

РЕЗУЛЬТАТЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДЕТЕКЦИИ И ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСОВ ГРИППА И ДРУГИХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ В РОССИИ, СЕЗОН 2017–2018 ГГ.

А.А. Соминина¹, Д.М. Даниленко¹, А.Б. Комиссаров¹, А.В. Фадеев¹,
М.М. Писарева¹, М.Ю. Еропкин¹, Н.И. Коновалова¹, П.А. Петрова¹, А.А. Штро¹,
К.А. Столяров¹, Л.С. Карпова¹, Е.И. Бурцева², А.В. Васин¹

¹ ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБУ НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия

Резюме. Активизация вирусов гриппа в сезон 2017–2018 гг. началась значительно позже в сравнении с пятью предшествующими сезонами. Эпидемия гриппа продлилась в течение 12 недель (с 6 по 17 неделю), имела среднюю интенсивность с вовлечением 10,4% населения страны. Дети возрастных групп 0–2 и 3–6 лет, как обычно, болели наиболее часто. Средняя частота госпитализации пациентов с гриппом и ОРВИ составила 2,6% и была наиболее высокой (5,4%) в младшей возрастной группе (0–2 лет). Число смертельных исходов при гриппе в этом сезоне было в 2 раза выше, чем в сезон 2016–2017, что может быть объяснено распространением вирусов гриппа A(H1N1)pdm09, которые, по-прежнему, являются основной причиной летальных исходов при гриппе в стране. Всего за сезон в 55 сотрудничающих региональных базовых лабораториях было обследовано с помощью ОТ-ПЦР в реальном времени 72 759 пациентов. Грипп был лабораторно подтвержден с помощью ПЦР в 12 149 (20,7%) случаях, из числа которых 39,3% составили вирусы гриппа A(H1N1)pdm09, 29,6% — A(H3N2) и 31,1% — вирусы гриппа В (Ямагатской линии). Первые случаи гриппа были зарегистрированы в самом начале сезона (недели 40–45.2017), однако отчетливое увеличение частоты их детекции было установлено лишь на 2 неделе 2018 г. с пиком на 13–14 неделях и последующим постепенным снижением вплоть до конца сезона. Выявлены определенные отличия в этиологии гриппозной заболеваемости между федеральными округами. Определена роль вирусов гриппа и других возбудителей ОРВИ на разных стадиях эпидемического процесса. Так, в предэпидемический период рост заболеваемости был обусловлен, в основном (около 32,7% случаев) не гриппозными вирусами, в особенности риновирусами и респираторно-синцитиальным вирусом (10,2 и 8,0% случаев соответственно), тогда как лабораторно подтвержденные случаи гриппа (ЛПГ) регистрировались лишь в 3,4%. В период эпидемии частота ЛПГ увеличилась до 29,2% при одновременном снижении частоты заболеваний парагриппозной, аденовирусной, бокавирусной, коронавирусной и, особенно, риновирусной этиологии, в меньшей степени снизилась частота инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом. В постэпидемический период роль вирусов гриппа A(H1N1)pdm09, A(H3N2) и В снизилась до 6,1; 6,9 и 3,6% соответственно, с увеличением значимости риновирусной инфекции

Адрес для переписки:

Соминина Анна Адольфовна
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 15/17,
ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева МЗ РФ.
Тел.: 8 (812) 499-15-29.
E-mail: anna.sominina@influenza.spb.ru

Contacts:

Anna A. Sominina
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Professor Popov str., 15/17,
Smorodintsev Research Institute of Influenza.
Phone: +7 (812) 499-15-29.
E-mail: anna.sominina@influenza.spb.ru

Библиографическое описание:

Соминина А.А., Даниленко Д.М., Комиссаров А.Б., Фадеев А.В.,
Писарева М.М., Еропкин М.Ю., Коновалова Н.И., Петрова П.А.,
Штро А.А., Столяров К.А., Карпова Л.С., Бурцева Е.И., Васин А.В.
Результаты молекулярной детекции и характеристика вирусов гриппа
и других возбудителей респираторных инфекций в России, сезон
2017–2018 гг. // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8, № 4. С. 473–488.
doi: 10.15789/2220-7619-2018-4-473-488

Citation:

Sominina A.A., Danilenko D.M., Komissarov A.B., Fadeev A.V., Pisareva M.M.,
Eropkin M.Yu., Konovalova N.I., Petrova P.A., Shtro A.A., Stolyarov K.A.,
Karpova L.S., Burtseva E.I., Vasin A.V. Summary of influenza and other
respiratory viruses detected and characterized in Russia during 2017–2018
season // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet,
2018, vol. 8, no. 4, pp. 473–488. doi: 10.15789/2220-7619-2018-4-473-488

(до 9,5% заболеваний). Антигенный и генетический анализ вирусов гриппа А(H1N1)pdm09 и А(H3N2), циркулировавших в сезон 2017–2018 гг., показал, что все проанализированные вирусы гриппа А, в отличие от вирусов гриппа В, по структуре поверхностных генов, соответствовали штаммам, введенным в состав вакцин для Северного полушария на сезон 2017–2018 гг. Вместе с тем, во внутренних генах циркулирующих вирусов был обнаружен ряд замен. Контроль чувствительности 316 вирусов гриппа А и В к противовирусным препаратам показал, что абсолютное большинство из них (99,7%) сохранили свою чувствительность к ингибиторам нейраминидазы.

Ключевые слова: молекулярная диагностика, грипп, ОРВИ, генетический анализ, антигенные свойства, противовирусные препараты.

SUMMARY OF INFLUENZA AND OTHER RESPIRATORY VIRUSES DETECTED AND CHARACTERIZED IN RUSSIA DURING 2017–2018 SEASON

Sominina A.A.^a, Danilenko D.M.^a, Komissarov A.B.^a, Fadeev A.V.^a, Pisareva M.M.^a, Eroshkin M.Yu.^a, Kononova N.I.^a, Petrova P.A.^a, Shtro A.A.^a, Stolyarov K.A.^a, Karpova L.S.^a, Burtseva E.I.^b, Vasin A.V.^a

^a Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russian Federation

^b N.F. Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Abstract. The influenza season 2017–2018 started significantly later compared to the five previous seasons. Influenza epidemic lasted for 12 weeks (weeks 6–17), was of moderate intensity and 10,4% of the population of the country was involved with children aged 0–2 and 3–6 years being the most affected groups as usually. The average hospitalization rate of patients with ILI and ARI was 2,6% and was the highest in infants aged 0–2 years (5,4%). The number of influenza-associated deaths was two times higher this season compared to 2016–2017 which can be attributed to the circulation of A(H1N1)pdm09 viruses that still is the major cause of lethal influenza outcomes in the country. A total 72 759 patients were investigated by RT-PCR in 55 collaborating RBLs. Laboratory confirmed influenza (LCI) was detected in 12 149 (20,7%) cases, of which 39,3% were influenza A(H1N1)pdm09 viruses, 29,6% were A(H3N2) and 31,1% influenza B (Yamagata lineage) viruses. The first cases of influenza viruses were detected at the very beginning of the season (weeks 40–45.2017), however a distinct increase in the rate of detection was registered only from the week 2.2018 with the peak on the week 13–14.2018 and subsequent gradual decline up to the end of the season. The certain differences in the etiology of morbidity between Federal Districts were registered. The impact of influenza and other ARI agents in different stage of epidemic was determined. In the pre-epidemic period, the incidence growth was occurred mainly due to ARI agents (about 32,7%), especially due to rhinoviruses (RhV) and RSV (10,2 and 8,0% cases, respectively) while LCI were registered in 3,4% only. During the epidemic, the rate of LCI detection increased up to 29,2% at simultaneous decrease in frequency of parainfluenza, adenovirus, bocavirus, coronavirus and, especially, rhinoviruses, to a lesser extent RSV infection. In the post-epidemic period, the role of influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B viruses decreased up to 6,1; 6,9 and 3,6%, respectively, with increase of rhinoviruses (9,5% of diseases). Genetic analysis of influenza A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) viruses circulating in 2017–2018 season showed that all analyzed viruses by the structure of surface genes encoding antigenic determinants, in difference from influenza B viruses, corresponded to the vaccine strains recommended by WHO for the Northern Hemisphere for 2017–2018 epidemic season. However, significant changes in the internal genes of circulating viruses were revealed. The control of the susceptibility of 316 influenza A and B viruses to antiviral drugs showed that the absolute majority of them (99,7%) retained their susceptibility to neuraminidase inhibitors.

Key words: molecular diagnostics, influenza, ARVI, genetic analysis, antigenic properties, antivirals.

Введение

В отличие от контролируемых вирусных инфекций, таких как оспа, полиомиелит, корь, краснуха, паротит, эпидемии гриппа продолжают свирепствовать в мире, вызывая ежегодно до 440 000–553 000 смертельных исходов [8], при этом около 28 000–111 000 смертей регистрируется среди детей в возрасте до 5 лет [13].

В целях снижения ущерба от гриппа ВОЗ рекомендует ежегодную вакцинацию людей из «групп риска» инфицирования и развития тяжелых острых респираторных инфекций (ТОРИ) с опасностью смертельных исходов от гриппа. К их числу в последние годы отнесе-

ны беременные женщины, дети младшего возраста (6–59 месяцев), пожилые люди, больные с определенной хронической патологией, а также работники здравоохранения, социальных служб и сферы образования [20].

Очевидно, что для формирования новых решений по проблеме гриппа необходим комплексный подход с учетом значимости разных составляющих эпидемического процесса, включая сроки начала и продолжительность эпидемии, ее интенсивность, тяжесть, степень вовлеченности разных возрастных групп населения, показатели госпитализации и смертности, наряду с анализом структурных и биологических особенностей возбудителей, гете-

рогенности вирусной популяции, и, главное, определение соответствия циркулирующих вирусов штаммам, введенным в состав вакцин. Необходимо ежегодно определять наиболее уязвимые возрастные группы населения в отношении доминирующих вирусов гриппа и других, наиболее значимых, возбудителей ОРВИ. Важно оценивать роль изменений уровня популяционного иммунитета к современным штаммам вируса гриппа в регуляции этиологии надвигающихся эпидемий, а также контролировать чувствительность вирусов к лицензированным в РФ противовирусным препаратам.

Для выполнения этих задач в последние годы в Российской Федерации разработана мультиплексная система надзора за гриппом и ОРВИ с усовершенствованной инфраструктурой традиционного эпидемиологического надзора и новой системой сигнального надзора за ТОРИ среди госпитализированных больных, а также гриппоподобными заболеваниями и острыми респираторными инфекциями (ГПЗ/ОРИ) среди больных, находящихся на амбулаторном лечении.

Целью исследований был интегрированный анализ эпидемиологических данных и результатов молекулярной диагностики гриппа и других ОРВИ в разных регионах РФ в целях определения первичного старта эпидемии, оценки ее интенсивности, географии распространения и определения доминирующих возбудителей, а также углубленный анализ эволюции вирусов гриппа на основании определения антигенных и генетических особенностей циркулирующих вирусов гриппа, в том числе с использованием антигенной картографии, филогенетического анализа и полногеномного NGS-секвенирования.

Основные итоги исследований в сезон 2017–2018 гг. представлены в настоящей статье.

Материалы и методы

Организационная структура традиционного надзора (ТН) и сигнального надзора (СН) за гриппом и другими респираторными инфекциями в России была описана ранее [1, 5, 19]. ТН осуществлялся силами двух Национальных центров по гриппу ВОЗ (НЦГ) в Санкт-Петербурге и Москве в сотрудничестве с 60 региональными базовыми лабораториями (РБЛ) в системе Роспотребнадзора, СН за ТОРИ и ГПЗ/ОРИ — в 10 РБЛ расположенных в разных федеральных округах (ФО) России. Все данные аккумулировались в электронной базе данных НИИ гриппа для быстрой автоматизированной обработки поступающей информации. Результаты анализа эпидемиологических и лабораторных данных в системе ТН и СН представлялись еженедельно в Минздрав России,

Роспотребнадзор и обратно в РБЛ на протяжении всего сезона. Одновременно данные вводили в базы данных ЕвроВОЗ (TESSy) и ВОЗ (FluNet) и публиковались в бюллетене FluNews Europe (<http://flunewseurope.org>) и на сайте FluNet (http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/flunet/en), а также на сайте Института (www.influenza.spb.ru).

Анализ заболеваемости. Относительные показатели заболеваемости из расчета на 10 000 населения (в целом и по возрастным группам 0–2, 3–6, 7–14, 15–64 года и более), определялись автоматически (с использованием специальных Госпрограмм обработки данных «INFLUBASE», разработанных в Институте) на основе сообщений из РБЛ, поступающих через интернет в базу данных НИИ гриппа. Показатели заболеваемости для каждого города сопоставлялись с регулярно обновляемыми еженедельными эпидемическими пороговыми (ЭП) [2]. Кроме того, еженедельно учитывалось число случаев госпитализации с гриппом и ОРВИ по тем же возрастным группам и число смертельных исходов с ПЦР-подтвержденным гриппом. Показатель летальности выражали в виде отношения числа случаев смерти от лабораторно подтвержденного гриппа к числу зарегистрированных случаев гриппа и ОРВИ из расчета на 100 000 заболеваний.

Критерии определения начала эпидемии гриппа. Резкое увеличение уровня заболеваемости с превышением еженедельных порогов более чем на 20% и выявлением ПЦР-подтвержденных случаев гриппа, было основным критерием определения начала эпидемий в отдельных городах. В целях определения старта эпидемии в стране усредненные показатели заболеваемости по всем городам сопоставлялись с ЭП для страны в целом и базовой линией заболеваемости (БЛ) [20]. Превышение БЛ, сопровождающееся ростом частоты детекции вирусов гриппа, было сигналом начала эпидемии в России.

Лабораторный надзор включал детекцию специфических последовательностей вирусов гриппа и семи других возбудителей ОРВИ в ОТ-ПЦР с использованием наборов «АмплиСенс» (Интерлабсервис, Россия), выделение, антигенный и генетический анализ вирусов гриппа, тестирование их на чувствительность к противовирусным препаратам (озельтамивир, занамивир, римантадин). В целях поддержания системы глобального надзора за гриппом (GISRS) проводился обмен репрезентативными и дрейф-вариантами вирусов гриппа между двумя НЦГ в России и Сотрудничающими центрами ВОЗ по гриппу в Атланте (США) и Лондоне (Великобритания).

Выделение вирусов и антигенный анализ. В работе применяли стандартные операционные

процедуры выделения вирусов с использованием клеток MDCK или MDCK-SIAT в соответствии с действующими Методическими рекомендациями [3] и Руководством ВОЗ [10].

Вкратце, клинические образцы от пациентов с гриппом и ОРВИ, суспендированные в транспортной среде (UTM-RT, Coran, США), использовали для заражения клеток MDCK, выращенных в среде Игла MEM с 5% фетальной сыворотки после двукратной промывки монослоя и введения свободной от сыворотки среды, содержащей трипсин ТРСК (2 мкг/мл). Инфицированные клетки, инкубированные в CO₂ термостате, регулярно исследовали в инвертированном микроскопе (UNICO, США). При наличии ЦПД среду собирали и использовали для определения гемагглютининов.

Антигенный анализ вирусов проводили в РТГА или микронеutralизации с использованием набора специфических антисывороток к референс-штаммам и российским изолятам. Кроме того, для антигенного анализа новых изолятов использовали постинфекционные сыворотки хорьков, любезно предоставленные СЦ ВОЗ в Лондоне, и диагностические сыворотки в составе набора, полученного из СЦ ВОЗ в Атланте (США), за что авторы выражают им свою благодарность.

Генетический анализ вирусов. Выделение вирусной РНК проводили с использованием набора реагентов Qiagen RNeasy mini kit (Qiagen, Германия) в соответствии с рекомендациями производителя. Полногеномную амплификацию генетического материала исследуемых вирусов проводили методом одноступенчатой обратной транскрипции — полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) с использованием набора

реагентов SuperScript III High Fidelity RT-PCR kit (Life Technologies, США). Специфическую амплификацию последовательностей, кодирующих поверхностные антигены исследуемых вирусов проводили методом одноступенчатой ОТ-ПЦР с использованием набора реагентов Ambion AgPath-ID с оригинальными праймерами. Для филогенетического анализа полученных последовательностей использовалось программное обеспечение MEGA6.

Секвенирование нового поколения. Определение генетических последовательностей проводилось на секвенаторе Illumina MiSeq (Illumina, США) с набором реагентов Illumina MiSeq Reagent kit v3 600 cycle.

Для оценки результатов секвенирования, извлечения консенсусных последовательностей и оценки гетерогенности вирусных популяций использовалось программное обеспечение Iterative Refinement Meta-Assembler.

Результаты

ПЦР-диагностика гриппа в НЦГ и РБЛ. В сезон 2017–2018 (период с 40 недели 2017 г. по 20 неделю 2018 г.) проведено изучение вклада вирусов гриппа А и В и других возбудителей в заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) по результатам ПЦР-детекции вирусов в образцах от 72 759 больных, полученным двумя НЦГ в сотрудничестве с 55 РБЛ. Частота детекции вирусов гриппа в среднем за весь сезон по стране в целом составила 20,7%. Всего было диагностировано 12 149 случаев гриппа, из которых 39,3% составили вирусы гриппа А(Н1N1)pdm09, 29,6% — вирусы гриппа А(Н3N2) и 31,1% — вирусы гриппа типа В (табл. 1).

Таблица 1. Результаты ПЦР-диагностики гриппа в городах Российской Федерации

Table 1. Influenza PCR testing conducted in various cities of the Russian Federation

Референс-центры по мониторингу гриппа Reference centers for influenza monitoring	Число лабораторий-участников Number of laboratories involved	Число обследованных больных Number of patients examined	Число ПЦР-положительных случаев гриппа Number of PCR-positive influenza cases			
			А(Н1N1)pdm09	А(Н3N2)	В	Всего Total
При ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева At Smorodintsev Research Institute of Influenza	46	61 183	3790	2910	3146	9846 (16,1%)
При ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи At FSBI "N.F. Gamaleya NRCM"	10	11 576	987	683	633	2303 (19,9%)
Частота детекции вирусов гриппа Frequency of detected influenza viruses			8,9%	6,6%	5,2%	20,7%
Процентное соотношение возбудителей A proportion of influenza viruses			39,3%	29,6%	31,1%	

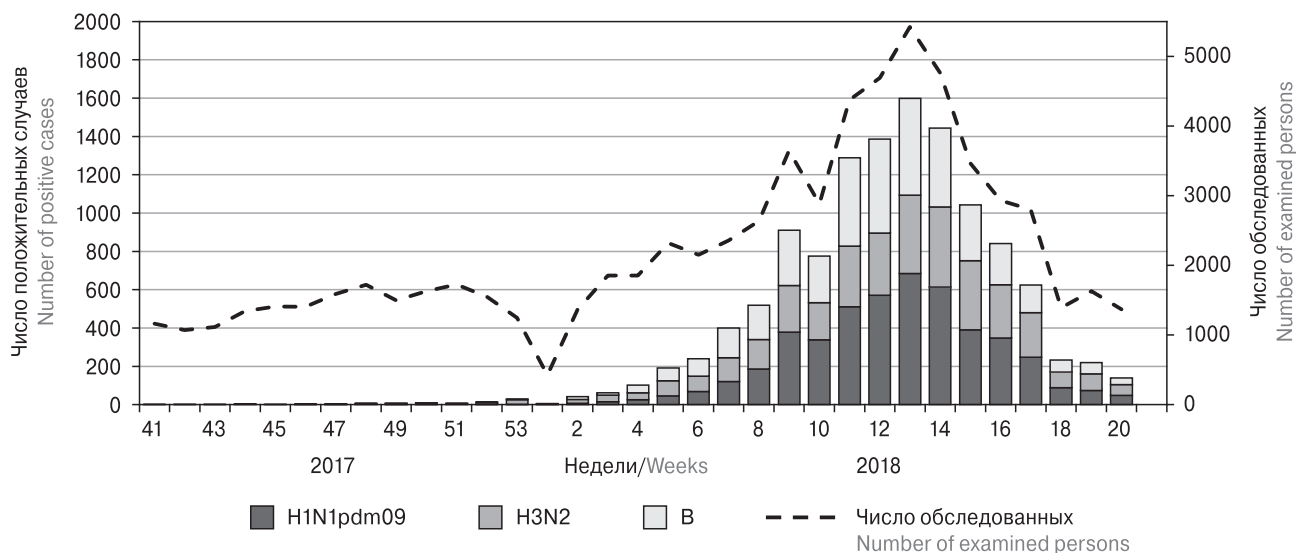


Рисунок 1. Мониторинг распространения вирусов гриппа по результатам ПЦР-диагностики
Figure 1. PCR used in monitoring influenza viruses spread

Мониторинг распространения вирусов гриппа. Первые случаи гриппа А(Н1N1)pdm09, а также вирусов А(Н3N2) и В, были диагностированы в самом начале сезона (40–45 недели 2017 г.), однако отчетливый, прогрессивный рост частоты детекции вирусов гриппа зарегистрирован лишь в первой декаде января 2018 г. с пиком диагностирования на 13 неделе и последующим постепенным снижением числа выявляемых случаев вплоть до 20 недели 2018 г. В развитии эпидемии с самого ее начала активно участвовали все 3 возбудителя, но с 8–9 недели и до 17 недели 2018 г. по данным ПЦР-мониторинга наметилось преобладание вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 (рис. 1).

Сравнение ПЦР-данных с показателями эпидемической заболеваемости показало опережающую (на 4 недели) роль диагностической информации, поскольку старт эпидемии, определенный по превышению базовой линии и эпидемического порога заболеваемости для страны, был зарегистрирован лишь на 6 неделе 2018 г., тогда как повышение частоты диагностирования гриппа — со 2 недели года (рис. 2).

По сравнению с предыдущими сезонами в 2017–2018 гг. зарегистрировано более позднее начало эпидемии и время достижения пика заболеваемости, а также снижение показателей заболеваемости (в среднем по всем возрастным группам переболело 9,7% населения по сравнению с 14,2% в 2016–2017 гг.). Как обычно, заболеваемость гриппом и ОРВИ среди детей младшего возраста (0–2 и 3–6 лет) в десятки раз превышала аналогичные показатели для взрослых и составляла 51,1 и 56,2% от численности соответствующих возрастных групп против 4,8% в возрастной группе 15–64 лет.

Установлены выраженные отличия в показателях заболеваемости между федеральными округами, которая была наиболее высокой в Уральском, Северо-Западном и Приволжском ФО и наименьшей в Южных районах Европейской части России (рис. 3).

Продолжительность эпидемии в разных федеральных округах варьировала от 7 до 11 недель и, как правило, была на несколько недель короче, чем в предыдущем сезоне.

Госпитализация. Увеличение показателя госпитализации больных с клиническим диагнозом «грипп» было зарегистрировано на 3–4 неделях. В отличие от заболеваемости его значения на пике (13 неделя) были выше по сравнению с предшествующим сезоном (1516 и 1097 случаев за неделю, соответственно) (рис. 4).

География распространения вирусов гриппа представлена в табл. 2, которая показывает социальную циркуляцию всех 3 возбудителей в разных регионах страны с небольшими отличиями в этиологии между Федеральными округами. Так грипп А(Н1N1)pdm09 несколько чаще диагностировали в Центральном, Сибирском и Приволжском ФО, А(Н3N2) — в Северо-Западном и Центральном ФО, вирусы гриппа В — в Северо-Западном и Северо-Кавказском ФО, где частота ПЦР-детекции указанных вирусов была достоверно выше средней по РФ в целом.

Летальность. Всего за отчетный период из РБЛ поступили сообщения о 53 летальных исходах от ПЦР-подтвержденного гриппа, что было в 2,1 раза больше по сравнению с предыдущей эпидемией. Вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 был основной причиной летальных исходов (41 из 53 смертельных случаев). 9 случаев было связано с вирусом гриппа А(Н3N2) и 3 случая —

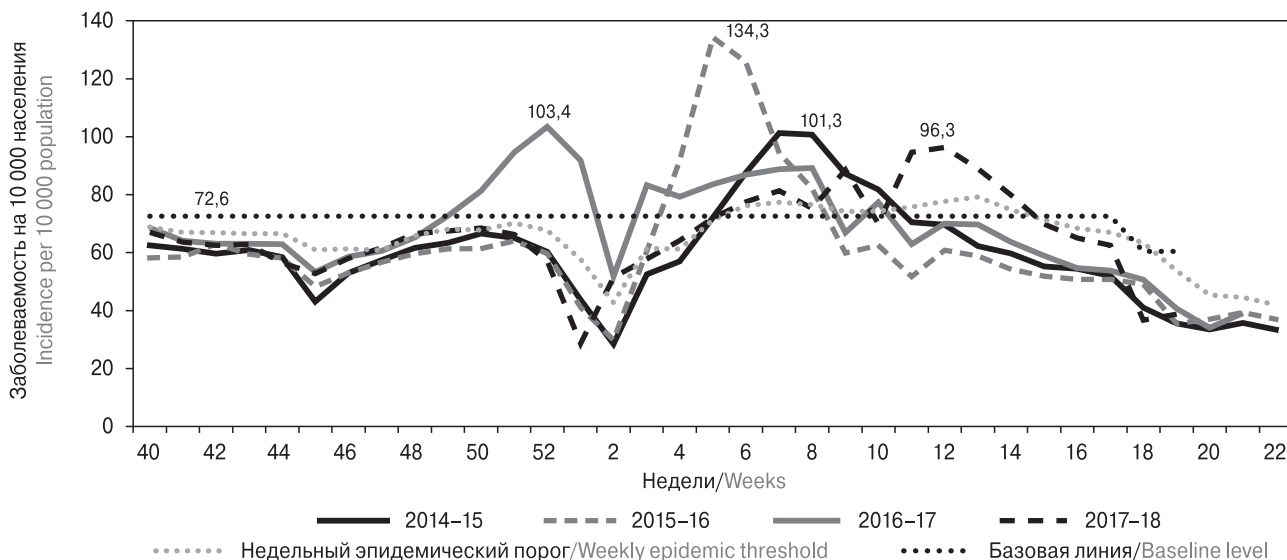


Рисунок 2. Сравнительные данные по динамике развития эпидемий гриппа за последние четыре сезона по показателям заболеваемости гриппом и ОРВИ в 60 городах РФ

Figure 2. Comparative data assessing dynamic changes in developing influenza epidemics during the four previous seasons based on influenza and ARVI incidence in the 60 cities of the Russian Federation

с вирусом гриппа В. Основная масса смертельных исходов зарегистрирована в эпидемический по гриппу период, о 5 случаях смерти было сообщено до начала эпидемии, в том числе — 3 случая от гриппа А(Н1N1)pdm09, 1 — от гриппа А(Н3N2) и 1 — от гриппа В (рис. 5).

Большая часть пациентов, умерших от гриппа, была из старших возрастных групп и имела сопутствующую патологию. В последнем сезоне отмечено увеличение числа смертельных исходов среди больных с диабетом, ожирением, сердечно-сосудистой патологией и болезнями внутренних органов. Умершие больные не были вакцинированы от гриппа, за исключением

одного пациента с ХБЛ. Четыре случая смерти от гриппа зарегистрировано среди детей. Беременных среди умерших от гриппа не выявлено. Показатель летальности от гриппа за период эпидемии 2017–2018 составил 0,93 на 100 000 переболевших гриппом и ОРВИ и был в 2,7 раза выше по сравнению с эпидемией прошлого года (0,34 на 100 000 переболевших), когда циркулировали только вирусы гриппа А(Н3N2) и В.

Оценка ущерба от гриппа и других возбудителей ОРВИ. В целях дифференцированного выяснения ущерба от гриппа и других возбудителей ОРВИ проведено сравнение частоты их детекции в материалах от больных на разных

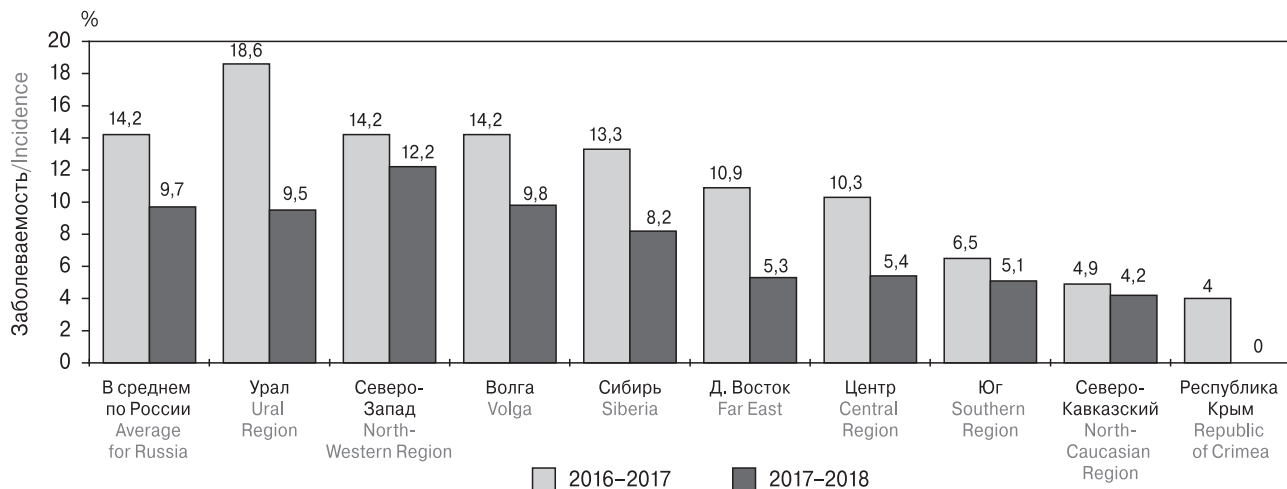


Рисунок 3. Сравнение показателей заболеваемости гриппом и ОРВИ по федеральным округам в эпидемические периоды 2017–2018 и 2016–2017 гг.

Figure 3. Comparison of influenza and ARI incidence rate among Federal Districts of the Russian Federations during 2017–2018 and 2016–2017 epidemic periods

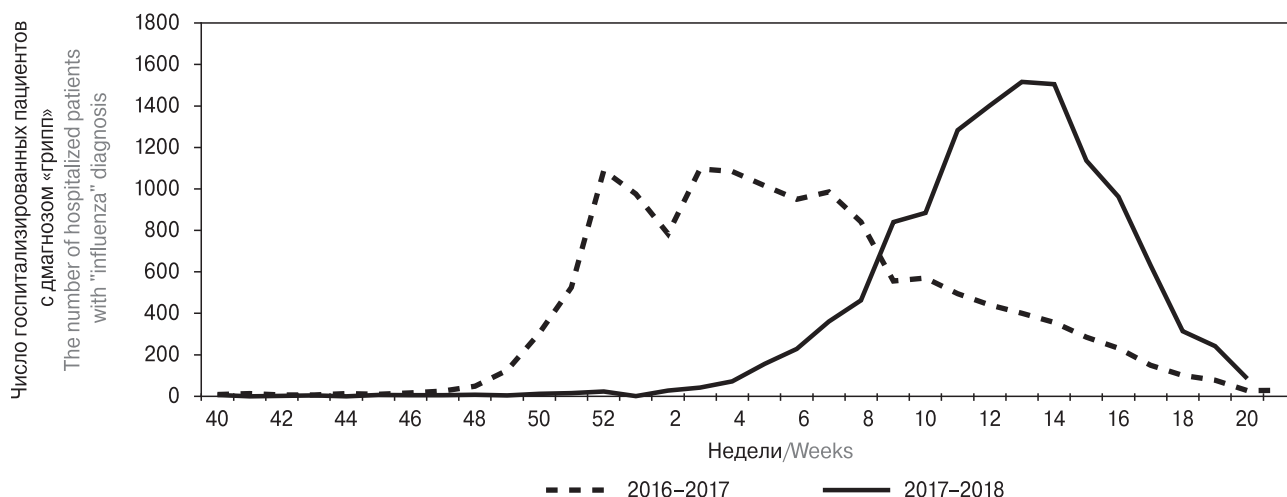


Рисунок 4. Мониторинг госпитализации больных с клиническим диагнозом «грипп» в эпидемии 2016–2017 и 2017–2018 гг.

Figure 4. Monitoring hospitalization rate of patients clinically diagnosed with influenza during the 2016–2017 and 2017–2018 epidemics

Таблица 2. Особенности циркуляции вирусов гриппа в разных федеральных округах в сезон 2017–2018 гг.

Table 2. Features of circulating influenza viruses found in various Federal Districts during 2017–2018 season

Федеральный округ Federal District	Частота диагностирования гриппа (%) Prevalence of verified influenza virus infection (%)		
	A(H1N1)pdm09	A(H3N2)	В/Ямагата B/Yamagata
Центральный/Central	13,3	8,9	4,5
Южный/Southern	8,2	1,4	2,7
Северо-Западный/North-Western	8,4	9,3	8,1
Дальневосточный/Far Eastern	2,1	5,5	4,7
Сибирский/Siberian	11,7	6,0	2,7
Уральский/Ural	0,6	1,6	4,1
Приволжский/Privolzhsky	10,6	6,1	5,3
Северо-Кавказский/North-Caucasian	8,2	4,1	10,1
Российская Федерация (усредненные данные) Russian Federation (averaged data)	8,9	6,6	5,2

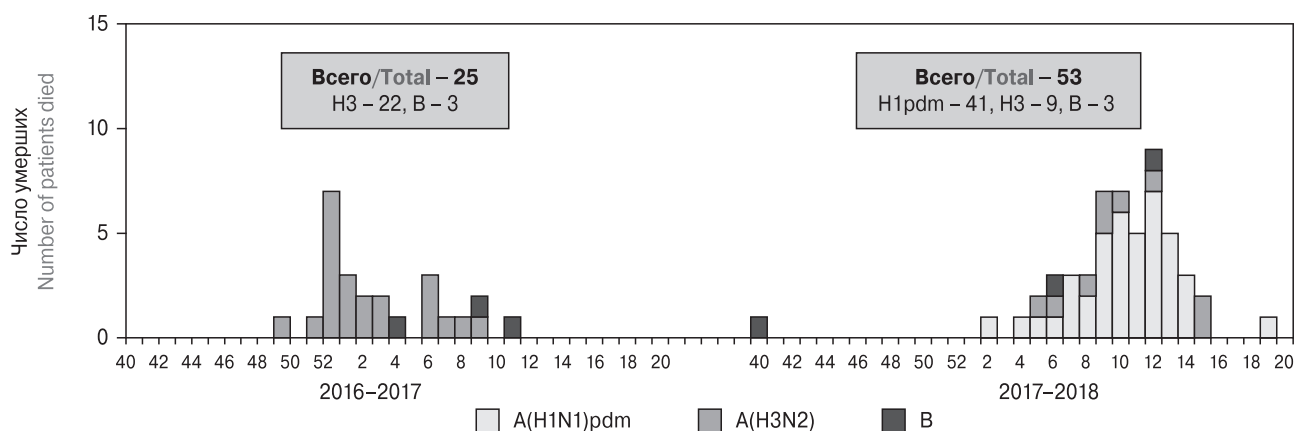


Рисунок 5. Этиология летальных исходов от лабораторно подтвержденного гриппа, зарегистрированных в региональных базовых лабораториях в сезоны 2017–2018 и 2016–2017 гг.

Figure 5. Etiology of laboratory-confirmed influenza fatal cases registered in Regional Base Laboratories during 2017–2018 and 2016–2017 seasons

Таблица 3. Частота ПЦР-детекции вирусов гриппа и других возбудителей ОРВИ в разные периоды эпидемического процесса
 Table 3. Frequency of PCR-detected influenza viruses and other ARVI causative agents found in various periods of epidemic process

Вирусы/Viruses	Периоды/Periods							
	Предэпидемический (40 нед. 2017 — 5 нед. 2018) (Week 40.2017 — week 5.2018)		Эпидемический (6–17 нед. 2018) (6–17 weeks 2018)		Постэпидемический (18–20 нед. 2018) (18–20 weeks 2018)		Всего (40 нед. 2017 — 20 нед. 2018) (Week 40.2017 — week 20.2018)	
	Число ПЦР(+) случаев Number of PCR (+) cases	%	Число ПЦР(+) случаев Number of PCR (+) cases	%	Число ПЦР(+) случаев Number of PCR (+) cases	%	Суммарное число ПЦР(+) случаев Total number of PCR (+) cases	%
Грипп А(H1N1)pdm09/Influenza A(H1N1)pdm09	106	0,8	4460	11,8	211	6,1	4777	8,9
Грипп А(H3N2)/Influenza A(H3N2)	235	1,8	3134	8,2	224	6,9	3593	6,6
Грипп В/Influenza B	149	0,6	3473	8,2	157	3,6	3779	5,2
Парагрипп/Parainfluenza	777	3,9	282	1,1	51	1,8	1110	2,3
Аденовирус/Adenovirus	930	4,7	443	1,8	69	2,4	1442	3,0
РС вирус/RS virus	1583	8,0	1501	6,0	97	3,4	3181	6,7
Бокавирус/Bocavirus	393	2,7	85	0,4	13	0,5	491	1,4
Метапневмовирус/Metapneumovirus	163	1,1	404	1,9	77	3,1	644	1,7
Коронавирус/Coronavirus	321	2,1	284	1,3	25	1,0	630	1,6
Риновирус/Rhinovirus	1890	10,2	1155	4,9	263	9,5	3308	7,3

стадиях развития эпидемии. Установлено, что в предэпидемический период рост заболеваемости был обусловлен, в основном, риновирусами и РС-вирусом (10,2 и 8,0% случаев соответственно) при меньшем участии аденовирусов, вирусов парагриппа, бокавирусов, коронавирусов и метапневмовирусов (1,1–4,7%). В сумме разные возбудители ОРВИ негриппозной этиологии вызвали в предэпидемический период около 32,7% заболеваний, тогда как вирусы гриппа — лишь около 3,4% инфекций.

В период эпидемии (6–17 недели 2018 г.) частота диагностирования гриппа возросла до 29,2%, в том числе А(H1N1)pdm09 — до 11,8%, А(H3N2) — до 8,2%, гриппа В — до 8,2%. При этом, как и в прошлом году, наблюдали снижение частоты заболеваний парагриппозной, аденовирусной, бокавирусной, коронавирусной и, особенно, риновирусной этиологии.

В постэпидемический период, когда заболеваемость гриппом и ОРВИ пошла на спад и частота обнаружения вирусов гриппа А(H1N1)pdm09, А(H3N2) и В снизилась до 6,1; 6,9 и 3,6%, основную роль вновь стали играть риновирусы (9,5% заболеваний). В целом (за весь сезон 2017–2018) по частоте диагностирования РСВ и риновирусы уступали только вирусам гриппа А(H1N1)pdm09 (табл. 3).

Мониторинг циркуляции возбудителей ОРВИ негриппозной этиологии подтвердил, что в начале сезона наибольшую активность проявляли риновирусы. Непосредственно перед эпидемией (за 3 недели до ее начала) доминирующую роль приобрел РСВ, значительно превысив уровень циркуляции других респираторных агентов. В постэпидемический период на первый план вновь вышли риновирусы, которые достаточно активно циркулировали на протяжении всего сезона (рис. 6).

Выделение и антигенная характеристика вирусов гриппа. За период эпидемии в системе НЦГ и РБЛ было выделено 1374 вируса гриппа, в том числе 430 штамма А(H1N1)pdm09, 282 штамма А(H3N2) и 662 штамма вируса гриппа В Ямагатской линии. В НИИ гриппа антигенно охарактеризовано 535 штаммов в РТГА или реакции микронейтрализации, используемой, в основном, для вирусов гриппа А(H3N2) с низкой гемагглютинирующей активностью.

Антигенное картирование вирусов гриппа показало, что вирусы гриппа А(H1N1)pdm09 сохраняли свое антигенное единообразие, о чем свидетельствовала равная удаленность современных изолятов от референс вирусов А/Калифорния/07/2009 и А/Мичиган/45/2015, хотя в последнем сезоне намечалось формирование двух явно различимых групп изолятов, что свидетельствовало о постепенно намечающемся дрейфе возбудителя.

Вирусы гриппа А(Н3N2) прошедшего сезона равномерно группировались вместе с вирусами гриппа сезона 2016–2017. Антигенные различия вирусов между отдельными генетическими подгруппами внутри группы 3С.2а не обнаружены, однако очевидны их антигенные отличия от группы 3С.3а.

Немногочисленные вирусы гриппа В Викторианской разновидности группировались в единый кластер с вирусами гриппа В прошлых лет выделения в силу их тесного антигенного родства. Та же закономерность выявлена и для вирусов гриппа В Ямагатской разновидности, которые широко распространились в последнюю эпидемию, но группировались вместе со штаммами 2015–2017 гг. выделения (рис. 7, III обложка).

Таким образом, результаты выделения вирусов подтвердили активное участие всех трех возбудителей гриппа А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2) и В в этиологии эпидемии 2017–2018 гг. Активность всех трех вирусов стала устойчиво повышаться со 2 недели 2018 г. и их циркуляция продолжалась вплоть до конца сезона, включая постэпидемический период.

Генетический анализ вирусов гриппа сезона 2017–2018 гг. показал, что по структуре генов, кодирующих антигенные детерминанты, все анализированные вирусы гриппа А соответствовали вакцинным штаммам, рекомендованным ВОЗ для производства вакцин в Северном полушарии на эпидемический сезон 2017–2018 гг. Генетически было охарактеризовано 59 вирусов гриппа А(Н1N1)pdm09. Все они относились к филогенетической группе 6В (референс-штамм — А/Южная Африка/3626/2013) с характерными заменами аминокислотных остатков в гемагглютинине (НА) — К163Q (антигенный сайт Sa) и А256Т —

и принадлежали к подгруппе 6В.1, характеризующейся дополнительными заменами аминокислотных остатков S162N (появление потенциального сайта гликозилирования) и I216T (рис. 8).

Согласно филогенетическому анализу гена НА все вирусы гриппа А(Н3N2) 2017–2018 гг. относились к клайду 3С.2а (65 вирусов) и разделялись на 3 генетические подгруппы: 3С.2а3 (5 вирусов), 3С.2а1b (19 вирусов) и 3С.2а2 (41 вирус) (рис. 9).

Подгруппа 3С.2а3 характеризуется заменами N121K и S144K в НА (антигенный сайт А). НА1 некоторых вирусов данной подгруппы также кодирует T135K (что приводит к потере потенциального сайта гликозилирования), R150K и R261Q.

Большинство секвенированных вирусов относились к подгруппе 3С.2а2 и характеризовались заменами T131K, R142K (антигенный сайт А) и R261Q в НА. Некоторые из вирусов в этой подгруппе имели замену S144R (вирусы из Самары), другие вирусы — замены P21S и K92R (антигенный сайт Е). Были идентифицированы 2 вируса (А/Санкт-Петербург/RII-334S/2018 и А/Санкт-Петербург/RII-449S/2018) с заменами в стебле (Н311Q) и трансмембранном домене (I550V).

Подгруппа 3С.2а1b в целом характеризовалась заменами K92R (антигенный сайт Е) и Н311Q. Некоторые вирусы данной подгруппы имели в НА замены, приводящие к утрате потенциального сайта гликозилирования — N122D (антигенный сайт А), T135K (антигенный сайт А) и T128A. В результате замены T135N также в антигенном сайте А произошло смещение потенциального сайта гликозилирования из положения 133 в положение 135.

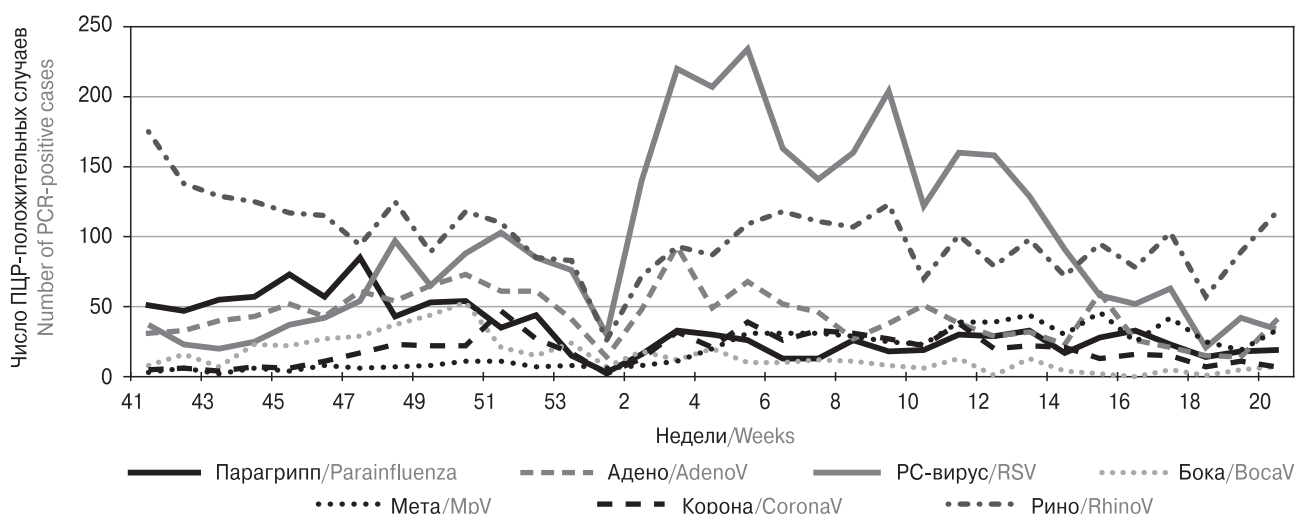


Рисунок 6. ПЦР-мониторинг циркуляции возбудителей ОРВИ негриппозной этиологии в сезон 2017–2018 гг.

Figure 6. PCR-monitoring of circulating non-influenza acute respiratory pathogens during 2017–2018 season

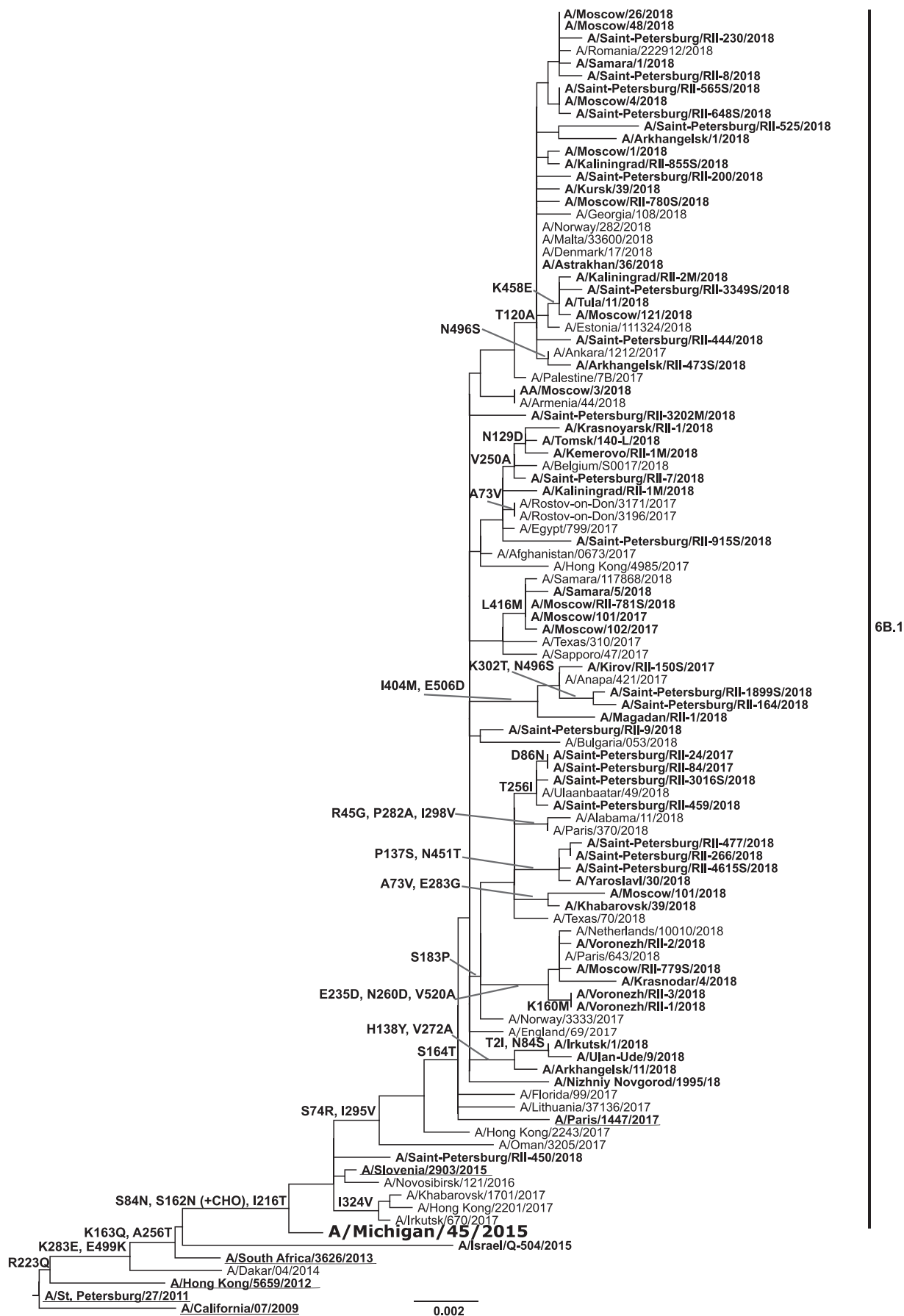


Рисунок 8. Филогенетическое дерево по гену НА вирусов гриппа A(H1N1)pdm09

Figure 8. A phylogenetic tree for influenza A(H1N1)pdm09 hemagglutinin gene

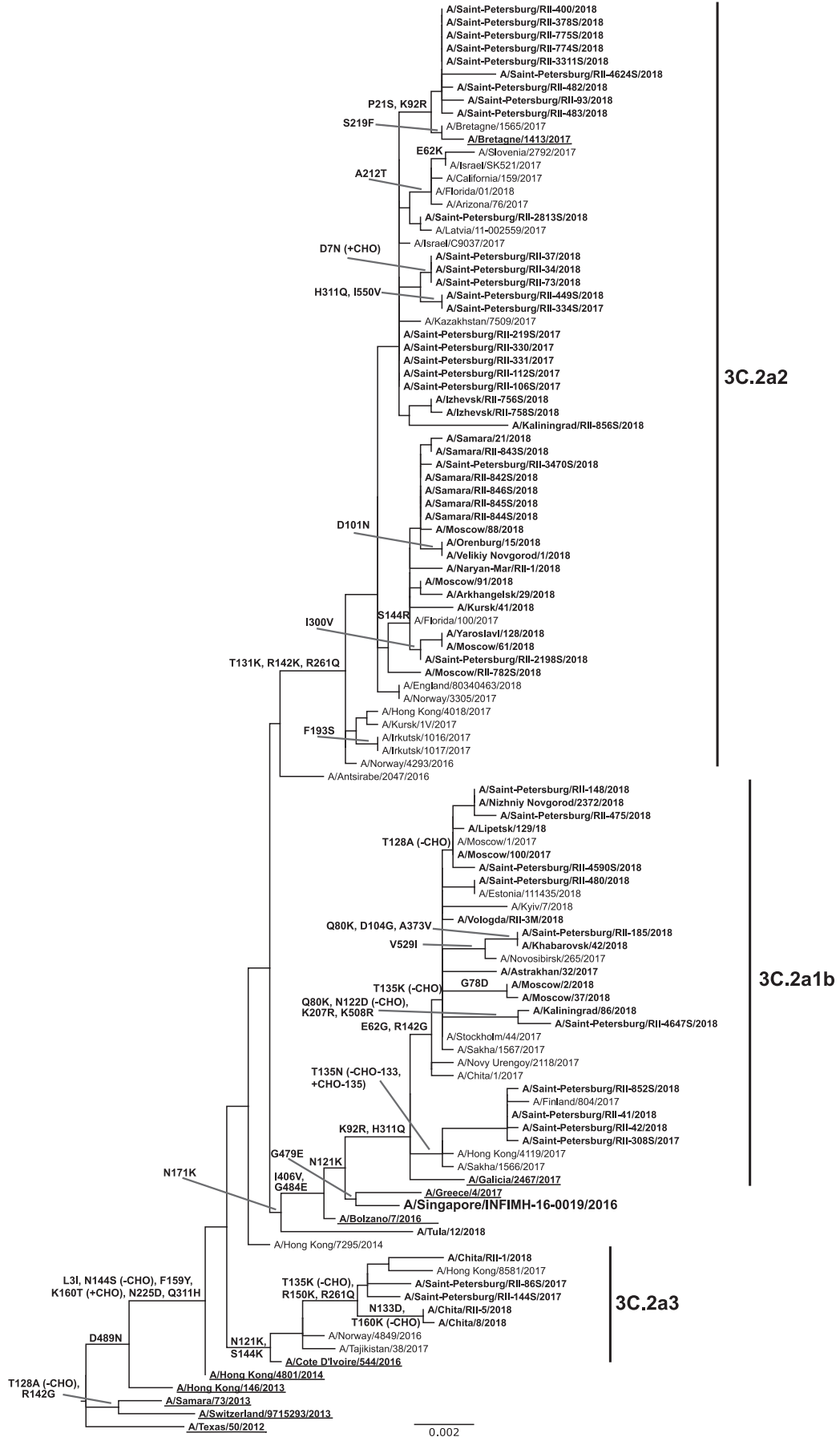


Рисунок 9. Филогенетическое дерево по гену HA вирусов гриппа A(H3N2)

Figure 9. A phylogenetic tree for influenza A(H3N2) hemagglutinin gene

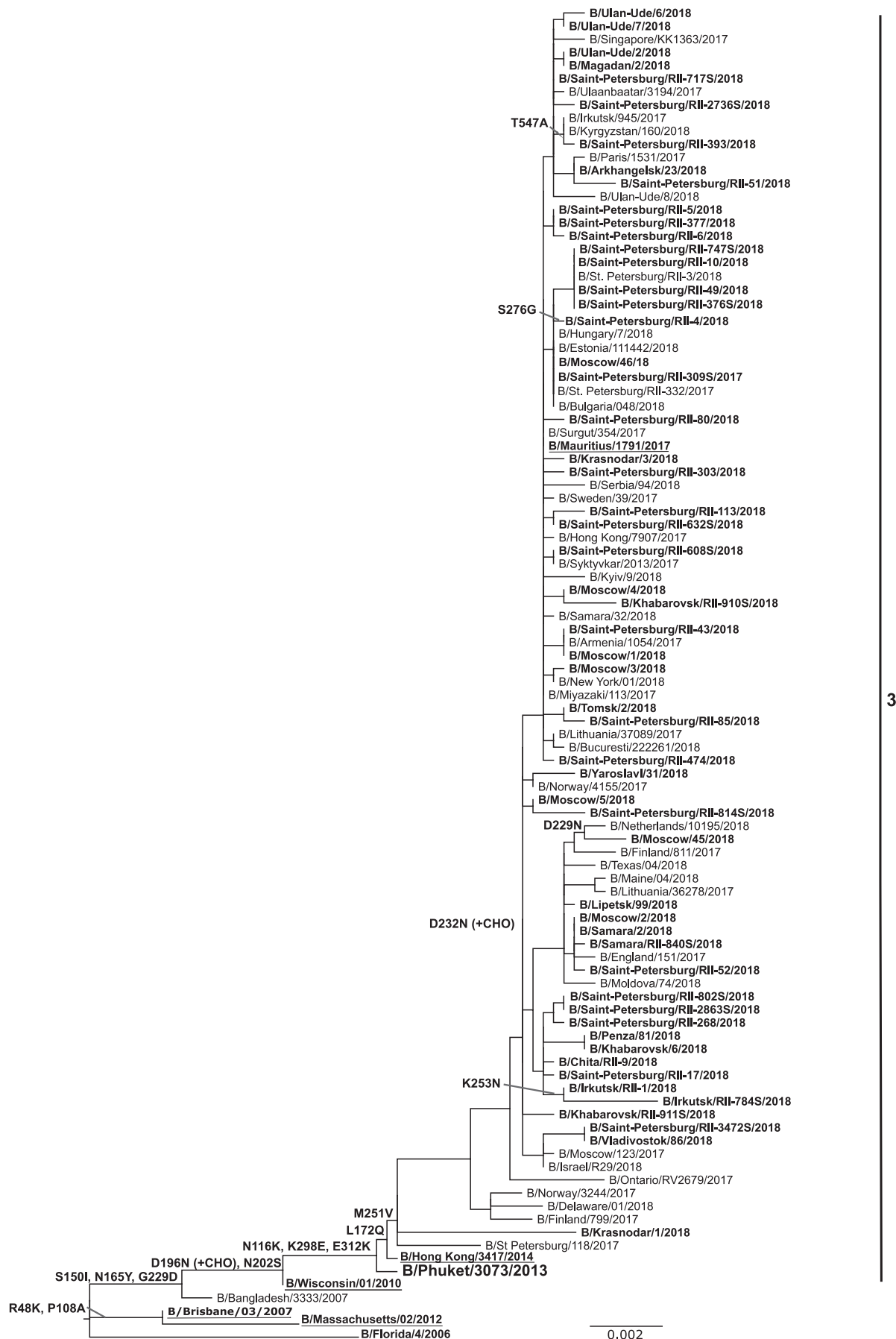


Рисунок 10. Филогенетическое дерево по гену НА вирусов гриппа В Ямагатской линии
 Figure 10. A phylogenetic tree for Yamagata lineage influenza B hemagglutinin genes

В сезон 2017–2018 гг. произошли значительные изменения во внутренних генах циркулирующих вирусов. Возросло общее количество аминокислотных замен относительно референс-вируса по сравнению с двумя предыдущими годами. При этом более высокая степень изменчивости установлена для вирусов гриппа А(Н1N1)pdm09 по сравнению с подтипом А(Н3N2).

Необходимо отметить полное несоответствие антигенных свойств циркулировавших в 2017–2018 гг. вирусов гриппа В Ямагатской линии штамму В/Брисбан/60/08 (Викторианской линии) в составе вакцин, что не могло не сказаться на показателях их эффективности. Абсолютное большинство секвенированных вирусов гриппа В (55 штаммов) относились к клайду 3, были подобны штамму В/Пхукет/3073/2013 и несли ряд характерных замен в антигенных сайтах ВС, ВА, ВВ и ВD. Три вируса (В/Москва/2/2018, В/Самара/2/2018 и В/Самара/RII-840S/2018) имели замену D232N, что привело к усилению потенциального сайта гликозилирования. У двух вирусов из Иркутска наблюдали замену в позиции 253 в антигенном сайте НА ВD (K253N) (рис. 10).

Контроль чувствительности 316 вирусов гриппа А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2) и В к лицензированным в России противовирусным препаратам показал, что абсолютное большинство из них (99,7%) сохранили свою чувствительность к ингибиторам нейраминидазы (озельтамивир, занамивир) и резистентность к ремантадину.

Обсуждение

Прошедший эпидемический сезон по гриппу в России отличался более поздним стартом и меньшей продолжительностью. Эпидемия 2017–2018 гг. была средней по интенсивности и по своим параметрам была сопоставима с эпидемией 2014–2015 гг., также связанной с участием всех трех возбудителей сезонного гриппа. В течение сезона велась непрерывная работа, направленная на реализацию комплексного подхода к решению проблемы гриппа на основе изучения эпидемиологических особенностей современных эпидемий за счет внедрения количественных критериев оценки интенсивности эпидемии по показателям заболеваемости, госпитализации и смертности. Расчет и применение базовых линий заболеваемости для отдельных Федеральных округов и страны в целом позволил четко определить начало эпидемии, которая началась в прошедшем сезоне значительно позже, чем в странах Северной Америки и Западной Европы, а также в предшествующие 4 сезона в РФ. Помимо этого, были выявлены отличия между федеральными округами по срокам начала эпидемии, а также по показателям заболеваемости и продолжи-

тельности периода эпидемического подъема заболеваемости. Традиционно наиболее интенсивной эпидемия была в Северо-Западном, Приволжском и Уральском ФО. Указанные ФО на протяжении многих сезонов являются лидирующими по показателям заболеваемости. Четкой связи с особенностями этиологии заболеваемости в данных регионах не выявлено, что определяет необходимость выяснения причинно-следственных связей с точки зрения климатогеографических, социальных, демографических и иных факторов. Частота госпитализации с гриппом и ОРВИ в прошедшем эпидемическом сезоне была несколько выше сезона 2016–2017 гг. (2,6 против 2,4%), когда доминировал вирус гриппа А(Н3N2), и совпадала с таковой для сезона 2015–2016 гг., когда в стране активно циркулировал вирус гриппа А(Н1N1)pdm09. При этом, число летальных исходов в 2,1 раза превышало таковое для сезона 2016–2017 гг., что, несомненно, связано с активным участием вирусов гриппа А(Н1N1)pdm09 в этиологии последней эпидемии. Вирусы гриппа А данного подтипа по-прежнему являются основным фактором летальных исходов от гриппа в России, в отличие от стран Северной Америки, где важную роль в смертности играет также вирус гриппа А(Н3N2) (21% в структуре детской смертности от гриппа в США в сезон 2017–2018) [12]. Интересно, что в России по показателям заболеваемости в последние годы растет интенсивность эпидемий гриппа, связанных с участием вируса гриппа А(Н3N2) [1] на фоне выраженной гетерогенности циркулирующих популяций этого вируса с регистрацией новых генетических субклайдов 3С.2а3, 3С.2а1b и 3С.2а2 с характерными заменами в гене НА. В то же время до сих пор не определены детерминанты, которые объясняли бы тяжелое течение инфекции, вызванной А(Н1N1)pdm09, с опасностью летальных исходов у ряда категорий больных с сопутствующей патологией. Наши исследования [7] позволили установить, что в последние годы появился ряд замен во внутренних генах вируса. Исследования коллег, проведенные при анализе 109 вирусов гриппа А(Н1N1)pdm09, выделенных из материалов от умерших в сезоне 2015–2016 гг. выявили более частую встречаемость замены D222G [6] в гемагглютинине, роль которой активно обсуждалась в научной литературе ранее [16]. Однако для выявления связи мутаций в геноме вируса с тяжестью вызываемого ими заболевания необходимо проводить множественные систематизированные исследования с детальной клинической картиной на каждого пациента, отобранного в исследование. В настоящее время такие исследования ведутся в рамках Глобального проекта по госпитальному надзору [9, 14].

Анализ антигенных и генетических свойств вирусов гриппа, циркулировавших в эпидемический сезон 2017–2018 гг. показал, что вирусы гриппа А(Н1N1)pdm09 и А(Н3N2) соответствовали по своим свойствам штаммам, введенным в состав тривалентных вакцин. Однако ситуация по гриппу В была противоположной, поскольку в России доминировали вирусы гриппа В Ямагатской разновидности, в то время как в вакцину был включен штамм В/Брисбен/60/2008 Викторианской разновидности. Несовпадение вакцинного компонента по гриппу В является частой проблемой при использовании тривалентных вакцин: за последние эпидемические сезоны такое несоответствие наблюдали в 2014–2015, 2015–2016 и 2017–2018 гг. Введение и широкое использование квадринагентных вакцин призвано устранить такие несоответствия [15]. До настоящего времени в нашей стране не обнаружены делеционные варианты, антигенно отличающиеся от вируса В/Брисбен/60/2008. В то же время такие вирусы широко циркулировали в прошедшем сезоне в странах Северной Америки, в Китае, Южной Африке и некоторых Европейских странах. На предстоящий эпидемический сезон в состав тривалентных вакцин эксперты ВОЗ рекомендовали штамм В/Колорадо/06/2017, относящийся к делеционным вариантам. По нашим данным население России не имеет выраженного иммунитета к подобным вирусам, в связи с чем роль своевременной вакцинации в преддверии наступающего эпидемического сезона особенно велика.

В настоящей работе впервые проведен сравнительный мониторинг циркуляции вирусов

гриппа и других возбудителей ОРВИ на разных стадиях эпидемического процесса в целях оценки их относительного ущерба. При этом показана важная роль респираторно-синцитиального вируса непосредственно в предэпидемический период и в период эпидемии, тогда как риновирусы активно циркулировали на протяжении всего сезона. Более детальный анализ в рамках госпитального надзора показал важнейшую роль РСВ и риновирусов в развитии ТОРИ у детей младшего возраста [19], которая подтверждается многочисленными исследованиями [4, 11, 17]. Удельная значимость других возбудителей (метапневмовирусы, аденовирусы, парагриппозные, корона- и бокавирусы) в развитии эпидемического процесса была намного ниже, но в совокупности все они вызывали более 30% острых респираторных инфекций.

Благодарности

Руководство и специалисты Национальных центров по гриппу (НЦГ) выражают искреннюю благодарность руководящему составу ФБУЗ ЦГЭ, эпидемиологам и вирусологам 60 региональных базовых лабораторий, сотрудничающих с НЦГ в Санкт-Петербурге и Москве в выполнении широкого круга эпидемиологических исследований по гриппу и регулярное представление лабораторных данных. Специалисты НЦГ выражают также благодарность Т.П. Леванюк, Т.П. Столяровой и Н.М. Поповцевой за техническую помощь и контроль информации по гриппу, поступающей в базу данных ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России.

Список литературы/References

1. Карпова Л.С., Волик К.М., Столяров К.А., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., Соминина А.А., Бурцева Е.И. Особенности эпидемического процесса при гриппе А(Н1N1)pdm09 и А(Н3N2) в России с 2009 по 2017 годы // Вопросы вирусологии. 2018. Т. 63, № 4. С. 177–184. [Karpova L.S., Volik K.M., Stolyarov K.A., Popovtseva N.M., Stolyarova T.P., Sominina A.A., Burtseva E.I. Features of the epidemic process for influenza A (H1N1) pdm09 and A (H3N2) in Russia from 2009 to 2017. *Voprosy Virusologii = Problems of Virology*, 2018, vol. 63, no. 4, pp. 177–184. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-1-13-19 (In Russ.)]
2. Методика расчета эпидемических порогов по гриппу и острым респираторным вирусным инфекциям по субъектам Российской Федерации: метод. рекомендации МР 3.1.0005-10. М., 2010. 86 с. [The method of calculation of the epidemic threshold for influenza and acute respiratory viral infections by the subjects of the Russian Federation: methodological recommendations MR 3.1.0005-10. Moscow: 2010. 86 p.] URL: http://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=6288 (20.09.2018)
3. Выделение вирусов гриппа в клеточных культурах и куриных эмбрионах и их идентификация: метод. рекомендации № 0100/4430-06-34 (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 18 апреля 2006 г.). 15 с. [Isolation of seasonal and potentially pandemic influenza viruses in cell cultures and chick embryos and their identification: methodological recommendations No. 0100/4430-06-34. (approved by Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare of April 18, 2006). 15 p.]
4. Михайлова Е.В., Чудакова Т.К., Ярушкина М.С., Романовская А.В., Хворостухина Н.Ф. Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция: клинические особенности и лабораторные показатели интоксикации // Детские инфекции. 2017. Т. 16, № 2. С. 23–25. [Mikhailova E.V., Chudakova T.K., Yarushkina M.S., Romanovskaya A.V., Khvorostukhina N.F. Respiratory syncytial viral infection: clinical features and laboratory indicators of intoxication. *Detские инфекции = Children's infections*, 2017, vol. 16, no. 2, pp. 23–25. (In Russ.)]
5. Соминина А.А., Смородинцева Е.А., Столяров К.А., Мельникова А.А. Совершенствование системы надзора за гриппом в Российской Федерации: основные результаты сигнального надзора за гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2017. Т. 16, № 1. С. 7–15. [Sominina A.A., Smorodintseva E.A., Stolyarov K.A., Melnikova A.A. Improving the system of influenza surveillance in the

- Russian Federation: the main results of sentinel surveillance for influenza and other acute respiratory viral infections. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccine Prevention*, 2017, vol. 16, no. 1, pp. 7–15. doi: 10.31631/2073-3046-2017-16-1-7-15 (In Russ.)
6. Ilyicheva T., Durymanov A., Susloparov I., Kolosova N., Goncharova N., Svyatchenko S., Petrova O., Bondar A., Mikheev V., Ryzhikov A. Fatal cases of seasonal influenza in Russia in 2015–2016. *PLoS ONE*, 2016, vol. 11, no. 10: e0165332.
 7. Komissarov A., Fadeev A., Sergeeva M., Petrov S., Sintsova K., Egorova A., Pisareva M., Buzitskaya Z., Musaeva T., Danilenko D., Konovalova N., Petrova P., Stolyarov K., Smorodintseva E., Burtseva E., Krasnoslobodtsev K., Kirillova E., Karpova L., Eropkin M., Sominina A., Grudinin M. Rapid spread of influenza A(H1N1)pdm09 viruses with a new set of specific mutations in the internal genes in the beginning of 2015/2016 epidemic season in Moscow and Saint Petersburg (Russian Federation). *Influenza Other Respir. Viruses*, 2016, vol. 4, pp. 247–253. doi: 10.1111/irv.12389
 8. Lozano R., Naghavi M., Foreman K., Lim S., Shibuya K., Aboyans V., Abraham J., Adair T., Aggarwal R., Ahn S.Y., Alvarado M., Anderson H.R., Anderson L.M., Andrews K.G., Atkinson C., Baddour L.M., Barker-Collo S., Bartels D.H., Bell M.L., Benjamin E.J., Bennett D., Bhalla K., Bikbov B., Bin Abdulhak A., Birbeck G., Blyth F., Bolliger I., Boufous S., Bucello C., Burch M., Burney P., Carapetis J., Chen H., Chou D., Chugh S.S., Coffeng L.E., Colan S.D., Colquhoun S., Colson K.E., Condon J., Connor M.D., Cooper L.T., Corriere M., Cortinovis M., de Vaccaro K.C., Couser W., Cowie B.C., Criqui M.H., Cross M., Dabhadkar K.C., Dahodwala N., De Leo D., Degenhardt L., Delossantos A., Denenberg J., Des Jarlais D.C., Dharmaratne S.D., Dorsey E.R., Driscoll T., Duber H., Ebel B., Erwin P.J., Espindola P., Ezzati M., Feigin V., Flaxman A.D., Forouzanfar M.H., Fowkes F.G., Franklin R., Fransen M., Freeman M.K., Gabriel S.E., Gakidou E., Gaspari F., Gillum R.F., Gonzalez-Medina D., Halasa Y.A., Haring D., Harrison J.E., Havmoeller R., Hay R.J., Hoen B., Hotez P.J., Hoy D., Jacobsen K.H., James S.L., Jasrasaria R., Jayaraman S., Johns N., Karthikeyan G., Kassebaum N., Keren A., Khoo J.P., Knowlton L.M., Kobusingye O., Koranteng A., Krishnamurthi R., Lipnick M., Lipshultz S.E., Ohno S.L., Mabweijano J., MacIntyre M.F., Mallinger L., March L., Marks G.B., Marks R., Matsumori A., Matzopoulos R., Mayosi B.M., McAnulty J.H., McDermott M.M., McGrath J., Mensah G.A., Merriman T.R., Michaud C., Miller M., Miller T.R., Mock C., Mocumbi A.O., Mokdad A.A., Moran A., Mulholland K., Nair M.N., Naldi L., Narayan K.M., Nasseri K., Norman P., O'Donnell M., Omer S.B., Ortblad K., Osborne R., Ozgediz D., Pahari B., Pandian J.D., Rivero A.P., Padilla R.P., Perez-Ruiz F., Perico N., Phillips D., Pierce K., Pope C.A. 3rd, Porrini E., Pourmalek F., Raju M., Ranganathan D., Rehm J.T., Rein D.B., Remuzzi G., Rivara F.P., Roberts T., De León F.R., Rosenfeld L.C., Rushton L., Sacco R.L., Salomon J.A., Sampson U., Sanman E., Schwebel D.C., Segui-Gomez M., Shepard D.S., Singh D., Singleton J., Sliwa K., Smith E., Steer A., Taylor J.A., Thomas B., Tleyjeh I.M., Towbin J.A., Truelsen T., Undurraga E.A., Venketasubramanian N., Vijayakumar L., Vos T., Wagner G.R., Wang M., Wang W., Watt K., Weinstock M.A., Weintraub R., Wilkinson J.D., Woolf A.D., Wulf S., Yeh P.H., Yip P., Zabetian A., Zheng Z.J., Lopez A.D., Murray C.J., AlMazroa M.A., Memish Z.A. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*, 2012, vol. 380, no. 9859, pp. 2095–2128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0
 9. Lopez-Labrador X., Natividad-Sancho A., Pisareva M., Komissarov A., Salvatierra K., Fadeev A., Moya A., Grudinin M., Diez-Domingo J., Afanasieva O., Konovalova N., Sominina A., Puig-Barbera J. Genetic characterization of influenza viruses from influenza-related hospital admissions in the St. Petersburg and Valencia sites of the Global Influenza Hospital Surveillance Network during the 2013/14 influenza season. *J. Clin. Virol.*, 2016, vol. 84, pp. 32–38.
 10. Manual for the laboratory diagnosis and virological surveillance of influenza. *WHO*, 2011. 139 p.
 11. Moe N., Stenseng I.H., Krokstad S., Christensen A., Skanke L.H., Risnes K.R., Nordbø S.A., Døllner H. The burden of human metapneumovirus and respiratory syncytial virus infections in hospitalized norwegian children. *J. Infect. Dis.*, 2017, vol. 216, no. 1, pp. 110–116.
 12. Morbidity and Mortality Weekly Report. Influenza activity in the United States during the 2017–18 season and composition of the 2018–19 influenza vaccine. *MMWR*, 2018, vol. 67, no. 22, pp. 634–642.
 13. Nair H., Brooks W.A., Katz M., Roca A., Berkley J.A., Madhi S.A., Simmerman J.M., Gordon A., Sato M., Howie S., Krishnan A., Ope M., Lindblade K.A., Carosone-Link P., Lucero M., Ochieng W., Kamimoto L., Dueger E., Bhat N., Vong S., Theodoratou E., Chittaganpitch M., Chimah O., Balmaseda A., Buchy P., Harris E., Evans V., Katayose M., Gaur B., O'Callaghan-Gordo C., Goswami D., Arvelo W., Venter M., Briese T., Tokarz R., Widdowson M.A., Mounts A.W., Breiman R.F., Feikin D.R., Klugman K.P., Olsen S.J., Gessner B.D., Wright P.F., Rudan I., Broor S., Simões E.A., Campbell H. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2011, vol. 378, no. 9807, pp. 1917–1930. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61051-9
 14. Puig-Barberà J., Tormos A., Trushakova S., Burtseva E., Sominina A., Pisareva M., Ciblak M.A., Badur S., Yu H., Cowling B.J., Burtseva E. The Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN): a new platform to describe the epidemiology of severe influenza. *Influenza Other Respir. Viruses*, 2015, vol. 9, no. 6, pp. 277–286. doi: 10.1111/irv.12335
 15. Ray R., Dos Santos G., O Buck P., Claeys C., Matias G., Innis B., Bekkat-Berkani R.. A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2017, vol. 13, no. 7, pp. 1640–1652. doi: 10.1080/21645515.2017.1313375
 16. Ruggiero T., De Rosa F., Cerutti F., Pagani N., Alice T., Stella M., Milia M.G., Calcagno A., Burdino E., Gregori G., Urbino R., Di Perri G., Ranieri M.V., Ghisetti V. A(H1N1)pdm09 hemagglutinin D222G and D222N variants are frequently harbored by patients requiring extracorporeal membrane oxygenation and advanced respiratory assistance for severe A(H1N1)pdm09 infection. *Influenza Other Respir. Viruses*, 2013, vol. 7, no. 6, pp. 1416–1426.
 17. Shi T., McAllister D.A., O'Brien K.L., Simoes E.A.F., Madhi S.A., Gessner B.D., Polack F.P., Balsells E., Acacio S., Aguayo C., Alassani I., Ali A., Antonio M., Awasthi S., Awori J.O., Azziz-Baumgartner E., Baggett H.C., Baillie V.L., Balmaseda A., Barahona A., Basnet S., Bassat Q., Basualdo W., Bigogo G., Bont L., Breiman R.F., Brooks W.A., Broor S., Bruce N., Bruden D., Buchy P., Campbell S., Carosone-Link P., Chadha M., Chipeta J., Chou M., Clara W., Cohen C., de Cuellar E., Dang D.A., Dash-yandag B., Deloria-Knoll M., Dherani M., Eap T., Ebruke B.E., Echavarria M., de Freitas Lázaro Emediato C.C., Fasse R.A., Feikin D.R., Feng L., Gentile A., Gordon A., Goswami D., Goyet S., Groome M., Halasa N., Hirve S., Homaira N., Howie S.R.C., Jara J., Jroundi I., Kartasmita C.B., Khuri-Bulos N., Kotloff K.L., Krishnan A., Libster R., Lopez O., Lucero M.G., Lucion F., Lupisan S.P., Marccone D.N., McCracken J.P., Mejia M., Moisi J.C., Montgomery J.M., Moore D.P., Moraleda C., Moyes J., Munywoki P., Mutyara K., Nicol M.P., Nokes D.J., Nymadawa P., da Costa Oliveira M.T., Oshitani H., Pandey N., Paranhos-Baccalà G., Phillips L.N., Picot V.S., Rahman M., Rakoto-Andrianarivelo M., Rasmussen Z.A., Rath B.A.,

- Robinson A., Romero C., Russomando G., Salimi V., Sawatwong P., Scheltema N., Schweiger B., Scott J.A.G., Seidenberg P., Shen K., Singleton R., Sotomayor V., Strand T.A., Sutanto A., Sylla M., Tapia M.D., Thamthitiwat S., Thomas E.D., Tokarz R., Turner C., Venter M., Waicharoen S., Wang J., Watthanaworawit W., Yoshida L.-M., Yu H., Zar H.J., Campbell H., Nair H., RSV Global Epidemiology Network. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*, 2017, vol. 390, no. 10098, pp. 946–958. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30938-8
18. Sominina A., Burtseva E., Eropkin M., Karpova L., Zarubaev V., Smorodintseva E., Konovalova N., Danilenko D., Prokopetz A., Grudin M., Pisareva M., Anfimov P., Stolyarov K., Kiselev O., Shevchenko E., Ivanova V., Trushakova S., Breslav N., Lvov D., Klimov A., Moen A., Cox N. Influenza surveillance in Russia based on epidemiological and laboratory data for the period from 2005 to 2012. *Am. J. Infect. Dis.*, 2013, vol. 9, no. 3, pp. 77–93. doi: 10.3844/ajidsp.2013.77.93
 19. Sominina A.A., Pisareva M.M., Grudin M.P., Eropkin M.Y., Konovalova N.I., Sukhovetskaya V.F., Afanasieva O.I., Voloshuk L.V., Komissarov A.B., Buzitskaya Z.V., Fadeev A.V., Stolyarov K.A., Smorodintseva E.A., Afanasieva V.S., Yanina M.A., Gonchar V.V., Osidak L.V., Go A.A. Two years of experience in hospital surveillance for the severe influenza like illnesses in St. Petersburg: etiology, clinical characterization of diseases, antigenic and genetic properties of isolated influenza viruses. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2015, vol. 2, no. 1, pp. 44–55. doi:10.18527/2500-2236-2015-2-1-44-55
 20. Vega T., Lozano J., Meerhoff T., Snaken R., Mott J., Ortiz de Lejarazu, Nunes B. Influenza surveillance in Europe: establishing epidemic thresholds by the moving epidemic method. *Influenza Other Respir. Viruses*, 2013, vol. 7, no. 4, pp. 546–558. doi: 10.1111/j.1750-2659.2012.00422x
 21. World Health Organization. Vaccines against influenza WHO position paper — November 2012. *Wkly Epidemiol. Rec.*, 2012, vol. 87 (47), pp. 461–476.
 22. Zheng X.Y., Xu Y.J., Guan W.J., Lin L.F. Regional, age and respiratory-secretion-specific prevalence of respiratory viruses associated with asthma exacerbation: a literature review. *Arch. Virol.*, 2018, vol. 163, no. 4, pp. 845–853.

Авторы:

Соминина А.А., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, зав. лабораторией изучения факторов риска при гриппе и ОРВИ, зам. руководителя НЦГ ВОЗ при ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Даниленко Д.М., к.б.н., зам. директора по научной работе, зав. отделом этиологии и эпидемиологии гриппа и ОРВИ, зам. руководителя по организационным вопросам НЦГ ВОЗ, ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия;

Комиссаров А.Б., зав. лабораторией молекулярной вирусологии ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия;

Фадеев А.В., научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Писарева М.М., к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной вирусологии ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Еропкин М.Ю., д.б.н., зав. лабораторией эволюционной изменчивости вирусов гриппа ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

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

Петрова П.А., младший научный сотрудник лаборатории эволюционной изменчивости вирусов гриппа ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Штро А.А., к.б.н., зав. лабораторией химиотерапии вирусных инфекций ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Столяров К.А., ведущий программист лаборатории эпидемиологии гриппа и ОРЗ ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Карпова Л.С., д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии гриппа и ОРЗ ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Бурцева Е.И., д.м.н., зав. лабораторией этиологии и эпидемиологии гриппа ФГБУ НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи МЗ РФ, Москва, Россия;

Васин А.В., к.б.н., директор ФГБУ НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева МЗ РФ, руководитель НЦГ ВОЗ, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Sominina A.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Laboratory of Risk Factors Assessment for Influenza and ARI, Deputy Head of WHO National Influenza Centre at the Smorodintsev Research Institute of Influenza, St Petersburg, Russian Federation;

Danilenko D.M., PhD (Biology), Deputy Director on Science, Head of the Department of Etiology and Epidemiology of Influenza and ARI, Deputy Head of Organizational Issues of WHO National Influenza Centre at the Smorodintsev Research Institute of Influenza, St Petersburg, Russian Federation;

Komissarov A.B., Head of the Laboratory of Molecular Virology, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St Petersburg, Russian Federation;

Fadeev A.V., Researcher of the Laboratory of Molecular Virology, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St Petersburg, Russian Federation;

Pisareva M.M., PhD (Biology), Leading Researcher; Laboratory of Molecular Virology, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St Petersburg, Russian Federation;

Eropkin M.Yu., PhD, MD (Biology), Head of the Laboratory of Evolutionary Variability of Influenza Viruses, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St Petersburg, Russian Federation;

Konovalova N.I., PhD (Biology), Leading Researcher, Laboratory of Evolutionary Variability of Influenza Viruses, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St Petersburg, Russian Federation;

Petrova P.F., Junior Researcher, Laboratory of Evolutionary Variability of Influenza Viruses, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St Petersburg, Russian Federation;

Shtro A.A., PhD (Biology), Head of the Laboratory of Chemotherapy of Viral Infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St Petersburg, Russian Federation;

Stolyarov K.A., Leading Programmer, Laboratory of Epidemiology of Influenza and ARI, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St Petersburg, Russian Federation;

Karpova L.S., PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory of Epidemiology of Influenza and ARI, Smorodintsev Research Institute of Influenza, St Petersburg, Russian Federation;

Burtseva E.I., PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory of Etiology and Epidemiology of Influenza and ARI, N.F. Gamaleya Federal Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation;

Vasin A.V., PhD (Biology), Director of the Smorodintsev Research Institute of Influenza, Head of WHO National Influenza Centre, St Petersburg, Russian Federation.