



Роль вирусов гриппа в развитии тяжелых форм острых респираторных инфекций у пациентов, госпитализированных в стационары г. Екатеринбурга в эпидемический сезон 2017–2018 гг.

Алимов А.В.¹, Смирнова С.С.^{1,2}, Леленкова Е.В.^{1✉}, Маркарян А.Ю.¹, Вялых И.В.¹,
Веревицков В.К.², Комиссаров А.Б.³, Соминина А.А.³

¹Екатеринбургский научно-исследовательский институт вирусных инфекций ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора, 620030, Екатеринбург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 620028, Екатеринбург, Россия;

³ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, 197376, Санкт-Петербург, Россия

Цель. Изучить роль вирусов гриппа в развитии тяжелых форм острых респираторных инфекций (ТОРИ) у пациентов, госпитализированных в стационары Екатеринбурга в период эпидемического сезона 2017–2018 гг.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости гриппом в г. Екатеринбурге, изучены 403 индивидуальные карты больных, госпитализированных с гриппом и ТОРИ в стационары города, проведены диагностические исследования респираторных вирусных инфекций методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. За период эпидемического подъема переболело 27,0% населения г. Екатеринбурга, госпитализировано 1,8%. В исследование включено 5,6% госпитализированных пациентов. Частота обнаружения РНК вирусов гриппа А и В в материалах от госпитализированных больных с ТОРИ составила 28,3%. Частота ПЦР-детекции вирусов гриппа В линии Ямагата, А(Н1N1)pdm09, А(Н3N2) составила 46,5, 20,2 и 10,5% соответственно.

Заключение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что вирусы гриппа остаются значимыми возбудителями ТОРИ, требующих госпитализации. Среди пациентов с ТОРИ, включенных в исследование, наибольшая заболеваемость отмечалась среди детей младшей возрастной группы и была обусловлена преимущественно вирусами гриппа В линии Ямагата и гриппа А(Н1N1)pdm09. По результатам молекулярно-генетического исследования вирусы гриппа А(Н1N1)pdm09 принадлежали к клайду 6В.1, несли характерные аминокислотные замены в гемагглютинине S84N, S162N (с приобретением потенциального сайта гликозилирования) и I216T и были подобны вакцинному штамму A/Michigan/45/2015. Исследованные вирусы гриппа В относились к линии Ямагата, клайду 3. Вирус гриппа В/Ekaterinburg/RII-4723S/2018 отличался от референс-штамма В/Phuket/3073/2013 двумя аминокислотными заменами в гене гемагглютинина M251V и L172Q.

Ключевые слова: вирусы гриппа; респираторные вирусы; молекулярно-генетический анализ; тяжелые острые респираторные инфекции; заболеваемость.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках международной программы «Глобальный госпитальный надзор за гриппом» (GHSN) при поддержке Фонда по эпидемиологии гриппа (Франция).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Алимов А.В., Смирнова С.С., Леленкова Е.В., Маркарян А.Ю., Вялых И.В., Веревицков В.К., Комиссаров А.Б., Соминина А.А. Роль вирусов гриппа в развитии тяжелых форм острых респираторных инфекций у пациентов, госпитализированных в стационары г. Екатеринбурга в эпидемический сезон 2017–2018 гг. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2020; 97(2): 140–149.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-140-149>

Поступила 20.11.2019

Принята в печать 12.01.2020

The Role of Influenza Viruses in the Development of Severe Acute Respiratory Infection in Patients Admitted to Yekaterinburg Hospitals during 2017–2018 Epidemic Season

Aleksandr V. Alimov¹, Svetlana S. Smirnova^{1,2}, Evgeniya V. Lelenkova^{1✉}, Aleksandr Yu. Markaryan¹, Ivan V. Vyalykh¹, Vladislav K. Verevshchikov², Andrey B. Komissarov³, Anna A. Sominina³

¹Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», 620030, Yekaterinburg, Russia;

²Ural State Medical University, 620028, Yekaterinburg, Russia;

³Smorodintsev Research Institute of Influenza, 197376, Saint-Petersburg, Russia

Objective. To study the role of influenza viruses in the development of severe acute respiratory infections (SARI) in patients admitted to Yekaterinburg hospitals during 2017–2018 epidemic season.

Materials and Methods. A retrospective epidemiological analysis of influenza incidence in Yekaterinburg was conducted, 403 influenza and acute respiratory viral infections case sheets were studied, and PCR analysis of clinical samples from the patients for respiratory viral infections was performed.

Results. During the epidemic period a total 27.0% of the Yekaterinburg population were reported with influenza and other SARI, with 1.8% patients hospitalized. 5.6% of the total number of patients admitted with influenza and SARI in Yekaterinburg hospitals were included in the study. The rate of the detection of influenza A and B viruses RNA in the clinical samples from the patients with SARI was 28.3%. The rates of the detection in PCR of influenza B/Yamagata, A(H1N1)pdm09 and A(H3N2) were 46.5, 20.2 and 10.5%, respectively.

Conclusion. The study results indicated that influenza viruses remain significant pathogens of respiratory infections that required hospitalization. Among patients with SARI the highest incidence was observed in children of a younger age group and was mainly associated with influenza B virus of Yamagata lineage and influenza A virus (H1N1)pdm09. According to the results of a molecular genetic study, influenza A (H1N1) pdm09 viruses belonged to clade 6B.1, carried characteristic amino acid substitutions in hemagglutinin S84N, S162N (with the acquisition of a potential glycosylation site) and I216T and were similar to the A/Michigan/45/2015 vaccine strain. The influenza B viruses studied belonged to the Yamagata lineage, clade 3. The influenza B/Ekaterinburg /RII-4723S/2018 virus differed from the reference strain B/Phuket/3073/2013 by two amino acid substitutions in the hemagglutinin gene M251V and L172Q.

Keywords: *influenza viruses; respiratory viruses; molecular genetic testing; severe acute respiratory infections; incidence.*

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Alimov A.V., Smirnova S.S., Lelenkova E.V., Markaryan A.Yu., Vyalykh I.V., Verevshchikov V.K., Komissarov A.B., Sominina A.A. The Role of Influenza Viruses in the Development of Severe Acute Respiratory Infection in Patients Admitted to Yekaterinburg Hospitals during 2017–2018 Epidemic Season. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology = Zhurnal mikrobiologii, èpidemiologii i immunobiologii*. 2020; 97(2): 140–149. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2020-97-2-140-149>

Received 20 November 2019

Accepted 12 January 2020

Введение

На сегодняшний день грипп является инфекцией, которая имеет характер глобального распространения. Ежегодно в мире грипп уносит жизни порядка 550 тыс. человек, в том числе около 100 тыс. смертельных исходов регистрируется среди детей, особенно в возрасте до 5 лет. Известно, что частая смена антигенных вариантов вируса гриппа, появление реассортантов увеличивают риск возникновения пандемического вируса гриппа, что влечет за собой стремительный рост заболеваемости среди различных возрастных групп населения с большой вероятностью неблагоприятного исхода [1–5]. Таким образом, анализ причин и факторов риска развития тяжелых форм гриппа в целях снижения заболеваемости и развития тяжелых форм острых респираторных инфекций (ТОРИ), особенно у детей, является одной из важнейших задач здравоохранения [6, 7].

В Российской Федерации одним из направлений оптимизации системы эпидемиологического надзора за гриппом и ОРВИ стало внедрение в 2009 г. системы сигнального надзора в рамках Глобальной системы надзора за гриппом (GISRS). Задачами этой системы стали выявление и регистрация случаев ТОРИ, анализ их этиологии, клинико-эпидемиологических особенностей и факторов риска развития [7–11].

В настоящее время в России в системе сигнального надзора работают 10 регионов страны. Многолетние данные показали, что результаты сигнального надзора значительно дополняют традиционную систему надзора и имеют существенную взаимосвязь с данными, полученными в других странах мира [8, 10]. В масштабах Уральского региона подобные исследования не проводились.

Цель работы — изучить роль вирусов в развитии ТОРИ у пациентов, госпитализированных в

стационары г. Екатеринбурга в период эпидемического сезона 2017–2018 гг.

Материалы и методы

Наблюдения проведены согласно международным правилам и рекомендациям Европейского бюро ВОЗ с общепринятой методикой по определению стандартных случаев ТОРИ [12], а также с заполнением унифицированных индивидуальных карт больных согласно протоколу Глобальной системы госпитального надзора за гриппом и стандартным операционным процедурам. Карты заполняли ответственные врачи-исследователи больниц, затем их передавали в ФБУН «ЕНИИ-ВИ» Роспотребнадзора вместе с клиническими образцами от больных. Анализируемая база данных содержала следующую информацию: пол, возраст, даты заболевания, сбора клинического материала для исследований, результаты ПЦР-диагностики, клиническая симптоматика, диагнозы при поступлении и выписке, сопутствующие соматические заболевания, число госпитализаций, вакцинальный статус, исход заболевания.

Критерии включения в исследование:

- госпитализация пациента предположительно связана с гриппозной инфекцией;
- пациент является жителем г. Екатеринбурга;
- пациент дал личное письменное информированное согласие на участие в исследовании;
- клинические образцы взяты в течение 24–48 ч от даты госпитализации;
- заболевание возникло в течение предшествующих 7 дней с такими проявлениями, как лихорадка более 38°C, кашель, одышка или затрудненное дыхание.

Кодировку диагнозов осуществляли в соответствии с МКБ-10:

- J06 — острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации;
- J20.9 — острый бронхит неуточненный;
- J18 — пневмония неуточненная;
- J00 — острый назофарингит, насморк;
- J45.8 — смешанная астма;
- J44.8 — другая уточненная хроническая обструктивная легочная болезнь (ХОБЛ);
- J44.1 — ХОБЛ с обострением (неуточненная).

Критерии исключения из исследования: пациенты из учреждений закрытого типа, наличие данных о госпитализации в стационар в течение предыдущих 30 дней до заболевания.

В соответствии с критериями отбора и стандартным определением случая ТОРИ в исследование было включено 403 пациента с ТОРИ, среди них 245 (60,8%) детей и 158 (39,2%) взрослых. Среди пациентов преобладали дети младшей возраст-

Таблица 1. Возрастная структура пациентов, включенных в исследование (Екатеринбург, эпидемический сезон 2017–2018 гг., %)

Table 1. The age structure of patients included in the study (Yekaterinburg, epidemic season 2017–2018, %)

Возраст, годы Age, years	Число пациентов Number of patients	Доля возрастных групп, % Share of age groups, %
0–2	123	30,5
3–6	72	17,9
7–14	32	7,9
15–17	18	4,5
Дети, всего Children, total	245	60,8
18–64	109	27,0
65 и старше 65 and older	49	12,2
Взрослые, всего Adults, total	158	39,2
Всего Total	403	100,0

ной группы 0–2 лет (30,5%), 17,9% составили дети в возрасте 3–6 лет. Доля детей школьного возраста (7–14 лет) была 7,9%, подростков — 4,5%. Среди взрослых пациентов значительную часть (27,0%) составили лица трудоспособного возраста 18–64 лет. Доля лиц старших возрастов (65 лет и старше) составила 12,2% (табл. 1).

В гендерной структуре пациентов доля мужчин составила 52,6% (212 человек), женщин — 47,4% (191 человек). Госпитализация пациентов осуществлялась в инфекционные стационары города, в том числе 1,7% (7 человек) — в отделения реанимации и интенсивной терапии. Летальных исходов среди больных, включенных в исследование, не зарегистрировано.

Для проведения лабораторной диагностики у пациентов брали мазки со слизистой глотки и носа. Забор клинических образцов производили в транспортную среду «Соран» («Sorан Italia SpA»), их транспортировку осуществляли согласно СП 1.2.036-95¹.

ПЦР-диагностика. Выделение РНК проводили из 100 мкл клинического материала с использованием набора реагентов «РИБО-преп», синтез кДНК проводили с использованием набора реагентов «Реверта-Л» в соответствии с инструкциями производителя. Клинический материал исследо-

¹ Санитарные правила 1.2.036-95 «Порядок учета, хранения, передачи и транспортирования микроорганизмов I–IV групп патогенности» (утв. Постановлением Госкомсанэпиднадзора РФ от 28.08.1995 № 14).

Результаты

вали с целью выявления и типирования возбудителей гриппа и ОРВИ методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени на приборе «Rotor-Gene 6000» («Corbett Research») с использованием наборов реагентов: «АмплиСенс Influenza virus A/B-FL», «АмплиСенс Influenza virus A-тип-FL», «АмплиСенс Influenza virus A/H1-swine-FL», «АмплиСенс ОРВИ-скрин-FL» (ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия). Образцы, содержащие вирус гриппа, пересылали в ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России для молекулярно-генетического анализа. Было отобрано 87 образцов выделенных вирусов гриппа, из них вирус гриппа В — 53 образца, А(Н1N1)pdm09 — 18, А(Н3N2) — 16.

Секвенирование. Для секвенирования использовали ампликоны, полученные путем полногеномной амплификации по методу Жоу [13, 14]. Библиотеку для секвенирования нового поколения готовили с помощью набора реагентов «Nextera XT» («Illumina»). Нуклеотидные последовательности геномов вирусов гриппа А и В определяли на приборе «Illumina MiSeq» («Illumina»).

Филогенетический анализ проводили с помощью программы RAxML [15] с использованием TreeSub. Для построения филогенетических деревьев использовали метод максимального правдоподобия.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета «Statistica 6». Для сравнения двух относительных показателей, характеризующих частоту определенного признака, рассчитывали критерий Фишера (ϕ); значение $p < 0,01$ считали статистически значимым. Для качественных параметров двух независимых групп рассчитывали критерий χ^2 ; значение $p < 0,05$ считали статистически значимым.

В Екатеринбурге за эпидемический сезон 2017–2018 гг. в эпидемический процесс гриппа и ОРВИ было вовлечено 27,0% населения. Общее количество госпитализированных пациентов с диагнозом «грипп» или ОРВИ составило 1,8% от числа зарегистрированных случаев заболеваний, наибольшее количество госпитализированных отмечено в возрастных группах 0–2 лет (3,8%) и старше 65 лет (2,1%).

В исследование было включено 5,6% госпитализированных пациентов в городе. Исследование продолжалось в течение 18 нед. (с 22.01.2018 г. по 27.05.2018 г.).

По результатам лабораторной диагностики больных с ТОРИ установлено, что 55,1% случаев были обусловлены вирусами гриппа и респираторными вирусами негриппозной этиологии, доля которых была практически одинакова (28,3 и 26,8% соответственно). Среди вирусов гриппа в анализируемом эпидемическом сезоне доминировали вирусы гриппа В линии Ямагата (46,5%) и высокопатогенный вирус гриппа А(Н1N1)pdm09 (20,2%). Доля вируса гриппа А(Н3N2) составила 10,5% (табл. 2). Среди респираторных вирусов преобладали респираторно-синцитиальные вирусы (26,0%), риновирусы (25,0%), метапневмовирусы (21,3%).

Среди детей доля лиц с инфекцией, обусловленной вирусами гриппа (66,5%), была достоверно выше по сравнению со взрослыми (29,7%) ($\phi = 7,39$, $p < 0,01$). Наибольшая доля вирусов гриппа была выделена в возрастных группах 0–2 и 3–6 лет (30,7 и 27,2% соответственно), наименьшая доля — среди подростков и лиц старше 65 лет — по 6,1%.

Доминирующий в анализируемом эпидемическом сезоне вирус гриппа В линии Ямагата выделялся от пациентов с ТОРИ всех возрастных групп,

Таблица 2. Этиологическая структура ТОРИ (Екатеринбург, эпидемический сезон 2017–2018 гг., %)
Table 2. The etiological structure of SARI (Yekaterinburg, epidemic season 2017–2018, %)

Возраст, лет Age, years	Грипп Influenza	Вирус Virus					Другие респираторные вирусы Other respiratory viruses	Вирус не выделен Not identified virus
		В Yam	A(H1N1) pdm09	A(H3N2)	A n/s	B n/s		
0–2	30,7	22,6	43,5	25,0	63,6	20,0	55,6	14,5
3–6	27,2	28,3	34,8	33,3	9,1	20,0	16,7	11,9
7–14	13,2	15,1	8,7	25,0	9,1	6,7	3,7	6,7
15–17	6,1	5,7	–	–	–	26,7	3,7	3,6
18–64	16,7	22,6	8,7	–	18,2	20,0	16,7	37,3
65 и старше 65 and older	6,1	5,7	4,3	16,7	–	6,7	3,7	19,7
Всего Total	28,3	46,5	20,2	10,5	9,6	13,2	26,8	47,9

однако наиболее часто — у детей младших возрастных групп (3–6 лет — 28,3%, 0–2 года — 22,6%), а также у взрослых 18–64 лет — 22,6%. Вирусы гриппа A(H1N1)pdm09 и A(H3N2) также выявляли преимущественно у детей 0–6 лет. Единичные случаи детекции этих вирусов отмечены среди подростков (15–17 лет) и лиц трудоспособного возраста (18–64 года). Для респираторных вирусов негриппозной этиологии были характерны те же тенденции.

В процессе исследования выявлены микст-инфекции, вызванные респираторными вирусами негриппозной этиологии. Все эти случаи были зарегистрированы в возрастной группе детей до 5 лет и обусловлены сочетаниями метапневмовируса и респираторно-синцитиальных вирусов (3 случая), риновирусов и респираторно-синцитиальных вирусов (2 случая).

Доля пациентов с ТОРИ, поступивших в отделения реанимации и интенсивной терапии, была невелика (7 пациентов), однако значительная часть этих случаев была обусловлена гриппозной инфекцией (5 пациентов). Среди выявленных вирусов идентифицированы вирусы гриппа A(H1N1)pdm09 (2 случая), гриппа В линии Ямагата (2 случая) и гриппа A(H3N2) (1 случай). Анамнез данных пациентов был отягощен наличием сопутствующих хронических заболеваний (в среднем — по 2 и более). У этих пациентов отмечено наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы (7 случаев, 100%), сахарного диабета (4 случая, 57,1%), ХОБЛ (3 случая, 42,9%), новообразований (2 случая, 28,6%), бронхиальной астмы (1 случай, 14,3%), нарушений функции почек (1 случай, 14,3%), цирроза/заболевания печени (1 случай, 14,3%). Несмотря на наличие сопутствующих хронических заболеваний, указанные пациенты не были вакцинированы против гриппа в текущем эпидемическом сезоне.

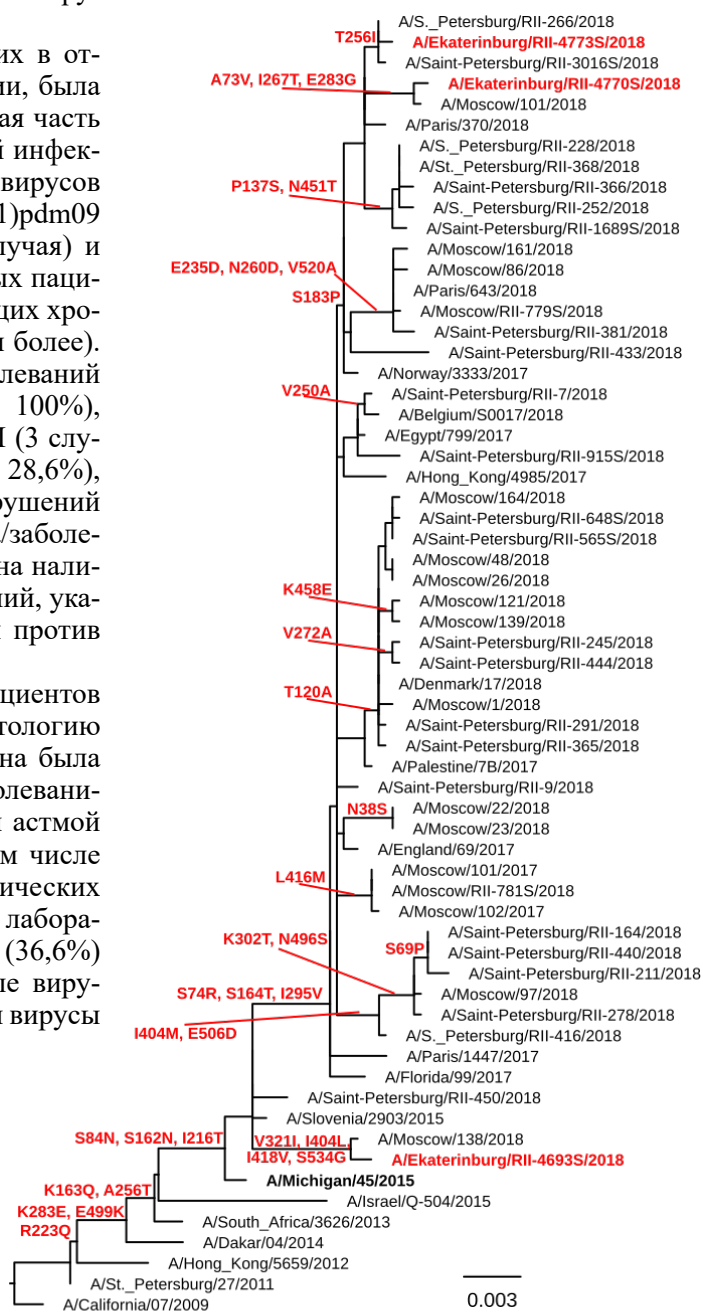
В данном исследовании среди всех пациентов с ТОРИ сопутствующую соматическую патологию имели 145 (36,1%) человек. В основном она была представлена сердечно-сосудистыми заболеваниями (31,4%), ХОБЛ (22,2%), бронхиальной астмой (11,8%) и сахарным диабетом (9,4%), в том числе 48 (33,1%) человек имели несколько хронических заболеваний одновременно. По результатам лабораторных исследований установлено, что у 53 (36,6%) заболевших были выявлены респираторные вирусы, значительную часть которых составляли вирусы

гриппа (32 случая; 60,4%). Это позволяет предположить наличие значимого влияния соматического состояния пациента на развитие ТОРИ, однако данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Пациентов, включенных в исследование, госпитализировали с различными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей. Наиболее часто (52,9%) был поставлен диагноз J06 (острые инфекции верхних дыхательных путей множественной и неуточненной локализации), с меньшей частотой — J18 (15,9%), J20.9 (12,7%), J44 (7,5%), J00 (5,5%), J45.8 (5,5%). Вирусы гриппа и респираторные вирусы достоверно чаще выделяли у больных ТОРИ с диагнозами «острая инфекция верхних дыхательных путей» (64,8%) и «острый бронхит» (17,6%).

Рис. 1. Филогенетическое дерево по гену гемагглютинаина вируса гриппа А подтипа (H1N1)pdm09, построенное методом максимального правдоподобия

Fig. 1. The phylogenetic tree based on the hemagglutinin gene of influenza A virus subtype (H1N1) pdm09 built by the maximum likelihood method



6B.1

Среди пациентов с диагнозом «пневмония» доля лиц, у которых была установлена вирусная этиология заболевания, составила 10% ($p < 0,05$).

Вирусы гриппа и респираторные вирусы выявляли из биоматериала от больных ТОРИ на протяжении всего исследования, пик детекции зарегистрирован на 9–10-й неделе 2018 г. Длительность периода активной циркуляции вирусов гриппа в популяции зависела от их типа и варьировала от 5 до 14 нед.

Наиболее длительный период циркуляции отмечен у вируса гриппа А. Так, РНК вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 выявляли на протяжении 14 нед., пик приходился на 9-ю неделю 2018 г. Максимальная доля положительных находок РНК вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 составила 15% от общего количества обследованных в неделю. РНК вируса гриппа А(Н3N2) выделяли на протяжении лишь 5 нед., пик приходился на 13-ю неделю года, а максимальная доля положительных находок составила 9,3% от общего количества обследованных в неделю. Период циркуляции вируса гриппа В линии Ямагата по сравнению с периодом циркуляции вируса гриппа А(Н1N1)pdm09 был менее длительным — 9 нед., пик регистрации приходился на 12-ю неделю, однако максимальная частота детекции вируса гриппа В была в 2 раза больше по сравнению с вирусом А(Н1N1)pdm09 и составила 31,7% от общего количества обследованных на неделе пика.

Среди респираторных вирусов наиболее активная циркуляция отмечена у респираторно-синцитиального вируса (период циркуляции составил

14 нед., пик выявляемости — 8–9-я неделя года), риновируса (период циркуляции 11 нед., пик выявляемости — 20-я неделя года) и метапневмовируса (период циркуляции 10 нед, пик выявляемости — 11-я неделя года). Вирусы парагриппа и аденовирусы, несмотря на длительную циркуляцию (12 нед., пик выявляемости — 10–11-я неделя года), не имели значимого распространения у пациентов с ТОРИ. Максимальная доля положительных находок составила 9,4% от общего количества обследованных в неделю. Коронавирус и бокавирус регистрировали в небольшом количестве в разные недели исследования.

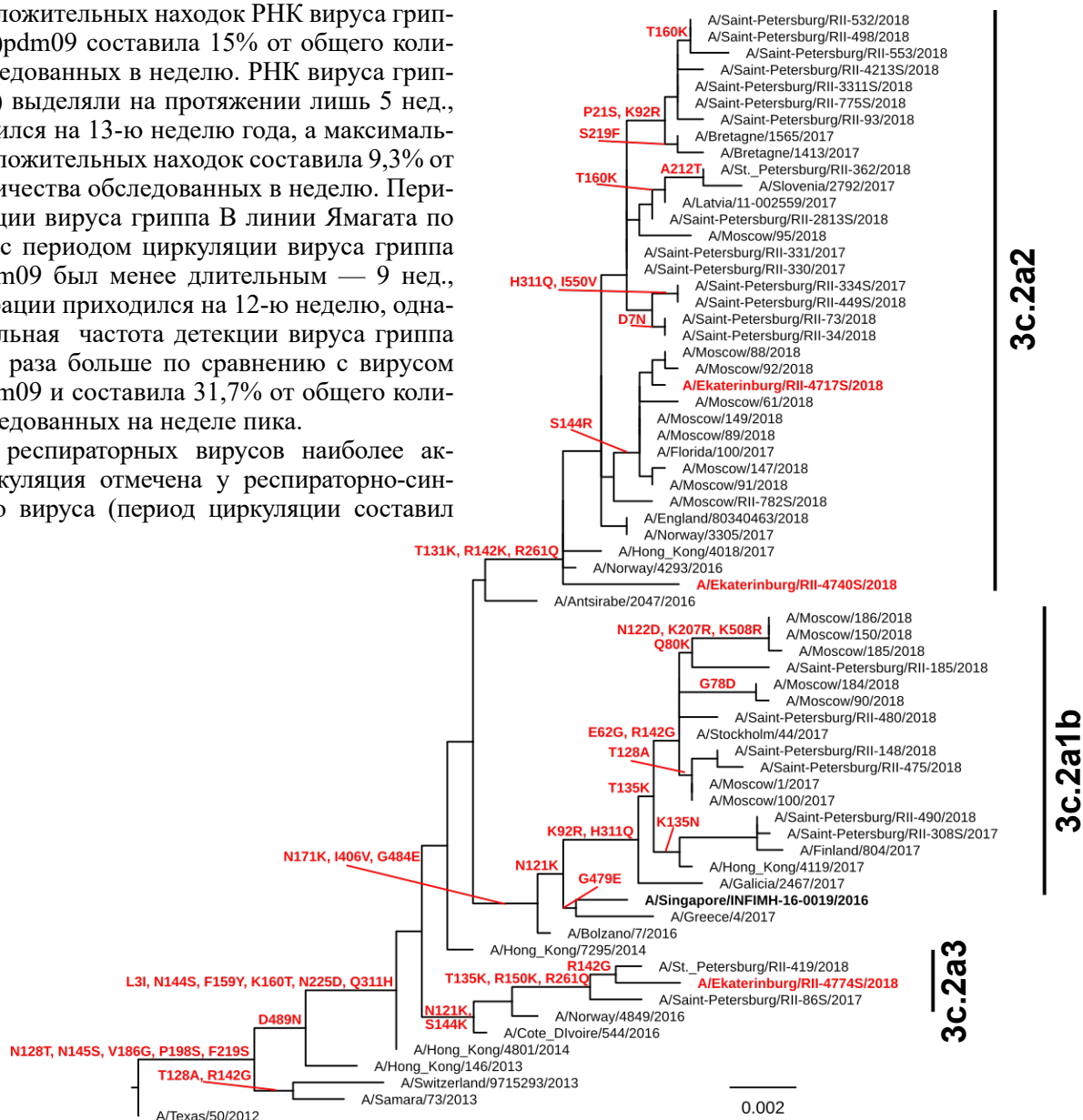


Рис. 2. Филогенетическое дерево по гену гемагглютинаина вируса гриппа А подтипа (H3N2), построенное методом максимального правдоподобия

Fig. 2. The phylogenetic tree based on the hemagglutinin gene of influenza A virus subtype (H3N2) built by the maximum likelihood method

Молекулярно-генетическая характеристика вирусов гриппа

Вирусы гриппа, исследованные молекулярно-генетическим методом, были выделены как от детей (68 образцов; 78,2%), так и от взрослых (19 образцов; 21,8%) с клиническими диагнозами:

- J06 — 68 человек (78,2%);
- J18 — 10 человек (11,5%);
- J20.9 — 6 человек (6,9%);
- J44 — 3 человека (3,4%).

Все исследованные вирусы гриппа A(H1N1)pdm09 принадлежали к клайду 6В.1, несли характерные аминокислотные замены в гемагглютинине S84N, S162N (с приобретением потенциального сайта гликозилирования) и I216T и были подобны вакцинному штамму A/Michigan/45/2015. По данным филогенетического анализа, большая часть исследованных вирусов формировала единый кластер, характеризующийся заменами в антигенных сайтах Сb (S74R, I295V) и Sa (S164T). Вместе с тем среди вирусов гриппа A(H1N1)pdm09, поступивших для исследования, был обнаружен вирус A/Ekaterinburg/RII-4693S/2018, содержащий замены V321I в первой субъединице гемагглютинина и I77L, I91V и S207G — во второй. Функциональное значение данных замен не известно. Следует отметить, что вирусы, образующие данную подгруппу на филогенетическом дереве по гену гемагглютинина, также группируются и по результатам анализа гена нейраминидазы (данные не приведены). В нейраминидазе этих вирусов обнаружена замена S70N, приводящая к потере потенциального сайта гликозилирования. Вирусы гриппа A/Ekaterinburg/RII-4770S/2018 и A/Ekaterinburg/RII-4773S/2018 относятся к генетическому кластеру с характерной заменой S183P в гемагглютинине, на долю которого пришлось около 33% исследованных российских вирусов гриппа A(H1N1)pdm09 (рис. 1).

Вирусы гриппа A(H3N2), циркулировавшие в России в эпидемический сезон 2017–2018 гг. были представлены тремя генетическими клайдами: 3С.2а1В, 3С.2а2 и 3С.2а3 (рис. 2). Вирусы гриппа A(H3N2) из Екатеринбурга принадлежали к клайдам 3С.2а2 (A/Ekaterinburg/RII-4717S/2018, A/Ekaterinburg/RII-4740S/2018) и 3С.2а3 (A/Ekaterinburg/RII-4774S/2018). Представителей клайда 3С.2а1В, подобных рекомендованному вакцинному штамму A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, среди вирусов

из Екатеринбурга не выявлено. Вирус клайда 3С.2а3 из Екатеринбурга, помимо стандартных аминокислотных замен N121K и S144K в антигенном сайте А, содержал дополнительный набор замен: T135K (с потерей потенциального сайта гликозилирования), R150K и R261Q.

Исследованные вирусы гриппа В относились к линии Ямагата, клайду 3. Вирус гриппа В/Ekaterinburg/RII-4723S/2018 отличался от референс-штамма В/Phuket/3073/2013 двумя аминокис-



Рис. 3. Филогенетическое дерево по гену гемагглютинина вируса гриппа В, построенное методом максимального правдоподобия

Fig. 3. The phylogenetic tree based on the hemagglutinin gene of influenza B virus built by the maximum likelihood method

лотными заменами в гене гемагглютинаина M251V и L172Q (рис. 3).

Несмотря на имеющиеся особенности, существенной связи между тяжестью заболевания пациентов и выделенными вирусами гриппа на данном этапе исследования не обнаружено.

Обсуждение

Изучение роли вирусов гриппа в развитии ТОРИ в Екатеринбурге в эпидемический сезон 2017–2018 гг. подтвердило их высокую клиническую значимость.

Так, по результатам исследования установлено, что в более чем половине случаев ТОРИ обусловлены вирусами, среди которых значительную долю составляют вирусы гриппа. Случаи ТОРИ чаще регистрировались среди детей младшей возрастной группы и были обусловлены вирусом гриппа В линии Ямагата и вирусом гриппа А(H1N1)pdm09. Наряду с вирусами гриппа у пациентов с ТОРИ достаточно часто выделяют и другие респираторные вирусы, такие как респираторно-синцитиальный вирус, риновирус и метапневмовирус, на что также указывают авторы аналогичных исследований [4, 10, 12].

Необходимо отметить, что 36,1% пациентов с ТОРИ имели сопутствующую соматическую патологию (сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ, бронхиальная астма, сахарный диабет и др.). Частота детекции вирусов гриппа у них составила 60,4% от числа положительных результатов исследования. Однако наиболее значимое влияние вирусов гриппа на тяжесть клинического процесса респираторной инфекции отмечено среди пациентов отделения реанимации. Так, значительная часть случаев госпитализации пациентов с ТОРИ в отделение реанимации была обусловлена наличием у них гриппозной инфекции в сочетании с сопутствующей соматической патологией (сердечно-сосудистые заболевания, ХОБЛ, бронхиальная астма, новообразования, заболевания почек и печени). Отсутствие у пациентов с тяжелой соматической патологией вакцинации против гриппа в месяцы, предшествующие эпидемическому подъему заболеваемости гриппом, необходимо рассматривать как дополнительный фактор, влияющий на вероятность развития ТОРИ.

При анализе детекции вирусов гриппозной и негриппозной этиологии отмечено, что достоверно чаще вирусы определяли у больных ТОРИ с такими диагнозами, как острая инфекция верхних дыхательных путей и острый бронхит (64,8 и 17,6% соответственно), чем у пациентов с диагнозом «пневмония», у которых вирусы выделяли лишь в 10% случаев, что позволяет предположить более значимую роль бактериальных агентов в этиологии пневмоний.

По данным Национального центра по гриппу ВОЗ при ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Сморо-

динцева» Минздрава России, антигенный и генетический анализ вирусов гриппа А(H1N1)pdm09 и А(H3N2), циркулировавших в сезон 2017–2018 гг., показал, что все исследованные вирусы гриппа А по структуре поверхностных генов соответствовали штаммам, рекомендованным для включения в состав вакцин в сезон 2017–2018 гг. Вместе с тем во внутренних генах циркулирующих вирусов был обнаружен ряд замен, что соответствует данным, полученным в Екатеринбурге [7]. Ситуация по гриппу В была противоположной, поскольку в России доминировали вирусы гриппа В разновидности Ямагата, в то время как в вакцину был включен штамм В/Brisbane/60/2008 викторианской разновидности.

Благодарности

Авторы статьи выражают свою глубокую благодарность руководству и специалистам всех стационаров города Екатеринбурга, принявшим участие в выполнении научно-исследовательской работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Святченко С.В., Дурыманов А.Г., Суслопаров И.М., Колосова Н.П., Гончарова Н.И., Петрова О.В. и др. Тяжелые случаи заболевания гриппом на территории Российской Федерации в течение эпидемических сезонов 2015–2016 и 2016–2017. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2018; (1): 32-9.
DOI: <http://doi.org/10.36233/0372-9311-2018-1-32-39>
2. Garten R.J., Davis C.T., Russell C.A., Shu B., Lindstrom S., Balish A., et al. Antigenic and genetic characteristics of the early isolates of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science*. 2009, 325(5937): 197-201.
DOI: <http://doi.org/10.1126/science.1176225>
3. Tumpey T.M., Maines T.R., Van Hoeven N., Glaser L., Solórzano A., Pappas C., et al. A two-amino acid change in the hemagglutinin of the 1918 influenza virus abolishes transmission. *Science*. 2007; 315(5812): 655-9.
DOI: <http://doi.org/10.1126/science.1136212>
4. Wagner R., Matrosovich M., Klenk H.D. Functional balance between haemagglutinin and neuraminidase in influenza virus infections. *Rev. Med. Virol.* 2002; 12(3): 159-66.
DOI: <http://doi.org/10.1002/rmv.352>
5. Woyessa A.B., Mengesha M., Belay D., Tayachew A., Ayele W., Beyene B., et al. Epidemiology of influenza in Ethiopia: findings from influenza sentinel surveillance and respiratory infection outbreak investigations, 2009–2015. *BMC Infect. Dis.* 2018; 18(1): 449.
DOI: <http://doi.org/10.1186/s12879-018-3365-5>
6. Брико Н.И., Салтыкова Т.С., Герасимов А.Н., Суранова Т.Г., Поздняков А.А., Жигарловский Б.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика гриппа в 2015–2016 и 2016–2017 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2017; (4): 4-13.
7. Canela L.N.P., Magalhães-Barbosa M.C., Raymundo C.E., Carneiro S., Siqueira M.M., Prata-Barbosa A., et al. Viral detection profile in children with severe acute respiratory infection. *Braz. J. Infect. Dis.* 2018; 22(5): 402-11.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.09.001>
8. 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 рес-

- пираторными вирусными инфекциями. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2017; 16(2): 7-15.
- Choi S.H., Hong S.B., Ko G.B., Lee Y., Park H.J., Park S.Y., et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186(4): 325-32.
DOI: <http://doi.org/10.1164/rccm.201112-2240OC>
 - Meerhoff T.J., Simaku A., Ulqinaku D., Torosyan L., Gribkova N., Shimanovich V., et al. Surveillance for severe acute respiratory infections (SARI) in hospitals in the WHO European region — an exploratory analysis of risk factors for a severe outcome in influenza-positive SARI cases. *BMC Infect. Dis.* 2015; 15: 1.
DOI: <http://doi.org/10.1186/s12879-014-0722-x>
 - Mjid M., Cherif J., Toujani S., Mokkaedem S., Saada I., Ben Salah N., et al. Infuenzae A (H1N1): about 189 cases. *Tunis Med.* 2014; 92(12): 748-51. (in French)
 - Руководство Европейского регионального бюро ВОЗ по дозорному эпиднадзору за гриппом среди людей. 2011. Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/90444/e92738R.pdf
 - Zhou B., Wentworth D.E. Influenza A virus molecular virology techniques. In: Kawaoka Y., Neumann G., eds. *Influenza Virus. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols). Volume 865*. Clifton: Humana Press; 2012.
 - Zhou B., Lin X., Wang W., Halpin R.A., Bera J., Stockwell T.B., et al. Universal influenza B virus genomic amplification facilitates sequencing, diagnostics, and reverse genetics. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52(5): 1330-7.
DOI: <http://doi.org/10.1128/JCM.03265-13>
 - Stamatakis A. RAXML-VI-HPC: Maximum likelihood-based phylogenetic analyses with thousands of taxa and mixed models. *Bioinformatics.* 2006; 22(21): 2688-90.
DOI: <http://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl446>
- infections. *Rev. Med. Virol.* 2002; 12(3): 159-66.
DOI: <http://doi.org/10.1002/rmv.352>
- Woyessa A.B., Mengesha M., Belay D., Tayachew A., Ayele W., Beyene B., et al. Epidemiology of influenza in Ethiopia: findings from influenza sentinel surveillance and respiratory infection outbreak investigations, 2009-2015. *BMC Infect. Dis.* 2018; 18(1): 449.
DOI: <http://doi.org/10.1186/s12879-018-3365-5>
 - Briko N.I., Saltykova T.S., Gerasimov A.N., Suranova T.G., Pozdnyakov A.A., Zhigarlovskiy B.A. Clinical and epidemiological characteristics of influenza in 2015–2016 and 2016–2017. *Epidemiologiya i infektzionnye bolezni. Aktual'nye voprosy.* 2017; (4): 4-13. (in Russian)
 - Canela L.N.P., Magalhães-Barbosa M.C., Raymundo C.E., Carney S., Siqueira M.M., Prata-Barbosa A., et al. Viral detection profile in children with severe acute respiratory infection. *Braz. J. Infect. Dis.* 2018; 22(5): 402-11.
DOI: <http://doi.org/10.1016/j.bjid.2018.09.001>
 - Sominina A.A., Smorodinceva E.A., Stolyarov K.A., Mel'nikova A.A. Enhancement of the influenza surveillance system in the Russian Federation: the main results of the sentinel surveillance for influenza and other acute respiratory viral infections. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika.* 2017, 1(92): 7-15. (in Russian)
 - Choi S.H., Hong S.B., Ko G.B., Lee Y., Park H.J., Park S.Y., et al. Viral infection in patients with severe pneumonia requiring intensive care unit admission. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2012; 186(4): 325-32.
DOI: <http://doi.org/10.1164/rccm.201112-2240OC>
 - Meerhoff T.J., Simaku A., Ulqinaku D., Torosyan L., Gribkova N., Shimanovich V., et al. Surveillance for severe acute respiratory infections (SARI) in hospitals in the WHO European region — an exploratory analysis of risk factors for a severe outcome in influenza-positive SARI cases. *BMC Infect. Dis.* 2015; 15: 1.
DOI: <http://doi.org/10.1186/s12879-014-0722-x>
 - Mjid M., Cherif J., Toujani S., Mokkaedem S., Saada I., Ben Salah N., et al. Infuenzae A (H1N1): about 189 cases. *Tunis Med.* 2014; 92(12): 748-51. (in French)
 - WHO. Europe Regional Office. Human Influenza Sentinel Guide. 2011.
Available at: http://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0003/90444/e92738R.pdf (in Russian)
 - Zhou B., Wentworth D.E. Influenza A virus molecular virology techniques. In: Kawaoka Y., Neumann G., eds. *Influenza Virus. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols). Vol. 865*. Clifton: Humana Press; 2012.
 - Zhou B., Lin X., Wang W., Halpin R.A., Bera J., Stockwell T.B., et al. Universal influenza B virus genomic amplification facilitates sequencing, diagnostics, and reverse genetics. *J. Clin. Microbiol.* 2014; 52(5): 1330-7.
DOI: <http://doi.org/10.1128/JCM.03265-13>
 - Stamatakis A. RAXML-VI-HPC: Maximum likelihood-based phylogenetic analyses with thousands of taxa and mixed models. *Bioinformatics.* 2006; 22(21): 2688-90.
DOI: <http://doi.org/10.1093/bioinformatics/btl446>

REFERENCES

- Svyatchenko C.B., Durymanov A.G., Susloparov I.M., Kolesova N.P., Goncharova N.I., Petrova O.V., et al. Severe cases of seasonal influenza in Russia in 2015–2016 and 2016–2017. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2018; (1): 32-9.
DOI: <http://doi.org/10.36233/0372-9311-2018-1-32-39> (in Russian)
- Garten R.J., Davis C.T., Russell C.A., Shu B., Lindstrom S., Balish A., et al. Antigenic and genetic characteristics of the early isolates of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza viruses circulating in humans. *Science.* 2009, 325(5937): 197-201.
DOI: <http://doi.org/10.1126/science.1176225>
- Tumpey T.M., Maines T.R., Van Hoeven N., Glaser L., Solórzano A., Pappas C., et al. A two-amino acid change in the hemagglutinin of the 1918 influenza virus abolishes transmission. *Science.* 2007; 315(5812): 655-9.
DOI: <http://doi.org/10.1126/science.1136212>
- Wagner R., Matrosovich M., Klenk H.D. Functional balance between haemagglutinin and neuraminidase in influenza virus

Информация об авторах:

Алимов Александр Викторович — к.м.н., руководитель ЕНИИВИ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, 620030, Екатеринбург, Россия.
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0511-9409>.
E-mail: virus@eniivi.ru

Смирнова Светлана Сергеевна — к.м.н., рук. Урало-Сибирского научно-методического центра по профилактике

Information about the authors:

Aleksandr V. Alimov — PhD (Med.), Head, Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», 620030, Yekaterinburg, Russia.
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0511-9409>.
E-mail: virus@eniivi.ru

Svetlana S. Smirnova — PhD (Med.), Head, Ural-Siberian Scientific and Methodological Center for the Prevention of Infections Associated with the Provision of Medical Assistance, Yekaterinburg

инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ЕНИИВИ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, 620030, Екатеринбург; доц. каф. эпидемиологии ФГБОУ ВО УГМУ, 620028, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-4611>. E-mail: virus@eniivi.ru

Леленкова Евгения Викторовна[✉] — врач-эпидемиолог, ЕНИИВИ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, 620030, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2004-0977>. E-mail: lelenkova_ev@eniivi.ru

Маркарян Александр Юрьевич — к.б.н., с.н.с. лаб. респираторных вирусных инфекций ЕНИИВИ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, 620030, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7286-6079>. E-mail: virus@eniivi.ru

Вялых Иван Владимирович — к.в.н., зав. лаб. трансмиссивных вирусных инфекций ЕНИИВИ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, 620030, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3123-8359>. E-mail: virus@eniivi.ru

Веревищikov Владислав Константинович — к.м.н., доц. каф. инфекционных болезней и клинической иммунологии ФГБОУ ВО УГМУ, 620028, Екатеринбург, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6039-6500>

Комиссаров Андрей Борисович — зав. лаб. молекулярной вирусологии ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», 197376, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1733-1255>. E-mail: andrey.komissarov@influenza.spb.ru

Соминина Анна Адольфовна — д.м.н., проф., зав. лаб. изучения факторов риска при гриппе и ОРВИ ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева», 197376, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9671-0629>. E-mail: anna.sominina@influenza.spb.ru

Участие авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Research Institute of Viral Infections, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», 620030, Yekaterinburg, Russia; Assoc. Prof., Department of epidemiology, Ural State Medical University, 620028, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9749-4611>. E-mail: virus@eniivi.ru

Evgenia V. Lelenkova[✉] — epidemiologist, Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», 620030, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2004-0977>. E-mail: lelenkova_ev@eniivi.ru

Aleksandr Yu. Markaryan — Ph.D., senior researcher, Laboratory of respiratory viral infections, Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», 620030, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7286-6079>. E-mail: virus@eniivi.ru

Ivan V. Vyalykh — PhD (Vet.), Head, Laboratory of transmissible viral infections, Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections, State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», 620030, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3123-8359>. E-mail: virus@eniivi.ru

Vladislav K. Verevshchikov — PhD (Med.), Assoc. Prof., Department of Infectious diseases and clinical immunology, Ural State Medical University, 620028, Yekaterinburg, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6039-6500>

Andrey B. Komissarov — Head, Laboratory of molecular virology, Smorodintsev Research Institute of Influenza, 197376, Saint-Petersburg, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1733-1255>. E-mail: andrey.komissarov@influenza.spb.ru

Anna A. Sominina — D. Sci. (Med.), Prof., Head, Laboratory of studying of risk factors for influenza and acute respiratory viral infections, Smorodintsev Research Institute of Influenza, 197376, Saint-Petersburg, Russia. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9671-0629>. E-mail: anna.sominina@influenza.spb.ru

Contribution: the authors contributed equally to this article.