

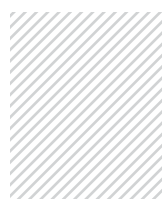
IV Межведомственная научно-практическая конференция «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика». Москва, 24–25 мая 2018 г.

100 лет пандемии «испанки». Эволюция вируса гриппа и развитие гриппозных вакцин¹

Для цитирования: 100 лет пандемии «испанки». Эволюция вируса гриппа и развитие гриппозных вакцин. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2018; 17 (4): 68–97. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-68-97

100 Years after the Spanish Flu Pandemic. The Evolution of the Influenza Virus and the Development of the Flu Vaccine

For citation: 100 Years after the Spanish Flu Pandemic. The Evolution of the Influenza Virus and the Development of the Flu Vaccine. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2018; 17 (4): 68–97. DOI: 10.31631/2073-3046-2018-17-4-68-97 (in Russian)



100 лет пандемии: уроки истории. Новый этап вакцинопрофилактики

Н. И. Брико

ФГАОУ ВО «Первый Московский ГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России

Резюме

В сообщении развернута историческая панорама эпидемий и пандемий гриппа от Гиппократов до наших дней. Дан углубленный анализ пандемий и эпидемий XX и XXI веков. Представлена характеристика вируса гриппа, его эпидемиология и система надзора за инфекцией. В историческом, научном и практическом аспектах рассмотрена актуальность специфической профилактики гриппа.

Ключевые слова: грипп, эпидемия, пандемия, вакцина

100 Years after the Spanish Flu Pandemic. A New Stage of Vaccinal Prevention

N. I. Brico¹ (brico@mma.ru)

Sechenov University

Abstract

The report includes a historical panorama of flu epidemics and pandemic from Hippocrates to the present day. An in-depth analysis of the pandemics and epidemics of the 20th and 21st centuries is given. The characteristics of the influenza virus, its epidemiology and the system of infection surveillance are presented. In the historical, scientific and practical aspects, relevancy for specific prevention of influenza has been considered.

Key words: influenza, epidemic, pandemic, vaccine

В этом году исполняется 100 лет грозной «испанки», унесшей, по разным данным, от 40 до 100 млн человеческих жизней. Это первая пандемия гриппа, которая стала известна всему миру, благодаря широкому отражению в свидетельствах, описаниях и т. п., но далеко не первая пандемия в истории человечества.

Считается, что впервые грипп Гиппократ описал в 412 г. до нашей эры в своем труде «Семь книг об эпидемиях». В целом, эпидемический грипп известен человечеству давно, в хрониках второго тысячелетия неоднократно встречается описание внезапной массовой болезни людей под названиями «итальянская болезнь», «повальный кашель»,

«коматозная лихорадка», «русская болезнь», «китайка», «инфлюэнца», «испанка». Есть данные, что, начиная с XII века, человечество подверглось атакам более чем 130 эпидемий и пандемий гриппа. Так, в 1580 г. описана пандемия, которая началась в Азии и распространилась с Востока на запад, охватив Европу и Африку. Летописцы свидетельствуют, только в Париже умерло 9000 человек, в Риме – 8000, Мадрид обезлюдел. Очередная обширная пандемия развилась в первой половине XVIII века, охватив в течение 1729–1733 гг. Азию, Европу, Америку и Африку. А в 1781–1782 гг. бушевала одна из самых свирепых пандемий XVIII–XIX столетий, получившая название «русская

¹ Материалы доклада на IV Межведомственной научно-практической конференции «Инфекционные болезни – актуальные проблемы, лечение и профилактика». Москва, 24–25 мая 2018 г.

болезнь». Она прошла по всем континентам, поражая огромные массы людей. Число заболевших достигало 50–75% населения, очень высокой была смертность. Так, в Петербурге в январе 1781 г. в течение одного дня заболело 40 тыс. человек при численности населения 192 тыс. В XIX столетии было 4 пандемии гриппа. Наиболее интенсивная из них бушевала в 1830–1833 гг. во многих городах Европы, где из-за огромного количества заболевших прекратилась работа правительственных и общественных учреждений. По некоторым данным, Франция и Англия понесли от гриппа большой ущерб, чем в 1832 г. от холеры. Только в Париже в ту пандемию умерло более 18 тыс. человек. Последняя пандемия XIX столетия началась в феврале 1889 года в Бухаре, оттуда, в связи со слабым развитием путей сообщения, медленно распространялась на территорию России. Из России в Европу инфекция проникла достаточно быстро и в течение полутора лет обошла весь мир, сопровождаясь значительной смертностью [1].

Пандемиями XX столетия, как известно, стали «испанка» (1918 г., около 550 млн чел. или 29,5% населения планеты), «азиатский грипп» (1957 г., 1–4 млн чел.) и «гонконгский грипп» (1968 г., 1–4 млн чел.). Самой свирепой с беспрецедентным уровнем смертности (по разным оценкам – от 40 до 100 млн чел. и летальность среди заражённых составила 10–20%) стала пандемия 1918 г. прокатившаяся по всему земному шару тремя волнами и скосившая десятки миллионов человек. Одна из версий свидетельствует об американском происхождении «испанского гриппа». Но, по данным современных исследований, в Северную Америку вирус был занесен из Восточной Азии, где он начал распространяться ещё с 1916 г., фигурируя в медицинских отчетах под названием «аннамитская пневмония». Предполагают, что «испанский грипп» пришел из Китая. В Северной Америке с XIX века остро не хватало дешёвой рабочей силы, и эта проблема решалась за счёт массового завоза из густонаселённых и бедных стран Восточной Азии (в частности, из Китая) рабочих. В 1917 г. заболевание, напоминающее по своим симптомам «испанский грипп», поразило жителей китайских деревень, расположенных на протяжении 500 километров вдоль Великой Китайской стены. Именно наемные работники и принесли грипп в Северную Америку, откуда инфекция попала в Европу вместе с солдатами и китайскими рабочими. Название болезни «испанка» закрепилось из-за газетной шумихи в Испании, так как эта страна не участвовала в военных действиях, и на неё не распространялась военная цензура. В мае 1918 г. в Испании было заражено 8 млн человек или 39% её населения («испанкой» переболел и король Альфонс XIII) и о пандемии стало известно всему миру. Результатом этой опустошительной пандемии явилось сокращение на 10 лет роста человеческой популяции Земли.

Изучение вируса, вызвавшего пандемию, позволило узнать механизмы действия и основные органы-мишени инфекции. Во время пандемии «испанки» 1918–1919 гг. у заболевших гриппом, помимо вирусной скоротечной пневмонии, в 7–20% случаев развивалась бактериальная пневмония, 20–36% заболевших пневмонией умирали. Посмертный анализ образцов, взятых у погибших от «испанки», показал наличие серьезного повреждения легочной ткани [2]. Сегодня известны механизмы синергизма вируса гриппа и пневмококка. Вирусные инфекции разрушают эпителий респираторного тракта, облегчая адгезию бактерий. Кроме того, отмечено вирус-индуцированное повреждение клеток иммунной системы, включающее лейкопению, и более выраженный апоптоз нейтрофилов. Воспалительный ответ на вирусную инфекцию повышает концентрацию фактора активации тромбоцитов (ФАТ), который бактерии используют как рецептор. Дополнительно вирус гриппа вызывает повышение выработки интерферона гамма, который подавляет способность макрофагов к уничтожению пневмококков [3–5].

Пандемии XX столетия дали предпосылки для создания под эгидой ВОЗ международной системы контроля гриппа, объединившей партнерские лаборатории многих стран мира на разных континентах (рис. 1). В рамках данной системы вирусологи и эпидемиологи ежегодно отслеживают и собирают информацию о циркулирующих штаммах человеческого и птичьего гриппа, их генетическим характеристикам, географии распространения. На основании анализа полученных в ходе мониторинга данных составляются рекомендации по штаммовому составу гриппозных вакцин, изучаются штаммы, являющиеся потенциальными кандидатами в пандемические [6].

Так, в начале 2000-х годов особое внимание специалистов привлек вирус птичьего гриппа A(H5N1), в течение ряда лет вызывавший обширные вспышки эпидемий и падеж среди диких водоплавающих и домашних птиц. Более того, из ряда регионов мира были получены сообщения о случаях заражения людей птичьим гриппом при прямом контакте, в том числе – с летальными исходами (рис. 2). Позднее список кандидатных вирусов гриппа в пандемии пополнился вирусами гриппа птиц A(H7N9), A(H5N8) и другими [7]. Однако за годы пристального наблюдения, этими вирусами гриппа птиц не был преодолен главный барьер – инфекция до сих пор не обладает способностью к воздушно-капельной передаче.

Неожиданный гость пришел совсем с другой стороны: весной 2009 г. в США стартовала пандемия, вызванная новым штаммом, появившимся в результате обмена генетической информацией между вирусом гриппа человека, птицы и свиньи [8].

Первые случаи высоко-контагиозной инфекции, вызванной новым пандемическим штаммом A(H1N1)/Калифорния/2009pdm регистрировали

Рисунок 1.
Глобальная система надзора за гриппом
Global influenza surveillance system

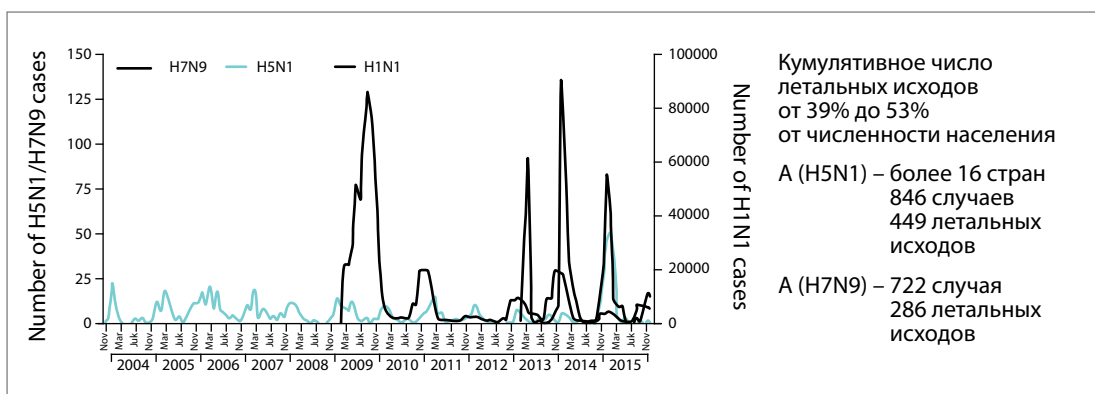
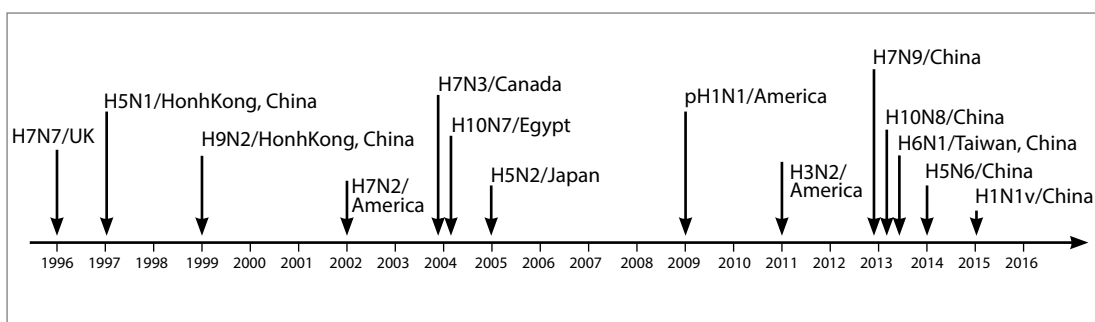
Основные технические задачи GISRS:

- Отслеживание заболеваемости гриппом в мире
- Мониторинг антигенного дрейфа и других изменений вирусов сезонного гриппа
- Получение вирусных изолятов для обновления состава гриппозных вакцин
- Выявление и получение изолятов новых вирусов гриппа у инфицированных



- 152 Национальных центра по гриппу в 113 странах (6 в России)
- 13 H5-Референс-лабораторий
- 4 Ключевых нормативно-регуляторных лабораторий

Рисунок 2.
Хронология выявления новых вариантов вируса птичьего гриппа
Chronology of identification of new variants of the avian influenza virus



в США, штат Калифорния – 21 апреля и двумя днями позже – в штате Мехико. Спустя 3 недели инфекция уже была в Европе – в Испании и Великобритании были выявлены заболевшие туристы. Уже в начале июня было зарегистрировано более 28 тыс. лабораторно подтвержденных случаев в 74 странах на всех континентах. На основе фактических данных и научно-обоснованных критериев ВОЗ объявила о наступлении пандемии гриппа [9].

В России рост заболеваемости пандемическим гриппом первой волны начался в конце сентября. Основным источником стали организованные коллективы детей, возвращавшиеся из-за границы, из стран, где циркулировал вирус A(H1N1)/Калифорния/2009pdm. Рост заболеваемости в России начался почти одновременно на Дальнем Востоке (Южно-Сахалинск) и в Калининграде. Однако сам эпидемический процесс распространялся с Востока на Запад [10].

Благодаря профилактическим мероприятиям и своевременному обеспечению регионов пандемическими вакцинами обе волны пандемического гриппа в России были умеренными. Средняя продолжительность эпидемий в городах составила 6,8 недель. В целом по всему населению средняя заболеваемость составила 8,5%, достигая 36% среди детей до 14 лет. Пик заболеваемости в регионах пришелся на ноябрь. В общей структуре лабораторно подтвержденных случаев гриппа A(H1N1)/Калифорния/2009pdm в Российской Федерации на долю взрослого населения приходилось 60,5% случаев, в возрасте 18–39 лет – 44,2%. Доля лиц старше 65 лет среди заболевших была незначительной [11]. В целом ситуация с пандемическим гриппом в России показала, что своевременно принятые профилактические и карантинные

мероприятия позволяют существенно снизить риски массового распространения опасной инфекции. Дополнительно ежегодная вакцинация против сезонного гриппа позволяет снизить риски тяжелого течения инфекции и летальных исходов даже при заражении новым пандемическим гриппом.

По данным CDC, иммунологический анализ сывороток вакцинированных в сезоны, предшествующие пандемическому, показал наличие защитных титров к новому штамму у 6–9% лиц в возрасте 18–64 года и у 33% – старше 60 лет [12].

События начала XX столетия дали толчок к развитию вирусологии и разработке первой гриппозной вакцины. В дальнейшем на протяжении всего XX столетия история метаморфоз вируса гриппа стимулировала все более глубокое изучение его генетики, географии и эпидемиологии (рис. 3).

Десятилетия научных поисков позволили в 1933 г. впервые идентифицировать вирус гриппа, которому было присвоено название A/PR8. В 1936 г. академик А. А. Смородинцев создал первую ослабленную живую одновалентную гриппозную вакцину, включавшую один штамм гриппа. Начало второй мировой войны подхлестнуло работу западных ученых. В рамках военной программы эти работы хорошо финансировались: для обеспечения массовой вакцинации в войсках в США, Австралии и Канаде научились инактивировать вирус, получать стабильные аттенуированные вакцинные штаммы. Была разработана эффективная технология получения больших объемов вакцины.

Моновалентную вакцину использовали до 1940 г., когда после неожиданной сильной вспышки гриппа впервые был выделен и идентифицирован вирус, отличный от вакцинного. Этот вирус отличался по антигенам от первого, но в куриных

Рисунок 3.

Эволюция представлений о вирусах гриппа и этапы разработки вакцин против гриппа (адаптировано из R. Ray et al. Human vaccines and immunotherapeutics, 2017) Evolution of the concept of influenza viruses and the development stages of influenza vaccines (adapted from R. Ray et al., Human Vaccines and Immunotherapeutics, 2017)



эмбрионах проявлял те же свойства. Ему было присвоено название В/Lee. В 1942 г. гриппозная вакцина стала бивалентной. В 1944 г. инактивированная целновирионная вакцина стала широко использоваться для ежегодной вакцинации солдат американских войск, с 1945 г. – гражданских лиц. Однако в 1947 г. после нескольких лет успешного массового применения эффективность вакцинации резко снизилась. Было выделено несколько новых вирусов гриппа, имевших различные поверхностные белки и общие внутренние. Так был идентифицирован гемагглютинин (ГА) и появилось понятие «дрейф». Спустя 11 лет, в 1958 г. снова появился новый вирус, имевший два поверхностных антигена (ГА), отличных от таковых вакцинного гриппа А и вызвавший пандемию. Был выделен и идентифицирован второй поверхностный антиген – нейраминидаза. Это стало основой для создания более точной номенклатуры, включившей два антигена (гемагглютинин и нейраминидазу), в соответствии с которой новый вирус был назван А(Н2N2) и заменил А(Н1N1) в составе бивалентной вакцины. Стала очевидной необходимость регулярно менять состав вакцины в соответствии с меняющимися штаммами, содержащими дрейфовые изменения. Вирус гриппа семейства А(Н2N2) циркулировал около 10 лет, до начала пандемии гонконгского гриппа, вышедшей из Китая и вызванной новым штаммом А/Н3N2. Этот штамм отличался от штамма А/Н2N2 составом гемагглютинина и появился в результате замены гемагглютинина штамма А/Н2N2 птичьим гемагглютинином

НЗ, полностью вытеснив А/Н2N2. В составе вакцины была проведена замена и с 1970 г. бивалентная вакцина содержала штаммы А/Н3N2 и В, которые ежегодно обновляли в соответствии с идентифицированными вариантами.

В 1973 г. ВОЗ впервые публикует рекомендации по штаммовому составу гриппозных вакцин. В дальнейшем ВОЗ будет рекомендовать штаммовый состав вакцин ежегодно. В 1978 г. возвращается вирус А(Н1N1) – аналог вируса, исчезнувшего в 1958 г., но он не вытесняет штамм А/Н3N2, оба вируса циркулируют вместе. Таким образом, состав вакцины расширяют, добавляя вернувшийся штамм, и вакцины становятся трехвалентными (А(Н1N1), А(Н3N2), В). С 1999 г. ВОЗ начинает публиковать отдельные рекомендации по штаммовому составу для Северного полушария – в феврале, и для Южного полушария – в сентябре [13].

Циркуляция вируса гриппа В долгое время оставалась стабильной, вплоть до конца 1970-х годов сохраняя антигенный консерватизм. Долгое время считалось, что грипп В не столь вирулентен и не вызывает тяжелых заболеваний и обширных эпидемий. Примерно с середины 1980-х годов специалисты стали выделять две различных по антигенной структуре филогенетические линии штамма вируса В (Викторианскую и Ямагатскую), которые циркулировали наряду с штаммами гриппа А/Н1N1 и А/Н3N2, либо в разные сезоны, либо одновременно в течение одного эпидемического периода. С начала 2000-х стало очевидно, что с каждым годом

Рисунок 4.

Несовпадение вакцинного и циркулирующего штаммов гриппа В по сезонам в 2001–2011 гг. (данные CDC USA и Euroflu sentinel) (адаптировано из Ch. S. Ambrose & M. J. Levin. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014 8: 18) Mismatch of vaccine and circulating strains of influenza B by seasons in 2001–2011. (CDC USA and Euroflu sentinel data)(adapted from Ch. S. Ambrose & M. J. Levin, *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014 8: 18)

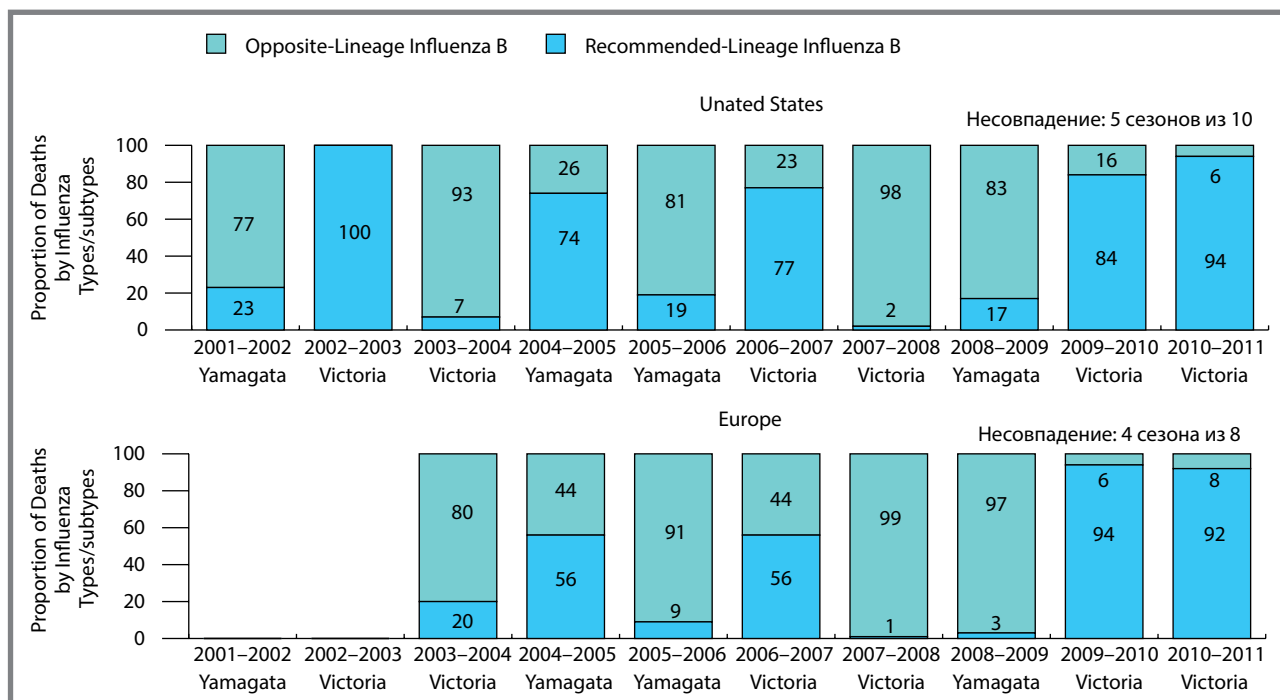
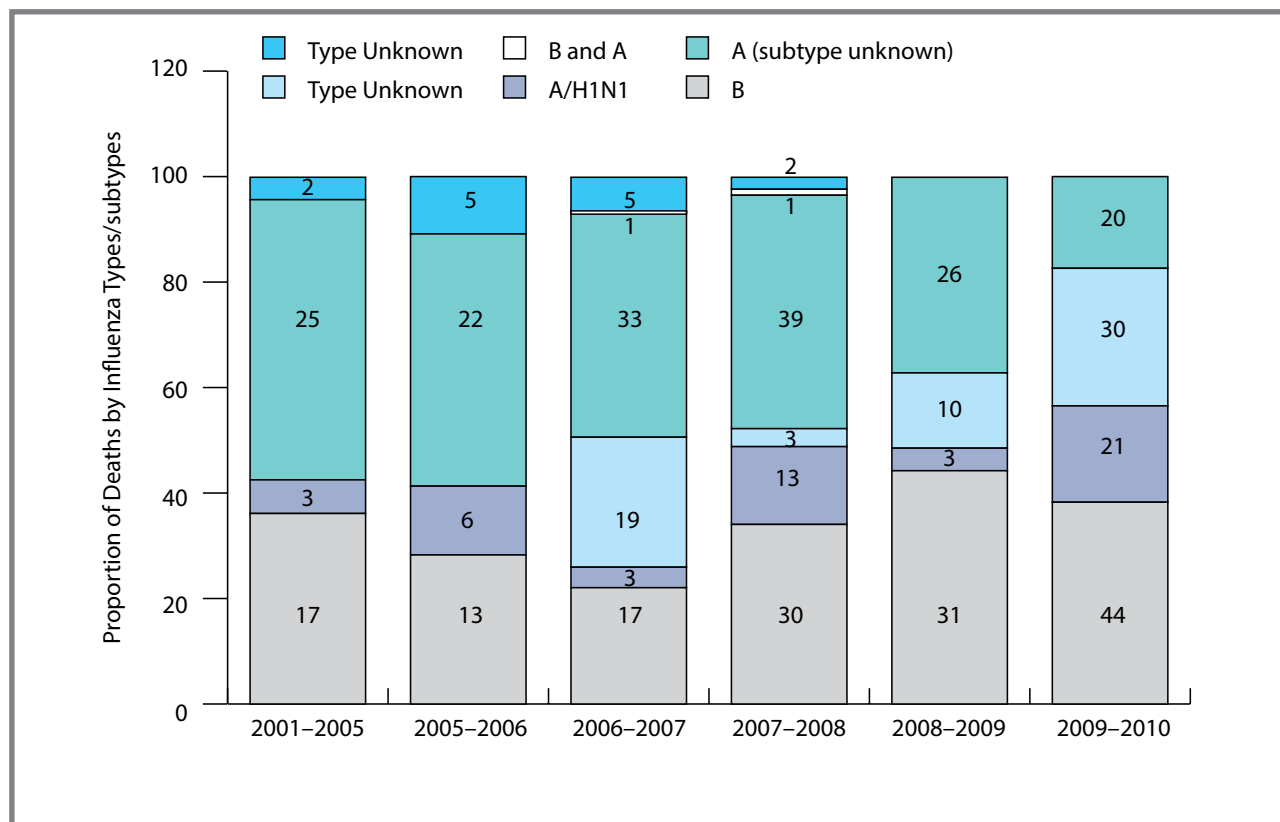


Рисунок 5.

Доля летальных исходов гриппа среди детей (данные США) (адаптировано из Ch. S. Ambrose & M. J. Levin. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014; 8: 18)

The share of lethal outcomes of influenza in children (US data) (adapted from Ch. S. Ambrose & M. J. Levin, *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014; 8: 18)



все большее распространение получает штамм В Викторианской линии: в сезонах 2008–2009, 2010–2011 гг. и позже данный штамм вызывал до 44–60% случаев гриппа от общего уровня заболеваемости. Данные мониторинга с 2001 по 2011 г. показали, что в США и Европе несовпадение вакцинного и дикого штаммов наблюдали в половине сезонов (рис. 4) [14].

Принципиальным оказался факт, что в связи с существенными генетическими различиями между двумя линиями гриппа В при несовпадении штаммов вакцинный штамм не обеспечивал эффективной защиты, протективный потенциал иммунизации снижался [15, 16].

Особенностью Викторианского штамма, по наблюдениям зарубежных специалистов, явилось увеличение частоты тяжелых случаев гриппа В и смертности у детей до 15 лет (до 44% от всех случаев смерти от гриппа), тяжелые осложнения – миоцит, пневмония, лейкопения и др. (рис. 5) [14]. По данным французских исследователей, клиническое течение гриппа В по длительности и выраженности заболевания не уступает гриппу А во всех возрастных группах [17].

Аналогичные результаты клинического течения гриппа В у детей приводят исследователи из Швеции: частота осложнений и потребность в реанимационных мероприятиях среди детей,

заболевших гриппом В, соответствовала гриппу А(Н1N1)/Калифорния/2009pdm (табл. 1) [18].

Данные мониторинга гриппа В в России с 2004 по 2012 г. показали, что доля вируса гриппа В по сезонам и регионам варьировала в диапазоне от 8 до 50%. С 2005–2012 гг. в трех сезонах из восьми вакцинный штамм вируса гриппа В не соответствовал циркулирующему (табл. 2) [19].

В текущем сезоне в ряде регионов мира доля гриппа В составляет значительную часть. По данным НИИ гриппа, в России также удельный вес вируса В значителен и достигает 30–40%. В состав трехвалентной вакцины включен вирус Викторианской разновидности, однако в сезоне 2017–2018 гг. были более активны вирусы Ямагатской линии [20].

Таким образом, грипп продолжает оставаться наиболее массовой инфекционной болезнью. По данным ВОЗ, гриппом ежегодно заболевает 20–30% детей и 5–10% взрослых (летальность 0,1–1,5%). Согласно новым оценкам специалистов центра по контролю заболеваемости (CDC, США), ежегодно от 291 000 до 650 000 человек умирают от болезней дыхательных путей, связанных с сезонным гриппом. Данные были рассчитаны на основании материалов, полученных из 47 стран с 1999 по 2015 г., но не учитывая число умерших от пандемического гриппа

Таблица 1.

**Ретроспективный анализ течения тяжелых случаев гриппа В у детей 0–17 лет
(Данные Швеции за эпидсезоны с 1998 по 2014)**

*Retrospective analysis of the course of severe cases of influenza B in children 0–17 years old
(Swedish data for the epidemics from 1998 to 2014)*

Кумулятивный % госпитализированных детей с гриппом А и В Cumulative% of hospitalized children with influenza A and B				
	Всего детей Total number of children	Возраст, медиана Age, median	Осложнения, % Complications%	Потребность в реанимационных мероприятиях, Need for resuscitation,%
Грипп А Flu A	557	1,9	41	10
Грипп В Flu B	179	3,9	51	15
A/H1N1pdm09	93	1,7	36	14 %

Таблица 2.

Антигенная структура выделенных вирусов гриппа в РФ

Antigenic structure of isolated influenza viruses in the Russian Federation

Эпидемический сезон The epidemic season	Доля штаммов вируса гриппа В от всех выделенных штаммов, % The proportion of strains of the flu B virus from all isolated strains,%	Антигенная структура выделенных штаммов гриппа В (линия) Antigenic structure of isolated strains flu B (line)		Вакцинный штамм вируса гриппа В Vaccine strain of flu B virus
		Ямагата, % Yamagata,%	Виктория, % Victoria,%	
2006/2007	18,45	5,3	94,7	Виктория Victoria
2007/2008	40,6	99,3	0,7	Виктория Victoria
2008/2009	25,6	0	100	Ямагата Yamagata
2009/2010	8	0	100	Виктория Victoria
2010/2011	43,8	0	100	Виктория Victoria
2011/2012	8,3	65,1	34,9	Виктория Victoria
2012/2013	27,7	76,9	23,1	Ямагата Yamagata
2013/2014	3,4	67,6	32,4	Ямагата Yamagata
2014/2015	25	97,7	2,3	Ямагата Yamagata

A(H1N1)/Калифорния/2009pdm [21]. При этом по-прежнему самая высокая заболеваемость гриппом во время сезонных эпидемий наблюдается среди детей. Заболеваемость дошкольников и школьников может достигать 30–40% в зависимости от интенсивности эпидемии гриппа и иногда превышать заболеваемость взрослых в 3–4 раза. У детей, особенно раннего возраста, весьма часто возникают осложнения, требующие госпитализации. Среди детей в возрасте 6–12 месяцев частота

госпитализации почти в 6 раз выше, чем среди детей 2–4 лет и в 12 раз – 5–17 лет. [22, 23].

К концу первой декады XXI столетия накопилось достаточно данных, свидетельствующих о том, что вирус гриппа В продолжает эволюционное развитие и с второстепенного места переходит на весьма значимые позиции в эпидемиологическом плане. Накопленные данные стали основанием для подготовки экспертами ВОЗ и CDC рекомендаций о разработке 4-хвалентных сезонных вакцин,

включающих оба штамма гриппа В – Викторианской и Ямагатской линий. Первые зарубежные вакцины появились в 2013 г. и в настоящее время широко применяются для вакцинации в рамках национальных календарей. Ситуация эпидсезона 2017–2018 гг. в очередной раз подтвердила актуальность применения четырехвалентных вакцин. В настоящее время в мире имеется 6 производств гриппозных вакцин (Германия, Франция, США,

Канада, Австралия, Новая Зеландия). В России есть производства гриппозных вакцин, удовлетворяющие всем международным требованиям к качеству, имеющие опыт и ресурсы разработки и выпуска современных препаратов, в том числе 4-х валентных гриппозных вакцин, первая из которых проходит государственную регистрацию в МЗ РФ и будет доступна для вакцинации в эпидемический сезон гриппа 2018–2019 гг.

Литература

1. Chronicle of Influenza Pandemics, CW Potter. In: Textbook of Influenza. Eds.: Nicholson, Webster & Hay. Blackwell Science, Oxford, 1998: 3–19.
2. History of influenza pandemics. In: Paleomicrobiology: Past Human Infections. Ed.: D. Raoult and M. Drancourt. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2008.
3. Morens D. M., Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008; 198: XXX–XX.
4. Peltola VT, McCullers JA. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: S87–S97.
5. Engelich G, White M, Hartshorn KL. Neutrophil survival is markedly reduced by incubation with influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*: role of respiratory burst. *J Leukoc Biol*, 2001; 69: 50–56.
6. Sun K, Metzger DW. Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon- γ during recovery from influenza infection. *Nature Med*. 2008;14:558–564
7. http://www.who.int/csr/disease/OP_GISRS_FINAL.pdf
8. Hui Li, Bin Cao. Pandemic and avian influenza A viruses in humans. *Epidemiology, Virology, Clinical Characteristics, and Treatment strategy*.//*Clin. Chest. Med*. 2017; 38: 59–70. Available at: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summary_report. Accessed February 21, 2016.
9. Garten RJ Davis CT, Russell CA, 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*, 22 May 2009; doi: 10.1126/science.1176225.
10. Summary report of a High-Level Consultation: new influenza A (H1N1) Geneva, 18 May 2009.// INFORMATION NOTE/2009/2, 20 May 2009
11. Карпова Л. С., Пелих М. Ю., Столяров К. А., Поповцева Н. М., Столярова Т. П. Пандемия гриппа в России как часть глобального распространения гриппа A(H1N1)pdm09 в 2009–2011 гг. *Вопросы вирусологии* 2012; 3: 26–30
12. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 13 апреля 2010 г. N 01/5578-10-32: Об итогах пандемии гриппа A/H1N1/09 в мире и Российской Федерации в эпидсезон 2009–2010 гг. и прогнозе на эпидсезон 2010–2011 гг.
13. MMWR May 22, 2009; 58 (190). Доступно на сайте: www.cdc.gov/mmwr
14. Ray R., Dos Santos G., Buck P. O., Claeys C., Matias G., Innis B. L. et al. A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control.// *Human vaccines and immunotherapeutics* 2017; 13; 7: 1640–1652.
15. Ambrose Ch. S., Levin M. J. Rationale for quadrivalent influenza vaccines.//*Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014; 8: 1, 81–88, DOI: 10.4161/hv.8.1.17623
16. Diaz Granados, C.A., Denis M., Plotkin S. Vaccine, 2012. 31 (1): 49–57.
17. Tricco, A.C. Chit A., Soobiah C., et al.: Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and metaanalysis. *BMC Med*, 2013; 11: 153.
18. Chagvardieff A. Persico N., Marmillot C., Badiaga S., Charrel R., Roch A. et al. Prospective comparative study of characteristics associated with influenza A and B in adults. *Medecine et maladies*, 2017.
19. Bennet R., Hamrin J., Zweygberg Wirgart B., Rotzén Östlund M., Örtqvist. Influenza epidemiology among hospitalized children in Stockholm, Sweden. *Vaccine* 2016; 34: 3298–3302.
20. Харит С. М., Рудакова А. В., Усков А. Н., Коновалова Л. Н., Лобзин Ю. В. Предотвращенный ущерб при вакцинации против гриппа 3- и 4-валентными вакцинами. *Журнал инфектологии*. 2017; 2: 17–22.
21. Интегрированные данные заболеваемости и диагностики гриппа и ОРВИ, ФГБУ НИИ гриппа. Доступно на: http://www.influenza.spb.ru/import/2018_23_id_ru/file048.pdf
22. Iuliano A D. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. Published online December 13, 2017.
23. Nair H Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 2011, 378:1917–1930.

References

1. Chronicle of Influenza Pandemics, CW Potter. In: Textbook of Influenza. Eds.: Nicholson, Webster & Hay. Blackwell Science, Oxford, 1998: 3–19.
2. History of influenza pandemics. In: Paleomicrobiology: Past Human Infections. Ed.: D. Raoult and M. Drancourt. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2008.
3. Morens D. M., Taubenberger JK, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Infect Dis* 2008; 198: XXX–XX.
4. Peltola VT, McCullers JA. Respiratory viruses predisposing to bacterial infections: role of neuraminidase. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: S87–S97.
5. Engelich G, White M, Hartshorn KL. Neutrophil survival is markedly reduced by incubation with influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*: role of respiratory burst. *J Leukoc Biol*, 2001; 69: 50–56.
6. Sun K, Metzger DW. Inhibition of pulmonary antibacterial defense by interferon- γ during recovery from influenza infection. *Nature Med*. 2008;14:558–564
7. http://www.who.int/csr/disease/OP_GISRS_FINAL.pdf
8. Hui Li, Bin Cao. Pandemic and avian influenza A viruses in humans. *Epidemiology, Virology, Clinical Characteristics, and Treatment strategy*.//*Clin. Chest. Med*. 2017; 38: 59–70. Доступно на: http://www.who.int/influenza/gisrs_laboratory/updates/summary_report. Accessed February 21, 2016.
9. Garten RJ Davis CT, Russell CA, 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*, 22 May 2009; doi: 10.1126/science.1176225.
10. Summary report of a High-Level Consultation: new influenza A (H1N1) Geneva, 18 May 2009.// INFORMATION NOTE/2009/2, 20 May 2009.
11. Karpova LS, Pelikh M. Yu., Stolyarov KA, Popovtseva NM, Stolyarova TP Pandemic influenza in Russia as part of the global spread of influenza A (H1N1) pdm09 in 2009–2011. *Voprosi Virologii [Problems of Virology]*. 2012; 3: 26–30 (in Russian).
12. Letter of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare of April 13, 2010 N 01/5578-10-32: On the results of the pandemic A / H1N1 / 09 in the world and the Russian Federation in the 2009–10 epidemic season. and the forecast for epidemic season. 2010–2011 (in Russian).
13. MMWR May 22, 2009; 58 (190). Доступно на сайте: www.cdc.gov/mmwr
14. Ray R., Dos Santos G., Buck P. O., Claeys C., Matias G., Innis B. L. et al. A review of the value of quadrivalent influenza vaccines and their potential contribution to influenza control.// *Human vaccines and immunotherapeutics* 2017; 13; 7: 1640–1652.
15. Ambrose Ch. S., Levin M. J. Rationale for quadrivalent influenza vaccines.//*Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014; 8: 1, 81–88, DOI: 10.4161/hv.8.1.17623
16. Diaz Granados, C.A., Denis M., Plotkin S. Vaccine, 2012. 31 (1): 49–57.
17. Tricco, A.C. Chit A., Soobiah C., et al.: Comparing influenza vaccine efficacy against mismatched and matched strains: a systematic review and metaanalysis. *BMC Med*, 2013; 11: 153.
18. Chagvardieff A. Persico N., Marmillot C., Badiaga S., Charrel R., Roch A. et al. Prospective comparative study of characteristics associated with influenza A and B in adults. *Medecine et maladies*, 2017.
19. Bennet R., Hamrin J., Zweygberg Wirgart B., Rotzén Östlund M., Örtqvist. Influenza epidemiology among hospitalized children in Stockholm, Sweden. *Vaccine* 2016; 34: 3298–3302.
20. Harit SM, Rudakova AV, Uсков AN, Konovalova LN, Lobzin Yu.V. Prevented damage during vaccination against influenza with 3- and 4-valent vaccines. *Zhurnal infektologii. [Journal of Infectology]*. 2017; 2: 17–22 (in Russian).
21. Integrated data on the incidence and diagnosis of influenza and ARVI, Influenza research institute. Available at: http://www.influenza.spb.ru/import/2018_23_id_ru/file048.pdf (in Russian).
22. Iuliano A D. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. Published online December 13, 2017.
23. Nair H Nair H, Brooks WA, Katz M, Roca A, Berkley JA, Madhi SA et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 2011, 378:1917–1930.