

ОСОБЕННОСТИ ЦИРКУЛЯЦИИ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСОВ В ПРЕД- И ПАНДЕМИЧЕСКИЕ ПО ГРИППУ И COVID-19 ПЕРИОДЫ

И.В. Киселева^{1,2}, Н.В. Ларионова¹, Е.П. Григорьева¹, А.Д. Ксенафонтов³,
М. Аль Фаррух¹, Л.Г. Руденко¹

¹ ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородиной Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Широкое разнообразие зоонозных вирусов, способных преодолевать межвидовой барьер, ведет к появлению в человеческой популяции новых, потенциально пандемических вирусов. Это часто сопровождается исчезновением существующих циркулирующих штаммов. Среди разнообразных причин данного явления — укрепление популяционного иммунитета за счет расширения иммунной прослойки населения и совершенствования средств и методов медицинской помощи. Однако природа не терпит пустоты (*Natura abhorret vacuum*), и на смену исчезающим патогенам приходят новые. За последние десять лет человечество столкнулось с двумя пандемиями: гриппа свиного происхождения A(H1N1)pdm09 в 2009 г. и COVID-19 в 2019 г., что предоставило ученым уникальную возможность как можно больше узнать о взаимоотношениях респираторных вирусов и их патогенезе. Совместно с вирусами, имеющими пандемическое значение, циркулирует множество сезонных респираторных вирусов, которые вносят свой вклад в структуру заболеваемости людей, а сочетанные инфекции отягчают состояние заболевших. В условиях распространения новых вирусов с неизученными характеристиками при отсутствии средств профилактики и терапии особенно актуально предотвратить отягчение заболеваемости за счет смешанных инфекций. В этом обзоре рассматривается взаимное участие в эпидемическом процессе пандемических вирусов (вируса гриппа A(H1N1)pdm09 и коронавируса SARS-CoV-2) и сезонных респираторных вирусов, обсуждаются некоторые вопросы, связанные с их распространением, возможные социальные и климатические причины, влияющие на распространение и тяжесть заболевания, а также приводятся факты, свидетельствующие о существовании сезонности и временных закономерностей начала и окончания циркуляции респираторных вирусов. Интересно, что начало циркуляции пандемического вируса гриппа A(H1N1)pdm09 привело к смещению сроков и интенсивности циркуляции одних респираторных вирусов, что, вероятно, вызвано существованием между ними «конфликтов репликации», и не затронуло другие респираторные вирусы. Довольно часто наблюдали сочетанное заражение SARS-CoV-2 и другими респираторными вирусами, особенно респираторно-синцитиальным вирусом и риновирусами. На сегодняшний день не установлено отягчающего влияния гриппа на течение COVID-19 при смешанной инфекции. Еще не ясно, вызвано ли это мягким течением гриппозной инфекции в эпидсезоне 2020 г. или конкурентным воздействием SARS-CoV-2 на вирусы гриппа. Специалисты пока занимаются накоплением фактов и работой над созданием средств эффективной профилактики и лечения новой коронавирусной инфекции.

Ключевые слова: эпидемии, межпандемический период, пандемии, пандемический период, острые респираторные вирусные инфекции, грипп, SARS-CoV-2, COVID-19.

Адрес для переписки:

Киселева Ирина Васильевна
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. академика Павлова, 12,
ФГБНУ Институт экспериментальной медицины.
Тел.: 8 (812) 234-68-60. Факс: 8 (812) 234-68-68.
E-mail: irina.v.kiseleva@mail.ru

Contacts:

Irina V. Kiseleva
197376, Russian Federation, St. Petersburg,
Academician Pavlov str., 12, Institute of Experimental Medicine.
Phone: +7 (812) 234-68-60. Fax: +7 (812) 234-68-68.
E-mail: irina.v.kiseleva@mail.ru

Для цитирования:

Киселева И.В., Ларионова Н.В., Григорьева Е.П., Ксенафонтов А.Д.,
Аль Фаррух М., Руденко Л.Г. Особенности циркуляции респираторных
вирусов в пред- и пандемические по гриппу и COVID-19
периоды // Инфекция и иммунитет. 2021. Т. 11, № 6. С. 1009–1019.
doi: 10.15789/2220-7619-SFO-1662

Citation:

Kiseleva I.V., Larionova N.V., Grigorieva E.P., Ksenafontov A.D.,
Al Farroukh M., Rudenko L.G. Salient features of circulating respiratory
viruses in the pre- and pandemic influenza and COVID-19 seasons // Russian
Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2021, vol. 11, no. 6,
pp. 1009–1019. doi: 10.15789/2220-7619-SFO-1662

SALIENT FEATURES OF CIRCULATING RESPIRATORY VIRUSES IN THE PRE- AND PANDEMIC INFLUENZA AND COVID-19 SEASONS

Kiseleva I.V.^{a,b}, Larionova N.V.^a, Grigorieva E.P.^a, Ksenafontov A.D.^c, Al Farroukh M.^a, Rudenko L.G.^a

^a Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^b St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

^c Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russian Federation

Abstract. A wide variety of zoonotic viruses that can cross the interspecies barrier promote the emergence of new, potentially pandemic viruses in the human population that is often accompanied by the disappearance of existing circulating strains. Among the various reasons underlying this phenomenon is the strengthening of herd immunity by expanding the immune layer of population and improving means and methods of medical care. However, *natura abhorret vacuum*, and new pathogens come to replace disappearing ones. Over the past ten years, humanity has faced two pandemics: swine flu A(H1N1)pdm09 in 2009 and COVID-19 in 2019, providing scientists with a unique opportunity to learn more about a relationship between respiratory viruses and their pathogenesis. Together with viruses of pandemic significance, a large number of seasonal respiratory viruses circulate, which contribute to the structure of human morbidity, and coinfections aggravate the condition of the illness. In the conditions of the spread of new viruses with unexplored characteristics, in the absence of means of prevention and therapy, it is especially important to prevent the aggravation of morbidity due to mixed infections. Here we review the mutual involvement of pandemic influenza A(H1N1)pdm09 and SARS-CoV-2 coronavirus and seasonal respiratory viruses in the epidemic process, discuss some issues related to their spread, potential causes affecting the spread and severity of the morbidity. The given facts testify to the existence of seasonality and temporal patterns of the beginning and end of respiratory viruses circulation. Interestingly, the beginning of circulation of the pandemic influenza A(H1N1)pdm09 virus led to a shift in the timing and intensity of circulation of some respiratory viruses, which is probably caused by existence of “replication conflicts” between them, and did not affect others. Coinfection with SARS-CoV-2-19 and other respiratory viruses, especially respiratory syncytial virus and rhinoviruses, was quite often observed. At the current stage, no aggravating effect of influenza on the course of COVID-19 in mixed infection has been established. Whether this is due to the mild course of influenza infection in the 2020 epidemic season, or the competitive impact of SARS-CoV-2 on influenza viruses is not yet clear. Experts are still at the stage of accumulating facts and working on creating means of effective prevention and treatment of the new coronavirus infection.

Key words: epidemics, interpandemic period, pandemics, pandemic period, acute respiratory viral infections, influenza, SARS-CoV-2, COVID-19.

Введение

При большом разнообразии зоонозных вирусов, которые могут преодолевать ограничения круга хозяев и приобретать способность распространяться в иммунологически наивной популяции, всегда существует возможность появления нового потенциально пандемического вируса [12].

Чтобы штамм вируса гриппа приобрел пандемическое распространение в человеческой популяции, он должен соответствовать трем важным условиям: быть 1) антигенно новым для иммунной системы; 2) вирулентным; 3) способным к повсеместной передаче от человека к человеку [43]. В отдельности каждая из этих предпосылок необходима, но недостаточна для того, чтобы вирус превратился в пандемический штамм. Только сочетание всех трех компонентов обеспечивает вирусу гриппа пандемическую силу.

Все это в полной мере относится к любым пандемическим вирусам разного происхождения. На протяжении долгого времени термин «пандемия» ассоциировался у вирусологов с гриппом. В 2009 г. началась очередная и пока последняя пандемия гриппа, которая, по модельным расчетам, только за первые 12 месяцев унесла около 284 440 человеческих жизней [22]. Однако, как

показала трагическая история последних месяцев, не только вирус гриппа, но и другие, более опасные вирусы также могут обладать пандемическим потенциалом. В конце 2019 г. Китай сообщил о появлении инфекционного заболевания неизвестной этиологии в городе Ухань провинции Хубэй. Вскоре после этого китайские ученые определили новый бета-коронавирус, SARS-CoV-2, как наиболее вероятный возбудитель этого заболевания (COVID-19) [13]. Свойства SARS-CoV-2 полностью удовлетворяют трем основным требованиям, которые позволяют штамму стать пандемическим: он нов для иммунной системы человека, очень вирулентен для инфицированных людей и имеет высокую степень трансмиссивности (вирус даже более заразен, чем возбудитель гриппа). С 31 декабря 2019 г. по 29 декабря 2020 г. в мире, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), было зарегистрировано 79 673 754 подтвержденных случаев COVID-19, включая 1 761 381 смертельных случаев, в России — 3 105 037 случаев, из которых 55 827 смертельных [69].

В глобальном масштабе это уже превысило трехлетнюю смертность от азиатского гриппа H2N2 пандемии 1957–1959 гг., которая составила около 1,5 млн человек [67]. Если же сравнивать уровень летальности во время двух последних

пандемий, то на сегодняшний день он составляет около 2,5–3,0% для COVID-19 при 0,03–0,2% для пандемического гриппа A(H1N1)pdm09.

Экологическая ниша для вирусных инфекций человека

В природе каждый вид и каждый живой объект, от высших млекопитающих до микроорганизмов, занимает свою экологическую нишу. Пустующая или освобожденная экологическая ниша обязательно заполняется другим видом, способным выполнять те же функции, что и исчезнувший вид. В конце XX в. значительно сократилась заболеваемость такими острыми инфекциями, как оспа, полиомиелит или бубонная чума, унесшими в прошлом сотни тысяч человеческих жизней. После победы над этими инфекциями освободилась большая экологическая ниша. Однако природа не терпит пустоты (*Natura abhorret vacuum*). Поэтому освобожденную нишу начали заполнять другие, пока не побежденные вирусы, в том числе вирус гриппа и другие гриппоподобные респираторные вирусы (рис.). Разумеется, респираторные вирусы, включая вирус гриппа, циркулировали среди людей еще задолго до ликвидации оспы или полиомиелита.

Появление новых пандемических вирусов гриппа часто сопровождалось исчезновением циркулирующих сезонных гриппозных штаммов. Этот феномен вытеснения ранее циркулировавших штаммов из занимаемой ими ниши хорошо известен и описан в литературе. Palese P. и Wang T.T. [57] полагают, что устранение сезонных штаммов во время гриппозных пандемий является процессом, опосредованным существованием коллективным иммунитетом в человеческой популяции.

Ситуация с COVID-19 несколько иная. Возбудитель возник неожиданно и быстро внедрился в нишу, занятую другими респираторными вирусами. Можно предположить два возможных сценария развития последующих событий. SARS-CoV-2 начнет вытеснять другие, более безвредные штаммы как более агрессивный вирус, или они будут сосуществовать (рис.).

Глобальные стрессы и инфекции

Человечество воюет на протяжении многих веков; столетиями эпидемии инфекционных заболеваний во время войн подрывали боевую мощь армий и значительно сокращали гражданское население. До XX в. смертность от болезней регулярно превышала смертность от военных действий. XX в. ознаменовался улучшением военной гигиены и борьбы с болезнями и укреплением устойчивой тенденции, при которой больше солдат погибало в боях, чем от инфекционных заболеваний [59]. Тем не менее в глобальном масштабе войны, революции и перевороты обычно сопровождалось выраженным увеличением числа инфекционных заболеваний. Один из самых ярких примеров — пандемия испанского гриппа. В результате военной мобилизации и массового перемещения людей в связи с Первой мировой войной вирус стремительно распространился по всему миру (1918–1919 гг.) [7, 28].

Интересный факт был замечен во время Великой Отечественной войны (1941–1945 гг.). Помимо смертей в боях и от ранений, почти 2 млн людей скончалось от голода, сердечных приступов и различных болезней. Тем не менее острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) в военное время были очень редки. Люди, которые много болели в мирное время, в военное время, как правило, не простужались.

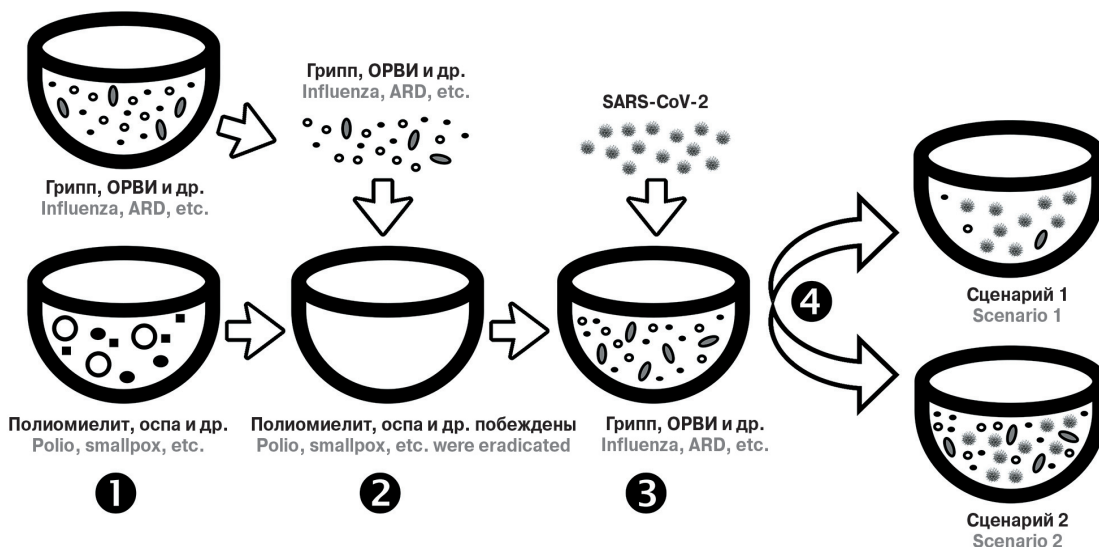


Рисунок. Природа не терпит пустоты
Figure. *Natura abhorret vacuum*

За период жестокой блокады Ленинграда имел место целый ряд вспышек инфекционных заболеваний, с которыми успешно и без трагических последствий справилась эпидемиологическая служба города. В качестве примера можно привести вспышки кори (октябрь–ноябрь 1941 г.), дизентерии (лето 1941–1942 гг.), дифтерии (осень 1941–1943 гг.), желтухи (ноябрь 1942 г.), гриппа (декабрь 1944 г.) [1].

Службы здравоохранения прилагали существенные усилия для нераспространения инфекционных заболеваний в тылу и на фронтах, однако отмечены также факты, свидетельствующие о том, что во время стресса военного времени человеческий организм не был подвержен многим инфекциям. Существует теория, согласно которой вирусные заболевания могут быть связаны с психикой человека [19], поэтому в момент сильного стресса мозг «запрещает» телу заболеть и мобилизуется для защитных действий (так называемая реакция «бей или беги» — *fight-or-flight*) [23]. Во время боевых действий солдатам приходилось часами находиться в холодной или даже ледяной воде, сидеть в окопах, но они не простужались.

Разумеется, войны нарушают хрупкое равновесие во взаимоотношениях «хозяин–патоген». Тем не менее не только войны, но и пандемии являются существенным стрессом для общества. Что же происходит с другими вирусными заболеваниями во время таких глобальных бедствий? Мы рассмотрим этот вопрос на примере двух последних пандемий, произошедших с разницей в 10 лет, — пандемий гриппа A(H1N1)pdm09 и пандемии COVID-19.

Взаимовлияние пандемий гриппа и сезонных респираторных вирусных инфекций

Сезонность ОРВИ

Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным в регионах с умеренным климатом, большинство респираторных вирусных инфекций характеризуется сезонными вспышками. Так, в зимние месяцы в циркуляции преобладают вирусы гриппа, респираторно-синциальный вирус (RSV), сезонные коронавирусы человека. Вирусы парагриппа также демонстрируют специфическую для данного типа сезонную циркуляцию, охватывающую весну, начало и конец лета и осенний период. Для некоторых энтеровирусов характерно увеличение частоты заболеваемости летом. Такие же вирусы человека, как аденовирус, бокавирус, метапневмовирус и риновирус, вызывают заболевания на протяжении всего года. При этом, хотя уровень риновирусной инфекции достигает пиковых значений весной и осенью, зимой тяжесть заболевания возрастает [48].

Исследования подчеркивают роль факторов окружающей среды, таких как темпера-

тура и влажность внутри и вне помещений, на устойчивость вирусов и скорость их передачи. Сезонные изменения окружающей среды, экологические факторы, поведенческая активность, витаминный статус человека также влияют на врожденные и адаптивные иммунные реакции, возникающие в ответ на вирусные инфекции дыхательных путей [48].

«Доминантой» зимнего эпидемического сезона является вирус гриппа, с которым связаны варьирующие по тяжести сезонные эпидемии и периодические непредсказуемые пандемии. Возбудители других ОРВИ рассматриваются как сопутствующие гриппу: либо предшествующие ему, либо следующие за ним. При этом изменения в структуре заболеваний ОРВИ за последние годы таковы, что менее четверти из них приходится на грипп, а до 85% составляют респираторные инфекции негриппозной этиологии [6].

Существует взаимное влияние респираторных патогенов друг на друга. Инфицирование одним вирусным агентом вызывает в клетках продукцию интерферонов и других цитокинов, сходных с теми, которые вырабатываются в ответ на другой респираторный вирус. Такая иммунная реакция приводит рецепторные клетки в «антивирусное состояние» [31].

Много исследований связано с интерференцией возбудителя пандемии гриппа A(H1N1)pdm09 с сопутствующими сезонными ОРВИ [6, 41, 44, 58]. Отмечалось влияние вируса гриппа A(H1N1)pdm09 на циркуляцию RSV, приводящее к смещению пиков или интенсивности циркуляции последних, а также взаимодействие риновируса и вируса гриппа A(H1N1)pdm09. Конфликты репликации среди разных респираторных вирусов могут способствовать тому, что пики вызванной ими заболеваемости не будут перекрещиваться друг с другом [9]. Например, в Санкт-Петербурге в эпидемические сезоны 2012–2016 гг. увеличение уровня заболеваемости инфекцией, вызванной RSV, происходило на 2–3 недели позже, чем развитие эпидемии гриппа А. Пик циркуляции вирусов парагриппа наблюдался за 2–3 месяца до сезонных эпидемий гриппа. Росту циркуляции вирусов гриппа А сопутствовало снижение циркуляции риновирусов. Аденовирусы циркулировали в Санкт-Петербурге и Ленинградской области с тенденцией роста заболеваемости до начала сезонных эпидемий гриппа [6].

Эпидемиологическими наблюдениями было установлено, что пики заболеваний, вызванных вирусами гриппа и RSV, не перекрещиваются, хотя и те и другие преобладают зимой [9]. Однако подобные исследования у детей до трех лет, проведенные в Ленинграде в 1965–1967 гг., свидетельствовали, что пики волнообразной заболеваемости, вызванной RSV-инфекцией, лишь слегка опережали пики эпидемий гриппа того периода, вызванных вирусами A(H2N2) и В, хотя все же заболеваемость была на подъеме при совместной циркуляции [5].

Активность сезонных респираторных вирусов до и во время пандемии A(H1N1)pdm09

Пандемия гриппа A(H1N1)pdm09 оказала радикальное влияние на активность сезонных респираторных вирусов [44]. Так, в Сингапуре, стране с экваториальным климатом, наблюдался несезонный характер активности респираторных вирусов в первые месяцы после начала пандемии A(H1N1)pdm09: смещение летнего пика гриппа на сентябрь 2010 г. и самая низкая активность гриппа в июне–июле 2011 г., исчезновение вируса сезонного гриппа A(H1N1) с ноября 2009 г., рост выявления аденовирусов в июне–июле 2011 г., рост выявления вирусов парагриппа в мае–июне 2011 г., отсутствие летнего пика RSV-инфекции в 2009 и 2010 гг. и рост активности RSV зимой 2010 г., который сохранялся до июля 2011 г.

Таким образом, пандемические вирусы гриппа A(H1N1)pdm09, когда они впервые появились, оказали явное влияние на циркуляцию других респираторных вирусов.

Имеются также данные о том, что взаимовлияние вирусов может сказаться на эпидемиологии гриппа. Недавнее исследование показало сильное негативное взаимодействие между вирусом сезонного гриппа А и риновирусом как на популяционном, так и на индивидуальном уровне. Считается даже, что активная циркуляция риновирусов затормозила начавшееся распространение пандемического гриппа A(H1N1)pdm09 во Франции, Швеции и других европейских странах [18, 41]. Напротив, сопутствующая пандемии гриппа эпидемическая волна RSV в 2009–2010 гг. была такой же, как и в предыдущие сезоны. Показатели обнаружения других респираторных вирусов, а именно метапневмовируса человека, аденовируса или вируса парагриппа и др., на фоне пандемии гриппа были намного ниже [49].

Циркуляция сезонных вирусов гриппа до и во время пандемии гриппа A(H1N1)pdm09

Появление нового пандемического вируса A(H1N1)pdm09 ознаменовалось исчезновением из циркуляции сезонного вируса A(H1N1), а инфекции сезонного гриппа практически не выявлялись (В — 2,0%, A(H3N2) — 0,3%). Вирус A(H1N1)pdm09 утратил доминирующие позиции в зимний период 2010–2011 гг. В это время он повлиял только на частоту инфекций, спровоцированных RSV и вирусом сезонного гриппа, которая снизилась; циркуляция других респираторных патогенов при этом сохранилась. Процент инфицированных аденовирусом и метапневмовирусом увеличился. Из-за отсроченной циркуляции RSV пациенты очень редко были инфицированы более чем одним вирусом [47].

Частота выявления вирусов гриппа в эпидемические сезоны до 2009 г. всегда была значительно ниже, чем RSV. Пандемия 2009 г. суще-

ственно изменила соотношение респираторных вирусов, сделав вирусы гриппа основными респираторными патогенами во всем мире [49]. При этом другие респираторные вирусы продолжали совместную циркуляцию. В Испании, например, помимо вирусов гриппа A(H1N1)pdm09, у 39,9% пациентов были обнаружены другие респираторные вирусы. Наивысшие показатели выявления отмечались для риновируса и RSV (43,7 и 31,4% положительных образцов соответственно). Совместное инфицирование двумя и более респираторными вирусами наблюдалось примерно в 15% случаев [49].

Роль смешанных инфекций в этиологии респираторных заболеваний

В природе, как правило, одновременно циркулируют несколько респираторных вирусов, соотношение которых в разных климатических зонах и в разные годы может меняться. В регионах с умеренным климатом циркулирующие респираторные вирусы человека подразделяются на три группы в соответствии с их сезонностью [48]. Первая группа — это так называемые зимние вирусы, пик которых наблюдается в холодный период года (вирус гриппа, коронавирусы и RSV). Такие вирусы, как аденовирус, бокавирус, вирус парагриппа, метапневмовирус и риновирус обнаруживаются в течение всего года и составляют вторую группу — группу круглогодичных вирусов. Третья группа — это летние вирусы (представители рода энтеровирусов, не относящиеся к риновирусам).

Сама же инфекция, а именно инфицирование одного хозяина, может быть представлена различными вариантами взаимодействия циркулирующих патогенов [35]. Следует учитывать, что дыхательные пути человека являются своеобразной нишей для различных респираторных патогенов, вступающих в межвидовые взаимодействия [16, 42, 50]. Это может быть 1) единичная инфекция, или моноинфекция (один патоген, один хозяин) [46, 49]; 2) смешанная инфекция (коинфекция), когда два или более антигенно различных патогена заражают одного хозяина [52, 54, 55, 61, 62, 66]; 3) реассортация антигенно родственных вирусов в одном хозяине, инфицированном двумя или более представителями того же типа, например вирусами гриппа А, что приводит к формированию реассортантного потомства; реассортация по сути является следствием одного из вариантов смешанной инфекции [36, 45, 65]. Совместное заражение одного хозяина более чем одним патогеном — достаточно распространенное явление для всех вирусов и встречается в природе чаще, чем можно было бы ожидать [8, 24]. Как правило, смешанные инфекции характеризуются более тяжелым течением, чем моноинфекции.

Примером взаимодействия между вирусами и бактериями является взаимосвязь между вирусом гриппа и пневмококком, приводящая к примерно 100-кратному увеличению восприимчивости человека к пневмококковой пневмонии после инфицирования гриппом [64]. Другой пример — это вирус-вирусные взаимодействия между сезонными вирусами гриппа [51]. Во время сезонного подъема заболеваемости, как правило, циркулируют несколько антигенно различных вирусов гриппа, соотношение которых ежегодно меняется. Например, в 2007–2008 гг. в европейских странах основными этиологическими агентами, вызывавшими эпидемические подъемы, были вирусы гриппа H1N1 и B, а вирусы гриппа H3N2 выявляли в единичных случаях. В то же время в Азии циркулировали все три варианта вируса гриппа — H1N1, H3N2 и B, а в Африке подъем заболеваемости был связан с высокой активностью вирусов гриппа B [2]. В эпидемическом сезоне 2015–2016 гг. среди циркулирующих вирусов гриппа в большинстве стран Северного полушария и России доминировали (более 90%) штаммы вируса гриппа A(H1N1)pdm09 [4], а в эпидемическом сезоне 2017–2018 гг. этиологию эпидемических подъемов заболеваемости в России и странах Северного полушария определяли все три вируса гриппа — A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и B — циркуляция которых была или одновременной, или последовательной [3].

Моноинфекции и смешанные респираторные инфекции в пандемию COVID-19

Люди постоянно заражаются различными микроорганизмами, обитающими в дыхательных путях [11]. Особенно опасны смешанные инфекции, которые, как правило, утяжеляют течение заболевания и препятствуют эффективному контролю за респираторными инфекциями. В контексте SARS-CoV-2 во время пандемии COVID-19 люди могут быть коинфицированы 1) вирусом гриппа; 2) вирусом, вызывающим ОРВИ; 3) другими, не респираторными, патогенами (бактериями, грибами и микоплазмами). Каждый из этих вариантов может осложнить течение и лечение COVID-19. Возникает важный вопрос: следует ли в ближайшее время ожидать увеличения или уменьшения числа коинфекций SARS-CoV-2 с другими респираторными патогенами и что происходит сейчас?

Большинство публикаций, описывающих смешанные респираторные инфекции, обязательным компонентом которых является COVID-19, посвящено гриппу и гриппоподобным заболеваниям. По другим инфекциям пока опубликовано всего несколько работ. Так, на данный момент продемонстрирован низкий уровень бактериальных инфекций у пациентов с COVID-19 [13, 38,

61]. Также не установлена связь между тяжестью смешанной инфекции с совместным инфицированием людей вирусами SARS-CoV-2 и цитомегаловирусом [21] или ВИЧ [14]. Поэтому в настоящем обзоре мы ограничились рассмотрением самых распространенных сочетаний: «COVID-19 + грипп» и «COVID-19 + другие ОРВИ».

Как уже упоминалось выше, вирусы пандемического гриппа, и в том числе гриппа A(H1N1)pdm09, вытесняли предшествующие штаммы серотипа A(H1N1) сезонного гриппа [57]; однако циркуляция других респираторных патогенов, таких как риновирус и RSV, оставалась на межпандемическом уровне. Что же происходит сегодня с сезонными респираторными вирусами, включая вирусы гриппа, во время пандемии COVID-19?

Коинфицирование вирусом SARS-CoV-2 и вирусами гриппа

По данным ВОЗ, по состоянию на 21 декабря 2020 г. глобальная активность гриппа все еще находилась на более низком уровне, чем ожидалось для этого времени года. В умеренных климатических зонах Южного полушария активность гриппа регистрировалась на межсезонном уровне, а в зоне умеренного климата Северного полушария оставалась даже ниже межсезонных уровней [71]. Большинство стран Карибского бассейна и Центральной Америки сообщали в ВОЗ о спорадических обнаружениях гриппа. В тропической части Южной Америки в этот отчетный период грипп не выявлялся. Из тропической Африки, Южной и Юго-Восточной Азии продолжали поступать сообщения об обнаружении гриппа. Во всем мире вирусы гриппа A и B обнаруживаются примерно в одинаковых пропорциях. ВОЗ предупреждает, что представляемые данные эпидемиологического надзора следует интерпретировать с осторожностью из-за возможного влияния активности COVID-19 на приоритеты и возможности тестирования, из-за различных мер гигиены и физического дистанцирования, принимаемых в разных государствах — членах ООН, и т. д. [71].

В начале пандемии COVID-19 в Пекине вирусы гриппа, особенно вирусы гриппа типа A, составляли большую часть респираторных вирусных инфекций [39]. Недавнее исследование показало, что жители Уханя с документально подтвержденной смешанной инфекцией SARS-CoV-2 и гриппа A или B, по-видимому, не имели более тяжелого клинического состояния; они демонстрировали клинические характеристики, аналогичные пациентам с инфекцией SARS-CoV-2 [25].

Существует мнение, что коинфекция SARS-CoV-2 и вируса гриппа встречается редко [55]. В глобальном масштабе по данным из разных стран мира было зарегистрировано ограниченное количество пациентов с коинфекцией «COVID-19 + грипп». Например, исследование, проведенное в Стамбуле (Турция), показало, что

только у 0,54% из 1103 пациентов с COVID-19 были диагностирована коинфекция с вирусом гриппа А или В [55]. Коинфекция вирусом гриппа А была зарегистрирована в США, Турции, Германии, Иране, Китае, Японии и Испании [10, 25, 27, 32, 37, 52, 55, 68, 72, 73, 74]; коинфекция вирусом гриппа В была зарегистрирована в Турции, Китае и Испании [20, 25, 55]; одновременная инфекция гриппа А, В и COVID-19 была выявлена в Китае и Испании [20, 73].

В любой ситуации меры по обеспечению готовности к гриппу играют решающую роль, особенно для групп высокого риска, и уровень охвата вакцинацией против гриппа должен составлять не менее 70% [53]. Меры против COVID-19 могут снизить количество случаев заражения гриппом. Пик сезонных случаев гриппа в Северном полушарии обычно приходится на февраль и заканчивается к концу мая. Необычно то, что в 2020 г. количество лабораторно подтвержденных случаев гриппа резко снизилось в начале апреля, вскоре после того, как ВОЗ объявила пандемию COVID-19. Была выдвинута гипотеза о том, что сезон гриппа был прерван и что заболеваемость гриппом была существенно снижена за счет жестких мер контроля, направленных на предотвращение передачи SARS-CoV-2 [29].

На пресс-конференции ВОЗ 15 июня 2020 г. Генеральный директор ВОЗ доктор Тедрос А. Гебрейесус сказал: «Несмотря на продолжающиеся глобальные ответные меры на пандемию COVID-19, мы не можем упускать из виду другие важные проблемы общественного здравоохранения, включая грипп. Грипп поражает каждую страну каждый год и уносит жизни. Вступая в сезон гриппа в Южном полушарии и приступая к планированию сезона в Северном полушарии, мы должны сделать так, чтобы грипп оставался главным приоритетом» [70]. Доктор Гебрейесус далее отметил, что сегодня по всему миру мы сталкиваемся с резким сокращением количества образцов, протестированных на грипп. Эти нарушения могут иметь краткосрочные и долгосрочные последствия, такие как упущение возможности обнаруживать новые вирусы гриппа с пандемическим потенциалом и оперативно сообщать о них в ВОЗ.

Таким образом, COVID-19 может значительно влиять на численность инфекций, вызываемых другими респираторными вирусами, включая вирусы гриппа. Однако трудно отличить прямое влияние COVID-19 на сокращение числа респираторных инфекций от ее опосредованного воздействия из-за снижения эффективности эпидемиологического надзора за гриппом.

Коинфицирование вирусом SARS-CoV-2 и сезонными респираторными вирусами негриппозной этиологии

Помимо вирусов гриппа, другие респираторные вирусы также играют важную роль в эпи-

демиологическом процессе. Недавно установленный разный уровень смешанных инфекций с SARS-CoV-2 [38] позволяет предполагать, что пандемия COVID-19, вероятно, будет развиваться по одному из представленных на рисунке сценариев: вирусы SARS-CoV-2 1) будут циркулировать с другими респираторными вирусами или 2) вытеснят их.

В отличие от показателей коинфекции вирусами гриппа и SARS-CoV-2, которые продемонстрировали некоторое снижение активности, уровень смешанных инфекций SARS-CoV-2 с другими респираторными патогенами оказался выше, чем ожидалось [63]. Так, исследование, проведенное в Калифорнии, показало, что среди пациентов с подтвержденной COVID-19 инфекцией у 20,7% обнаруживались один или несколько других патогенов; наиболее распространенными были риновирус, энтеровирус, RSV и сезонный коронавирус [33]. В исследовании, проведенном в Китае, 14 из 32 положительных на COVID-19 пациентов были инфицированы другими патогенами, включая вирусы, бактерии и грибы, причем четверо из них были инфицированы респираторными вирусами — RSV, вирусом парагриппа человека, риновирусом и метапневмовирусом человека [40].

Считается, что коинфекция двумя респираторными вирусами редко встречается у взрослых и в основном присуща детям [66]. В феврале 2020 г., в самом начале распространения COVID-19 в Японии, дети сравнительно редко болели этой инфекцией; у них преобладали вирус гриппа и метапневмовирус человека (исследование проводилось в районе Фурано). На момент исследования только у троих детей был диагностирован COVID-19, двое из них были одновременно инфицированы вирусом гриппа и метапневмовирусом человека [30]. Смешанная инфекция метапневмовируса и SARS-CoV-2 была обнаружена и у взрослого пациента в Провиденсе (Род-Айленд, США) [66].

Подробное исследование распространенности респираторных вирусных инфекций, включая COVID-19, с декабря 2019 г. по март 2020 г. было проведено в Италии Calderaro A. и соавт. [17]. Из 906 образцов из дыхательных путей пациентов госпиталя в Парме 52,3% были положительными как минимум в отношении одного вируса. При этом моноинфекции были выявлены в 80,2% положительных проб, смешанные — в 19,8%. RSV (23,7%) и риновирус (22,3%) были наиболее часто идентифицируемыми вирусами, за ними следовал SARS-CoV-2 (14,1%). RSV преобладал в циркуляции до февраля 2020 г., после чего его выявление резко сократилось до 1,5%. SARS-CoV-2 отсутствовал в исследуемой области до конца февраля 2020 г., а затем чуть более чем за месяц превысил уровень в 14%; все случаи представляли собой моноинфекцию. Было обнаружено только три случая смешанных с SARS-

CoV-2 респираторных инфекций, причем все они наблюдались у детей младше одного года. Интересно, что сезонные вирусы в основном поражали детей без каких-либо различий по полу, тогда как SARS-CoV-2 в основном поражал взрослых мужчин [17].

В целом в мире среди сопутствующих вирусу SARS-CoV-2 возбудителей преобладали RSV и риновирус. Именно эти вирусы являются наиболее частыми причинами острых респираторных инфекций, особенно тяжелых заболеваний у детей раннего возраста и пожилых людей, и могут привести к тяжелым острым инфекциям нижних дыхательных путей, бронхолииту, пневмонии и обострениям астмы [30, 40]. Постинфекционный иммунитет непродолжителен, что приводит к повторной циркуляции вирусов в одной и той же популяции. Совместное инфицирование такими сезонными патогенами, наряду с вирусами гриппа, с новым пандемическим вирусом SARS-CoV-2 может усугубить течение болезни и представляет собой серьезную проблему для диагностики и лечения.

Заключение

Когда мы сталкиваемся с быстро распространяющимся в человеческой популяции новым вирусом, база имеющихся о нем знаний очень ограничена. Появление в 2019 г., а затем пандемическое распространение нового коронавируса SARS-CoV-2 предоставило ученым уникальную

возможность больше узнать о патогенезе других возбудителей респираторных инфекций в условиях циркуляции пандемических вирусов.

В мире накоплен большой массив знаний о предыдущих пандемиях гриппа, которые имеют много общего с пандемией COVID-19 [15, 26]. В частности, было установлено, что пандемические вирусы, в том числе A(H1N1)pdm09 и SARS-CoV-2, вытесняют штаммы сезонного гриппа и некоторых респираторных вирусов негриппозной этиологии [17, 57]; однако циркуляция других респираторных патогенов, таких как риновирус и RSV, остается практически на межпандемическом уровне. Это свидетельствует о том, что не стоит недооценивать роль риновирусов и RSV в общей структуре респираторной заболеваемости.

Ozawa M. и Kawaoka Y. [56] убеждены в том, что полный контроль над вирусами гриппа невозможен [34]. Не стоит рассчитывать на то, что в ближайшее время произойдет полное искоренение гриппа. Это применимо и к пандемии COVID-19. На сегодняшний день она еще далека от завершения, и мы, как и с гриппом, далеки от победы над ней и находимся в самом начале долгого и тернистого пути. Весьма вероятно, что после SARS-CoV-2 будет еще одна пандемия, вызванная другим коронавирусом, вирусом гриппа, парамиксовирусом или совершенно новым патогеном [60]. Грамотный и всесторонний анализ текущей ситуации с COVID-19 позволит противостоять угрозе будущей пандемии.

Список литературы/References

1. Базан О.И. Патологоанатомическая служба в блокадном Ленинграде. Научный анализ, личные воспоминания. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2006. 134 с. [Bazan O.I. Pathological service in besieged Leningrad. Scientific analysis, personal memories. *St. Petersburg: ELBI-SPb, 2006. 134 p. (In Russ.)*]
2. Беляев А.Л., Феодоритова Е.Л., Слепушкин А.Н. Итоги эпидсезона 2007–2008 гг. по гриппу и другим ОРВИ и профилактика этих инфекций // Пест-Менеджмент. 2008. № 3. С. 26–31. [Belyaev A.L., Feodoritova E.L., Slepushkin A.N. 2008. Summary of influenza and ARD 2007–2008 epidemic season and these infections' prophylaxis. *Pest-Management, 2008, no. 3, pp. 26–31. (In Russ.)*]
3. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Мукашева Е.А., Колобухина Л.В., Трушакова С.В., Бреслав Н.В., Феодоритова Е.Л., Меркулова Л.Н., Краснослободцев К.Г., Морозова Е.О., Федакина И.Т., Аристова В.А., Варганиян Р.В., Кистенева Л.Б., Прилипов А.Г., Альховский С.В., Росаткевич А.Г., Кружкова И.С., Беляев А.Л., Аксельрод Э.В., Базарова М.В., Сметанина С.В. Активность вирусов гриппа в сезон 2017–2018 гг. в России и странах Северного полушария: конфликт по В-вирусному компоненту вакцин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018. Т. 19, № 3. С. 13–21. [Lvov D.K., Burtseva E.I., Mukasheva E.A., Kolobukhina L.V., Trushakova S.V., Breslav N.V., Feodoritova E.L., Merkulova L.N., Krasnoslobodtsev K.G., Morozova E.O., Fedyakina I.T., Aristova V.A., Vartanyan R.V., Kisteneva L.B., Prilipov A.G., Alkhovskiy S.V., Rosatkevich A.G., Kruzhkova I.S., Belyaev A.L., Axelrod E.V., Bazarova M.V., Smetanina S.V. The activity of influenza viruses during 2017–2018 season in Russia and countries of the Northern Hemisphere: conflict by the B-virus vaccine component. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention, 2018, vol. 19, no. 3, pp. 13–21. (In Russ.)* doi: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-13-21]
4. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Бурцева Е.И., Кружкова И.С., Малышев Н.А., Федакина И.Т., Кириллова Е.С., Трушакова С.В., Феодоритова Е.Л., Меркулова Л.Н., Краснослободцев К.Г., Мукашева Е.А., Гарина Е.О., Варганиян Р.В., Кистенева Л.Б., Прилипов А.Г., Базарова М.В., Десяткин А.В., Суточникова О.А. Эпидемический сезон 2015–2016 гг. в России и мире: особенности циркуляции вирусов гриппа, динамика заболеваемости, клинические аспекты и алгоритм лечения // Терапевтический архив. 2016. Т. 88, № 11. С. 112–120. [Lvov D.K., Kolobukhina L.V., Burtseva E.I., Kruzhkova I.S., Malyshev N.A., Fedyakina I.T., Kirillova E.S., Trushakova S.V., Feodoritova E.L., Merkulova L.N., Krasnoslobodtsev K.G., Mukasheva E.A., Garina E.O., Vartanyan R.V., Kisteneva L.B., Prilipov A.G., Bazarova M.V., Devyatkin A.V., Sutochnikova O.A. The 2015–2016 epidemic season in Russia and the world: circulation of influenza viruses, trends in incidence, clinical aspects, and treatment algorithm. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive, 2016, vol. 88, no. 11, pp. 112–120. (In Russ.)* doi: 10.17116/terarkh20168811112-120]

5. Морозенко М.А., Микуцкая Б.А., Сиротенко Е.А., Тимофеева Г.А., Смородинцев А.А. Удельный вес респираторно-синцитиальной инфекции в межэпидемические по гриппу периоды в Ленинграде. В кн.: Проблемы этиологии, диагностики, профилактики и клиники респираторных вирусных инфекций. Л., 1969. С. 417–424. [Morozenko M.A., Mikutskaya B.A., Sirotenko E.A., Timofeeva G.A., Smorodintsev A.A. The proportion of respiratory syncytial infection during interepidemic periods of influenza in Leningrad. In: Problems of Etiology, Diagnosis, Prevention and Clinical Picture of Respiratory Viral Infections. Leningrad, 1969, pp. 417–424. (In Russ.)]
6. Писарева М.М., Едер В.А., Бузицкая Ж.В., Мусаева Т.Д., Афанасьева В.С., Го А.А., Образцова Е.А., Суховецкая В.Ф., Комиссаров А.Б. Этиологическая структура гриппа и других ОРВИ в Санкт-Петербурге в эпидемические сезоны 2012–2016 гг. // Вопросы вирусологии. 2018. Т. 63, № 5. С. 233–239. [Pisareva M.M., Eder V.A., Buzitskaya Zh.V., Musaeva T.D., Afanaseva V.S., Go A.A., Obraztsova E.A., Sukhovetskaya V.F., Komissarov A.B. Etiological structure of influenza and other ARVI in St. Petersburg during epidemic seasons 2012–2016. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2018, vol. 63, no. 5, pp. 233–239. (In Russ.)] doi: 10.18821/0507-4088-2018-63-5-233-239
7. Akin L., Gözel M.G. Understanding dynamics of pandemics. *Turk. J. Med. Sci.*, 2020, vol. 50, no. SI–1, pp. 515–519. doi: 10.3906/sag-2004-133
8. Alcaide C., Rabadan M.P., Moreno-Perez M.G., Gomez P. Implications of mixed viral infections on plant disease ecology and evolution. *Adv. Virus Res.*, 2020, vol. 106, pp. 145–169. doi: 10.1016/bs.aivir.2020.02.001
9. Ånestad G. Interference between outbreaks of respiratory syncytial virus and influenza virus infection. *Lancet*, 1982, vol. 1, no. 8270, p. 502. doi: 10.1016/S0140-6736(82)91466-0
10. Azekawa S., Namkoong H., Mitamura K., Kawaoka Y., Saito F. Co-infection with SARS-CoV-2 and influenza A virus. *IDCases*, 2020, vol. 20: e00775. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00775
11. Babiuk L.A., Lawman M.J., Ohmann H.B. Viral-bacterial synergistic interaction in respiratory disease. *Adv. Virus Res.*, 1988, vol. 35, pp. 219–249. doi: 10.1016/S0065-3527(08)60713-7
12. Belser J.A. Assessment of SARS-CoV-2 replication in the context of other respiratory viruses. *Lancet Respir. Med.*, 2020, vol. 8, no. 7, pp. 651–652. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30227-7
13. Bengoechea J.A., Bamford C.G.G. SARS-CoV-2, bacterial co-infections, and AMR: the deadly trio in COVID-19? *EMBO Mol. Med.*, 2020, vol. 12, no. 7: e12560. doi: 10.15252/emmm.202012560
14. Benkovic S., Kim M., Sin E. Four cases: HIV and SARS-CoV-2 coinfection in patients from Long Island, New York. *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, no. 11, pp. 2338–2340. doi: 10.1002/jmv.26029
15. Bogaert D., Dockrell D.H. 100 years of influenza research seen through the lens of COVID-19. *Mucosal Immunol.*, 2020, vol. 13, no. 4, pp. 561–562. doi: 10.1038/s41385-020-0291-9
16. Bosch A.A., Biesbroek G., Trzcinski K., Sanders E.A., Bogaert D. Viral and bacterial interactions in the upper respiratory tract. *PLoS Pathog.*, 2013, vol. 9, no. 1: e1003057. doi: 10.1371/journal.ppat.1003057
17. Calderaro A., De Conto F., Buttrini M., Piccolo G., Montecchin S., Maccari C., Martinelli M., Di Maio A., Ferraglia F., Pinardi F., Montagna P., Arcangeletti M.C., Chezzi C. Human respiratory viruses, including SARS-CoV-2, circulating in the winter season 2019–2020 in Parma, Northern Italy. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 102, pp. 79–84. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1473
18. Casalegno J.S., Ottmann M., Duchamp M.B., Escuret V., Billaud G., Frobert E., Morfin F., Lina B. Rhinoviruses delayed the circulation of the pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus in France. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2010, vol. 16, no. 4, pp. 326–329. doi: 10.1111/j.14690691.2010.03167.x
19. Coughlin S.S. Anxiety and depression: linkages with viral diseases. *Public Health Rev.*, 2012, vol. 34, no. 2, 17 p. doi: 10.1007/BF03391675
20. Cuadrado-Payán E., Montagud-Marrahi E., Torres-Elorza M., Bodro M., Blasco M., Poch E., Soriano A., Piñeiro G.J. SARS-CoV-2 and influenza virus coinfection. *Lancet*, 2020, vol. 395, no. 10236: e84. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31052-7
21. D'Ardes D., Boccattoda A., Schiavone C., Santilli F., Guagnano M.T., Bucci M., Cipollone F. A case of coinfection with SARS-CoV-2 and cytomegalovirus in the era of COVID-19. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.*, 2020, vol. 7, no. 5: 001652. doi: 10.12890/2020_001652
22. Dawood F.S., Iuliano A.D., Reed C., Meltzer M.I., Shay D.K., Cheng P.Y., Bandaranayake D., Breiman R.F., Brooks W.A., Buchy P., Feikin D.R., Fowler K.B., Gordon A., Hien N.T., Horby P., Huang Q.S., Katz M.A., Krishnan A., Lal R., Montgomery J.M., Mølbak K., Pebody R., Presanis A.M., Razuri H., Steens A., Tinoco Y.O., Wallinga J., Yu H., Vong S., Bresee J., Widdowson M.A. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. *Lancet Infect. Dis.*, 2012, vol. 12, no. 9, pp. 687–695. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70121-4
23. Dhabhar F.S., Malarkey W.B., Neri E., McEwen B.S. Stress-induced redistribution of immune cells — from barracks to boulevards to battlefields: a tale of three hormones — Curt Richter Award winner. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, vol. 37, no. 9, pp. 1345–1368. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.05.008
24. Diaz-Munoz S.L. Viral coinfection is shaped by host ecology and virus–virus interactions across diverse microbial taxa and environments. *Virus Evol.*, 2017, vol. 3, no. 1: vex011. doi: 10.1093/ve/vex011
25. Ding Q., Lu P., Fan Y., Xia Y., Liu M. The clinical characteristics of pneumonia patients coinfecting with 2019 novel coronavirus and influenza virus in Wuhan, China. *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, no. 9, pp. 1549–1555. doi: 10.1002/jmv.25781
26. Dunning J., Thwaites R.S., Openshaw P.J.M. Seasonal and pandemic influenza: 100 years of progress, still much to learn. *Mucosal Immunol.*, 2020, vol. 13, no. 4, pp. 566–573. doi: 10.1038/s41385-020-0287-5
27. Hashemi S.A., Safamanesh S., Ghafouri M., Taghavi M.R., Mohajer Zadeh Heydari M.S., Namdar Ahmadabad H., Ghasem Zadeh-Moghaddam H., Azimian A. Coinfection with COVID-19 and influenza A virus in two died patients with acute respiratory syndrome, Bojnurd, Iran. *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, no. 11, pp. 2319–2321. doi: 10.1002/jmv.26014
28. Johnson N.P., Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918–1920 “Spanish” influenza pandemic. *Bull. Hist. Med.*, 2002, vol. 76, no. 1, pp. 105–115. doi: 10.1353/bhm.2002.0022
29. Jones N. How coronavirus lockdowns stopped flu in its tracks. Nature news. 21 May 2020. URL: <https://www.nature.com/articles/d41586-020-01538-8>

30. Kakuya F., Okubo H., Fujiyasu H., Wakabayashi I., Syouji M., Kinebuchi T. The first pediatric patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Japan: risk of coinfection with other respiratory viruses. *Jpn J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 73, no. 5, pp. 377–380. doi: 10.7883/yoken.JJID.2020.181
31. Khaitov M.R., Laza-Stanca V., Edwards M.R., Walton R.P., Rohde G., Contoli M., Papi A., Stanciu L.A., Kottenko S.V., Johnston S.L. Respiratory virus induction of alpha-, beta- and lambda-interferons in bronchial epithelial cells and peripheral blood mononuclear cells. *Allergy*, 2009, vol. 64, no. 3, pp. 375–386. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01826.x
32. Khodamoradi Z., Moghadami M., Lotfi M. Coinfection of coronavirus disease 2019 and influenza A: a report from Iran. *Arch. Iran Med.*, 2020, vol. 23, no. 4, pp. 239–243. doi: 10.34172/aim.2020.04
33. Kim D., Quinn J., Pinsky B., Shah N.H., Brown I. Rates of coinfection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *Jama*, 2020, vol. 323, no. 20, pp. 2085–2086. doi: 10.1001/jama.2020.6266
34. Kiseleva I. Will we ever be able to defeat human influenza? *Open Microbiol. J.*, 2019, vol. 13, pp. 313–314. doi: 10.2174/1874285801913010313
35. Kiseleva I., Grigorieva E., Larionova N., Al Farroukh M., Rudenko L. COVID-19 in light of seasonal respiratory infections. *Biology (Basel)*, 2020, vol. 9, no. 9, p. 240. doi: 10.3390/biology9090240
36. Klempa B. Reassortment events in the evolution of hantaviruses. *Virus Genes*, 2018, vol. 54, no. 5, pp. 638–646. doi: 10.1007/s11262-018-1590-z
37. Konala V.M., Adap S., Gaya V., Naramal S., Daggubat S.R., Kammar C.B., Chenn A. Coinfection with influenza A and COVID-19. *Eur. J. Case Rep. Intern. Med.*, 2020, vol. 7, no. 5: 001656. doi: 10.12890/2020_001656
38. Lansbury L., Lim B., Baskaran V., Lim W.S. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Infect.*, 2020, vol. 81, no. 2, pp. 266–275. doi: 10.1016/j.jinf.2020.05.046
39. Li Y., Wang J., Wang C., Yang Q., Xu Y., Xu J., Li Y., Yu X., Zhu H., Liu J. Characteristics of respiratory virus infection during the outbreak of 2019 novel coronavirus in Beijing. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 96, pp. 266–269. doi: 10.1016/j.ijid.2020.05.008
40. Li Z.T., Chen Z.M., Chen L.D., Zhan Y.Q., Li S.Q., Cheng J., Zhu A.R., Chen L.Y., Zhong N.S., Li S.Y., Lu W.J., Ye F. Coinfection with SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens in COVID-19 patients in Guangzhou, China. *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, no. 11, pp. 2381–2383. doi: 10.1002/jmv.26073
41. Linde A., Rotzén-Ostlund M., Zweyberg-Wirgart B., Rubinova S., Brytting M. Does viral interference affect spread of influenza? *Euro Surveill.*, 2009, vol. 14, no. 40: 19354. doi: 10.2807/ese.14.40.19354-en
42. Lloyd-Smith J.O. Vacated niches, competitive release and the community ecology of pathogen eradication. *Philos Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, 2013, vol. 368, no. 1623: 20120150. doi: 10.1098/rstb.2012.0150
43. Lowen A.C., Mubareka S., Tumpey T.M., Garcia-Sastre A., Palese P. The guinea pig as a transmission model for human influenza viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, vol. 103, no. 26, pp. 9988–9992. doi: 10.1073/pnas.0604157103
44. Mak G.C., Wong A.H., Ho W.Y., Lim W. The impact of pandemic influenza A (H1N1) 2009 on the circulation of respiratory viruses 2009–2011. *Influenza Other Respir. Viruses*, 2012, vol. 6, no. 3: e6–10. doi: 10.1111/j.1750-2659.2011.00323.x
45. Matsuzaki Y., Sugawara K., Takashita E., Muraki Y., Hongo S., Katsushima N., Mizuta K., Nishimura H. Genetic diversity of influenza B virus: the frequent reassortment and cocirculation of the genetically distinct reassortant viruses in a community. *J. Med. Virol.*, 2004, vol. 74, no. 1, pp. 132–140. doi: 10.1002/jmv.20156
46. Maurice J.B., Patel A., Scott A.J., Patel K., Thursz M., Lemoine M. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in HIV-monoinfection. *AIDS*, 2017, vol. 31, no. 11, pp. 1621–1632. doi: 10.1097/QAD.0000000000001504
47. Meningher T., Hindiyeh M., Regev L., Sherbany H., Mendelson E., Mandelboim M. Relationships between A(H1N1)pdm09 influenza infection and infections with other respiratory viruses. *Influenza Other Respir. Viruses*, 2014, vol. 8, no. 4, pp. 422–430. doi: 10.1111/irv.12249
48. Moriyama M., Hugentobler W.J., Iwasaki A. Seasonality of respiratory viral infections. *Annu. Rev. Virol.*, 2020, vol. 7, no. 1, pp. 83–101. doi: 10.1146/annurev-virology-012420-022445
49. Navarro-Mari J.M., Pérez-Ruiz M., Galán Montemayor J.C., Marcos Maeso M., Reina J., de Oña Navarro M., Cilla Eguiluz C.G. Circulation of other respiratory viruses and viral coinfection during the 2009 pandemic influenza. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.*, 2012, vol. 30, no. 4, pp. 25–31. doi: 10.1016/S0213-005X(12)70101-5
50. Nickbakhsh S., Ho A., Marques D.F.P., McMenamin J., Gunson R.N., Murcia P.R. Epidemiology of seasonal coronaviruses: Establishing the context for COVID-19 emergence. *J. Infect. Dis.*, 2020, vol. 222, no. 1, pp. 17–25. doi: 10.1093/infdis/jiaa185
51. Nickbakhsh S., Mair C., Matthews L., Reeve R., Johnson P.C.D., Thorburn F., von Wissmann B., Reynolds A., McMenamin J., Gunson R.N., Murcia P.R. Virus–virus interactions impact the population dynamics of influenza and the common cold. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2019, vol. 116, no. 52, pp. 27142–27150. doi: 10.1073/pnas.1911083116
52. Nowak M.D., Sordillo E.M., Gitman M.R., Paniz Mondolfi A.E. Coinfection in SARS-CoV-2 infected patients: where are influenza virus and rhinovirus/enterovirus? *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, no. 10, pp. 1699–1700. doi: 10.1002/jmv.25953
53. Osterhaus A.D.M.E. Influenza and RSV in a COVID-19 world. The first ESWI webinar 11 June 2020. URL: <https://eswi.org/eswi-tv/influenza-and-rsv-in-a-covid-19-world-full-webinar>
54. Ou X., Zhou L., Huang H., Lin Y., Pan X., Chen D. A severe case with coinfection of SARS-CoV-2 and common respiratory pathogens. *Trav. Med. Infect. Dis.*, 2020, vol. 36: 101672. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101672
55. Ozaras R., Cirpin R., Duran A., Duman H., Arslan O., Bakcan Y., Kaya M., Mutlu H., Isayeva L., Kebanli F., Deger B.A., Bekeshev E., Kaya F., Bilir S. Influenza and COVID-19 coinfection: report of 6 cases and review of the literature. *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, no. 11, pp. 2657–2665. doi: 10.1002/jmv.26125
56. Ozawa M., Kawaoka Y. Cross talk between animal and human influenza viruses. *Annu. Rev. Anim. Biosci.*, 2013, vol. 1, pp. 21–42. doi: 10.1146/annurev-animal-031412-103733
57. Palese P., Wang T.T. Why do influenza virus subtypes die out? A hypothesis. *mBio*, 2011, vol. 2, no. 5: e00150-11. doi: 10.1128/mBio.00150-11
58. Pascalis H., Temmam S., Turpin M., Rollot O., Flahault A., Carrat F., de Lamballerie X., Gérardin P., Dellagi K. Intense co-circulation of non-influenza respiratory viruses during the first wave of pandemic influenza pH1N1/2009: a cohort study in Reunion Island. *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 9: e44755. doi: 10.1371/journal.pone.0044755

59. Pennington H. The impact of infectious disease in war time: a look back at WW1. *Fut. Micr.*, 2019, vol. 14, pp. 165–168. doi: 10.2217/fmb-2018-0323
60. Petersen E., Koopmans M., Go U., Hamer D.H., Petrosillo N., Castelli F., Storgaard M., Al Khalili S., Simonsen L. Comparing SARS-CoV-2 with SARS-CoV and influenza pandemics. *Lancet Infect. Dis.*, 2020, vol. 20, no. 9, pp. e238–e244. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30484-9
61. Rawson T.M., Moore L.S.P., Zhu N., Ranganathan N., Skolimowska K., Gilchrist M., Satta G., Cooke G., Holmes A. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: a rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin. Infect. Dis.*, 2020, vol. 71, no. 9, pp. 2459–2468. doi: 10.1093/cid/ciaa530
62. Rodriguez J.A., Rubio-Gomez H., Roa A.A., Miller N., Eckardt P.A. Coinfection with SARS-CoV-2 and parainfluenza in a young adult patient with pneumonia: case report. *IDCases*, 2020, vol. 20: e00762. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e00762
63. Sánchez-Duque J.A., Orozco-Hernández J.P., Marín-Medina D.S., Cvetkovic-Vega A., Aveiro-Róbaló T.R., Mondragon-Cardona A., Failoc-Rojas V.E., Gutiérrez-Ocampo E., Villamizar-Peña R., Henao-Martínez J.F., Arteaga-Livias K., Rodríguez-Morales A.J. Are we now observing an increasing number of coinfections between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens? *J. Med. Virol.*, 2020, vol. 92, no. 11, pp. 2398–2400. doi: 10.1002/jmv.26089
64. Shrestha S., Foxman B., Weinberger D.M., Steiner C., Viboud C., Rohani P. Identifying the interaction between influenza and pneumococcal pneumonia using incidence data. *Sci. Transl. Med.*, 2013, vol. 5, no. 191: 191ra184. doi: 10.1126/scitranslmed.3005982
65. Steel J., Lowen A.C. Influenza A virus reassortment. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.*, 2014, vol. 385, pp. 377–401. doi: 10.1007/82_2014_395
66. Touzard-Romo F., Tapé C., Lonks J.R. Co-infection with SARS-CoV-2 and human metapneumovirus. *R. I. Med. J. (2013)*, 2020, vol. 103, no. 2, pp. 75–76.
67. Viboud C., Simonsen L., Fuentes R., Flores J., Miller M.A., Chowell G. Global mortality impact of the 1957–1959 influenza pandemic. *J. Infect. Dis.*, 2016, vol. 213, no. 5, pp. 738–745. doi: 10.1093/infdis/jiv534
68. Wehl G., Laible M., Rauchenzauner M. Co-infection of SARS-CoV-2 and influenza A in a pediatric patient in Germany. *Klin. Pediatr.*, 2020, vol. 232, no. 4, pp. 217–218. doi: 10.1055/a-1163-7385
69. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) dashboard. 2020. URL: <https://covid19.who.int>
70. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Press Conference of 15 June 2020. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
71. WHO. Overview of influenza activity globally. Influenza Update No. 383 of 21 December 2020. URL: https://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/latest_update_GIP_surveillance/en
72. Wu D., Lu J., Ma X., Liu Q., Wang D., Gu Y., Li Y., He W. Coinfection of influenza virus and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2020, vol. 39, no. 6: e79. doi: 10.1097/INF.0000000000002688
73. Wu Q., Xing Y., Shi L., Li W., Gao Y., Pan S., Wang Y., Wang W., Xing Q. Coinfection and other clinical characteristics of COVID-19 in children. *Pediatrics*, 2020, vol. 146, no. 1: e20200961. doi: 10.1542/peds.2020-0961
74. Wu X., Cai Y., Huang X., Yu X., Zhao L., Wang F., Li Q., Gu S., Xu T., Li Y., Lu B., Zhan Q. Co-infection with SARS-CoV-2 and influenza A virus in patient with pneumonia, China. *Emerg. Infect. Dis.*, 2020, vol. 26, no. 6, pp. 1324–1326. doi: 10.3201/eid2606.200299

Авторы:

Киселева И.В., д.б.н., профессор, зав. лабораторией общей вирусологии ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

Ларионова Н.В., д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории общей вирусологии ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

Григорьева Е.П., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории общей вирусологии ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

Ксенафонтов А.Д., аспирант ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

Аль Фаррух М., аспирант ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

Руденко Л.Г., д.м.н., профессор, зав. отделом вирусологии им. А.А.Сморозинцева ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Kiseleva I.V., PhD, MD (Biology), Professor, Head of the Laboratory of General Virology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation; Professor, Department of Fundamental Problems of Medicine and Medical technologies, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation;

Larionova N.V., PhD, MD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of General Virology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation;

Grigorieva E.P., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of General Virology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation;

Ksenafontov A.D., PhD Student, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation;

Al Farroukh M., PhD Student, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation;

Rudenko L.G., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the A.A. Smorodintsev Department of Virology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation.