар кој учествува во спроведувањето на овие активности се карактеризира со висока професионалност и највисок степен на знаење кое е достапно и применливо.

3. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

Ретроспективната анализа е спроведена во периодот од Јануари 2016 до Јуни 2023 година, на сите примероци (назофарингеални и орофарингеални брисеви) изработени во ИЈЗ во рамки на воспоставената програма за следење на инфлуенца слични заболувања (ИЛИ – Influenza like illness) и сериозни акутни респираторни заболувања (САРИ -severe acute respiratory infections), како и програмата за следење на SARS-CoV-2.

По извршената екстракција на РНК, рачна или автоматска, примероците се анализирани со Реверзна Транскрипција – Полимеразно Верижна Реакција во реално време - ртРТ-ПВР (real-time Reverse transcription Polymerase chain reaction - rRT-PCR) тестови. За детекција на матриксниот М ген на инфлуенца А и Б вирусите се користени ртРТ-ПВР китови на Центарот за Контрола на Болести -ЦКБ на САД (Center for Diseases Control- CDC) специфични за секоја сезона, а субтипизацијата на позитивните примероци е со ЦКБ ртРТ-ПВР китови за детекција на хемаглутининските секвенци специфични за H1pandemic, H3 seasonal, H1 seasonal, В(Yamagata) и В(Victoria). За време на пандемијата со SARS-CoV-2 користени се и ртРТ-ПВР тестови од различни производители за истовремена детекција на SARS-CoV-2 и инфлуенца. Примероците позитивни на инфлуенца се предмет на субтипизација со соодветниот ЦКБ ртРТ-ПВР кит.

4. РЕЗУЛТАТИ

Во сезоните на грип (од 40та недела во текоовната година до 20та недела од следната година) од 2016 - 2023 пријавени се вкупно 129114 случаи на инфлуенца. Вкупниот број на пријавени случаи на инфлуенца од целата држава по сезони, како и вкупниот број на анализирани примероци со ртРТ-ПВР тест и бројот на позитивни примероци на инфлуенца се прикажани во табела 1. На тестирање за инфлуенца во

анализираниот период биле испратени 3778 примероци, од кои 2060 примероци се во периодот 2020 – 2023 година, наспроти 1718 примероци испратени во предходните сезони. Позитивни на инфлуенца биле 1773 од кои 974 се во периодот од Јануари 2020 до 2023 година, а 1718 се во предходни 4 сезони до почетокот на 2020 година. Сите биле предмет на субтипизација и резултатите се прикажани во Табела 2. Субтипизацијата може да биде неуспешна кај примероци со ЦТ вредност повисока од 30, како што има и во анализираниите сезони.

Најмал број на тестирани примероци (само 35) со најмала рата на позитивност за инфлуенца од 5,71% се забележани во 2020/21, наспроти ратата на позитивност пред пандемијата од 37,21 – 50,29%.. Различните серотипови доминираат во различни сезони. Инфлуенца А(Н3Н2) е доминантно детектиран во 3 сезони (2016/17, 2018/19 и 2021/22), иако постојат и сезони со доминација на А(Н1Н1)рdm09 (2017/18, 2022/23).

Табела 1. Вкупен број на пријавени случаи на инфлуенца, број на анализирани примероци (назофарингеални и орофарингеални брисеви) и позитивни на инфлуенца по сезони од 2016 - 2023

	Сезони на инфлуенца							Вкупно
	2016/ 2017	2017/ 2018	2018/ 2019	2019/ 2020	2020/ 2021	2021/ 2022	2022/ 2023	
Број на пријавени случаи по сезони	35079	23954	21531	33171	1127	3690	10562	129 114
Број на анализирани примероци со ртРТ-ПВР	172	482	861	777 (574)	35	486	965	3 778
Број на ртРТ-ПВР позитивни резултати	64 (37,2%)	242 (50,2%)	433 (50,3%)	378 (48,64%) / 318 (55,4%)	2 (5,71%)	321 (66,05%)	333 (34,5%)	1 773

Табела 2. Субтипизација на позитивни примероци за инфлуенца со ртРТ-ПВР

Сезона	Субтипизација							
	Број на примероци	Вкупно Позитивни на инфлуенца	А*	А (Н3Н2)	А (Н1Н1)рdm09	В*	В (Yamagata)	В (Victoria)
2016/2017	172	64	2	60	0	1	0	1
2017/2018	482	242	15	0	60	12	147	8
2018/2019	861	433	52	324	57	0	0	0
2019/2020	777	378	12	93	94	42	0	137
2020/2021	35	2	0	0	0	2	0	0
2021/2022	486	321	165	155	0	1	0	0
2022/2023	965	333	26	109	155	2	0	41
Вкупно	3778	1773	272	741	366	60	147	187

- несубтипизирани

5. ДИСКУСИЈА

Вирусот на инфлуенца и респираторниот синцицијален вирус се респираторни вируси кои рутински се следат преку системите за следење поради нивните значајни влијанија врз јавното здравје (Ando, 2023). Неодамна спроведените истражувања, укажуваат на тоа дека повеќето невролошки нарушувања се чини дека не се почести пост SARS-CoV-2 инфекцијата, споредено со инфекции предизвикани од вирусот на инфлуенца (Zarifkar, 2022). Имајќи во предвид дека сезонскиот грип значително придонесува за смртен исход кај ранливите популации како што се лица со акутна срцева слабост или исхемична срцева болест (Chow, 2020), ретроспективната анализа за ефектот на пандемијата со SARS-CoV-2 врз сезонскиот грип,

што ја спроведовме за вкупно 7 сезони на инфлуенца, дава важни информации во врска со оптеретувањето со инфлуенца.

Се очекуваше дека фреквенцијата на инфекциите со SARS-CoV-2 значително ќе се зголеми во текот на есенските и зимските месеци и ќе влијае на понатамошно ширење на останатите респираторни инфекции како грипот, поради мерките кои се превземаат за јавното здравје во насока да се намали преносот на SARS-CoV2

Број на примероци за тестирање во сезоните на грип пред пандемијата е мал поради следење на дефиницијата на случај за грип, наспроти бројот на примероци после пандемијата кој прогресивно расте од сезона во сезона поради проширување на дефиницијата на случај. Бројот на примероци за тестирање во 2023 година е најголем. Најмал број на пријавени и позитивни случаи на инфлуенца има во сезоната 2020/2021 што е во корелација со најголемата циркулација на SARS-CoV-2, препорачување на најригорозните мерки на претпазливост (ограничено движење, носење на маска, растојание од 1,5- 2м меѓу 2 лица, строго контролирана изолација на лицата позитивни за SARS-CoV-2 во период од 14 дена) и почитување на мерките од најголем број на населението. Отсуството на циркулација на инфлуенца вирусите и поедините субтипови на овој вообичаено распространет патоген во периодот 2020-2021 година, е потврдено и во други спроведени студии (Poniedziałek, 2022; Chow, 2023; Dhanasekaran, 2022) и оди во насока на потврдување на хипотезата за помала преваленца на вирусот во ситуација на социјално дистанцирање и почитување на мерките.

Позитивитетот на инфлуенца во однос на испратените примероци се зголемува во сезоните 2021/22 и 2022/23 што пак е во корелација со ослабување на мерките и нивното непочитување од страна на населението, Во 2022 година е воведено интегрирано следење на SARS-CoV-2 и инфлуенца што се рефлектира на вкупниот број на примероци за анализа, но тоа не резултира со голем процент на позитивитет на инфлуенца.

6. ЗАКЛУЧОК

Инфлуенца е заразно вирусно заболување и според податоците на СЗО една од водечките причини за епидемии и пандемии, како и смртност во светот особено кај ранливите популации. Од особено значење е следење на оптеретувањето со респираторните вируси особено со инфлуенца, во насока на навремена детекција на појавата на сој со епидемски/ пандемски потенцијал и превземање на јавно здравствени превентивни и контролни мерки за заштита на јавното здравје. За време на пандемијата на SARS-CoV-2 забележано е значително глобално намалување на случаите на грип, што е потврдено и во нашиот случај за периодот 2020-2021 година. Рестриктивните мерки кои се превземаа за намалување на преносот на SARS-CoV-2, се главните фактори кои предизвикале намалување на оптеретувањето со грип.

БЛАГОДАРНОСТ

Изразуваме голема благодарност до: сите номинирани ИЛИ и САРИ сентинел места за испратените примероци за анализа; одделот за контрола и превенција на болести при ИЈЗ одговорни за епидемиолошкото следење на инфлуенца; Центарот за Контрола на Болести во САД за подршката со китови аз детекција и субтипизација; СЗО Европа за насоките за следење на инфлуенца и тимот на одделението за вирусологија во спроведување на лабораториското следење и анализа на инфлуенца.

ЛИТЕРАТУРА

- Ando, H., Ahmed, W., Iwamoto, R., Ando, Y., Okabe, S., & Kitajima, M. (2023). Impact of the COVID-19 pandemic on the prevalence of influenza A and respiratory syncytial viruses elucidated by wastewater-based epidemiology. *Science of The Total Environment*, 880, 162694.
- Chow, E. J., Rolfes, M. A., O'Halloran, A., Anderson, E. J., Bennett, N. M., Billing, L., ... & Garg, S. (2020). Acute cardiovascular events associated with influenza in hospitalized adults: a cross-sectional study. *Annals of internal medicine*, 173(8), 605-613.
- Chow, E. J., Uyeki, T. M., & Chu, H. Y. (2023). The effects of the COVID-19 pandemic on community respiratory virus activity. *Nature Reviews Microbiology*, 21(3), 195-210.
- Dhanasekaran, V., Sullivan, S., Edwards, K. M., Xie, R., Khvorov, A., Valkenburg, S. A., ... & Barr, I. G. (2022). Human seasonal influenza under COVID-19 and the potential consequences of influenza lineage elimination. *Nature communications*, 13(1), 1721.
- Influenza and Other Respiratory Viruses. <https://www.paho.org/en/topics/influenza-and-other-respiratory-viruses>, last approach 28 July 2023

- Koutsakos, M., Wheatley, A. K., Laurie, K., Kent, S. J., & Rockman, S. (2021). Influenza lineage extinction during the COVID-19 pandemic?. *Nature Reviews Microbiology*, 19(12), 741-742.
- Paget, J., Spreuwenberg, P., Charu, V., Taylor, R. J., Iuliano, A. D., Bresee, J., ... & Viboud, C. (2019). Global mortality associated with seasonal influenza epidemics: New burden estimates and predictors from the GLaMOR Project. *Journal of global health*, 9(2).
- Poniedziałek, B., Hallmann, E., Sikora, D., Szymański, K., Kondratiuk, K., Żurawski, J., ... & Brydak, L. (2022). Relationship between humoral response in COVID-19 and seasonal influenza vaccination. *Vaccines*, 10(10), 1621.
- Varela, F. H., Scotta, M. C., Polese-Bonatto, M., Sartor, I. T. S., Ferreira, C. F., Fernandes, I. R., ... & COVIDa study group. (2021). Absence of detection of RSV and influenza during the COVID-19 pandemic in a Brazilian cohort: Likely role of lower transmission in the community. *Journal of global health*, 11.
- World Health Organization, 2023a, Influenza Laboratory Surveillance Information virus detections by subtype reported to FluNet.
<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjojZTkxODcyOTEtZjA5YS00ZmI0LWFkZG9tODIxNGI5OTE3YjM0IiwidCI6ImY2MTBjMGI3LWJkMjQtNGIzOS04MTBiLTNkYzI4MGFmYjU5MCI9ImMiOjh9> (2023), accessed 02.07.23
- World Health Organization, 2023b, Global influenza programme: RSV data reporting and outputs.
<https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/global-respiratory-syncytial-virus-surveillance/rsv-data-reporting-and-outputs> (2023), accessed 02.07.23
- Zarifkar, P., Peinkhofer, C., Benros, M. E., & Kondziella, D. (2022). Frequency of neurological diseases after COVID-19, influenza A/B and bacterial pneumonia. *Frontiers in neurology*, 13.