

УДК 578.831

К.Х. ЖУМАТОВ

ГРИПП И УГРОЗА ВОЗНИКНОВЕНИЯ НОВОЙ ПАНДЕМИИ

(Представлена академиком НАН РК М.Х. Саятовым)

Посвящена актуальной проблеме вирусов гриппа и вызываемых ими инфекций. Рассматриваются вопросы строения, антигенной изменчивости, возникновения и распространения эпидемических и пандемических вариантов вируса гриппа А. В обзоре обобщаются результаты многолетних эколого-вирусологических исследований по мониторингу возбудителей гриппа в популяциях диких птиц водного и околородного комплексов на территории Казахстана.

Характеристика вирусов гриппа

Грипп является массовым вирусным заболеванием, протекающим с лихорадкой, миалгией, головной болью, воспалением горла и кашлем. Симптомы обычно проходят в течение недели, однако у хронических больных, пожилых людей и детей раннего возраста могут развиваться такие серьезные осложнения, как пневмония и сердечно-легочная недостаточность, нередко завершающиеся смертельным исходом. Возбудитель инфекции распространяется воздушно-капельным или контактным путем (Mandell et al., 2005; Chin, 2000).

Вирусы гриппа разделяются на пять родов (А, В, С, Thogotovirus и Isavirus) по различию внутренних белков – нуклеопротеина (NP) и матричного белка (М). Представители родов В и С инфицируют людей, хотя сообщалось о выделении вируса гриппа от тюленя на побережье Нидерландов в 2000 г.; вирусы двух последних типов поражают лососевых рыб и зайцеобразных (Osterhaus et al., 2000). За внешним липидным бислоем вируса гриппа А следует внутренняя оболочка из М белка, в которой располагаются восемь фрагментов одноцепочной негативной РНК, кодирующих синтез 10 полипептидов (НА, NA, NS1, NS2, PA, PB1, PB2, M1, M2, NP). Такая РНК не может непосредственно служить матрицей, поэтому внутри вириона содержится также РНК-зависимая РНК полимеразы (транскриптаза), способная создавать комплементарную информационную РНК, на основе которой в инфицированной клетке осуществляется синтез вирусных белков (Webster et al., 1992).

Вирусы гриппа А, вызывая эпидемии и глобальные пандемии, помимо человека инфицируют ряд видов животных - птиц, свиней, лошадей, кошек, норок, ондатр, морских млекопитающих,

и характеризуются на основе различий поверхностных гликопротеидов – гемагглютинина (НА) и нейраминидазы (NA). Выявлено 16 разновидностей НА и 9 – NA, которые, встречаясь в различных сочетаниях, определяют подтип вируса гриппа А (H5N1, H4N6, H1N3 и др). В результате многолетних масштабных эколого-вирусологических исследований установлено, что естественным резервуаром вируса гриппа А служит орнитофауна водного и околородного комплексов, в которой встречаются все известные на сегодняшний день подтипы возбудителя (Webster et al., 1992; Olsen et al., 2006).

Антигенная вариабельность вируса гриппа А

Отличительной чертой вируса гриппа А является его уникальная генетическая изменчивость, которая осуществляется с помощью двух механизмов: антигенного шифта и антигенного дрейфа. Вирус постоянно претерпевает незначительные, минорные изменения в результате точковых мутаций, а также небольших ошибок, прошедших незамеченными в ходе репликации; такой процесс называют антигенным дрейфом. Со временем накопление подобных изменений приводит к возникновению нового для организма хозяина варианта возбудителя. Это делает человеческую популяцию восприимчивой к инфекции, что служит причиной ежегодных эпидемических вспышек и требует регулярного обновления состава гриппозных вакцин (Mandell et al., 2005). Антигенный шифт характеризуется появлением нового подтипа вируса гриппа А ранее неизвестного для иммунной системы. Это происходит путем процесса реассортации, при котором два различных вируса в ходе совместного инфицирования одной клетки-хозяина обмениваются генными сегментами с образованием нового подти-

па вируса. В случае если сформировавшийся вирус получает комбинацию генов, позволяющую ему вызывать тяжелое заболевание вместе со способностью легко передаваться от человека к человеку, он потенциально может вызвать пандемию (WHO, 2005).

Показано, что рекомбинация человеческих и птичьих вирусов гриппа привела к появлению возбудителей, ответственных за пандемии 1957–1958 гг. и 1968–1969 гг. (Belshe, 2005; Kilbourne, 2006). Эти вирусы имели гены, как человеческого, так и птичьего происхождения. До недавнего времени считалось, что пандемический вирус гриппа H1N1 1918–1919 гг. также возник в результате реассортации, однако недавние исследования свидетельствуют о «птичьем» происхождении всех его восьми генов, что предполагает возможное прямое инфицирование им человека и адаптацию к нему (Taubenberger et al., 2005; Tumpey et al., 2005).

Пандемии гриппа

Пандемии гриппа непредсказуемы и отличаются быстрым глобальным распространением нового штамма вируса с одновременным поражением громадных контингентов восприимчивых людей. Доступные источники, начиная с XVI в. показывают, что они появлялись три или четыре раза в столетие (WHO, 2005). Тяжесть пандемий может варьировать, но все они связаны с повышенной заболеваемостью и смертностью, приводят к тяжелым социальным и экономическим потерям, проходят в виде двух или трех волн в любое время года, в отличие от сезонных эпидемий, чаще регистрируемых во второй половине зимы (Taubenberger, Morens, 2006; Dowdle, 2006). В XX в. прошли три пандемии обозначенные по месту предполагаемого происхождения: «испанка» в 1918-1919 гг., «азиатский» грипп в 1957-1958 гг., «гонконгский» 1967-1968 гг. (Kilbourne, 1975).

Пандемия гриппа 1918 г. произошла через 28 лет после предыдущей и неожиданно возникла в глобальном масштабе в сентябре 1918 г. В большинстве стран заболеваемость населения ограничивалась 25–40%. Возрастной состав заболевших оказался сходным с другими пандемиями, наибольшая частота инфицирования отмечена у детей моложе 15 лет. Клинические признаки характеризовались теми же симптомами, что и в другие годы, патологически заболевание огра-

ничивалось респираторным трактом. Тем не менее, пандемия отличалась от других, во-первых, большим количеством тяжелых легочных осложнений при относительно легком клиническом течении у большинства больных. В результате этого частота летальных исходов в США, например, составила в среднем 2.5%, что в десятки раз выше показателей последующих пандемий. Во-вторых, 99% смертности от гриппа пришлось на людей моложе 65 лет, в то время как в 1957 и 1968 гг. аналогичные показатели составили 36% и 41%, соответственно. В наибольшей степени пандемия гриппа 1918 г. поразила возрастную группу от 20 до 40 лет, доля которых в смертности от гриппа доходила до 50% от 20-40 млн человек погибших во всем мире (Rosenau & Last, 1980, Simonsen et al., 1998; Reid, Taubenberger, 2003; WHO, 2005).

Пандемия 1957 г. стала результатом появления на эпидемической арене реассортантного вируса гриппа, у которого три сегмента РНК (НА, NA и PB1) происходили из птичьего резервуара (Webster et al., 1995; Kawaoka et al., 1989). Гены PA, PB2, NP, M и NS пандемического вируса сохранились от H1N1-штаммов, циркулировавших до 1957 г. и явившихся прямыми потомками вирусов 1918 г. Смертность от гриппа, достигавшая 0.01–0.05% при диапазоне частоты симптоматических инфекций от 10% до 60%, привела к 2 млн погибших, из которых 36% составили люди моложе 65 лет (Simonsen et al., 1998). Помимо биологических характеристик самого возбудителя (вирулентность, контагиозность) на снижение тяжести пандемии повлияли такие социальные факторы, как отсутствие крупномасштабных военных конфликтов и успехи в развитии здравоохранения. К тому времени значительного прогресса достигла вирусология, было накоплено большое количество информации о возбудителях гриппа, разработаны эффективные профилактические вакцины, применение которых приводило к снижению сезонной заболеваемости на 75% и более. Уже были открыты антибиотики, эффективные в лечении осложнений, в частности бактериальной пневмонии. Десять лет работала Глобальная сеть наблюдения за гриппом ВОЗ — инструмент вирусологического мониторинга и раннего оповещения. События 1957 г. явились первым серьезным испытанием для этой системы, которые показали ее высокую эффективность (WHO, 2005).

Пандемия 1968 г. последовала вслед за возникновением вируса, у которого HA H2 был замещен гликопротеидом H3 птичьего происхождения, в то время как ген N2 1957 г. остался (Webster et al., 1995). Прирост числа летальных случаев в мире в ходе пандемии оценивается примерно в 1 млн человек при смертности 0.01–0.05%. Характерным явилось возникновение крупных эпидемий в разных странах в разное время. Практически повсеместно клинические проявления были незначительными, частота симптоматических заболеваний составила 25-30%, при этом в большинстве стран, за исключением США, инфекция распространялась медленно, в отличие от вспышек, характерных для предыдущей пандемии (WHO, 2005; Black, 2006). По мнению некоторых исследователей, эпидемиологические и патологические особенности этой пандемии объясняются наличием иммунитета к ранее встречавшемуся нейраминидазному компоненту в структуре вируса подтипа H3N2. Доказательства защитной роли антител к NA N2 получены при вакцинации военнослужащих ВВС США вакциной к H2N2, которая снизила последующую заболеваемость гриппом H3N2 на 57% (Eickhoff, Meiklejohn, 1969).

Циркуляция вируса гриппа А в природных биоценозах на территории Казахстана

Выявление ключевой роли птиц водного и околоводного комплексов в процессе естественной эволюции вирусов гриппа в биосфере определило важность изучения орнитофауны как природного резервуара, являющегося источником генетического материала для возникновения новых, эпидемических вариантов вируса. В этом отношении Казахстан представляет особый интерес ввиду уникального географического положения в центре Евразии и огромной территории, через которую проходят трансконтинентальные миграционные пути диких птиц с местами массовых гнездований и скоплений.

Первые эколого-вирусологические исследования в РК проведены в 1978-1981 гг. В этот период при изучении 1773 птиц, отловленных на юге и юго-востоке страны, выделено 52 изолята вируса гриппа А, из которых 42 охарактеризованы как штаммы, имеющие антигенную формулу H10N5, 17 – H1N1. Вирусы подтипа H1N1, сходные с эпидемическими вариантами 1950-1952 гг. и 1977-1978 гг., выделены от чаек (озерных и се-

ребристых), чирков-трескунков, лысух, юрков, широконосок и ворон (Саятов и др., 1981). Из 17 идентифицированных штаммов этого подтипа три изолированы на оз. Сасыкколь и Алаколь, девять – в районе оз. Сорбулак, и пять – от синантропных птиц в окрестностях г. Алматы. Все они изолированы из клоакальных смывов и внутренних органов взрослых особей, в том числе из органических суспензий эмбрионов уток-широконосок, что позволяет предположить вертикальную передачу возбудителей гриппа среди диких видов пернатых (Саятов, 1986).

Весной 2007 г. на северном побережье Каспия в дельте р. Урал от озерных чаек выделено три штамма вируса гриппа А(H2N2). По результатам реакции торможения гемагглютинации с диагностическими сыворотками они оказались близкими к эталонным вариантам А/Сингапур/1/57 (H2N2), А/утка/Германия/1215/73 (H2N3), А/утка/Гонконг/91/76 (H2N9), с которыми взаимодействовали от 1/16 до 1/2 гомологичных титров. Изоляция штаммов вируса гриппа А (H2N2) вызывает особый интерес, так как их циркуляция после цикла «азиатского гриппа» 1957-1967 гг. в популяциях диких птиц на огромной территории бывшего СССР не отмечалась. Выделение этого подтипа вируса наряду с обнаружением специфических антител в сыворотках крови диких птиц позволяет предположить, что орнитофауна служит местом его длительной персистенции и естественным резервуаром (Кыдырманов и др., 2008).

Во время осенних миграций в 2004 и 2006 гг. из трахеальных смывов диких птиц в Центральном Казахстане изолировано четыре штамма вируса гриппа H3N6 и пять - H3N8. Серологическая диагностика показала, что по антигенной структуре HA они родственны референсным штаммам А/утка/Украина/63 (H3N8) и А/лошадь/Майями/1/63 (H3N8), но заметно отличаются друг от друга. Подобная гетерогенность одновременно циркулирующих вариантов вируса может свидетельствовать об их заметном антигенном дрейфе (Жуматов и др., 2008). В целом, в результате эколого-вирусологического изучения возбудителей гриппа среди диких птиц на территории Казахстана в период с 1978 по 2007 гг. выделено 102 изолята вируса гриппа А с 13 различными сочетаниями HA и NA – H1N1, H2N2, H3N6, H3N8, H4N6, H4N4, H5N1, H7N1, H7N7,

H10N5, H11N9, H13N6, H16N3 (Саятов и др, 2008). Широкая распространенность в орнитофауне Казахстана вирусов гриппа различных подтипов создает потенциальную возможность возникновения эпидемически и эпизоотически опасных вариантов возбудителей и объясняет важность проведения постоянного мониторинга вирусов гриппа в популяциях диких птиц.

Угроза возникновения новой пандемии гриппа

Одним из наиболее значимых и непредвиденных событий в вирусологии явилось появление в 1997 г. на эпидемической арене высокопатогенного гриппа птиц (ВПГП) H5N1. Ранее считалось, что птичьих вирусы гриппа, как правило, не распространяются среди людей, а штаммы, выделенные от человека, не циркулируют в популяциях птиц. Однако события, связанные с появлением высокопатогенного вируса гриппа птиц H5N1, опровергли это общепринятое представление. По данным ВОЗ на 26.01.09 общее количество подтвержденных случаев заболевания, вызванного этим возбудителем в 14 странах (Азербайджан, Камбоджа, Китай, Джибути, Египет, Индонезия, Ирак, Лаос, Мьянма, Нигерия, Пакистан, Таиланд, Турция, Вьетнам), составляет 399, из которых 252 (63%) закончились летальным исходом, при этом инфекция характеризуется пневмонией, часто прогрессирующей до острого респираторного дистресс-синдрома и поражения многих органов (WHO, 2008). Интерес к вирусу гриппа А подтипа H5N1 особенно возрос в связи с угрозой возникновения новой пандемии, которую многие исследователи считают неизбежной (Rezza, 2004; Cinti, 2005). Современный уровень знаний о гриппе позволяет предположить, что ее возбудитель может появиться в результате антигенного шифта или преодоления птичьим вирулентным штаммом (например, ВПГП H5N1) межвидового барьера. В случае приобретения достаточно высокой контагиозности и способности передаваться от человека к человеку такой вариант может стать причиной следующей пандемии. Сейчас невозможно предсказать, превратится ли ныне циркулирующий вирус H5N1 в подобную форму, - исторических данных о том, что предыдущим пандемиям предшествовал высокопатогенный грипп домашней птицы нет. Вне зависимости от этого, нынешняя ситуация беспрецедентна - эпизоотические вспышки гриппа H5N1 в орнитофауне про-

должают распространяться, приводя к расширению контактов людей с инфицированными птицами, что приводит к увеличению числа заболевших людей. Тем не менее, приведет ли накопление генетических изменений в ходе расширения сферы обитания вируса H5N1 к появлению эпидемически трансмиссивного варианта остается неясным.

Обнаружение в орнитофауне природного резервуара вируса гриппа А подтипа H2, иммунитет к которому, после более чем 50-летнего отсутствия в человеческой популяции, у большинства населения отсутствует, свидетельствует в пользу того, что он мог бы стать возбудителем следующей пандемии. Однако неожиданное возвращение в 1977 г. вируса гриппа А (H1N1) не сопровождалось пандемией, и в последующем он стал циркулировать совместно с вирусами гриппа А (H3N2) и В. Возможно это является свидетельством того, что определенный подтип вируса гриппа А способен вызвать только одну пандемию, после чего утрачивает такую способность, но сохраняет определенные эпидемические потенциалы. В любом случае появление нового пандемического вируса гриппа, независимо от источника происхождения, будет представлять серьезную угрозу населению. Однако, успехи в развитии арсенала здравоохранения, включая современные средства диагностики и профилактики, позволяют надеяться, что последствия в этом случае не будут такими тяжелыми, как в прошлом веке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mandell G., Douglas J. and Bennet R. (Eds). Principles and practice of infectious diseases // Sixth edition. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2005.
2. Webster R.G., Bean W.J., Gorman O.T. et al. Evolution and ecology of influenza A viruses // Microbiol. Rev. 1992. V.56. P.152-179.
3. Chin J. (Ed). Control of communicable diseases manual // Washington: American Public Health Association. 2000.
4. Osterhaus A. D. M. E., Rimmelzwaan G. F., Martina B. E. E. et al. Influenza B Virus in Seals // Science. 2000. V.288. P.1051—1053.
5. Olsen B., Munster V.J., Wallensten A. et al. Global patterns of influenza A virus in wild birds // Science. 2006. V.312. P.384—388.
6. World Health Organization (WHO). Avian influenza: assessing the pandemic threat// The World Health Organization 2005. Available from: www.who.int/csr/disease/influenza/WHO_CDS_2005_29/en/index.html.
7. Belshé R. The origins of pandemic influenza

– lessons from the 1918 virus // *N. Engl. J. Med.* 2005. V. 353. P. 2209–2211.

8. *Kilbourne E.* Influenza pandemics of the 20th century // *Emerg. Infect. Dis.* 2006. № 12(1). P.9–14.

9. *Taubenberger J., Reid A., Lourens R., Wang R., Jin G.* and *Fanning T.* Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes // *Nature.* 2005. V.437. P. 889–93.

10. *Tumpey T., Basler C., Aguilar P* et al. Characterisation of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus // *Science.* 2005. V. 310. P. 77–80.

11. *Taubenberger J, Morens D.* 1918 Influenza: the mother of all the pandemics // *Emerg. Infect. Dis.* 2006. № 12(1). P. 15–22.

12. *Dowdle W.* Influenza pandemic periodicity, virus recycling, and the art of risk assessment // *Emerg. Infect. Dis.* 2006. № 12(1). P. 34–39.

13. *Kilbourne E. (Ed).* The influenza viruses and influenza // London. 1975.

14. *Rosenau M. J. & Last J. M.* // *Maxcy-Rosenau Preventative Medicine and Public Health.* New York: Appleton-Century-Crofts. 1980.

15. *Simonsen L., Clarke M. J., Schonberger* et al. Pandemic versus epidemic influenza mortality: a pattern of changing age distribution // *J. Infect. Dis.* 1998. V.178. P.53–60.

16. *Ann H. Reid Jeffery K.* Taubenberger. The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma // *Journal of General Virology.* 2003. № 84. P.2285–2292.

17. *Webster, R. G., Sharp, G. B. & Claas, E. C.* Interspecies transmission of influenza viruses // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* 1995. V. 152. P. 25–30.

18. *Kawaoka Y., Krauss S. & Webster R. G.* Avian-to-human transmission of the PB1 gene of influenza A viruses in the 1957 and 1968 pandemics // *J. Virol.* 1989. № 63. P. 4603–4608.

19. *Black M.* An introduction to avian and pandemic influenza // *NSW Public Health Bulletin.* 2006. V. 17. P. 99 - 103.

20. *Eickhoff T.C.* Meiklejohn G. Protection against Hong Kong influenza by adjuvant vaccine containing A2-Ann Arbor-67 // *Bull World Health Organ.* 1969. V.41. P.562–563.

21. World Health Organization (WHO). H5N1 avian influenza: timeline of major events//2008. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/ai_timeline/en/index.html

22. *Саятов М.Х., Бейсембаева Р.У., Львов Д.К.* и др. Изучение вирусов гриппа, выделенных от диких птиц // *Вопр. вирусол.* 1981. №4. С. 466-471.

23. *Саятов М.Х.* Экология и иммунология ВГА(H1N1), циркулирующих среди диких птиц и населения Казахской ССР // Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. М. 1986. 45 с.

24. *Кыдырманов А.И., Саятов М.Х., Асанова С.Е.* и др. Слежение за циркуляцией вируса гриппа А среди мигриру-

ющих птиц Северного и Восточного Каспия в 2002-2007 гг. // *Мат-лы международной научно-практической конференции «Биотехнология в Казахстане: проблемы и перспективы инновационного развития», посвященной 50-летию Научно-исследовательского института проблем биологической безопасности НЦБ МОН РК.* 19-21 мая 2008 г. Алматы. Республика Казахстан. 2008. С.535-539.

25. *Жұматов К.Х., Кыдырманов А.И., Карамендин К.О.* и др. Изучение штаммов вируса гриппа А, выделенных от диких птиц в Центральном Казахстане в 2006 году // *Мат-лы международной научно-практической конференции «Биотехнология в Казахстане: проблемы и перспективы инновационного развития», посвященной 50-летию Научно-исследовательского института проблем биологической безопасности НЦБ МОН РК.* 19-21 мая 2008 г. Алматы. Республика Казахстан. 2008. С.113-115.

26. *Саятов М.Х., Кыдырманов А.И., Жұматов К.Х.* и др. Эколого-вирусологический мониторинг вируса гриппа А в популяциях диких птиц Казахстана // *Мат-лы международной научно-практической конференции «Биотехнология в Казахстане: проблемы и перспективы инновационного развития», посвященной 50-летию Научно-исследовательского института проблем биологической безопасности НЦБ МОН РК.* 19-21 мая 2008г. г.Алматы. Республика Казахстан. 2008. С.584-586.

27. WHO. 2008. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza.org

28. *Rezza G. J.* Avian influenza: a human pandemic threat? // *Epidemiol. Community Health.* 2004.V.58. P.807-808.

29. *Cinti S.* Pandemic Influenza: Are We Ready? // *Disaster Manage Response.* 2005. V.3. P.61-67.

Резюме

Грипп және жаңа індеттің пайда болу қаупі мәселелері зерттелген.

Summary

Data on influenza virus nomenclature, structure and polypeptides functions are performed in this article. The role of migrating waterfowls as basic reservoir of influenza A viruses in nature is considering. Hypotheses influenza A virus pandemic variants origin and intermediate hosts participating in this process are discussed. Data on most spread epizootics amongst poultry and human morbidity caused by highly pathogenic influenza virus variant A (H5N1) are presented. The results on influenza A virus ecology investigations in Kazakhstan during the period 1980-2006 are resumed.

ДГП «Институт микробиологии и вирусологии» РГП «ЦБИ» КН МОН РК г.Алматы

Поступила 08.04.09