

Недиагностированная инфекция гриппа при заболевании внебольничной пневмонией и ОРВИ у взрослых, смертность, связанная с инфекцией гриппа на фоне роста охвата вакцинацией против гриппа, и меры по контролю эпидемий гриппа в Российской Федерации

Эдвард Михайлович Гольдштейн¹

1. Гарвардская медицинская школа, Бостон, США.

Электронная почта: egoldstein3@meei.harvard.edu

Резюме

Актуальность: Только для относительно небольшого процента случаев заболевания гриппом и его осложнений в Российской Федерации, грипп является диагностированным – например, при заболевании внебольничной пневмонией (ВП) у взрослых, диагностирование инфекции гриппа и применение противовирусной терапии рекомендуется при тяжелой внебольничной пневмонии (ТВП), в то время как относительный высокий процент случаев заболевания ВП у взрослых в периоды активной циркуляции вирусов гриппа в населении связан с инфекцией гриппа. **Цель исследования:** Оценка вклада инфекции основными подтипами гриппа (А/Н1N1, А/Н3N2 и В) в заболеваемость и смертность от разных причин в Российской Федерации в период, предшествующий пандемии новой коронавирусной инфекции. **Методы:** Мы использовали ранее разработанную регрессионную модель для оценки связи между циркуляцией основных подтипов гриппа и заболеваемостью ОРВИ и ВП у взрослых, а также смертностью в Российской Федерации в период, предшествующий пандемии новой коронавирусной инфекции. **Результаты:** Мы оценили, что в период с 2013 г. по 2018 г., в среднем ежегодно помимо 32,285 случаев заболевания взрослых с диагнозом грипп, 1,118,803 (95% ДИ (996179,1240663)) зарегистрированных случаев заболевания взрослых ОРВИ были вызваны инфекцией гриппа, из которых 59.2% (51.7%,66.9%) были вызваны

инфекцией гриппа A/H3N2, а 34.1% (29.1%,39.5%) были вызваны инфекцией гриппа A/H1N1. Среди всех случаев заболевания ОРВИ у взрослых в период с декабря по апрель, в среднем 23.1% (20.5%,25.6%) случаев были вызваны инфекцией гриппа. В период с 2013 г. по 2018 г., в среднем 43,490 (37107,49959) ежегодных случаев заболевания ВП у взрослых были связаны с инфекцией гриппа, из которых 61% (54.5%,68%) приходились на грипп A/H1N1 и 33.7% (25.4%,41.9%) приходились на грипп A/H3N2. Среди всех случаев заболевания ВП у взрослых в период с декабря по апрель, в среднем 21.6% (18.5%,24.8%) случаев были связаны с инфекцией гриппа. Также, мы нашли, что в период эпидемий гриппа с 2013-2014 г. по 2019-2020 г., в среднем 6907 (3025,11274) ежегодных случаев смерти от болезней системы кровообращения и 1351 (691,2051) случаев смерти от болезней органов дыхания были связаны с инфекцией гриппа A/H3N2, а 3371 (148,6984) случаев смерти от болезней системы кровообращения и 1322 (808,1848) случаев смерти от болезней органов дыхания были связаны с инфекцией гриппа A/H1N1. На фоне существенного увеличения охвата вакцинацией против гриппа в Российской Федерации в период с 2013 г. по 2020 г., смертность от болезней системы кровообращения и болезней органов дыхания, связанная с инфекцией гриппа уменьшилась более чем на 20% в период эпидемий гриппа с 2016-2017 г. по 2019-2020 г. по с эпидемиями 2013-2014 г. по 2015-2016 г. **Выводы:** Наши результаты говорят о целесообразности (а) продолжения увеличения охвата вакцинацией против гриппа, как и в населении в целом, так и в группах риска для осложнений, вызванных инфекцией гриппа (таких как лица старше 60 лет и лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями); (б) значительного увеличении объема диагностирования гриппа при симптомах ОРВИ и ВП, включая диагностирование лабораторными методами (особенно учитывая со-циркуляцию новой коронавирусной инфекции и гриппа); (в) своевременного применения рекомендованной противовирусной терапии при диагностировании инфекции гриппа при различных заболеваниях, включая ОРВИ и ВП. Отметим, что частота применения различных противовирусных препаратов, включая ингибиторы нейраминидазы, в целом отличается для больных с диагностированным гриппом по сравнению с другими категориями больных.

Ключевые слова: Грипп, острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ), смертность, внебольничная пневмония (ВП), противовирусная терапия (ПВТ), вакцинация против гриппа

Limited diagnosing of influenza for cases of community-acquired pneumonia and acute respiratory infection (ARI) in adults, and influenza-associated mortality against the backdrop of increasing influenza vaccination coverage levels in the Russian Federation

Edward Goldstein¹

1. Harvard Medical School, Boston, MA, USA, email: edmigo3@gmail.com

Abstract

Relevance: Only for a small percentage of cases of medically attended influenza illness in Russia, influenza is diagnosed – for example, for cases of community-acquired pneumonia (CAP) in adults, diagnosis of influenza infection and use of antiviral medications is recommended for complicated cases of CAP, whereas a sizeable percentage of all cases of CAP in adults during periods of active influenza circulation in the community is associated with influenza infection. **Aims of investigation:** Evaluation of the contribution of major influenza subtypes (A/H1N1, A/H3N2 and B) to (a) medically attended Acute Respiratory Illness (ARI) and CAP in adults, and to circulatory and respiratory mortality during the period preceding the SARS-CoV-2 pandemic. **Methods:** Using a previously developed regression model, we

estimated rates of influenza-associated ARI and CAP in adults, and circulatory and respiratory mortality in the period preceding the SARS-CoV-2 pandemic. **Results:** For the period between 2013-2018, in addition to the average annual 32,285 cases of ambulatory-diagnosed influenza in adults, there were 1,118,803 (95% CI (996179,1240663)) ambulatory influenza-associated cases with an ARI diagnosis in adults, 59.2% (51.7%,66.9%) of which were associated with influenza A/H3N2, and 34.1% (29.1%,39.5%) with influenza A/H1N1. During the period between December and April, on average 23.1% (20.5%,25.6%) of all cases of ARI in adults were influenza-associated. Between 2013-2018, an annual average of 43,490 (37,107 , 49,959) cases of CAP in adults were influenza-associated, of which 61% (54.5%,68%) were associated with influenza A/H1N1 and 33.7% (25.4%,41.9%) with influenza A/H3N2. Between December and April, on average 21.6% (18.5%,24.8%) of all cases of CAP in adults were influenza-associated. During influenza epidemics between 2013-2014 through 2019-2020, an average of 6907 (3025,11274) annual circulatory deaths and 1351 (691,2051) respiratory deaths were associated with influenza A/H3N2, while 3371 (148,6984) circulatory deaths and 1322 (808,1848) respiratory deaths were associated with influenza A/H1N1. Against the backdrop of significant increases in influenza vaccination coverage during the study period, combined circulatory and respiratory influenza-associated mortality dropped by over 20% for the 2016-2017 through the 2019-2020 influenza epidemics compared to the 2013-2014 through the 2015-2015 influenza epidemics. **Conclusions:** Our results point to the utility of (i) increasing influenza vaccination coverage levels, in the population as a whole, and in risk groups for influenza-associated complications (such as persons aged over 60y and persons with cardiac disease); (ii) significant increases in the volume of influenza diagnosing, including laboratory diagnosis (especially due to SARS-CoV-2 co-circulation) for individuals with ARI and CAP; (iii) use of recommended antiviral therapy given influenza diagnosis. We note that there are differences in the frequency of prescriptions for antiviral medications, including neuraminidase inhibitors for patients with diagnosed influenza compared to other categories of patients.

Введение

В период до начала пандемии новой коронавирусной инфекции, основные подтипы гриппа (А/Н3N2, А/Н1N1 и В) активно циркулировали в Российской Федерации, приводя к ежегодным эпидемиям гриппа [1-3]. В сезон 2020–2021 г. активность гриппа была минимальной, но в декабре 2021 г. относительно высокий уровень циркуляции гриппа А/Н3N2 наблюдался в Российской Федерации [4]. С ослаблением мер по недопущению распространения новой коронавирусной инфекции, ежегодные эпидемии гриппа в России опять могут выйти на пред-пандемический уровень.

Заболеваемость гриппом при симптомах острой респираторной вирусной инфекции в амбулаторных условиях в России диагностируется достаточно редко. Согласно данным Роспотребнадзора [5], в период с 2013 г. по 2018 г., в Российской Федерации было зарегистрировано в среднем 32,285 ежегодных случаев заболевания с диагнозом грипп у взрослых и 8,383,228 ежегодных случаев заболевания с диагнозом ОРВИ у взрослых. При этом, в периоды активной циркуляции гриппа в населении, существенный процент случаев заболевания ОРВИ имеет гриппозную этиологию (см. расшифровку этиологии заболеваний ОРВИ и гриппом с установленным возбудителем в статьях [6,7]). Таким образом, процент случаев с диагностированным гриппом среди всех случаев амбулаторных заболеваний с респираторными симптомами, вызванными инфекцией гриппа в России, является достаточно небольшим (предположительно, всего несколько процентов), что сказывается на практике лечения респираторных заболеваний, вызванных инфекцией гриппа в России. Например, назначение ингибиторов нейраминидазы рекомендуется при диагностированном гриппе, но не при диагнозе ОРВИ неопределённой этиологии [8,9]. Также, ряд исследований показали, что частота применения различных противовирусных препаратов, включая ингибиторы нейраминидазы, в целом отличается для больных с диагностированным гриппом по сравнению с другими категориями больных в амбулаторной практике [10-13]. Отметим также, что отсутствие своевременной противовирусной терапии для гриппа является одним из факторов, влияющих на дальнейшую тяжесть заболевания и вероятность летального исхода [14,15].

Ограниченное диагностирование инфекции гриппа в России связано не только с заболеваемостью ОРВИ, но и с рядом других синдромов, возникающих как осложнение, вызванное инфекцией гриппа, такими как пневмония [16]. Так, в исследовании [17] было показано, что ежегодные пики месячной заболеваемости внебольничной пневмонией (ВП) у взрослых (но не у детей) в Москве соответствовали пикам месячной заболеваемости с диагностированным гриппом. При этом, в клинических рекомендациях для лечения ВП у взрослых, диагностирование инфекции гриппа и применение противовирусной терапии рекомендуется преимущественно при тяжелой внебольничной пневмонии (ТВП) [18,19], хотя своевременное назначение ингибиторов нейраминидазы при заболевании ВП, связанной с инфекцией гриппа, может привести к уменьшению риска летального исхода [15]. Для детей, относительный вклад гриппа в заболеваемость ВП заметно меньше, чем у взрослых; при этом, в клинических рекомендациях для лечения ВП у детей отмечено, что “При наличии клинических и анамнестических данных в пользу гриппа, особенно в период эпидемического подъема этого заболевания, детям с подозрением на пневмонию с целью подтверждения/исключения вирусной этиологии пневмонии рекомендуется исследование на вирус гриппа (мазок из носоглотки или смыв из носоглотки или бронхоальвеолярный лаваж)” [20].

Ограниченное диагностирование инфекции гриппа в Российской Федерации связано не только с болезнями органов дыхания, но и с другими заболеваниями, прежде всего болезнями системы кровообращения – например, в исследовании [21] показано, что риск инфаркта миокарда после перенесенного заболевания гриппом увеличивается более чем в 5 раз. В нашей ранней статье [22] показано, что большинство смертей от осложнений, вызванных инфекцией гриппа в России это смерти от болезней системы кровообращения; тот факт, что “основное место в структуре «дополнительной» смертности от гриппа занимает класс болезней органов кровообращения, а затем класс болезней органов дыхания” обозначен и в клинических рекомендациях Минздрава Российской Федерации по лечению гриппа у взрослых [8]. Ежегодные оценки количества смертей от лабораторно подтвержденного гриппа в России (как правило, несколько сотен смертей в год [1]) предположительно отражают только малую долю (несколько процентов) всех случаев смерти от инфекции гриппа и его последствий – см. оценки в нашей ранней статье [22]. В

США количество смертей, связанных с гриппом (т. е. смертей от гриппа и его осложнений) достигает до 64 тыс. в год [23], в Англии – до 28 тыс. [24], в Италии– до 25 тыс. [25]. В странах Евросоюза в целом, уровень избыточной смертности в сезоны гриппа с 2012–2013 г. по 2017–2018 г., был оценен в 16.2 смерти на 100,000 человек в год [26], что по масштабам населения Российской Федерации составило бы около 23,000 случаев смерти в год. Недоучет летальных исходов для различных осложнений от инфекции гриппа в России касается прежде всего смертности от болезни системы кровообращения [22], а также смертности среди лиц старше 65 лет. Отметим, что доля лиц старше 65 лет среди идентифицированных летальных исходов инфекции гриппа в России не превышала 20% как в эпидемии, когда доминировал вирус гриппа А(Н1N1) [1], так и в эпидемии, когда доминировали вирусы гриппа А/Н3N2 и В [3], в то время как большая часть избыточной смертности в период эпидемий гриппа в Западных странах приходится на лиц старше 65 лет [23,24,26]. Отметим также, что грипп А/Н3N2 чаще поражает пожилых людей по сравнению с гриппом А/Н1N1 [23,24,27,28], и чаще приводит к осложнениям от болезней системы кровообращения [29,30], а грипп А/Н1N1 чаще приводит к осложнениям от болезней органов дыхания, особенно пневмонии [28,14] -- см. раздел Обсуждение в нашей статье; таким образом, недоучет летальных исходов, вызванных инфекцией гриппа касается гриппа А/Н3N2 в большей степени, чем гриппа А/Н1N1. Более полное понимание картины смертности, связанной с инфекцией гриппа и её осложнениями в России может привести к изменениям в практике диагностирования и лечения инфекции гриппа при различных синдромах, особенно среди представителей групп риска для осложнений, вызванных инфекцией гриппа (например, при наличии респираторных симптомов у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, и у пожилых лиц).

В этой статье, используя ранее разработанную регрессионную модель [22,30,29], мы оценили вклад инфекции основными подтипами гриппа (А/Н1N1, А/Н3N2 и В) в (а) заболеваемость ОРВИ с отсутствием диагноза грипп у взрослых; (б) смертность от болезней системы кровообращения и болезней органов дыхания; (с) заболеваемость ВП у взрослых в период, предшествующий пандемии новой коронавирусной инфекции. Цель нашей работы была показать необходимость увеличения объема диагностирования гриппа

в Российской Федерации, включая диагностирование лабораторными методами (особенно учитывая со-циркуляцию новой коронавирусной инфекции и гриппа) при различных заболеваниях, включая ОРВИ и ВП, в совокупности со своевременным применением соответствующей терапии при диагностировании гриппа [14,15], особенно в группах риска для осложнений, вызванных инфекцией гриппа. Также, оценка динамики ежегодной смертности от болезней органов дыхания и болезней системы кровообращения, связанных с инфекцией гриппа на фоне существенного увеличения охвата вакцинацией против гриппа в Российской Федерации в период нашего исследования [31] может подтвердить целесообразность продолжения увеличения охвата вакцинацией против гриппа, как в населении в целом, так и среди представителей групп риска (таких как лица старше 60 лет и лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями).

Материалы и методы

Данные

Данные Роспотребнадзора о ежемесячном количестве случаев заболевания ОРВИ, гриппом и ВП у взрослых (лиц старше 18 лет) в Российской Федерации доступны в [5]. Данные Росстата о смертности по основным причинам смерти доступны в [32]. Данные Росстата о количестве населения в разных возрастных группах доступны в [33]. Недельные данные об уровне заболеваемости гриппом/ОРВИ в Российской Федерации, а также данные о респираторных образцах у пациентов с симптомами гриппа/ОРВИ, ПЦР-положительных на каждый из основных подтипов гриппа (А/Н1N1, А/Н3N2, В) в системе надзора за заболеваемостью гриппом/ОРВИ содержатся в [4].

Статистический анализ

1. Заболеваемость ОРВИ у взрослых, вызванная инфекцией гриппа

Чтобы оценить заболеваемость ОРВИ, вызванную инфекцией каждым из основных подтипов гриппа (A/H1N1, A/H3N1, B), мы использовали ранее разработанную нами регрессионную модель [22,30]. Отметим, что наша модель была впоследствии использована для оценки смертности, связанной с инфекцией гриппа в странах Евросоюза в целом [26], Великобритании [24], Италии [25], и ряде других стран. В регрессионной модели [22,30] используется тот факт, что хотя месячный уровень циркуляции (среднее ежедневное количество случаев инфицирования на 100,000 человек в данный месяц) для данного подтипа гриппа в населении (или в определенной возрастной группе) сложно оценить напрямую, из эпидемиологических данных можно оценить *индексы циркуляции* для основных подтипов гриппа, которые являются пропорциональными уровням циркуляции для данных подтипов гриппа в данный месяц в населении. Мы оценили месячные индексы циркуляции среди взрослого населения в России в период с 2013 г. по 2018 г. для каждого из основных подтипов гриппа следующим образом:

Месячный индекс циркуляции для данного подтипа гриппа у взрослых =
 Средний ежедневный уровень диагностированной заболеваемости гриппом на 100,000 взрослых по месяцу в данных [5] * % респираторных образцов, ПЦР-положительных на данный подтип гриппа среди всех респираторных образцов, ПЦР-положительных на грипп в соответствующий месяц в данных [4] (1)

Для каждого из основных подтипов гриппа (например, A/H1N1), месячный уровень заболеваемости ОРВИ у взрослых, вызванной инфекцией гриппа A/H1N1 в месяц m , является пропорциональным индексу циркуляции $A/H1N1(m)$ у взрослых (уравнение 1). Таким образом, вклад инфекции гриппа A/H1N1 в заболеваемость ОРВИ у взрослых в месяц m (обозначим его $ОРВИ(m, A/H1N1)$) равен

$$ОРВИ(m, A/H1N1) = \beta \cdot A/H1N1(m)$$

Здесь β это число. Прежде чем оценить вклад инфекции гриппа в заболеваемость ОРВИ, отметим, что в сезоне 2014—2015 гг. произошли аминокислотные замены в поверхностных белках вируса гриппа A/H3N2, что привело к появлению новых

генетических групп, различавшихся также по антигенным свойствам [2,34]. Эти изменения также могли привести к изменениям в частоте различных симптомов при заболевании гриппом A/H3N2, и проценте диагностированного гриппа среди случаев острой респираторной вирусной инфекции, вызванной гриппом A/H3N2. Соответственно, мы разбили индекс циркуляции для гриппа A/H3N2 на два: $A/H3N2_1$, который отражает циркуляцию гриппа A/H3N2 в период с начала 2013 г. по середину 2014 г., и индекс $A/H3N2_2$, который отражает циркуляцию гриппа A/H3N2 в период с середины 2014 г. по конец 2018 г.

Вирусы гриппа В делятся на две основные линии: В/Виктория и В/Ямагата. Исследования в ряде стран показали, что средний возраст у пациентов, инфицированных гриппом В/Виктория меньше, чем для гриппа В/Ямагата [35], а случаи смерти от гриппа типа В в основном регистрируются в старших возрастных группах. Грипп В/Ямагата преобладал в эпидсезоны 2013–2014, 2014–2015, 2017–2018 и 2018–2019 гг., а грипп В/Виктория – 2015–2016, 2016–2017 и 2019–2020 [4]. Соответственно, чтобы сопоставить индексы циркуляции возбудителя гриппа В со связанной с ним смертностью, мы разбиваем индекс циркуляции вируса гриппа В на два: индекс в эпидсезоны 2013–2014, 2014–2015, 2017–2018 и 2018–2019 гг. (который мы назовем индекс В/Ямагата), и индекс в эпидсезоны 2015–2016, 2016–2017 и 2019–2020 (который мы назовем индекс В/Виктория).

Уровень заболеваемости ОРВИ у взрослых в месяц m ($ОРВИ(m)$, m это месяц в период с 2013 г. по 2018 г., т.е. $m=1$ для января 2013 г. и $m=72$ для декабря 2018 г.) равен сумме вкладов основных подтипов гриппа в заболеваемость ОРВИ у взрослых в месяц m и заболеваемости ОРВИ у взрослых в месяц m , не связанной с инфекцией гриппа. Таким образом, мы связываем месячные уровни заболеваемости ОРВИ(m) с индексами циркуляции для основных подтипов гриппа в рамках линейной регрессии:

$$ОРВИ(m) \sim \beta_0 + \beta_1 \cdot A/H1N1(m) + \beta_2 \cdot A/H3N2_1(m) + \beta_3 \cdot A/H3N2_2(m) + \beta_4 \cdot В(m) + \text{Базовый уровень}(m) + \text{Тренд}(m) \quad (2)$$

“Базовый уровень(м)” отражает ожидаемый уровень заболеваемости ОРВИ, не связанной с гриппом в месяц m – предполагается, что этот уровень периодичен с годовой периодичностью для m . Базовый уровень моделируется как линейная комбинация тригонометрических функций от месяца m и индикаторов для осенних месяцев (которые используются для моделирования первого, осеннего пика заболеваемости ОРВИ – см. Рис. 1). Тренд моделируется как квадратичный полином от месяца m . Мы использовали информационный критерий Акаике (AIC) для выбора переменных, используемых в модели в уравнении 2.

2. Смертность от болезней системы кровообращения и болезней органов дыхания, связанная с инфекцией гриппа

Для того, чтобы связать индексы циркуляции для основных подтипов гриппа с месячными уровнями смертности, надо учесть, что смерть, связанная с осложнениями после инфекции гриппа, наступает через 1–2 недели после заболевания гриппом [29,30]. Для определения сдвига индексов циркуляции гриппа на 1–2 недели вперед невозможно воспользоваться месячными индексами циркуляции гриппа в уравнении 1. Вместо этого, мы определили недельные индексы циркуляции для каждого из основных подтипов гриппа следующим образом:

Недельный индекс циркуляции вируса данного подтипа гриппа =
 Недельный уровень заболеваемости гриппом/ОРВИ на 10 тыс. населения в данных [4] *
 % ПЦР-положительных результатов для данного подтипа гриппа в данных [4] (3)

Мы определили месячные индексы циркуляции для каждого из основных подтипов гриппа как *взвешенную сумму* недельных индексов циркуляции вируса данного подтипа гриппа, сдвинутых вперед на 1–2 недели. Для каждого месяца « m », мы определяем индекс циркуляции для данного подтипа гриппа (например, A/H3N2), сдвинутый на одну неделю как $A/H3N2(m, 1)$ = сумма недельных индексов циркуляции возбудителя гриппа A/H3N2 (уравнение 3), помноженных на общее количество дней между последующей неделей и

данным месяцем, и поделенных на количество дней в данном месяце. Индекс циркуляции $A/H3N2(m, 2)$ при сдвиге на две недели определяется аналогично. Наконец, индекс циркуляции $A/H3N2$ при сдвиге на 1–2 недели определяется как

$$A/H3N2(m, 1) \cdot s + A/H3N2(m, 2) \cdot (1 - s) \quad (4)$$

где число $0 \leq s \leq 1$ выбирается для минимизации информационного критерия Акаике (AIC) регрессионной модели.

Пусть $C(m)$ обозначает уровень средней ежедневной смертности (отдельно для смертности от болезней системы кровообращения и для смертности от болезней органов дыхания) на 100 тыс. населения в месяц m ($m = 1$ для июля 2013 г.; $m = 81$ для марта 2020 г.). Мы моделируем $C(m)$ через уравнение 2., где ОРВИ(m) заменяется на $C(m)$, а индексы циркуляции для основных подтипов гриппа заданы уравнением 4., а не уравнением 1.

Также, мы моделируем «Базовый уровень(m)», как

$$\text{Базовый уровень}(m) = \beta_5 \cdot \cos\left(\frac{2\pi m}{12}\right) + \beta_6 \cdot \sin\left(\frac{2\pi m}{12}\right) + \beta_7 \cdot \text{Янв}$$

Здесь, переменная «Янв» равна 1 для месяца январь, и нулю – для других месяцев. Эта переменная включена в регрессионную модель потому, что месячные данные о смертности [32] являются оперативными, и данные, не внесенные в систему в течение календарного года, переносятся на январь следующего года [36]. Более того, наличие январского эффекта на смертность от болезней системы кровообращения в России было показано в работе [37].

3. Заболеваемость внебольничной пневмонией у взрослых, связанная с инфекцией гриппа

Для оценки вклада инфекции гриппа в заболеваемость внебольничной пневмонией у взрослых в Российской Федерации мы используем модель, подобную модели для смерности, описанной в предыдущем разделе, за исключением того, что мы предполагаем, что заболевание внебольничной пневмонией наступает в течение недели после заболевания гриппом. Также, учитывая рост заболеваемости внебольничной пневмонией начиная с 2016 г. (Рис. 3), мы моделируем тренд как квадратичный многочлен по месяцу m начиная с 2016 г. (тренд=0 до 2016 г.). Также, учитывая изменения в амплитуде сезонных эпидемий заболеваемости внебольничной пневмонией у взрослых начиная с 2016 г., мы добавляем в тренд переменные $\beta_7 \cdot \cos\left(\frac{2\pi m}{12}\right) + \beta_8 \cdot \sin\left(\frac{2\pi m}{12}\right)$, где месяц m измеряется начиная с 2016 г.

Результаты исследования

1. Заболеваемость ОРВИ, связанная с инфекцией гриппа

На Рис. 1 видно, что для эпидемий ОРВИ в России характерны два ежегодных пика заболеваемости в осенне-зимний период – первый: относительно небольшой, как правило приходился на октябрь (иногда ноябрь); второй, значительной более крупный пик заболеваемости приходился на зимние месяцы и был тесно связан с эпидемиями гриппа в России. В частности, в месяцы, когда уровень циркуляции гриппа в России был высоким, высокий процент заболеваемости ОРВИ у взрослых был связан с инфекцией гриппа – см. также результаты в Таблице 1.

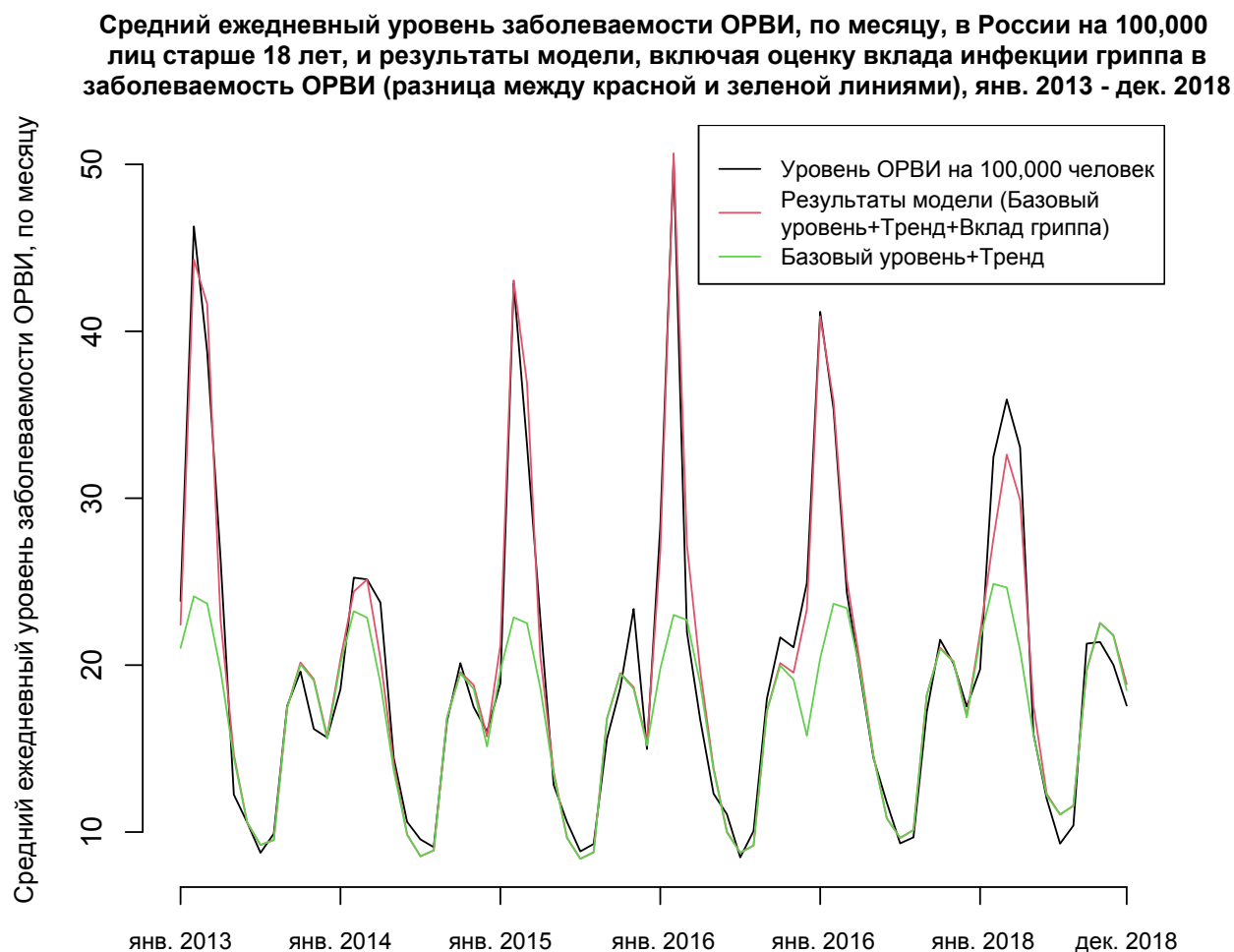


Рис. 1: Средний ежедневный уровень заболеваемости ОРВИ, по месяцу, в России на 100,000 лиц старше 18 лет, и результаты модели, включая оценку вклада инфекции гриппа в заболеваемость ОРВИ (разница между красной и зеленой линиями), янв. 2013 - дек. 2018

Для оценки вклада циркуляции гриппа в заболеваемость ОРВИ была использована регрессионная модель, заданная уравнением 2 (Методы). Мы нашли, что в период с 2013 г. по 2018 г., среди 8,383,228 ежегодных случаев заболевания с диагнозом ОРВИ у взрослых (в среднем), 1,118,803 (95% ДИ (996,179, 1,240,664)) были вызваны инфекцией гриппа. Таким образом, учитывая 32,285 ежегодных случаев заболевания с диагнозом грипп у взрослых (в среднем) в тот же период (в данных Роспотребнадзора [5]), мы нашли, что только для 2.9% (2.6%, 3.2%) случаев заболеваний с симптомами гриппа и ОРВИ, вызванных инфекцией гриппа у взрослых, был поставлен диагноз грипп, что говорит о

недостаточной диагностики гриппа при симптомах острой респираторной инфекции в амбулаторных условиях. Также, мы нашли, что в периоды активной циркуляции гриппа (период с декабря по апрель, особенно в месяц, когда уровень циркуляции гриппа в соответствующий сезон гриппа был максимальным), существенный процент заболеваемости ОРВИ у взрослых был вызван инфекцией гриппа. При умеренной со- циркуляции новой коронавирусной инфекции относительный вклад гриппа в заболеваемость ОРВИ должен оставаться достаточно высоким, что говорит о целесообразности диагностики гриппа в периоды активной циркуляции гриппа в населении.

Параметр	Среднегодовая оценка в период с 2013 г. по 2018 г. (95% ДИ)
Количество случаев заболеваемости с диагнозом острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у взрослых	8,383,228
Количество случаев заболеваемости с диагнозом грипп у взрослых	32,285
Количество случаев заболеваемости ОРВИ у взрослых, вызванных инфекцией гриппа	1,118,803 (996,179, 1,240,664)
Процент случаев заболеваний с симптомами гриппа и ОРВИ, вызванных инфекцией гриппа у взрослых, для которых был поставлен диагноз грипп	2.9% (2.6%,3.2%)
Процент случаев заболеваемости ОРВИ, связанных с инфекцией гриппа среди всех случаев заболеваемости ОРВИ у взрослых	13.3% (11.9%,14.8%)
Процент случаев заболеваемости ОРВИ, связанных с инфекцией гриппа среди всех случаев заболеваемости ОРВИ у взрослых в период с декабря по апрель	23.1% (20.5%,25.6%)

Процент случаев заболеваемости ОВРИ, связанных с инфекцией гриппа среди всех случаев заболеваемости ОРВИ у взрослых в месяц, когда уровень циркуляции гриппа в период соответствующей эпидемии был максимальным	42.2% (38.2%,45.9%)
Процент случаев заболевания ОВРИ, связанных с инфекцией гриппа А/Н1N1 среди всех случаев заболевания ОВРИ, связанных с инфекцией гриппа у взрослых	34.1% (29.1%,39.5%)
Процент случаев заболевания ОВРИ, связанных с инфекцией гриппа А/Н3N2 среди всех случаев заболевания ОВРИ, связанных с инфекцией гриппа у взрослых	59.2% (51.7%,66.9%)
Процент случаев заболевания ОВРИ, связанных с инфекцией гриппа В среди всех случаев заболевания ОВРИ, связанных с инфекцией гриппа у взрослых	6.7% (0.5%,12.8%)

Таблица 1: Среднегодовые оценки в период с 2013 г. по 2018 г. для ряда параметров, связывающих циркуляцию вирусов гриппа с заболеваемостью острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) у взрослых в Российской Федерации.

2. Смертность от болезней системы кровообращения и болезней органов дыхания, связанная с инфекцией гриппа

На Рис. 2 изображен средний ежедневный уровень смертности от болезней системы кровообращения, и средний ежедневный уровень смертности от болезней органов дыхания, по месяцу, в России на 100,000 человек, и результаты модели, включая оценку вклада инфекции гриппа в смертность (разница между красной и зеленой линиями) в период с июля 2013 г. по март 2020 г. Отметим, что результаты модели достаточно последовательно отражают уровни смертности, подтверждая уместность структуры нашей модели, выражающей месячные уровни смертности через вклад гриппа в дополнении к регулярному образцу (базовые уровни + тренд).

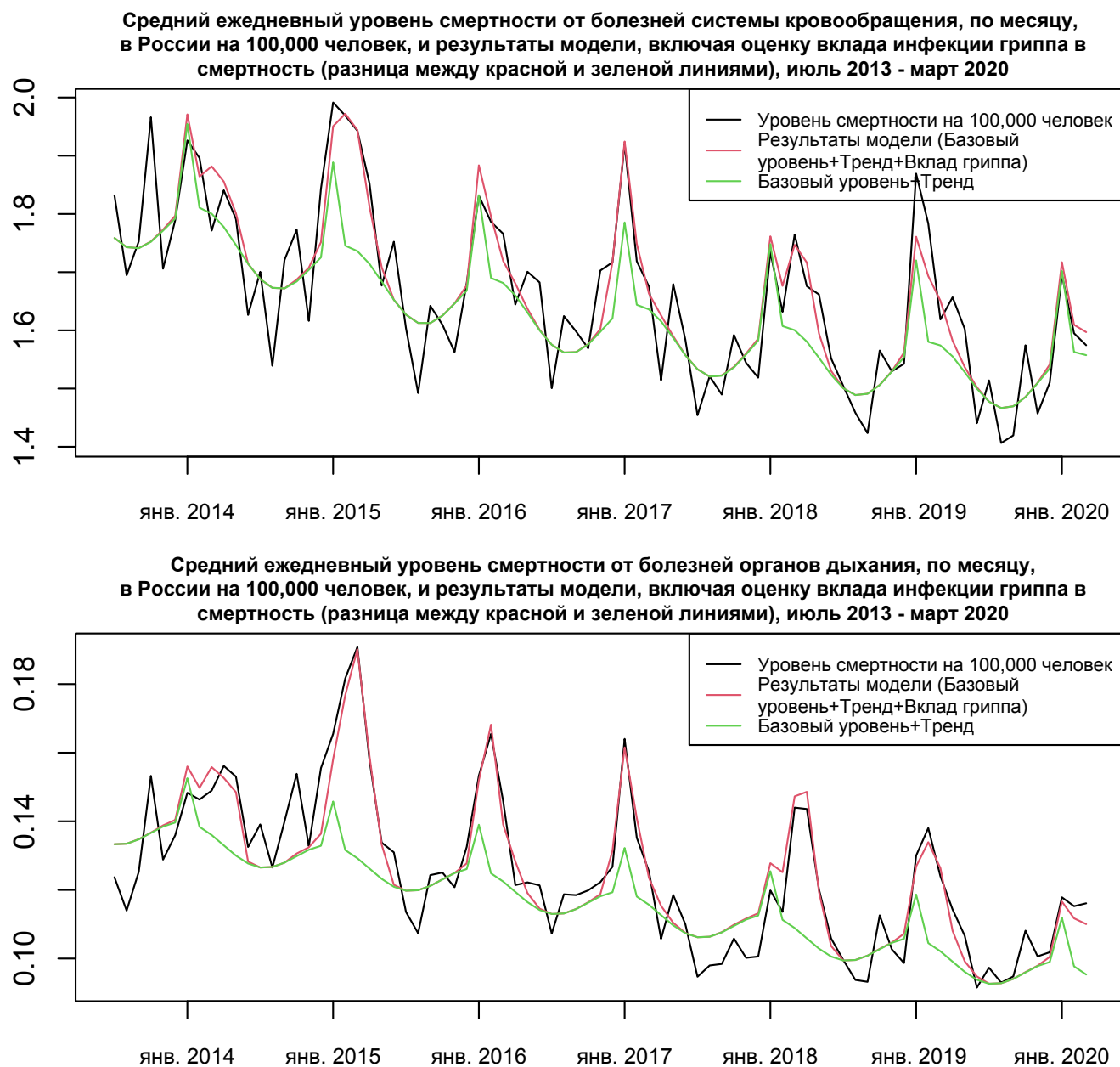


Рис. 2: Средний ежедневный уровень смертности от болезней системы кровообращения, и средний ежедневный уровень смертности от болезней органов дыхания, по месяцу, в России на 100,000 человек, и результаты модели, включая оценку вклада инфекции гриппа в смертность (разница между красной и зеленой линиями) в период с июля 2013 г. по март 2020 г.

В таблице 2 представлены оценки среднего годового количества смертей от болезней системы кровообращения и болезней органов дыхания, связанных с основными подтипами гриппа в сезоны гриппа с 2013–2014 г. по 2019–2020 г. в Российской Федерации. Мы оценили, что в период эпидемий гриппа с 2013-2014 г. по 2019-2020 г., в среднем 6907 (3025,11274) ежегодных случаев смерти от болезней системы кровообращения и 1351 (691,2051) случаев смерти от болезней органов дыхания были связаны с инфекцией гриппа А/Н3N2, 3371 (148,6984) случаев смерти от болезней системы кровообращения и 1322 (808,1848) случаев смерти от болезней органов дыхания были связаны с инфекцией гриппа А/Н1N1, и 4569 (2026,7103) случаев смерти от болезней системы кровообращения и 1313 (883,1785) случаев смерти от болезней органов дыхания были связаны с инфекцией гриппа В, в основном гриппа В/Ямагата. Отметим, что в период пандемии новой коронавирусной инфекции, циркуляция гриппа В/Ямагата была очень низкой [38], и дальнейший вклад гриппа В смертность в России может быть значительно ниже по сравнению с периодом до пандемии новой коронавирусной инфекции -- см. также раздел Обсуждение о вкладе разных подтипов гриппа, включая относительно высокий вклад гриппа А/Н3N2 в смертность от осложнений (особенно от болезней системы кровообращения), связанных с инфекцией гриппа.

Подтип гриппа	Болезни системы кровообращения	Болезни органов дыхания
А/Н3N2	6907 (3025,11274)	1351 (691,2051)
А/Н1N1	3371 (148,6984)	1322 (808,1848)
В	4569 (2026,7103)	1313 (883,1785)

Таблица 2: Среднее годовое количества смертей от болезней системы кровообращения и болезней органов дыхания, связанных с основными подтипами гриппа в сезоны гриппа с 2013–2014 г. по 2019–2020 г. в Российской Федерации.

В Таблице 3 представлены оценки годового вклада гриппа в смертность от болезней органов дыхания, и болезней системы кровообращения, для каждого из сезонов гриппа с

2013–2014 г. по 2019–2020 г. (сезон определяется как период с октября по июнь, за исключением сезона 2019-2020 г., который определяется как период с октября по март). На фоне существенного увеличения охвата вакцинацией против гриппа в России в период нашего исследования [31], смертность от осложнений, связанных с инфекцией гриппа уменьшилась на 24.6% в период эпидемий гриппа с 2016-2017 г. по 2019-2020 г. по сравнению с эпидемиями гриппа в период с 2013-2014 г. по 2015-2016 г. Отметим, увеличение охвата вакцинацией против гриппа было не единственным фактором, повлиявшим на уменьшение смертности, связанной с инфекцией гриппа – так, сезон гриппа 2019-2020 г. был отчасти прерван эпидемией новой коронавирусной инфекции (Рис. 2); смертность, связанная с гриппом в сезон гриппа 2019-2020 г. была относительно невелика (Таблица 3), и влияние эпидемии новой коронавирусной инфекции на вышеупомянутое уменьшение на 24.6% в смертности, связанной с гриппом в более поздний период было невелико.

Наибольшее количество смертей от болезней системы кровообращения - 28404 (18419, 38778), и от болезней органов дыхания – 7307 (5690,9080), связанных с гриппом было оценено в сезон 2014–2015 г., когда дрейфовые варианты гриппа А(Н3N2) и В/Ямагата циркулировали в России [4]. В сезон 2014–2015 г., высокая смертность, связанная с циркуляцией гриппа А/Н3N2 и В/Ямагата также была зафиксирована и в ряде других стран – например, более 28 000 смертей в Англии [24], и более 20 тыс. смертей в Италии [25].

Сезон гриппа	Болезни системы кровообращения	Болезни органов дыхания
2013-2014	12728 (7915,17863)	3270 (2529,4037)
2014-2015	28404 (18419,38778)	7307 (5690,9080)
2015-2016	10220 (1441,20045)	3790 (2401,5208)
2016-2017	17086 (7533,27820)	3378 (1753,5099)
2017-2018	18598 (11490,25956)	5257 (4128,6445)
2018-2019	12067 (5769,19047)	3337 (2368,4311)
2019-2020	4826 (1212,8875)	1555 (1020,2099)

Таблица 3: Количество смертей от болезней системы кровообращения, и смертей от болезней органов дыхания, связанных с гриппом в сезоны гриппа с 2013–2014 г. по 2019–2020 г. в Российской Федерации.

3. Заболеваемость внебольничной пневмонией, связанная с инфекцией гриппа

На Рис. 3 изображены средний ежедневный уровень заболеваемости внебольничной пневмонией, по месяцу, в России на 100,000 лиц старше 18 лет, и результаты модели, включая оценку вклада инфекции гриппа в заболеваемость внебольничной пневмонией (разница между красной и зеленой линиями) в период с 01/2013 г. по 12/2018 г. Отметим, что начиная с 2016 г. наблюдался рост заболеваемости внебольничной пневмонией у взрослых – так, в период с 2013 г. по 2015 г., средний годовой уровень заболеваемости внебольничной пневмонией у взрослых был 290 случаев на 100,000 человек, а в период с 2016 г. по 2018 г., средний годовой уровень заболеваемости внебольничной пневмонией у взрослых был 357 случаев на 100,000 человек. На Рис. 3 видно, что для эпидемий внебольничной пневмонии, как и для эпидемий ОРВИ в России характерны два ежегодных пика заболеваемости в осенне-зимний период – первый: относительно небольшой, как правило приходился на октябрь (иногда ноябрь); второй, значительной более крупный пик заболеваемости приходился на зимние месяцы и был тесно связан с эпидемиями гриппа в России – см. также раздел Обсуждение касательно изменений в абсолютном и относительном вкладе инфекции гриппа в заболеваемость внебольничной пневмонией у взрослых на фоне эпидемии новой коронавирусной инфекции и изменений в структуре бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в России.

Средний ежедневный уровень заболеваемости внебольничной пневмонией (ВП), по месяцу, в России на 100,000 лиц старше 18 лет, и результаты модели, включая оценку вклада инфекции гриппа в заболеваемость ВП (разница между красной и зеленой линиями), янв. 2013 - дек. 2018

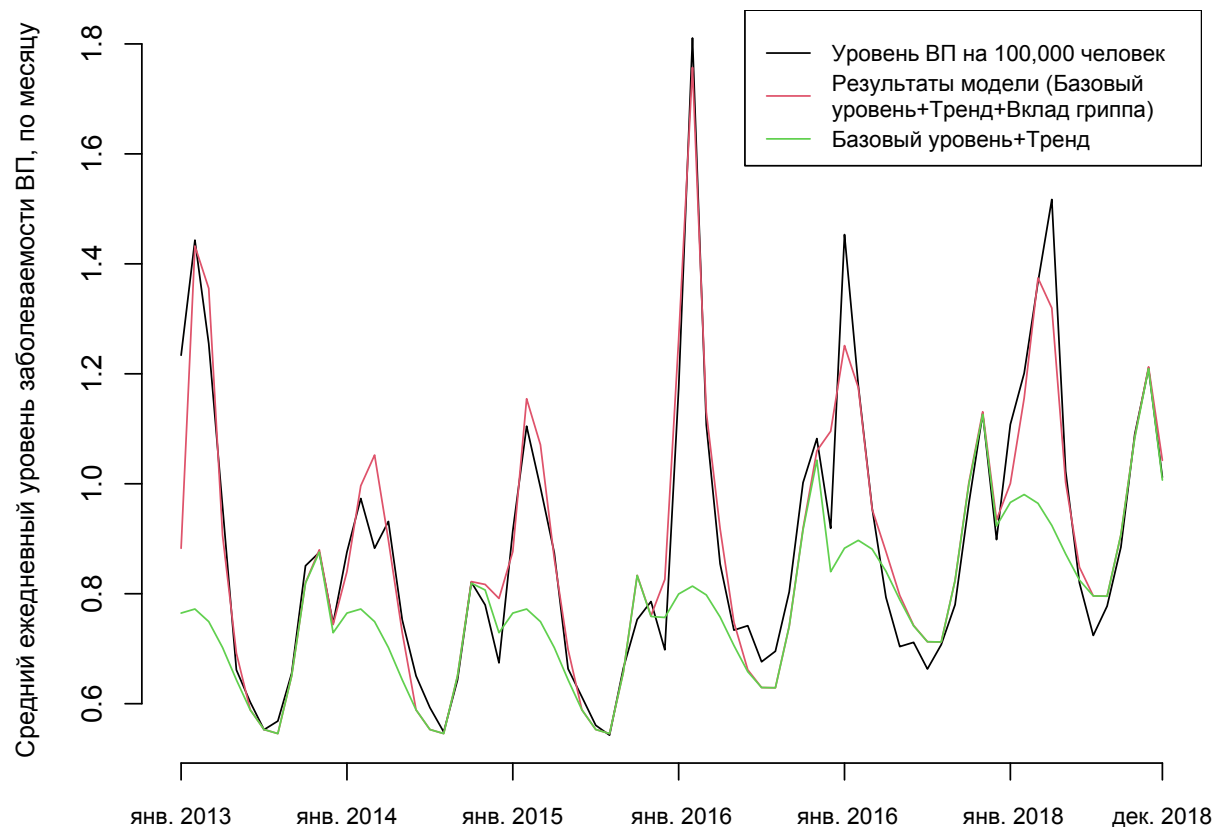


Рис. 3: Средний ежедневный уровень заболеваемости внебольничной пневмонией, по месяцу, в России на 100,000 лиц старше 18 лет, и результаты модели, включая оценку вклада инфекции гриппа в заболеваемость внебольничной пневмонией (разница между красной и зеленой линиями) в период с 01/2013 г. по 12/2018 г.

В Таблице 1 представлены среднегодовые оценки в период с 2013 г. по 2018 г. для ряда параметров, связывающих циркуляцию вирусов гриппа с заболеваемостью внебольничной пневмонией у взрослых в России. В среднем, среди 378,972 ежегодных случаев заболевания внебольничной пневмонией у взрослых, 43,490 (37,107 , 49,959) случаев заболевания были связаны с инфекцией гриппа. Среди случаев заболеваний внебольничной пневмонией у взрослых, связанных с инфекцией гриппа, 61% (54.5%,68%) были связаны с инфекцией гриппа А/Н1N1, 33.7% (25.4%,41.9%) были связаны с инфекцией гриппа А/Н3N2, и 5.3% (-1.1%,11.7%) были связаны с инфекцией гриппа В (в

основном, гриппа В/Ямагата) – см. раздел Обсуждение. Также, мы нашли, что в период активной циркуляции гриппа, существенный процент заболеваемости внебольничной пневмонией у взрослых был вызван инфекцией гриппа. При умеренной со-циркуляции новой коронавирусной инфекции относительный вклад гриппа в заболеваемость внебольничной пневмонией у взрослых должен оставаться достаточно высоким.

Параметр	Среднегодовая оценка в период с 2013 г. по 2018 г. (95% ДИ)
Количество случаев заболеваемости внебольничной пневмонией у взрослых	378,972
Количество случаев заболевания внебольничной пневмонией у взрослых, связанных с инфекцией гриппа	43,490 (37,107 , 49,959)
Процент случаев заболевания внебольничной пневмонией, связанных с инфекцией гриппа среди всех случаев заболевания внебольничной пневмонией у взрослых	11.5% (9.8%,13.2%)
Процент случаев заболевания внебольничной пневмонией, связанных с инфекцией гриппа среди всех случаев заболевания внебольничной пневмонией у взрослых в период с декабря по апрель	21.6% (18.5%,24.8%)
Процент случаев заболевания внебольничной пневмонией, связанных с инфекцией гриппа среди всех случаев заболевания внебольничной пневмонией у взрослых в месяц, когда уровень циркуляции гриппа в период соответствующей эпидемии был максимальным	35.7% (31.3%,40.1%)
Процент случаев заболевания внебольничной пневмонией, связанных с инфекцией гриппа А/Н1N1 среди всех случаев заболевания внебольничной пневмонией, связанных с инфекцией гриппа у взрослых	61% (54.5%,68%)

Процент случаев заболевания внебольничной пневмонией, связанных с инфекцией гриппа А/Н3N2 среди всех случаев заболевания внебольничной пневмонией, связанных с инфекцией гриппа у взрослых	33.7% (25.4%,41.9%)
Процент случаев заболевания внебольничной пневмонией, связанных с инфекцией гриппа В среди всех случаев заболевания внебольничной пневмонией, связанных с инфекцией гриппа у взрослых	5.3% (-1.1%,11.7%)

Таблица 4: Среднегодовые оценки в период с 2013 г. по 2018 г. для ряда параметров, связывающих циркуляцию вирусов гриппа с заболеваемостью внебольничной пневмонией у взрослых в Российской Федерации.

Обсуждение

Инфекция гриппа может быть связана с рядом осложнений, включая инфаркт миокарда [21] и пневмония [16], и уровни заболеваемости и смертности от разных причин (включая смертность от болезней системы кровообращения и от болезней органов дыхания), связанные с инфекцией гриппа в России в пред-пандемический период были высокими [22]. В декабре 2021 г. относительно высокий уровень циркуляции гриппа А/Н3N2 наблюдался в Российской Федерации [4], а с ослаблением мер по недопущению распространения новой коронавирусной инфекции, ежегодные эпидемии гриппа в России опять могут выйти на пред-пандемический уровень. При этом диагностирование гриппа в России является достаточно ограниченным – так, согласно данным Роспотребнадзора [5], в период с 2013 г. по 2018 г., в России было зарегистрировано в среднем 32,285 ежегодных случаев заболевания с диагнозом грипп у взрослых по сравнению с 8,383,228 ежегодными случаями заболевания с диагнозом ОРВИ у взрослых несмотря на существенный вклад инфекции гриппа в заболеваемость ОРВИ у взрослых в зимний период [6,7]. Соответственно, для (подавляющего) большинства случаев заболевания острыми респираторными инфекциями гриппозной этиологии, грипп не является

диагностированным, что в свою очередь влияет на практику лечения соответствующих инфекций – например, назначение ингибиторов нейраминидазы рекомендуется при диагностированном гриппе, но не при диагнозе ОРВИ неопределённой этиологии [8,9].

В этой статье использую ранее разработанную регрессионную модель [22,30,29], мы нашли, что в период с 2013 г. по 2018 г., в России было в среднем более 1.1 миллиона ежегодных случаев заболеваний с симптомами гриппа и ОРВИ, вызванных инфекцией гриппа (59.2% из которых были вызваны инфекцией гриппа А/Н3N2), и только для 2.9% (2.6%,3.2%) этих случаев заболеваний был поставлен диагноз грипп; среди всех случаев заболевания ОРВИ у взрослых в период с декабря по апрель, в среднем 23.1% (20.5%,25.6%) случаев были вызваны инфекцией гриппа. Всё это говорит об ограниченном диагностировании гриппа при наличии респираторных симптомов у пациентов в Российской Федерации. Также, мы нашли, что не-диагностированная инфекция гриппа в период до пандемии новой коронавирусной инфекции вносила значительный вклад в смертность от разных причин -- например, в среднем 6907 (3025,11274) ежегодных случаев смерти от болезней системы кровообращения в период с 2013 г. по 2020 г. были связаны с инфекцией гриппа А/Н3N2, а 3371 (148,6984) случаев смерти были связаны с с инфекцией гриппа А/Н1N1. Также инфекция гриппа вносила значительный вклад в заболеваемость внебольничной пневмонией у взрослых – в период с 2013 г. по 2018 г., среди всех случаев заболевания ВП у взрослых в период с декабря по апрель, в среднем 21.6% (18.5%,24.8%) случаев были связаны с инфекцией гриппа. При этом, в клинических рекомендациях для лечения ВП у взрослых, диагностирование инфекции гриппа и применение противовирусной терапии рекомендуется преимущественно при тяжелой внебольничной пневмонии (ТВП) [18,19]. Всё это говорит о необходимости значительного увеличении объема диагностирования гриппа при симптомах ОРВИ и ВП в периоды активной циркуляции вирусов гриппа в населении, включая диагностирование лабораторными методами (особенно учитывая со-циркуляцию новой коронавирусной инфекции и гриппа), а также применения рекомендованной терапии при диагностировании инфекции гриппа, своевременного применения противовирусной терапии [8,9], включая использование ингибиторов нейраминидазы, особенно для представителей групп риска (таких как лица старше 60 лет и лица с

сердечно-сосудистыми заболеваниями) для предотвращения осложнений, связанных с инфекцией гриппа. Отметим также, что отсутствие своевременной противовирусной терапии для гриппа является одним из факторов, влияющих на дальнейшую тяжесть заболевания и вероятность летального исхода [14,15].

Мета-анализ 11 рандомизированных исследований показал эффективность осельтамивира, примененного в течении 48ч после начала развития симптомов гриппа, для предотвращения осложнений, связанных с инфекциями нижних дыхательных путей [39]. Отечественные рандомизированные исследования показали влияние применения арбидола на тяжесть заболевания и скорость элиминации вирусов гриппа [40], и влияние применения ингавирина на тяжесть заболевания гриппом у взрослых [41].

Обсервационное исследование [42] указывает на то, что своевременное применение арбидола может быть связано с пониженной частотой развития пневмонии среди пациентов, находившихся на стационарном лечении. При этом, 2319 больных в исследовании [42], получивших арбидол в течении 48ч после начала заболевания получили его в стационаре, при прогрессировании респираторных симптомов, в то время как 183 больных, не получивших арбидол в течении 48ч после начала заболевания были госпитализированы позже с сопутствующими осложнениями, включая бактериальные инфекции, что не характерно для большинства больных, не получающих арбидол в течении 48ч после начала заболевания. Поэтому, влияние своевременного назначения арбидола на риск последующих осложнений сложно оценить из данных в исследовании [42] в силу того, что лица, не получившие арбидол своевременно отражали случаи последующей госпитализации, а не все случаи заболевания гриппом и неполучения арбидола. Отметим также, что среди пациентов, получивших арбидол в исследовании [42], частота осложнений (включая пневмонию) была 3.2% (0.5%,10.8%) среди лиц старше 65 лет, а частота развития пневмонии у пациентов, не входящих в группы риска была 16.1% (13.5%,18.9%), что опять-таки говорит о специфике назначения арбидола в зависимости от хода заболевания, а не о влиянии арбидола на последующее развитие пневмонии. В исследовании [15], назначение осельтамивира в первые 48 часов у пациентов с пневмониями на фоне гриппа А/Н1N1 было связано с понижением риска летального исхода. В работах [43,44] изучена сравнительная эффективность различных

противовирусных препаратов, включая осельтамивир, арбидол и ингавирин. В работе [43], частота развития бактериальных осложнений на фоне лечения больных гриппом A/H1N1 составила 2.6% для пациентов, получивших осельтамивир, и 3.4% для пациентов, получивших ингавирин, однако разница не являлась статистически значимой. В исследовании [44], при назначении противовирусной терапии позже 2-х суток, частота развития пневмоний достоверно увеличивалась в подгруппах, получавших ингавирин и арбидол по сравнению с ранним назначением этих препаратов; при этом, не было достоверных различий в частоте развития пневмоний при применении осельтамивира и ингавирина. Дополнительные исследования нужны для того, чтобы оценить относительную эффективность различных противовирусных препаратов против серьёзных осложнений, вызванных инфекцией гриппа.

В период нашего исследования, в России наблюдалось значительное увеличение охвата вакцинацией против гриппа – например, в сезон гриппа 2015–2016 г., охват вакцинацией против гриппа для лиц старше 60 лет был 36.2%, а в сезон гриппа 2018-2019 г., охват вакцинацией против гриппа для лиц старше 60 лет был 69.3% [31]. Мы нашли, что при вышеупомянутом увеличении охвата вакцинацией против гриппа, смертность от болезней системы кровообращения и болезней органов дыхания, связанных с инфекцией гриппа, уменьшилась более чем на 20% в период эпидемий гриппа с 2016-2017 г. по 2019-2020 г. по сравнению с эпидемиями гриппа в период с 2013-2014 г. по 2015-2016 г. (см. раздел Результаты Исследования) Это говорит о целесообразности продолжения увеличения охвата вакцинацией против гриппа, как и в населении в целом, так и в группах риска для осложнений, вызванных инфекцией гриппа.

В период нашего исследования количество смертей от болезней системы кровообращения в России, связанных с гриппом, превысило количество смертей от болезней органов дыхания, связанных с гриппом в 3.75 раза. Для сравнения, в США, около 40% смертей, связанных с гриппом, приходится на смерти от болезней системы кровообращения, а около 30% приходится на болезни органов дыхания [30]. Эти различия отчасти связаны с высоким уровнем смертности от болезней системы кровообращения в России – так, в 2019 г., общее количество смертей от болезней системы кровообращения в России (841175)

превысило количество смертей от болезней органов дыхания (57956) в 14.5 раз, и составило 46.7% от всех зарегистрированных смертей в РФ [32,45]; в США в 2019 году смертность от болезней системы кровообращения превысила смертность от болезней органов дыхания в 3.91 раз и составила 30.6% от всей смертности [46]. Отметим, что среди основных подтипов гриппа, грипп А/Н3N2 был самым большим источником смертности от болезней системы кровообращения в Российской Федерации, что соответствует оценкам в ряде других стран [29,30]. Также, мы нашли, что грипп А/Н3N2 был связан с большинством случаев не-диагностированного гриппа при заболевании ОРВИ у взрослых в России (Таблица 1). Отметим, что грипп А/Н3N2 больше поражает пожилое население по сравнению с гриппом А/Н1N1 [27,28,23,24] -- например, в исследовании [28], среди лиц, госпитализированных с гриппом А/Н3N2, 58.8% были старше 65 лет, а среди лиц, госпитализированных с гриппом А/Н1N1, 21.6% были старше 65 лет. Это в свою очередь связано с тем, что грипп А/Н1N1 как правило был первым источником гриппозной инфекции для пожилых людей ввиду отсутствия значительной циркуляции других основных подтипов гриппа А до 1957 г., что частично защищает пожилых людей от осложнений от инфекции гриппа А/Н1N1 [27]. При этом, смертность, связанная с инфекцией гриппа в Российской Федерации среди пожилых людей, диагностируется относительно редко [1,3], что в свою очередь влияет на то, что грипп А/Н1N1 является самым большим источником смертности с диагностированной инфекцией гриппа в России [1,3]. Также, мы нашли, что среди основных подтипов гриппа, грипп А/Н1N1 был самым большим источником внебольничной пневмонии у взрослых в Российской Федерации. Это согласуется с результатами исследования [28], где было показано, что для случаев госпитализации с гриппом А, отношение шансов (ОШ) на наличие пневмонии было в 3 (1.6,5.7) раза выше для гриппа А/Н1N1 по сравнению с гриппом А/Н3N2 – см. также результаты исследования [14] о частоте пневмоний среди пациентов в периоды эпидемий, вызванных гриппом А/Н1N1 и А/Н3N2. Таким образом, наши результаты и вышеупомянутые результаты других исследований говорят о том, что грипп А/Н3N2 чаще является не-диагностируемым, чаще поражает пожилых людей и чаще приводит к осложнениям от болезней системы кровообращения, а грипп А/Н1N1 чаще приводит к осложнениям от болезней органов дыхания, особенно пневмонии.

Наши оценки вклада вирусов гриппа в заболеваемость внебольничной пневмонией у взрослых в Российской Федерации в периоды активной циркуляции вирусов гриппа в населении являются высокими (Таблица 3), однако они соответствуют ряду оценок в зарубежных исследованиях, в которых тоже рассматривались периоды активной циркуляции вирусов гриппа. В исследовании пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией в Сингапуре в период с января 2014 г. по июль 2015 г., у 33 из 117 пациентов (28.2%) был обнаружен вирус гриппа (28 случаев инфицирования вирусом гриппа А и 5 случаев инфицирования вирусом гриппа В) [47]. В исследовании пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией во Франции в период с октября 2011 г. по июнь 2015 г., у 38 из 174 пациентов (21.8%) был обнаружен вирус гриппа (32 случая инфицирования вирусом гриппа А и 6 случаев инфицирования вирусом гриппа В), [48]. Отметим также, что изменения в структуре бактериальных возбудителей внебольничной пневмонии в Российской Федерации (увеличение частоты встречаемости атипичных возбудителей внебольничной пневмонии, включая *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae* среди детей и молодых взрослых [49,50]) привели к росту заболеваемости внебольничной пневмонией в период, предшествующий эпидемии новой коронавирусной инфекции (Рис. 3). Отметим при этом, что летальность при внебольничной пневмонии, вызванной инфекцией *M. pneumoniae* значительно ниже по сравнению с другими распространенными возбудителями внебольничной пневмонии [50].

Ограничение нашей статьи заключается в том, что мы использовали данные о циркуляции основных подтипов гриппа из 61 городов (опорных пунктов в системе надзора за гриппом в России [4]), а не данные по всей Российской Федерации. Однако учитывая географическую синхронность эпидемий гриппа [51,52] и тот факт, что мы усредняли заболеваемость гриппом по месяцам, оценки из 61 крупных городов [4] должны представлять динамику заболеваемости гриппом в Российской Федерации в целом.

Выводы

Несмотря на пандемию новой коронавирусной инфекции, и на значительное увеличение охвата вакцинацией против гриппа в России [31], грипп остается актуальной проблемой на современном этапе. Наши результаты об уменьшении уровня смертности от осложнений после инфекции гриппа говорят о целесообразности продолжения увеличения охвата вакцинацией против гриппа, как и в населении в целом, так и в группах риска для осложнений, вызванных инфекцией гриппа (таких как лица старше 60 лет и лица с сердечно-сосудистыми заболеваниями). Также, наши результаты о высоком уровне заболеваемости ОРВИ и внебольничной пневмонией, связанными с не-диагностированной инфекцией гриппа говорят о целесообразности значительного увеличении объема диагностирования гриппа при симптомах ОРВИ и при заболевании внебольничной пневмонией в периоды активной циркуляции вирусов гриппа в населении, включая диагностирование лабораторными методами (особенно учитывая со-циркуляцию новой коронавирусной инфекции и гриппа) в совокупности с применением рекомендованной терапии при диагнозе грипп, своевременным применением противовирусной терапии, включая использование ингибиторов нейраминидазы, которые способствуют уменьшению риска бактериальных осложнений [39] и летальных исходов при заболевании гриппом и связанными с ним осложнениями [14,15], и рекомендуются при лечении гриппа, но не при лечении ОРВИ/ внебольничной пневмонии неопределенной этиологии [8,9].

Список литературы

1. Карпова Л.С., Волик К.М., Столяров К.А., и др. Особенности эпидемического процесса при гриппе а(H1N1)pdm09 и а(H3N2) в России с 2009 по 2017 г. Вопросы вирусологии 2018; 63(4):177-184
2. Львов Д.К., Бурцева Е.И., Кириллова Е.С., и др. Дрейфовая изменчивость вируса гриппа а(H3N2): биологические, антигенные и генетические свойства в эпидемическом сезоне 2016-2017 гг. в России и странах Северного полушария. Вопросы вирусологии. 2018;63(2):61–68
3. Карпова Л.С., Поповцева Н.М., Столярова Т.П., и др. Эпидемия гриппа в России в сезон 2014–2015 гг. MIR J. 2015;2(1):19-27

4. Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева.
ЕЖЕНЕДЕЛЬНЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ БЮЛЛЕТЕНЬ ПО ГРИППУ И ОРВИ.
https://www.influenza.spb.ru/system/epidemic_situation/laboratory_diagnostics/
5. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). Статистические материалы. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации. 2022. https://rospotrebnadzor.ru/activities/statistical-materials/statistic_detail.php?ID=4491&sphrase_id=2578665
6. Салтыкова Т.С., Жигарловский Б.А., Иваненко А.В., Волкова Н.А., Антонова В.И., Брико Н.И. Эпидемиологическая характеристика острых респираторных вирусных инфекций и гриппа на территории Российской Федерации и г. Москвы. Журнал инфектологии. 2019;11(2):124-132.
7. Львов Н.И., Писарева М.М., Мальцев О.В., Бузицкая Ж.В., Афанасьева В.С., Михайлова М.А., и др. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013-2014 гг. Журнал инфектологии. 2014;6(3):62-70.
8. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Грипп у взрослых. 2017 г. <http://antimicrob.net/wp-content/uploads/Gripp-u-vzroslykh.pdf>
9. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ (ОРВИ) В АМБУЛАТОРНОЙ ПРАКТИКЕ В ПЕРИОД ЭПИДЕМИИ COVID-19. ВЕРСИЯ 1 (12.04.2020) https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/049/991/original/RESP_REC_V1.pdf
10. Биличенко Т.Н., Попова Л.С., Бикбулатова А.Г., Гриценко Л.В., Трофимчук Н.К., Ушакова Т.Ф., Рудакова Л.П. Особенности течения гриппа, вызванного новым вирусом А / H1N1 / SA / 2009, у больных в амбулаторной практике. Пульмонология. 2012;(4):56-61.
11. В.В.Малеев, Е.П.Селькова, И.В.Простяков, Е.А.Осипова. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010/11 гг. Инфекционные болезни, 2012;10(3):1-9
12. Романова Е.Н., Говорин А.В., Серебрякова О.М., Филев А.П., Перевалова Е.Б. Анализ противовирусной и антибактериальной терапии пациентов с пневмониями на фоне гриппа А/H1N1. 259 Клин микробиол антимикроб химиотер. 2012;14(3):252-259

13. Кононов И.Н. ЛЕЧЕНИЕ ОРВИ В УСЛОВИЯХ ГОРОДСКОЙ ПОЛИКЛИНИКИ. Молодежь и наука на Севере. Материалы докладов III Всероссийской (XVIII) молодежной научной конференции. 2018. 145-146.
14. Л.В.Колобухина, Е.И.Бурцева, И.С.Кружкова, Л.Н.Меркулова, Р.В.Вартанян, Л.Б.Кистенева, и др. Грипп 2016: клинко-эпидемиологические особенности и современные возможности эффективной терапии (по данным ГБУЗ города Москвы «Инфекционная клиническая больница No 1 Департамента здравоохранения города Москвы»). Пульмонология. 2016;26(4):444-452.
15. Chen L, Han X, Li YL, Zhang C, Xing X. The impact of early neuraminidase inhibitor therapy on clinical outcomes in patients hospitalised with influenza A-related pneumonia: a multicenter, retrospective study. BMC Infect Dis. 2020;20(1):628.
16. Cavallazzi R, Ramirez JA. Influenza and Viral Pneumonia. Clin Chest Med. 2018; 39(4): 703–721
17. Салтыкова Т.С., Жигарловский Б.А., Брико Н.И., Вязовиченко Ю.В. Эпидемиологические параллели внебольничных пневмоний, гриппа и ОРВИ в г. Москве. Туберкулез и болезни легких. 2020;98(3):6-12.
18. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации Внебольничная пневмония у взрослых. 2019.
https://minzdrav.midural.ru/uploads/clin_recomend%20%D0%A0%D0%A4.pdf
19. Авдеев С.Н., Дехнич А.В., Зайцев А.А., Козлов Р.С., Рачина С.А., Руднов В.А., Синопальников А.И., Тюрин И.Е., Фесенко О.В., Чучалин А.Г. Внебольничная пневмония: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. Пульмонология. 2022;32(3):295-355
20. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации Внебольничная пневмония у детей. 2022. https://www.antibiotic.ru/files/334/kr-mz-vp-deti2022_714.pdf
21. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute Myocardial Infarction after Laboratory-Confirmed Influenza Infection. N Engl J Med. 2018;378(4):345-353
22. Гольдштейн Э.М. Смертность от болезней системы кровообращения и болезней органов дыхания, ассоциированная с гриппом, в Российской Федерации во время сезонов

- гриппа с 2013-2014 до 2018-2019. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019;12(1):9-16
23. Hansen CL, Chaves SS, Demont C, Viboud C. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the US, 1999-2018. *JAMA Netw Open*. 2022;5(2):e220527
24. Pebody RG, Green HK, Warburton F, et al. Significant spike in excess mortality in England in winter 2014/15 - influenza the likely culprit. *Epidemiol Infect*. 2018;146(9):1106-1113
25. Rosano A, Bella A, Gesualdo F, et al. Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent seasons (2013/14-2016/17 seasons). *Int J Infect Dis*. 2019;88:127-134
26. Nielsen J, Vestergaard LS, Richter L, Schmid D, Bustos N, Asikainen T, et al. European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered? *Clin Microbiol Infect*. 2019 Oct;25(10):1266-1276.
27. Adalja AA, Henderson DA. Original Antigenic Sin and Pandemic (H1N1) 2009. *Emerg Infect Dis*. 2010;16(6): 1028–1029
28. Minney-Smith CA, Selvey LA, Levy A, et al. Post-pandemic influenza A/H1N1pdm09 is associated with more severe outcomes than A/H3N2 and other respiratory viruses in adult hospitalisations. *Epidemiol Infect*. 2019;147:e310
29. Quandelacy TM, Viboud C, Charu V, et al. Age- and Sex-related Risk Factors for Influenza-associated Mortality in the United States Between 1997-2007. *Am J Epidemiol*. 2014;179(2):156-67
30. Goldstein E, Viboud C, Charu V, et al. Improving the estimation of influenza-related mortality over a seasonal baseline. *Epidemiology*. 2012;23(6):829-38.
31. Н.И. Брико, В.В. Никифоров, Т.Г. Суранова, и др. Иммунопрофилактика и лечение гриппа: успехи и проблемы. Медицинский научно-практический портал Lvrach.ru (2019) <https://www.lvrach.ru/2019/12/15437460>
32. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Число зарегистрированных умерших по основным классам и отдельным причинам смерти (оперативные данные). <https://fedstat.ru/indicator/33559>
33. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Численность постоянного населения по возрасту на 1 января. 2022. https://www.gks.ru/dbscripts/cbsd_internal/DBInet.cgi?pl=2409019

34. Skowronski DM, et al. (2016) A Perfect Storm: Impact of Genomic Variation and Serial Vaccination on Low Influenza Vaccine Effectiveness During the 2014–2015 Season. *Clin Infect Dis.*;63(1):21-32
35. Caini S, Kuszniarz G, Garate VV, et al. The epidemiological signature of influenza B virus and its B/Victoria and B/Yamagata lineages in the 21st century. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222381
36. Министерство Здравоохранения Российской Федерации. Анализ причин смерти: Справка. 2019. [Электронный ресурс]. URL: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/027/019/original/%D0%90%D0%BD%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D0%B7_%D0%BF%D1%80%D0%B8%D1%87%D0%B8%D0%BD%D1%81%D0%BC%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8_%D0%B2_%D0%A0%D0%BE%D1%81%D1%81%D0%B8%D0%B9%D1%81%D0%BA%D0%BE%D0%B9_%D0%A4%D0%B5%D0%B4%D0%B5%D1%80%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8.pdf?1439392257
37. Хансулин ВИ, Гафаров ВВ, Воевода ВИ, и др. Показатели смертности от болезней органов кровообращения в зависимости от среднегодовой температуры воздуха и географической широты проживания в РФ. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015;6(2):255-259
38. Koutsakos M, Wheatley AK, Laurie K, Kent SJ, Rockman S. Influenza lineage extinction during the COVID-19 pandemic? *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(12):741-742
39. Hernan M, Lipsitch M. Oseltamivir and risk of lower respiratory tract complications in patients with flu symptoms: a meta-analysis of eleven randomized clinical trials. *Clin Infect Dis*. 2011;53(3):277-9
40. Киселев О.И., Малеев В.В., Деева Э.Г., Ленева И.А., Селькова Е.П., Осипова Е.А., Обухов А.А., Надоров С.А., Куликова Е.В. Клиническая эффективность препарата Арбидол (умифеновир) в терапии гриппа у взрослых: промежуточные результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования АРБИТР. *Терапевтический архив*. 2015;87(1):88-96.
41. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Щелканов М.Ю., Бурцева Е.И., Исаева Е.И., Львов Д.К. Эффективность ингавирина при лечении гриппа у взрослых. *Терапевтический Архив* 2009;81(3):51-54

42. Булгакова ВА, Поромов АА, Грекова АИ, Пшеничная НЮ, Селькова ЕП, Львов НИ, Ленева ИА, Шестакова ИВ, Малеев ВВ. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в группах риска. Терапевтический Архив 2017;89(1): 62-71
43. Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю., Прошина Е.С., Кириллов И.М., Кружкова И.С., Богданова В.С. и др. Клинико-патогенетические особенности и оптимизация противовирусной терапии пандемического гриппа А (H1N1) pdm09. Вопросы вирусологии. 2012 (Приложение 1).
44. Свистунова Н.В. Клинические особенности современного гриппа и сравнительный анализ эффективности противовирусной терапии. Автореферат диссертации. 2014.
[https://www.crie.ru/pdf/avtoref1\(svistunova\).pdf](https://www.crie.ru/pdf/avtoref1(svistunova).pdf)
45. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Число зарегистрированных умерших (оперативные данные) <https://fedstat.ru/indicator/33556>
46. US Centers for Disease Control and Prevention. CDC Wonder. Multiple Cause of Death, 1999-2020 Request. <https://wonder.cdc.gov/mcd-icd10.html>
47. Quah J, Jiang B, Tan PC, et al. Impact of microbial Aetiology on mortality in severe community-acquired pneumonia. BMC Infect Dis. 2018;18(1):451
48. Voiriot G, Visseaux B, Cohen C, et al. Viral-bacterial coinfection affects the presentation and alters the prognosis of severe community-acquired pneumonia. Crit Care. 2016;20(1):375
49. Пахотина В.А., Углева Т.Н., Козлова И.И., и др. Динамические тенденции заболеваемости внебольничными пневмониями среди детского населения Ханты-Мансийского автономного округа - Югры. Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. 2020;(6):10-16.
50. Бова А.А. Пневмонии: этиология, патогенез, клиника, диагностика. Военная медицина. 2017;1(42):83–91.
51. Schanzer DL, Langley JM, Dummer T, et al. The Geographic Synchrony of Seasonal Influenza A Waves across Canada and the United States. PLoS One 2011; 6(6): e21471
52. Morris SE, Freiesleben de Blasio D, Viboud C, et al. Analysis of multi-level spatial data reveals strong synchrony in seasonal influenza epidemics across Norway, Sweden, and Denmark. PLoS One. 2018 May;13(5):e0197519