

## РАЗДЕЛ II

### ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

#### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ГРИППЕ

*А.В. Слободенюк*

*Уральская государственная медицинская академия г. Екатеринбург*

Первое описание эпидемии гриппа, сделанное Гиппократом, датируется 412 годом до нашей эры. Начиная с ХП века, в многолетней динамике наблюдалось немало эпидемий гриппа, из которых наиболее эпидемиологически значимыми были пандемии, описанные, а впоследствии и изученные, в период с 1729 года по настоящее время (табл.).

Таблица

Антигенная характеристика пандемий гриппа

Этиология	н/д	н/д	н/д	н/д	H2	H3	H1	H2	H3	H1
Пандемии (годы)	412 г. до н/эры	1729	1781	1830-1832	1889-1891-1892	1900	1918-1919	1957-1958	1968-1969	1977-1978
Смертность	н/д	н/д	н/д	н/д	6 млн.	2 млн.	50 млн.	4 млн.	2 млн.	Низкая

Примечание: н/д – нет данных.

Имеются сведения, что пандемия 1889 г. имела три волны, в результате которой смертность составила 6 млн. человек. В период пандемии гриппа 1900 г. в мире умерло от инфекции 2 млн. человек.

Пандемия 1918-1919 г.г. началась в США и Китае, а затем распространилась на все страны мира. Наиболее тяжелой была вторая волна, смертность в эти годы составила около 50 млн. человек.

Начиная с 1957 года, было зарегистрировано 3 пандемии, достаточно хорошо изученные и этиологически подтвержденные. В период пандемии 1957-1958 гг. смертность была относительно невысокой – около 4 млн. человек, в 1968-1969 гг. она снизилась в 2 раза и составила 2 млн. человек, а в пандемический период 1977-1978 гг. смертность была низкой.

Учитывая, что вирус гриппа серотипа А был открыт в 1933 году, доказать этиологию пандемий до этого года можно было только ретроспективно по обнаружению противогриппозных антител в сыворотках крови людей пожилого возраста, живших в конце 19, начале 20 веков. Это позволило высказать гипотезу, что в 1889-1892 годах пандемия гриппа была вызвана вирусом с гемагглютинином H2, в 1900 году – с гемагглютинином H3 и в 1918-1919 годах с гемагглютинином H1.

Этиология последующих трех пандемий повторилась. В 1957-1958 гг. пандемию вызвал вирус с гемагглютинином H2, в 1968-1969 гг. – с гемагглютинином H3 и в 1977-1978 гг. – с гемагглютинином H1.

В настоящее время научно доказана антигенная изменчивость вирусов в результате постоянных мутаций в его геноме и при замене гемагглютинина одного серотипа на другой. Считается, что такая замена происходит при совместном размножении в организме человека двух штаммов вируса гриппа, относящихся к разным серотипам.

В процессе длительной эволюции вирус гриппа «проник» из популяции животных в популяцию людей, изменив при этом механизм передачи с фекально-орального на аэрогенный. В итоге сформировалось два резервуара, популяция людей и животных, в которых циркулирует вирус гриппа А. Видовые барьеры оказывают сдерживающее влияние на переходы вируса из одной популяции в другую, но это явление не абсолютное.

По мнению Д.К.Львова с соавторами, основными естественными хозяевами вирусов гриппа являются птицы, от которых были изолированы все известные подтипы вируса гриппа А [3]. Другие исследователи считают, что промежуточным звеном в передаче вируса гриппа человеку являются свиньи, в организме которых формируются реассортанты из вирусов человека и птиц [5].

В 1997 году и в последующие годы были отмечены случаи заболеваний людей вирусом гриппа птиц А(H5N1). В результате имевших место летальных случаев у заболевших было высказано опасение о возможной пандемии гриппа, вызванной этим вирусом и другими серотипами вирусов гриппа птиц.

Однако, изучение в последующие годы инфицирования людей вирусом гриппа птиц не позволило доказать передачу его от заболевших людей контактировавшим. Это наводит на мысль, что заражение людей от птиц было реализовано фекально-оральным механизмом передачи и «птичий» вирус не может быть пандемическим для людей.

Возможно, что заражение людей гриппом от домашней птицы было вызвано вирусами-мутантами (в аминокислотных позициях РНК), которые смогли распознать рецепторы человека в клетках слизистых верхних дыхательных путей. Тем не менее, сведений о передаче этих вирусов от человека к человеку не выявлено [2].

В организме человека или животного, инфицированного антропонозным и зоонозным вирусами гриппа, могут формироваться вирусы, получившие название реассортантов, которые содержат белки гемагглютинина этих вирусов. Представляют ли они опасность как пандемические штаммы?

Исследования свидетельствуют, что белок М антропонозных вирусов препятствует образованию реассортантов из циркулирующих вирусов гриппа человека и птиц, в которых могли бы содержаться гены, кодирующие гемагглютинин и нейраминидазу вирусов гриппа птиц [цитир. по 2]. Поэтому образование реассортантов из циркулирующих вирусов гриппа человека и птиц затруднительно или ограничено.

Штаммы реассортантов, содержащих гены, кодирующие гемагглютинин и нейраминидазу вируса гриппа птиц A(H5N1) и человека A(H3N2), не размножались в организме высокочувствительных к этой инфекции хорьков. Был сделан вывод, что замена гемагглютинина вируса гриппа человека на гемагглютинин вируса гриппа птиц путем реассортации, равно как и наоборот, не приводила к размножению таких реассортантов в организме лабораторных животных.

Тем не менее, гипотетически можно предполагать, что формирование пандемических штаммов таким путем не исключается.

В отношении пандемий, вызванных вирусом гриппа животных, можно сослаться на пример, когда в США в 1976 году от заболевших гриппом солдат был выделен вирус гриппа свиней A(H1N1). Вспышка оказалась локальной и не получила распространения. Приготовленная к этому вирусу вакцина вызывала у привитых в 6 раз больше случаев осложнений в форме полирадикулоневропатии в сравнении с вакциной, содержащей антиген антропонозных вирусов [4]. Прогнозируемая экспертами ВОЗ в 2009 году пандемия так называемого «свиного гриппа» не отличалась по числу случаев заболеваний, вызванных антропоножными вирусами. Генотипирование этого вируса показало, что он весьма близок к антропонозному вирусу гриппа A(H1N1). При анализе 8 фрагментов РНК установлено, что 6 фрагментов содержали генетический материал от вирусов гриппа человека, птиц и свиньи, т.е. он являлся тройным реассортантом. Остальные 2 фрагмента были от вируса гриппа свиньи. Внутренние белки этого вируса имели выраженную гомологию с антропонозным вирусом A1(Брисбен)07, что не позволяет считать его пандемическим вирусом. Присутствие в антропонозных вирусах генов вируса гриппа животных свидетельствует о путях эволюции этих возбудителей, позволивших им сохраниться как вид [1].

При анализе пандемии гриппа, вызванной в 1918-1919 годах было установлено, что пандемический вирус гриппа A(H1N1) не мог быть реассортантом и являлся антропонозным вирусом, прошедшим длительную эволюцию. Люди пожилого возраста в период этой пандемии редко болели, так как у многих из них сохранился противогриппозный иммунитет к этому вирусу, циркулировавшему ранее и идентичному по гемагглютинину с пандемическим вирусом A(H1N1) 1918 года.

Что касается пандемических штаммов вируса гриппа H2N2 (1951-1958 гг.) и H3N2 (1968-1969 гг.), то мнения исследователей расходятся. Одни авторы считают, что они возникли в результате реассортации с вирусами гриппа птиц, другие, наоборот, склонны считать, что эти вирусы сохранили антигенную специфичность гемагглютинина в период их циркуляции в 1889 и 1900 гг. В доказательство второй гипотезы можно привести результаты низкой смертности пожилых людей, которые ранее встречались с этими вирусами и у них сохранился противогриппозный иммунитет.

Достоверный научно обоснованный ответ о происхождении пандемических вирусов A2 и A3 можно было бы получить при сравнении штаммов 1957 и 1968 годов с вирусами, циркулировавшими соответственно в 1889 и 1900 годах. Но, к сожалению, таких штаммов вирусов гриппа нет.

Согласно гипотезе Смородинцева-Френсиса, вирусы гриппа человека возникли давно, заняли свою экологическую нишу и через определенные промежутки времени (10-15 лет) вызывали пандемии, а затем на продолжительное время исчезали из циркуляции (60-70 лет) и снова возвращались в эпидемический процесс. Возможно, местом их пребывания вне эпидемий могла быть популяция людей, в которой, согласно концепции В.Д.Белякова, после прошедшей эпидемии вирус мог длительно находиться в стадии резервации с весьма низкой вирулентностью.

Если исходить из названной гипотезы и имевших место пандемий гриппа, вызванных вирусами А1, А2, А3 с промежутками возвращения их в повторную циркуляцию через 60-70 лет, то, по мнению Ю.З. Гендона [2], очередная пандемия гриппа может быть вызвана антропонозным вирусом А(Н1N1), который исчез из циркуляции 42 года назад. Такой вирус, сохранивший гемагглютинин Н2, может, в результате мутации генов, приобрести высокую вирулентность и вызвать пандемию гриппа с вовлечением в эпидемический процесс молодых людей, не имеющих к нему иммунитета.

С другой стороны, не исключается появление пандемического вируса в результате реассортации штаммов с полной заменой гемагглютинина (шифт), отличающегося от известных.

В заключение следует отметить, что до сих пор нет единого мнения о формировании пандемических вирусов гриппа, а высказанные гипотезы могут быть доказательными только в процессе длительного наблюдения и изучения циркулирующих вирусов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. А.Б.Белов, П.И.Огарков. Анализ эпидемиологической обстановки по гриппу А(Н1N1) и эпидемиологический прогноз // Эпидемиол. и вакцинопрофил., 2010, №1(50). С.45-51.
2. Ю.З. Гендон. Пандемия гриппа: предположения и факты. // ЖМЭИ, 2008, №5. С.109-118.
3. Д.К.Львов. Этиология и эволюция вирусов гриппа в России (1979-2002) / С.С.Ямникова, И.Т.Федякина, В.А.Аристова, Д.Н.Львов и др.// Вопр. вирусол. 2004, № 1. С.17-24.
4. Bregman D.,Kurland L. Epidemiological and clinical evaluation of Guillain-Barre syndrome reported in association with the administration of swine influenza vaccine. //An. J. Epidemiol. 1984, 119. P. 841-845.
5. Karasin A.,Schutter M. Genetic characterization of H3N2 viruses isolated from pigs in Nort America 1977-1999: evidence for wholly human and reassortant genotypes. //Virus Res. 2000, 68. P. 71-85.