

ГРИПП У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ПАНДЕМИИ В УСЛОВИЯХ МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

Е.А. Дондурей¹, В.Ф. Суховецкая¹, Л.В. Осидак¹, Н.И. Коновалова¹,
Т.Г. Лобова¹, М.М. Писарева¹, Л.Н. Гладченко², Е.В. Образцова¹,
В.В. Гончар¹, С.И. Минченко², Л.В. Корченюк²

¹ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

²ГБУЗ Детская городская клиническая больница № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В рамках мониторинга гриппа на базе детского многопрофильного стационара Санкт-Петербурга в течение трех эпидемических сезонов (2010–2011, 2011–2012 и 2012–2013 гг.) проведено комплексное вирусологическое обследование 1916 пациентов от 0 мес. до 18 лет. Первые два года после пандемии сопровождались закономерным спадом заболеваемости гриппом, а в этиологической структуре наблюдалось преобладание одного серотипа вируса [в первом А(Н1N1)pdm09, во втором — А(Н3N2)]. В третьем сезоне отмечено восстановление основных черт эпидемической ситуации по гриппу, выявляемых в предпандемическом периоде: полиэтиологичность с ежегодным изменением долевого участия различных серотипов, поздний старт (зимне-весенний), младший возраст большинства госпитализированных и доброкачественное течение. Выявлены наиболее вероятные кандидаты [вирусы подтипа А(Н3N2)] на роль причинного фактора значимых подъемов заболеваемости с тяжелым течением в ближайшем будущем. Лабораторные данные подтвердились увеличением частоты осложненного пневмонией течения ОРВИ у стационарных пациентов в периоды их максимальной регистрации. Все полученные в ходе работы изоляты соответствовали референс-штаммам, включенным в состав вакцин. Таким образом, своевременная и адекватная вакцинация в изученный период должна была стать эффективной защитой против гриппа.

Ключевые слова: постпандемический период, дети, многопрофильный стационар, надзор за гриппом, эволюционная изменчивость.

Авторы:

Дондурей Е.А., к.м.н., старший научный сотрудник отделения респираторных вирусных инфекций у детей ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Суховецкая В.Ф., к.м.н., старший научный сотрудник отделения респираторных вирусных инфекций у детей ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Осидак Л.В., д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения респираторных вирусных инфекций у детей ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Коновалова Н.И., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости вирусов гриппа ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Лобова Т.Г., к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости вирусов гриппа ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Писарева М.М., к.б.н., ведущий научный сотрудник, лаборатория молекулярной вирусологии и геномной инженерии, ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Гладченко Л.Н., зав. инфекционным приемным покоем ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия;

Образцова Е.В., к.м.н., старший научный сотрудник отделения респираторных вирусных инфекций у детей ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Гончар В.В., научный сотрудник отделения респираторных вирусных инфекций у детей ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Минченко С.И., зам. главного врача по лечебной работе ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия;

Корченюк Л.В., зав. отделом страховой медицины ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург, Россия.

Адрес для переписки:

Дондурей Елена Александровна
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, 15/17,
отделение респираторных вирусных инфекций у детей ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ.
Тел.: (812) 499-15-40. Факс: (812) 499-15-00.
E-mail: DondureyElena@yandex.ru

поступила в редакцию 02.07.2014
принята к печати 04.07.2014

© Дондурей Е.А. и соавт., 2014

Введение

Грипп во время пандемий становится проблемой номер один в мире, но не менее актуален и в периоды обычных сезонных эпидемических подъемов, влекущих за собой существенные социально-экономические последствия как в развитых, так и развивающихся странах [9, 11].

В России ежегодно регистрируется 25–35 млн случаев заболевания гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), из которых 45–60% — среди детского населения. При этом экономический ущерб от сезонного гриппа насчитывает до 100 млрд руб./год, что составляет около 85% экономических потерь от всех инфекционных болезней в Российской Федерации [3, 6].

Безусловно, максимальные затраты приходятся на лечение пациентов в условиях стационара, особенно в случаях тяжелых форм заболевания, что крайне актуально в педиатрии (доля пациентов, госпитализированных с гриппом, как правило, обратно пропорциональна их возрасту) [7, 9]. Даже во время пандемии, когда наиболее уязвимыми были лица молодого и среднего возраста, практически половина госпитализированных пациентов были младше 18 лет [10].

Также, несмотря на официальное объявление о завершении пандемии, руководством ВОЗ подчеркнута возможность продолжения регистрации тяжелых случаев заболевания пандемическим гриппом в младших возрастных группах в ближайшие после пандемии годы.

Кроме того, увеличение частоты тяжелых форм заболевания и, соответственно, числа госпитализированных детей может произойти в любой момент из-за появления очередного существенно измененного штамма вируса гриппа по причине их уникальной способности к постоянной изменчивости.

Таким образом, необходим непрерывный контроль эпидемической ситуации по гриппу, включающий регистрацию возможных изменений характера клинической картины, в том числе тяжести заболевания, эффекта на проводимую терапию, а также биологических особенностей возбудителя. Использование при этом последних достижений науки гарантирует своевременное реагирование в случае появления нового штамма вируса гриппа с измененной патогенностью.

Таким образом, целью настоящего исследования явилось изучение особенностей гриппозной инфекции в постпандемическом пе-

риод с определением клинически значимых тенденций эволюционной изменчивости вирусов гриппа.

Материалы и методы

Для изучения роли гриппа в этиологии ОРВИ после пандемии обследовано 1916 пациентов в возрасте от 0 мес. до 18 лет, госпитализированных в инфекционные отделения ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова (Санкт-Петербург) с сентября 2010 г. по май 2013 г. включительно. Исследуемый период был разделен на три эпидемических сезона: первый — 2010–2011 гг., второй — 2011–2012 гг. и третий — 2012–2013 гг. (летние месяцы в каждом из них исключались из наблюдения).

Материалы от больных получали в первые дни заболевания, когда содержание возбудителей в отделяемом из носоглотки максимально, что способствовало повышению эффективности расшифровки этиологии ОРВИ, которая проводилась с использованием комплекса вирусологических, серологических и генетических методов исследования.

С помощью прямого иммунофлуоресцентного (ИФЛ) метода в эпителиальных клетках из нижних носовых ходов осуществляли поиск вирусных антигенов: вируса гриппа типа А(H1N1)pdm09, А(H3N2) и В, парагриппа (1, 2 и 3 типов), респираторно-синцитиального (РС) и аденовирусов.

Для выявления вирусных антигенов в смывах из носоглотки использовали прямой твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА) с сериями иммуноферментных тест-систем «Грипп-виротест типа А», «Грипп-виротест типа В», «РС-виротест» и «Адено-виротест».

Препараты для ИФЛ метода и ИФА были разработаны и изготовлены специалистами лаборатории биотехнологии диагностических препаратов ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ.

Выявление и идентификацию специфических фрагментов нуклеиновых кислот возбудителей ОРВИ (вирусов гриппа А и В, парагриппа, РС-, адено-, метапневмо-, бока и риновирусов) в клинических материалах проводили методом ПЦР с помощью наборов «АмплиСенс» производства ФГУ ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора согласно рекомендациям фирмы-производителя.

С целью выделения вирусов гриппа материалами, взятыми от больных (отделяемое из глубоких отделов носовой полости), заражали 10–11-дневных куриных эмбрионов, а также клеточную культуру MDCK. Идентификацию вирусов осуществляли в реакции торможения гемагглютинации с набором диагностических

сывороток ВОЗ. Изучение эволюционной изменчивости вирусов гриппа было проведено с использованием антигенного картирования.

Кроме того, в ряде случаев вирусная этиология заболевания подтверждалась ретроспективно совокупностью серологических методов диагностики (РСК, РТГА и ИФА) по нарастанию титров специфических антител в парных сыворотках крови с дифференциацией по классам иммуноглобулинов в ИФА.

Данные о количестве случаев ОРВИ и гриппа, осложненных острым бронхитом и пневмонией, а также сопровождавшихся поражением желудочно-кишечного (ЖК) тракта у стационарных пациентов были получены из базы данных стационарного звена модуля «Медицинские информационные системы» регионального фрагмента единой государственной системы в сфере здравоохранения.

Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA 5.5 (Stat Soft Inc., США). Описываемые качественные показатели сравнивали с помощью критерия χ^2 . Взаимосвязь между явлениями оценивалась с помощью коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Представление точного значения p ограничено числом с тремя цифрами после запятой.

Результаты

По результатам комплексного вирусологического обследования пациентов, госпитализированных с диагнозом «Грипп» или «ОРВИ» в течение трех эпидемических сезонов после пандемии, отмечены статистически значимые различия долевого участия большинства респираторных вирусных возбудителей (табл. 1). Исключение составили: корона-, бока- и метапневмовирусная инфекции, регистрировавшиеся в пределах 0,5–2,6% случаев ($p > 0,05$).

Наиболее существенные различия выявлены в особенностях циркуляции различных типов и подтипов вирусов гриппа. Так, в первом постпандемическом сезоне сохранялась активная циркуляция пандемического штамма вируса гриппа А(Н1N1)pdm09. С ним были связаны $\frac{2}{3}$ случаев подтвержденного гриппа у госпитализированных детей (у остальных зафиксирован грипп В).

В то же время, сезонный подтип вируса гриппа А(Н3N2), как и в период пандемии, по результатам обследования пациентов ДГКБ № 5 был полностью вытеснен. Только несколько штаммов этого вируса (2,3% от общего числа) было выделено в лаборатории эволюцион-

ТАБЛИЦА 1. ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА РАСШИФРОВАННЫХ СЛУЧАЕВ ОРВИ У ДЕТЕЙ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В НАБЛЮДАЕМЫЙ ПЕРИОД

Возбудитель	Эпидемический сезон		
	2010–2011 гг.	2011–2012 гг.	2012–2013 гг.
Грипп всего	35,3%	30,5%	55,6%
А(Н1N1)pdm09	22,3%	0,5%	16,9%
А(Н3N2)	0,0%	24,3%	12,1%
Грипп В	13,0%	5,7%	26,6%
Парагрипп	18,6%	31,0%	10,4%
Аденовирусы	15,4%	5,2%	7,4%
РС-вирусы	21,0%	24,8%	11,5%
Риновирусы	3,8%	5,7%	10,4%
Метапневмовирусы	2,6%	0,5%	1,8%
Бокавирусы	2,0%	1,9%	1,5%
Коронавирусы	0,9%	0,5%	1,5%

ной изменчивости вирусов гриппа ФГБУ НИИ гриппа МЗ РФ в первом эпидсезоне от пациентов других лечебных учреждений города.

Однако среди всех расшифрованных случаев ОРВИ в 2010–2011 гг. на долю гриппа приходилась лишь одна треть (35,3% случаев). Другими находками наиболее часто были РС-вирусная, парагриппозная и аденовирусная инфекции (табл. 1).

Второй постпандемический сезон был ознаменован практически полным исчезновением из циркуляции вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 и возобновлением заболеваемости, связанной с сезонным вариантом вируса гриппа А(Н3N2), занявшим лидирующие позиции. В 2011–2012 гг. на долю гриппа В пришлось уже $\frac{1}{6}$ расшифрованных случаев.

Тем не менее, как и в предыдущем сезоне, роль гриппа среди всех ОРВИ была невелика (30,5% случаев, $p = 0,237$). Напротив, значимо возросла роль парагриппа (до 31,0% случаев, $p = 0,001$) и снизилась частота выявления аденовирусной инфекции (до 5,2% случаев, $p = 0,003$), но практически с той же частотой регистрировались РС-вирусы (в 24,8% случаев, $p = 0,366$).

К основным особенностям третьего сезона можно отнести одновременную циркуляцию всех эпидемически значимых типов и подтипов вируса гриппа последних лет (с возвращением на эпидемическую арену вируса гриппа А(Н1N1)pdm09) и увеличение их суммарной доли в структуре ОРВИ у госпитализированных детей до половины расшифрованных случаев ($p = 0,000$). Однако, в отличие от предыдущих сезонов лидирующая роль в заболеваемости

гриппом стала принадлежать вирусу гриппа В ($p = 0,000$). Кроме того, существенно реже регистрировались адено-, РС-вирусная и парагриппозная инфекции (в 7,4, 11,5 и 11,5% случаев соответственно).

Анализ частоты выявления гриппа и других ОРВИ у стационарных пациентов по месяцам позволил получить представление об особенностях развития изучаемых эпидемических сезонов в городе (рис. 1а, б, в). Их общей чертой явился поздний старт ежегодной эпидемии гриппа, пришедший на середину-конец зимы с пиком в весенние месяцы.

Однако, несмотря на описанное выше сходство, характер гриппозных эпидемий в каждом сезоне был отличным. Так, в 2010–2011 гг. эпидемический подъем начался в январе и был связан с обоими циркулирующими в этот сезон

вирусами гриппа (А(Н1N1)рdm09 и В) (рис. 1а). Однако, если регистрация первого сразу достигла максимума (30% случаев от общего числа расшифрованных ОРВИ) и сохранялась на этом уровне практически до конца сезона (в течение четырех месяцев), то заболеваемость гриппом В была максимальной лишь в феврале-марте с постепенным уменьшением к маю.

Кроме того, эпидемия гриппа 2010–2011 гг. сопровождалась достаточно активной циркуляцией практически всех диагностируемых нами респираторных возбудителей и даже поочередными пиками выявления некоторых из них (метапневно-, бока- и риновирусов). Исключение составила лишь аденовирусная инфекция, лидировавшая в структуре ОРВИ практически весь предэпидемический период этого сезона.

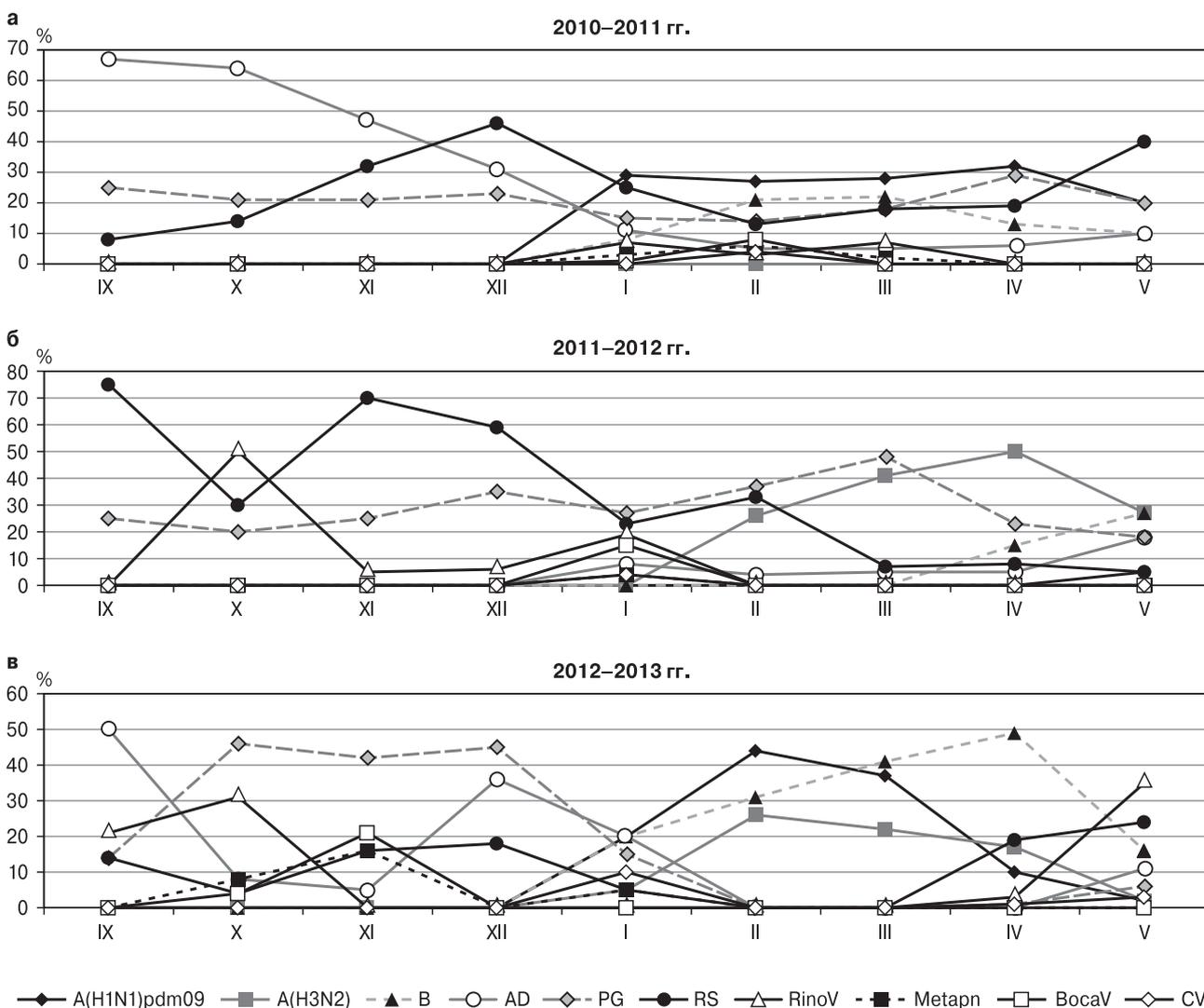


Рисунок 1. Этиологическая структура расшифрованных случаев ОРВИ у стационарных пациентов в наблюдаемый период по месяцам

а) эпидемический сезон 2010–2011 гг.; б) эпидемический сезон 2011–2012 гг.; в) эпидемический сезон 2011–2013 гг.

Эпидемический подъем заболеваемости гриппом 2011–2012 гг. начался на месяц позже предыдущего (в феврале) и характеризовался постепенным ростом интенсивности с максимумом с марта по май, а также длительной моноэтиологичностью [грипп А(Н3N2)] (рис. 1б). Лишь в конце сезона (апрель-май) наблюдалась активизация циркуляции вирусов гриппа В и в самом конце эпидемии (в мае) зарегистрированы единичные случаи заболевания детей, связанные с вирусом гриппа А(Н1N1) pdm09. Кроме того, в отличие от сезона 2010–2011 гг., на фоне развития эпидемии гриппа 2011–2012 гг. отмечено существенное уменьшение регистрации, вплоть до полного отсутствия, других респираторных вирусов.

Третий сезон развивался по схожему с первым сценарию (начало в январе с одновременной циркуляцией всех участников этой эпидемии: гриппа А(Н3N2), А(Н1N1)pdm09 и В). В то же время, он отличался значительно большей интенсивностью (суммарная доля гриппа составляла до 100% расшифрованных случаев ОРВИ в феврале-марте) и, соответственно, на своем пике сопровождался полным вытеснением из циркуляции других респираторных вирусов (рис. 1в). Однако, если рост выявления обоих подтипов вируса гриппа А наблюдался в первой половине эпидемического подъема, то гриппа В, как и в предыдущем сезоне, во второй.

Возраст госпитализированных детей с гриппом в целом был схожим, но претерпел существенные изменения по сравнению с пандемией. Вновь, как и в предпандемические годы, подавляющее большинство пациентов были из самой младшей возрастной группы — первых 3-х лет жизни (рис. 2).

Напротив, доля детей старше 7 лет существенно снизилась (с 60% случаев во время пандемии до 15 и 17% случаев в 2010–2011 гг. и 2011–2012 гг. соответственно), а в третьем стала минимальной ($p = 0,007$ и $p = 0,004$ при сравнении с показателем в первом и втором сезоне соответственно). В то же время, пациенты 3–6 лет в течение всего периода наблюдения, а также во время пандемии, получали стационарное лечение практически с одинаковой частотой (около 20% случаев).

Кроме того, мы попытались установить какие-либо различия возрастной структуры госпитализированных пациентов в зависимости от типа и подтипа вируса гриппа в постпандемическом периоде. Оказалось, что контингент заболевших гриппом А (как Н1N1pdm09, так и Н3N2) значимо не менялся в течение всех трех сезонов (табл. 2). Безусловно, период единичных случаев первого (2011–2012 гг.) и отсутствия второго (2010–2011 гг.) в расчет не принимались.

Напротив, возрастная структура госпитализированных с гриппом В имела свои особенности в каждом изученном сезоне. Так, во время эпидемического подъема 2010–2011 гг. в отличие от общей тенденции (уменьшение доли госпитализированных с увеличением возраста) доля стационарных пациентов старшей возрастной группы, переносящих грипп В, в 2 раза превышала таковую среди детей от 3 до 6 лет (рис. 2, табл. 2). Таким образом, в этом сезоне последние значимо чаще госпитализировались с гриппом А(Н1N1)pdm09 ($p = 0,049$).

В 2011–2012 гг. пациенты средней возрастной группы (3–6 лет), переносящие грипп В, составили лишь 8% случаев госпитализированных с данной инфекцией. В то же время

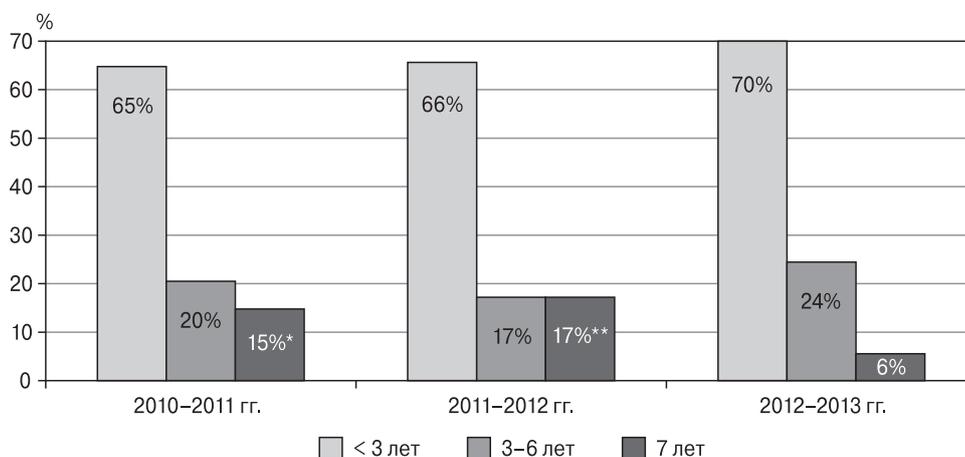


Рисунок 2. Возраст детей, госпитализированных с гриппом в наблюдаемый период

Примечания. * $p = 0,007$ и ** $p = 0,004$ при сравнении с долей детей ≥ 7 лет в третьем сезоне.

ТАБЛИЦА 2. ВОЗРАСТ ДЕТЕЙ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В НАБЛЮДАЕМЫЕ СЕЗОНЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА И ПОДТИПА ВИРУСА ГРИППА

Сезон	Возраст	A(H1N1)pdm09	B	A(H3N2)
2010–2011 гг. (n = 122)	< 3 лет	64%	67%	–
	3–6 лет	26%	11%*	–
	≥ 7 лет	10%	22%	–
2011–2012 гг. (n = 64)	< 3 лет	0%	42%	73%
	3–6 лет	100%	8%	18%
	≥ 7 лет	0%	50%****	10%
2012–2013 гг. (n = 180)	< 3 лет	70%	72%**	66%
	3–6 лет	23%	24%	27%
	≥ 7 лет	6%	4%***	7%

Примечания. * $p = 0,049$ при сравнении с долей детей 3–6 лет, переносящих грипп A(H1N1)pdm09 в этом сезоне;
 ** $p = 0,035$ при сравнении с долей детей < 3 лет, переносящих грипп В в сезон 2012–2013 гг.;
 *** $p = 0,001$ и $0,000$ при сравнении с долей детей ≥ 7 лет, переносящих грипп В в 1-й и 2-й сезоны соответственно;
 **** $p = 0,001$ при сравнении с долей детей ≥ 7 лет, переносящих грипп A(H3N2) в этом сезоне.

каждый второй госпитализированный с гриппом В ребенок был старше 7 лет, за счет чего в целом удельный вес пациентов с гриппом средней и старшей возрастных групп во втором сезоне сравнялись (рис. 2, табл. 2).

Наконец, в 2012–2013 гг. возрастная структура госпитализированных с гриппом В детей стала полностью соответствовать таковой при гриппе А, а также общей тенденции этого и предыдущих сезонов.

По результатам детального антигенного и филогенетического анализа вирусы гриппа A(H1N1)pdm09, выделенные от пациентов стационара в наблюдаемый период, не претерпели сколько-нибудь существенного дрейфа и представляли собой гомогенную группу. Все изоляты остались по своим антигенным характеристикам подобными референс-штамму А/Калифорния/07/09.

ТАБЛИЦА 3. АНТИГЕННАЯ РАЗНОВИДНОСТЬ ВИРУСОВ ГРИППА В, ВЫДЕЛЕННЫХ У ПАЦИЕНТОВ, ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ В НАБЛЮДАЕМЫЕ СЕЗОНЫ

Сезон	Вирусы гриппа В	
	Ямагатская линия	Викторианская линия
2010–2011 гг.	0,0%	100,0%
2011–2012 гг.	15,0%	85,0%
p_{1-2}	0,007	
2012–2013 гг.	86,8%	13,2%
p_{1-3}	0,000	
p_{2-3}	0,000	

Примечания: p_{1-2} — значение p при сравнении показателей в первом и втором сезоне; p_{1-3} — значение p при сравнении показателей в первом и третьем сезоне; p_{2-3} — значение p при сравнении показателей во втором и третьем сезоне.

В то же время, большая часть штаммов вируса гриппа A(H3N2), выделенных в 2011–2013 гг. существенно отличалась от циркулировавших ранее (в 2008–2009 гг.) и была родственна референс-вирусам А/Виктория/361/11 и А/Техас/50/12.

Так же, были выявлены значимые различия между штаммами вируса гриппа В (табл. 3). Если в первом сезоне все без исключения изоляты относились к Викторианской филогенетической линии, то уже в 15% случаев второго и в 86,8% случаев третьего сезонов выделялись вирусы Ямагатской разновидности.

Так как влияние эпидемических подъемов заболеваемости гриппом на частоту и характер осложненного течения ОРВИ у стационарных пациентов может косвенно отражать уровень патогенности циркулирующих штаммов вирусов гриппа проведен последний этап работы. Мы сопоставили частоту регистрации острых бронхитов и пневмоний, а также сочетанного поражения респираторного и ЖК трактов у госпитализированных детей с периодами интенсивной регистрации гриппозной инфекции (рис. 3а, б, в).

В первые два эпидемических сезона после пандемии наблюдалась благоприятная картина. В 2010–2011 гг. не выявлено какой-либо взаимосвязи между интенсивностью циркуляции вирусов гриппа и частотой осложненного острым бронхитом или острой пневмонией течения ОРВИ, а также их сочетания с острыми кишечными инфекциями (ОКИ) (рис. 3а).

Напротив, в третьем сезоне отмечено значимое влияние вирусов гриппа A(H1N1)pdm09 и A(H3N2) на частоту регистрации острой пневмонии среди госпитализированных детей ($p = 0,82$ и $0,97$ соответственно, $p < 0,05$).

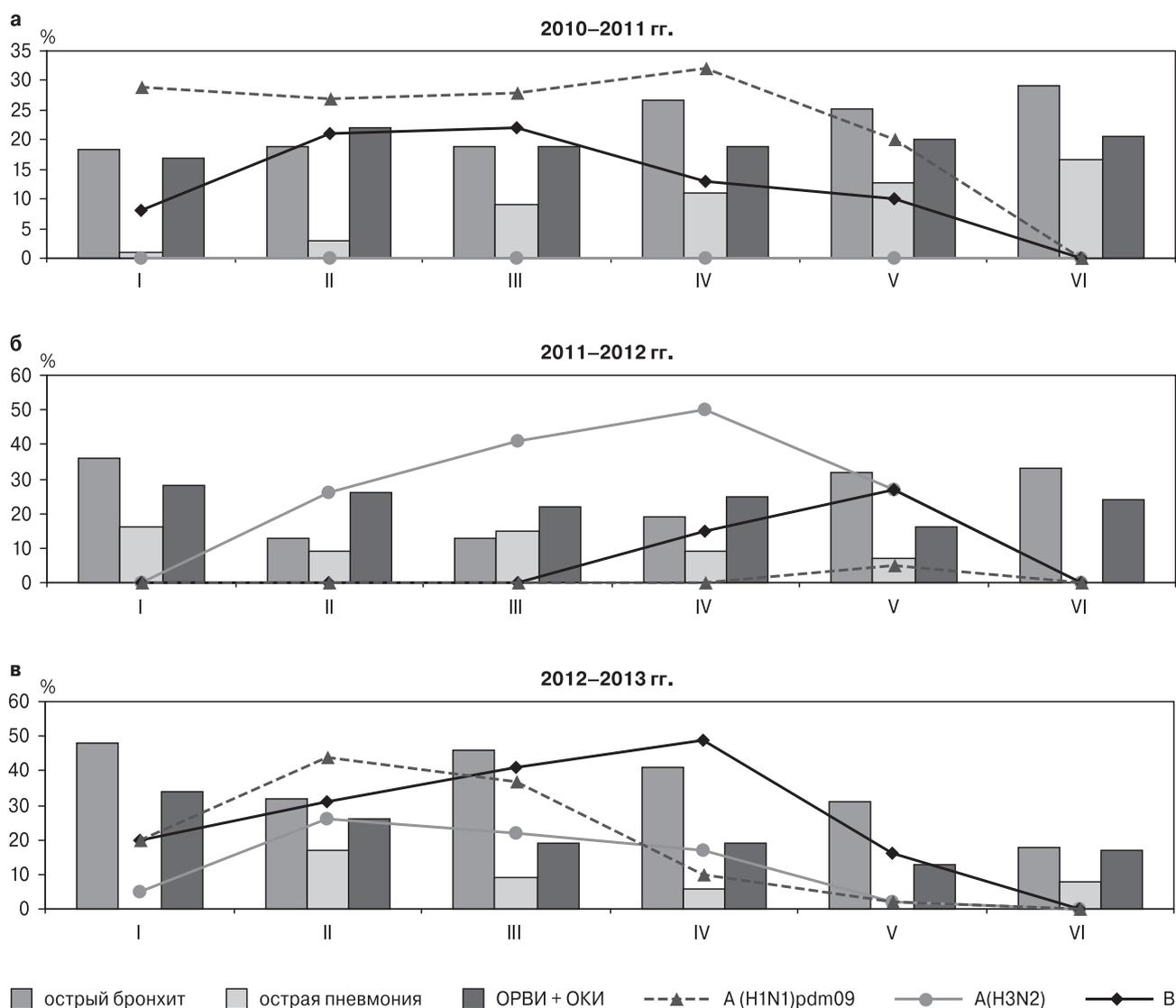


Рисунок 3. Частота осложненного и сочетанного с ОКИ течения ОРВИ во время трех эпидемических подъемов гриппа по месяцам

В этом периоде максимальная частота осложненных пневмонией ОРВИ совпала с пиком регистрации гриппа А (февраль), в то время как пик регистрации гриппа В такой закономерности не выявил.

Частота выявления сочетанного поражения респираторного и ЖК трактов при ОРВИ и гриппе у стационарных пациентов в изучаемый период в целом была стабильной и не претерпевала существенных изменений под влиянием активизации гриппозной инфекции (рис. 3а, б, в).

Обсуждение

После завершения пандемии в первом и втором эпидемических сезонах отмечался закономерный спад заболеваемости гриппом (до $\frac{1}{3}$ среди всех расшифрованных случаев ОРВИ у госпитализированных детей), а в третьем —

обратный подъем до 55,6% случаев. При этом в начале наблюдения в этиологической структуре гриппа регистрировалось существенное преобладание одного серотипа вируса [в первом A(H1N1)pdm09, во втором — A(H3N2)], а в конце (сезон 2012–2013 гг.) активная циркуляция всех трех эпидемически значимых серотипов.

Тем не менее, в течение всех трех изученных сезонов отмечено позднее начало ежегодного эпидемического подъема заболеваемости гриппом, приходившееся на середину-конец зимы с пиком в весенние месяцы, что вопреки представлениям о зимней сезонности гриппа, было характерно и в предпандемическом периоде (2005–2009 гг.) [5].

Напротив, во время пандемии отмечался резкий сдвиг заболеваемости гриппом в сторону осенних месяцев. Среди пациентов ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова первые подтвержден-

ные случаи пандемического гриппа были зарегистрированы в октябре 2009 г., а пик — в конце ноября — начале декабря, что в целом соответствовало ситуации в Санкт-Петербурге и большинстве регионов страны [2].

Возвращение к исходным (предпандемическим) особенностям возрастной структуры детей, госпитализированных с гриппом в наблюдаемый период свидетельствовало о стабилизации эпидемической ситуации с гриппом. В то же время, выявленные закономерности контингента стационарных пациентов с гриппом В, на наш взгляд, явились следствием смены циркулирующего штамма вируса с Викторианской разновидности на Ямагатскую. Представители этих двух эволюционных линий имеют существенные антигенные различия, поэтому вероятность перекрестного иммунитета между ними отсутствует, либо крайне незначительна [8, 12].

Учитывая большую интенсивность циркуляции в России с 2001 г. штаммов Викторианской линии, можно предположить накопление в их отношении коллективного иммунитета к 2012 г. Процесс завершился активной выработкой иммунитета к ним у детей школьного и раннего возраста в первом и втором изученных сезонах и потерей этими вирусами эпидемической значимости.

Таким образом, распространение штаммов вируса гриппа В Ямагатской линии началось по стандартному сценарию — среди наиболее восприимчивой группы населения (детей раннего и, в меньшей степени, младшего возраста). В то же время школьники могли иметь приобретенный иммунитет за счет вакцинации или перенесенного заболевания во время активной циркуляции штаммов данной разновидности до 2001 г.

В ходе определения клинически значимых тенденций эволюционной изменчивости вирусов гриппа было установлено, что в первых двух сезонах пики регистрации осложненного острой пневмонией течения ОРВИ приходились либо на месяцы спада выявления гриппозной инфекции, либо на предшествующие эпидемическому подъему. Причиной этому стало отсутствие значимых антигенных изменений у штаммов пандемического гриппа в первом изучаемом сезоне после пандемии и существенный антигенный дрейф штаммов гриппа А(Н3N2) и В, позволивший им занять лидирующие позиции во втором сезоне, но не сказавшийся на их патогенных свойствах [1, 4].

Напротив, в третьем сезоне возвращение вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 и дальнейшая

эволюция штаммов вируса гриппа А(Н3N2) привели к их значимому влиянию на частоту регистрации острой пневмонии у пациентов стационара.

Таким образом, через два года после пандемии эпидемическая ситуация по гриппу вновь приобрела черты, выявляемые на протяжении длительного времени до ее начала: полиэтиологичность с ежегодным изменением долевого участия различных серотипов, поздний старт (зимне-весенний), младший возраст большинства госпитализированных пациентов и в целом доброкачественное течение.

Кроме того, как и предполагалось, пандемический штамм вируса гриппа, несмотря на практически полное исчезновение в 2011–2012 гг., остался циркулировать в человеческой популяции наравне с другими сезонными штаммами, не вызывая значимых вспышек и крайне тяжелых заболеваний по причине накопления коллективного иммунитета и отсутствия, вплоть до настоящего времени, существенных антигенных изменений.

Вероятнее всего в ближайшие сезоны значимые подъемы заболеваемости с тяжелым течением следует ожидать от вирусов подтипа А(Н3N2), претерпевших существенный антигенный дрейф и образовавших обособленные эволюционно продвинутые группы. Это подтверждается активизацией их циркуляции с 2012 г., а также увеличением частоты осложненного пневмонией течения ОРВИ у стационарных пациентов в периоды их максимальной регистрации.

Участие в значимых эпидемических событиях вирусов гриппа В, несмотря на широкое распространение в последние годы и смену разновидности, регистрируется достаточно редко и поэтому маловероятно в ближайшем будущем. Тем не менее, в спорадических случаях данный тип вирусов нельзя исключать из причинных факторов тяжелого течения ОРВИ.

В целом, следует подчеркнуть, что основные тенденции эволюционного дрейфа российских изолятов оказались сходными с эволюционными изменениями вирусов гриппа в мире. Так же все вирусы гриппа, выделенные в от пациентов детского стационара Санкт-Петербурга, как и в России, по своим антигенным характеристикам соответствовали референс-штаммам, включенным в состав вакцин в соответствии с рекомендацией экспертов ВОЗ и Комиссии по гриппозным вакцинным и диагностическим штаммам Минздрава РФ. В связи с этим своевременная и адекватная вакцинация в изученный период должна была стать эффективной защитой против заболевания.

FLU IN CHILDREN AFTER A PANDEMIC IN ST. PETERSBURG GENERAL HOSPITAL**Dondurey E.A.^a, Sukhovetskaya V.F.^a, Osidak L.V.^a, Konovalova N.I.^a, Lobova T.G.^a, Pisareva M.M.^a, Gladchenko L.N.^b, Obratsova E.V.^a, Gonchar V.V.^a, Minchenko S.I.^b, Korcheniuk L.V.^b**^a *Research Institute of Influenza Ministry of healthcare of the Russian Federation. St. Petersburg, Russian Federation*^b *N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital No. 5, St. Petersburg, Russian Federation*

Abstract. Flu monitoring was carried out in children's general hospital in St. Petersburg within three epidemic seasons (2010–2011, 2011–2012 and 2012–2013). 1916 patients under the age of 18 years were examined with the complex of virologic tests. The natural decreasing of flu incidence and predominant diagnosing in etiologic structure one of the virus serotypes [in the first A(H1N1)pdm09, in the second — A(H3N2)] have been observed during the first two years after a pandemic. In the third season restoration of the main characteristics of epidemic flu situation were detected: polietyiology with annual change of serotypes proportions, late start (winter and spring), majority of younger children among hospitalized patients and a mild course of disease. The most probable candidates [viruses of a subtype A(H3N2)] are revealed as a causal factor of significant increasing of disease incidence with the severe forms in the near future. Laboratory data were confirmed by increase in frequency of the complicated by pneumonia ARI at hospitalized patients during the periods of their maximum registration. All isolates received during the study were corresponded to the referens-strains included in vaccines. Thus, timely and appropriate vaccination during the studied period had to become an effective protection against a flu.

Key words: *postpandemic period, children, general hospital, influenza surveillance, evolutionary variability.*

Authors:

Dondurey E.A. ✉, PhD (Medicine), Senior Researcher, Department of Respiratory Virus Infections in Children, Research Institute of Influenza Ministry of Healthcare of the Russian Federation;

197376, Russian Federation, St. Petersburg, Professor Popov str., 15/17.

Phone: +7 (812) 499-15-40. Fax: +7 (812) 499-15-00. E-mail: DondureyElena@yandex.ru

Sukhovetskaya V.F., PhD (Medicine), Senior Researcher, Department of Respiratory Virus Infections in Children, Research Institute of Influenza Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation;

Osidak L.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Researcher, Department of Respiratory Virus Infections in Children, Research Institute of Influenza Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation;

Konovalova N.I., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Evolutionary Variability of Influenza Viruses, Research Institute of Influenza Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation;

Lobova T.G., PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Evolutionary Variability of Influenza Viruses, Research Institute of Influenza Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation;

Pisareva M.M., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Molecular Virology and Genetic Engineering, Research Institute of Influenza Ministry of healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation;

Gladchenko L.N., Head of Infectious Admission Department, N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital No. 5, St. Petersburg, Russian Federation;

Obratsova E.V., PhD (Medicine), Senior Researcher, Department of Respiratory Virus Infections in Children, Research Institute of Influenza Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation;

Gonchar V.V., Researcher, Department of Respiratory Virus Infections in Children, Research Institute of Influenza Ministry of Healthcare of the Russian Federation, St. Petersburg, Russian Federation;

Minchenko S.I., Medical Officer-in-charge, N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital No. 5, St. Petersburg, Russian Federation;

Korcheniuk L.V., Head of Insurance Medicine Department, N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital No. 5, St. Petersburg, Russian Federation.

Received 02.07.2014

Accepted 04.07.2014

Список литературы/References

1. Даниленко Д.М., Коновалова Н.И., Еропкин М.Ю., Гудкова Т.М., Григорьева В.А., Иванова А.В., Щеканова С.М., Смирнова Т.Д., Киселев О.И. Пандемический грипп В 2009 г. в России. Особенности выделения и биологические свойства вирусов // Вопросы вирусологии. 2011. Т. 56, № 2. С. 4–9. [Danilenko D.M., Konovalova N.I., Eroppkin M.Yu., Gudkova T.M., Grigor'eva V.A., Ivanova A.V., Shchekanova S.M., Smirnova T.D., Kiselev O.I. Pandemicheskiy gripp v 2009 g. v Rossii. Osobennosti vydeleniya i biologicheskie svoystva virusov [Pandemic influenza 2009 in Russia. Characteristics of the isolation and biological properties of viruses]. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2011, vol. 56, no. 2, pp. 4–9].
2. Дондурей Е.А., Осидак Л.В., Гончар В.В., Суховецкая В.Ф., Коновалова Н.И., Писарева М.М., Грудинин М.П., Минченко С.И., Гладченко Л.Н. Пандемический и сезонный грипп АН1Н1 у госпитализированных детей // Детские инфекции. 2011. № 2. С. 14–20. [Dondurey E.A., Osidak L.V., Gonchar V.V., Sukhovetskaya V.F., Konovalova N.I.,

- Pisareva M.M., Grudin M.P., Minchenko S.I., Gladchenko L.N. Pandemicheskiy i sezonnyy gripp АН1N1 u gospitalizirovannykh detey [Pandemic and seasonal influenza АН1N1 in hospitalized children]. *Detskie infektsii = Childhood Infections*, 2011, no. 2, pp. 14–20].
3. Колобухина Л.В., Шелканов М.Ю., Меркулова Л.Н., Базарова М.В., Бурцева Е.И., Самохвалов Е.И., Альховский С.В., Прилипов А.Г., Федякина И.Т., Прошина Е.С., Аристова В.А., Морозова Т.Н., Суточникова О.А., Пономаренко Р.А., Малышев Н.А., Маслов А.М., Чучалин А.Г. Этиотропная терапия гриппа: уроки последней пандемии // Вестник РАМН. 2011. № 5. С. 35–40. [Kolobukhina L.V., Shchelkanov M.Yu., Merkulova L.N., Bazarova M.V., Burtseva E.I., Samokhvalov E.I., Al'khovskiy S.V., Prilipov A.G., Fedyakina I.T., Proshina E.S., Aristova V.A., Morozova T.N., Sutochnikova O.A., Ponomarenko R.A., Malyshev N.A., Maslov A.M., Chuchalin A.G. Etiotropnaya terapiya grippa: uroki posledney pandemii [Etiotropic therapy of influenza: lessons from the last pandemic]. *Vestnik RAMN = Bulletin of RAMS*, 2011, no. 5, pp. 35–40].
 4. Лобова Т.Г., Прокопец А.В., Комиссаров А.Б., Даниленко Д.М., Паянкова А.А., Суховецкая В.Ф., Гудкова Т.М., Григорьева В.А., Грудинин М.П., Еропкин М.Ю. Эволюционная изменчивость вирусов гриппа В, циркулировавших в Российской Федерации с 2005 по 2012 г. // Вопросы вирусологии. 2012. Т. 57, № 6. С. 22–26. [Lobova T.G., Prokopets A.V., Komissarov A.B., Danilenko D.M., Payankova A.A., Sukhovetskaya V.F., Gudkova T.M., Grigor'eva V.A., Grudin M.P., Erokin M.Yu. Evolyutsionnaya izmenchivost' virusov grippa B, tsirkulirovavshikh v rossiyskoy federatsii s 2005 po 2012 g. [Evolutionary variability of Influenza B viruses in Russian Federation in 2005–2012]. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*, 2012, vol. 57, no. 6, pp. 22–26].
 5. Осидак Л.В., Дриневский В.П., Ерофеева М.К., Еропкин М.Ю., Коновалова Н.И., Смородинцева Е.А., Головачева Е.Г., Дондурей Е.А., Байбус А.М., Войцеховская Е.М., Цыбалова Л.М. Грипп как проблема XXI века // Детские инфекции. 2009. Т. 8, № 3. С. 3–9. [Osidak L.V., Drinevskiy V.P., Erofeeva M.K., Erokin M.Yu., Konovalova N.I., Smorodintseva E.A., Golovacheva E.G., Dondurey E.A., Baybus A.M., Voytsekhovskaya E.M., Tsibalova L.M. Gripp kak problema XXI veka [Flu as a problem of XXI century]. *Detskie infektsii = Childhood Infections*, 2009, vol. 8, no. 3, pp. 3–9].
 6. Чучалин А.Г. Грипп: уроки пандемии // Пульмонология. 2010. Т. 1. С. 3–8. [Chuchalin A.G. Gripp: uroki pandemii [Influenza: the pandemic lessons]. *Pul'monologiya = Pulmonologia*, 2010, vol. 1, pp. 3–8].
 7. Barakat A., Ihazmad H., Benkaroum S., Cherkaoui I., Benmamoun A., Youbi M., El Aouad R. Influenza surveillance among outpatients and inpatients in Morocco, 1996–2009. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no. 9, e24579.
 8. Belshe R.B., Coelingh K., Ambrose C.S., Woo J.C., Wu X. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. *Vaccine*, 2010, vol. 28, no. 9, pp. 2149–2156.
 9. Bramley A.M., Bresee J., Finelli L. Pediatric influenza. *Pediatr. Nurs.*, 2009, vol. 35, no. 6, pp. 335–345.
 10. Jain S., Kamimoto L., Bramley A.M., Schmitz A.M., Benoit S.R., Louie J., Sugerma D.E., Druckenmiller J.K., Ritger K.A., Chugh R., Jajuja S., Deutscher M., Chen S., Walker J.D., Duchin J.S., Lett S., Soliva S., Wells E.V., Swerdlow D., Uyeki T.M., Fiore A.E., Olsen S.J., Fry A.M., Bridges C.B., Finelli L. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April–June 2009. *N. Engl. J. Med.*, 2009, vol. 361, no. 20, pp. 1935–1944.
 11. Molinari N.A., Ortega-Sanchez I.R., Messonnier M.L., Thompson W.W., Wortley P.M., Weintraub E., Bridges C.B. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. *Vaccine*, 2007, vol. 25, no. 27, pp. 5086–5096.
 12. Rota P.A., Wallis T.R., Harmon M.W., Rota J.S., Kendal A.P., Nerome K. Cocirculation of two distinct evolutionary lineages of influenza type B virus since 1983. *Virology*, 1990, vol. 175, no. 1, pp. 59–68.