



КЛЮЧЕВАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

«ЕДИНЫЙ МИР – ЕДИНОЕ ЗДОРОВЬЕ»

# НОВЫЕ И ВОЗВРАЩАЮЩИЕСЯ ИНФЕКЦИИ – УГРОЗА БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Львов Д.К., Гулюкин М.И., Алипер Т.И.,  
Непоклонов Е.А., Дерябин П.Г.



## **Новые и возвращающиеся инфекции – угроза биологической безопасности**

**Львов Д.К., Гулюкин М.И., Алипер Т.И., Непоклонов Е.А.,  
Дерябин П.Г.**

Для начала несколько общих положений.

В основу изучения инфекционной патологии положен этиологический принцип. Мы должны всегда знать, с чем мы боремся. В противном случае мы окажемся в незавидном положении этих невежественных людей. А воинствующее невежество со времен разгрома инквизиции перестало служить аргументом в серьезных дискуссиях.

Инфекционную патологию вызывают возбудители, изучаемые тремя науками, объединенными в общее понятие – микробиология. Это – бактериология, микология и вирусология.

Царство *Virae* уже включает более шести тысяч вирусов, которые различаются по организации генома, форме, размерам. Вирусы поражают все живущее на Земле: царства архей, которым уже 3,5 млрд. лет, бактерий, водорослей, грибов, простейших, беспозвоночных, позвоночных, в том числе людей. Есть вирусы, поражающие другие вирусы.

Вирусология наряду с иммунологией – является наиболее бурно развивающейся наукой в биологическом кластере.

Становление вирусологии как науки завершилось в последней декаде XIX века описанием инфекций растений: мозаичная болезнь табака – Дмитрием Ивановским, животных – ящур – немецким ветеринаром Фредериком Леффлером, людей – желтая лихорадка – американским военным врачом Волтером Ридом.

Новые и вновь возвращающиеся инфекции, возникающие в результате природных катаклизмов или криминальных действий, представляют особую угрозу национальной и глобальной биологической безопасности. Они непредсказуемы и способны вызывать чрезвычайные ситуации, борьба с которыми на этапе их возникновения трудна или невозможна. Эти ситуации

постоянно возникают в мире все чаще и становятся все более грозными. Одним из важных блоков проблемы является биотерроризм, использование биологических агентов с криминальными целями может иметь различные сценарии. Некоторые из них, с точки зрения террористов, достаточно просты, дешевы и эффективны.

С самого начала возникновения чрезвычайной ситуации необходимо, прежде всего, выяснить ее природу, естественную или рукотворную. Для этого надо проанализировать пути заражения: респираторный, алиментарный, трансмиссивный. Возможно, раньше следует изолировать агент и получить ПЦР продукт, а также данные секвенирования генома для сравнения с базой данных по известным штаммам. Зная эпизоотический фон, возможность появления данного агента на данной территории, в данном сезоне, среди данного контингента с данными клиническими симптомами есть реальная возможность установить природу внештатной ситуации и составить план по ее ликвидации. Мы ничтожно мало знаем об огромном потенциале патогенности этих возбудителей. Они ждут своего часа. Их можно сравнить с дремлющим вулканом. Этот постулат остается неизменным на протяжении последних 10 тысяч лет с периода становления человеческого общества, а это всего 400 поколений людей. За это время практически все известные инфекционные болезни людей были интродуцированы из популяций диких животных в популяции домашних животных, а затем и людей. Процесс продолжается и в наше время. Важнейшим природным резервуаром вирусов являются птицы – более 200 вирусов могут вызвать у них патологию. Птицы в экологическом плане – один из древнейших резервуаров вирусов. В одних случаях птицы являются основным хозяином вирусов. В других – служат амплификатором, усиливая циркуляцию возбудителей.

Роль птиц в циркуляции вирусов определяется следующими основными факторами:

1. Высокой численностью и плотностью популяций – птичьих хозяйств и гнездовые колонии диких птиц, прежде всего, водного и околоводного комплексов.
2. Мощными миграционными руслами с трансконтинентальным переносом возбудителей;
3. Высокой концентрацией популяций в местах остановок на путях миграций и на зимовках;
4. Алиментарным заражением птиц водного и околоводного комплексов через воду, где возбудители могут сохраняться до месяца летом и до полугода – зимой.

Миграцию многих миллионов птиц можно сравнить с гигантским насосом, дважды в год перекачивающим адаптированных к ним возбудителей с континента на континент. Из Африки происходит регулярный занос в эстуарии Волги и других крупных рек вирусов Западного Нила и ряда других опасных вирусов. Территории Китая и других стран Юго-Восточной Азии служат источником заноса в Россию вирусов гриппа с образованием автономных многолетних природных очагов инфекции в местах гнездовий и на путях пролета. В Китае, где ежегодно производится две трети мирового количества куриного и утиного мяса, порядка 6 млн тонн, из-за риска распространения гриппа птиц настоятельно рекомендовано интенсифицировать изоляцию от внешней среды производство птиц.

Появление ряда вирусов на эндемичных ранее территориях вызывает тяжелейшие экономические последствия, как это, например, недавно у нас случилось с вирусом африканской чумы свиней (семейство *Asfarviridae*), прорвавшимся на территорию России из Грузии через Кавказский хребет.

Вирус-диверсант относится ко второму генотипу, распространенному в странах Юго-Западной Африки - Мозамбике, Зимбабве, Мадагаскаре..

Другой пример – появление в 2011 г. в Германии тяжелого заболевания крупного и мелкого рогатого скота, связанного с новым передающимся молекулами рода *Culicoides* ортобуниявирусом Шмалленберг.

В 2012 году в Саудовской Аравии возникли среди людей заболевания, вызванные неизвестным ранее коронавирусом с 40% летальностью. Эпизодические случаи выявлены в 16 странах Ближнего Востока, Европы, Азии, Африки. Но основная заболеваемость в Саудовской Аравии, где зхаражаются во время хаджа. Всего на начало апреля этого года выявлено 2 143 больных с 40% летальностью. Природный резервуар – летучие мыши, промежуточный – верблюды.

Но наиболее опасны вирусы с высокой степенью изменчивости генома – в первую очередь, ортомиксовирусы.

Семейство *Orthomyxoviridae* включает 6 родов оболочечных вирусов с сегментированным геномом. 3 рода гриппа А, В и С передаются респираторным путем и вызывают ежегодные вспышки и эпидемии среди людей и домашних животных. Вирусы рода *Thogotovirus* и *Quaranjavirus*, которые обнаружены на территории России, передаются чувствительным позвоночным животным и человеку через укусы иксодовых и аргасовых клещей. Вирусы рода *Isavirus* вызывают инфекционную анемию у атлантического лосося, с массовой гибелью. Репликация вируса в клетках почки протекает при температуре воды 10 - 15° С, при 20° С – падает на 90%, при 25° С – прекращается.

Носителем вируса, кроме лосося, является кумжа, радужная форель, атлантическая сельдь. Зонами риска являются заводы рыбоперерабатывающей отрасли, где органические материалы, особенно кровь, сбрасывается в морскую воду без предварительной переработки. Из-за невозможности управлять смертностью инфицированные рыбы подлежат обязательному уничтожению.

Распространение болезни в аквакультурах происходит при закупке инфицированного смолта от одного рыбоводческого предприятия к другому.

Наибольшее значение имеют вирусы гриппа А. Сегментированный геном содержит 8 генов, что создает условия для рекомбинаций, обмена генов, в случае одновременной репликации двух и более вирусов. Возникающие рекомбинанты, гибриды, обеспечивая высокую степень изменчивости, могут иметь различные биологические и антигенные свойства, что помогает им преодолевать защитные

функции организма хозяина и обеспечивать в ряде случаев возникновение эпизоотий и пандемий

Вирусы гриппа А широко распространены в биосфере среди птиц, млекопитающих, а по последним данным, – в океанском планктоне. Грипп является зооантропонозом.

Геном вируса состоит из 8 сегментов, кодирующих вирусные белки. Они обладают запрограммированным мощным арсеналом для манипуляции в своих интересах поведением клеток хозяина. Это обеспечивает преодоление защитных клеточных систем и создание оптимальных условий существования для вируса.

В 1961 вирус гриппа изолирован от диких птиц – крачек *Sterna hirundo*.

Осмысленное изучение экологии вирусов гриппа началось около 40 лет назад, когда три сумасброда, как нас тогда называли, в Австралии – Грэм Лавер, в США – Роберт Вебстер, в СССР – Дмитрий Львов, позднее и другие исследователи в разных странах показали широчайшее распространение 18, известных уже сейчас, вирусов гриппа А среди различных представителей диких животных, главным образом, птиц водного и околоводного комплексов. Все новые пандемические вирусы происходят от вирусов гриппа птиц. Сейчас это общеизвестно, но для этого понадобилось 40 лет непрерывных исследований.

Среди диких птиц обычно циркулируют низковирулентные штаммы LPAI.. Это является свидетельством взаимной адаптации птиц и вирусов в результате очень длительного их взаимодействия, возможно, – на протяжении миллионов лет. Но после проникновения в популяции домашних птиц эти штаммы через 4 – 6 месяцев трансформируются в высоковирулентные HPAI, в частности за счет аминокислотных замен в геноме позиции 627 вирусного белка PB2 глутаминовой кислоты на лизин.

В Россию вирусы гриппа прилетают с птицами весной из стран Юго-Восточной Азии в Западную и Восточную Сибирь и Дальний Восток. А осенью из вновь образовавшихся природных очагов в основном на севере Евразии вирусы широко разлетаются, в том числе, в Европу и, возможно, в Америку.

Обследование нами Северной Евразии выявило циркуляцию среди птиц 15 из 18 известных вирусов гриппа А, в том числе, и H5.

Двадцать лет назад в Южно-Китайской провинции Гуандун вспыхнула эпизоотия высоковирулентного вируса гриппа H5N1, которая положила начало крупнейшей эпизоотии в новейшей истории. Гемагглютинин прототипного штамма A/Goose/Guandong/1/1996 многократно изменяясь и порождая новые генетические подгруппы, их сейчас известно более 20, участвовал в разнообразных рекомбинациях и продолжает активно циркулировать в различных экосистемах как в природе, так и в птичьих хозяйствах в Евразии, Африке, Америке.

За три месяца до первых сообщений о начале драматической эпизоотии в конце 2003 г. птичьего гриппа в Юго-Восточной Азии мной было доложено на Конгрессе по гриппу в Японии о выделении в России низковирулентных штаммов H5 от диких птиц – на Алтае и на юге Приморья.

Тогда же был сделан наш первый прогноз о возможности заноса этих вирусов с перелетными птицами в птичьи хозяйства Юго-Восточной Азии, где они через какое-то время могли бы превратиться за счет аминокислотных замен в геноме в высоковирулентные. Прогноз подтвердился. Возникла тяжелейшая эпизоотия, а затем панзоотия среди домашних птиц. Погибли и были уничтожены сотни миллионов птиц в восьми странах Юго-Восточной Азии. Заражались и гибли люди.

Тогда же был сделан второй прогноз: в случае заражения в местах зимовок диких птиц высоковирулентными штаммами становится очень высоким риск их заноса на территорию России (особенно в Сибирь и на Дальний Восток) во время весенних миграций. И этот прогноз подтвердился.

В апреле 2005 год на оз. Кукунор, в провинции Цинхай КНР, в северо-восточной части Тибетского плато вспыхнула эпизоотия, этиологически связанная с HPAI/H5N1. Во время весеннего перелета 2005 г вирусные штаммы начали свое перемещение на север вдоль Джунгарского миграционного русла/, между Тянь-Шанем и Монгольским Актаем, связывающего Юго-Восточную Азию со Средней Азией и Западной Сибирью.

Оз. Кукунор является не только крупным гнездовым ареалом, но и крупнейшим миграционным хабом, где перелётные птицы концентрируются в огромных количествах перед решающим «броском» на север через опустыненные «Джунгарские ворота».

Последующее проникновение вируса в Западную Сибирь весной 2005 г. произошло в середине июня. Западно-Сибирские штаммы HPAI (H5N1)<Z>2005 формируют достаточно компактную генетическую Цинхай-Сибирскую группу 2.2.

Распространение HPAI Западно-Сибирской подгруппы в Северной Евразии осенью 2005 г. происходило в южном направлении вдоль Индо-Азиатского миграционного русла (в результате чего вирус проник на п-ов Индостан) и в юго-западном направлении вдоль Восточно-Европейского миграционного русла диких птиц, которые занесли вирус на юг Русской равнины в Черноморско-Прикаспийский регион, откуда вирус проник в страны Восточной и Западной Европы, Закавказья, Ближнего Востока и Африки. В результате циркуляции вируса в Западном и Южно-Европейском зимовочном ареале сформировалась Западноевропейская подгруппа в составе клайда 2.2.1, которая весной 2006 г. регистрировалась в европейской части России в результате обратного заноса мигрирующими птицами. В зимовочном ареале в нижнем течении Нила (Египет) зимой 2005- 2006 гг. появилась генетическая подгруппа 2.2.1. Egypt, которая быстро распространилась среди кур и вызвала волну заражений людей на рынках живой птицы. Другой зимовочный ареал - на п-ве Индостан - в 2005-2006 гг. стал местом естественной селекции Тувинско-Сибирской подгруппы (2.2.2.1), которая амплифицировалась летом 2006 г. в Западной Сибири, предгорном Алтае и Котловине Больших озёр на западе Монголии, а затем с мигрирующими птицами проникла в европейскую часть и закрепились в Кубанско-Приазовской низменности. Штаммы Тувинско-Сибирской подгруппы (2.2.2.1) изолировались здесь, начиная с осени 2006 г. В сентябре 2007 г. крупная эпизоотическая вспышка, была зарегистрирована на Кубанско-Азовских плавнях вдоль восточного

побережья Азовского моря.

В зимовочном ареале на территории Закавказья, включая южное побережье Каспийского моря и Ближний Восток, зимой 2005-2006 гг. выделилась генетическая подгруппа, позже названная Ирано-Северокавказской. Это название связано с тем, что штаммы этой подгруппы были обнаружены на Северном Кавказе уже весной 2006 г.. А в феврале 2007 г. произошла уникальная в своём роде - при отсутствии птичьих перелётов – эпизоотическая вспышка в 9 точках Московского региона. Штаммы продемонстрировали чрезвычайно высокий уровень генетической гомогенности, указывавший на единый источник инфекции - им оказался «Птичий рынок» на окраине Москвы, куда завезли живых кур с Северного Кавказа. Молекулярно-генетический анализ прототипного штамма A/chicken/Moscow/2/2007 позволил установить его филогенетическое родство со штаммами, изолированными в Причерноморско-Каспийском регионе, Иране и Индии. Эти штаммы были выделены в отдельную генетическую подгруппу, получившую название «Ирано-Северокавказская». В декабре 2007 г. вирусы этой линии вызвали обширную эпизоотию в Ростовской области. Особенностью этой эпизоотии было активное вовлечение в инфекционный процесс диких птиц наземного экологического комплекса, грачей, скворцов, которые скапливаются на юге Русской равнины на зимовку.

В начале апреля 2008 г. этот вирус с мигрирующими птицами проник на территорию юга Приморского края, вызвав локальную эпизоотию среди домашних птиц в окрестностях Уссурийска, распространившись далее на север - по крайней мере, до Ханкайской низменности. Вполне вероятно, что вирус проник гораздо севернее, вплоть до побережья Северного Ледовитого океана, однако отсутствие там индикаторных сельскохозяйственных птиц и мониторинговых исследований в природных биоценозах не позволило провести его выявление. Уже тогда стало очевидно, что появилась возможность в обозримом будущем заражения в местах гнездования видов птиц, зимующих в Америке.

Штаммы Уссурийской подгруппы, изолированные весной 2008 г. в

Приморском крае оказались близки штаммам, изолированным ранее в южных провинциях Китая, Вьетнаме и Лаосе. Поэтому наиболее вероятной гипотезой был занос вируса зимующими чирками-свистунками (*Anas crecca*). Дальнейшая эволюция вируса привела к образованию новых генетических клайдов. Эволюция клайда 2.3.2.1 в популяциях местных азиатских птиц привела к появлению подгруппы 2.3.2.1.a; проникновение одного из вариантов вдоль Дальневосточного-Притихоокеанского миграционного русла на Дальний Восток (в том числе, через Японию) и амплификация в гнездовом ареале на северо-востоке Сибири сформировали подгруппу, названную «Дальневосточной-Южнокитайской» 2.3.2.1.b, Проникновение другого варианта вдоль Джунгарского пролетного русла в Котловину больших озер и амплификация его в гнездовом ареале на западе Монголии привели к появлению «Западномонгольской подгруппы 2.3.2.1.c.

С появлением Уссурийской подгруппы в Северной Евразии сформировалась генетическая стратификация: Цинхай-Сибирская группа (2.2.) – в западном, Уссурийская (2.3.2) – в восточном секторе Северной Евразии.

Начиная с 2008 г. – в то время, как подгруппа 2.3.2 начала активно осваивать восточный сектор Северной Евразии – в Юго-Восточной Азии эта подгруппа стала активно вытесняться подгруппой 2.3.4.c повышенной вирулентностью по отношению к курам, вызвавшей массовые эпизоотии на корейских фермах в 2014-2016 и закрепилась в популяциях диких уток и через Корейский п-в весной 2014 г вирус проник в Юго-Восточную Азию. Кроме того, перезимовавшие на Корейском п-ве птицы широким веером разлетаются по территории Северной Евразии, где смешиваются в гнездовых ареалах с птицами других миграционных русел. Так, осенью 2014 г. вирус был обнаружен в Нидерландах, Германии, Великобритании и Италии. Миграции птиц в восточном направлении инициировали эпизоотический процесс в Японии, в северном направлении - в гнездовых ареалах Северо-Восточной Азии, откуда через Берингов пролив стала достижима территория Северной Америки осенью того же года.

А смертность от птичьего гриппа H5N1 в мире среди людей продолжает оставаться очень высокой – 60%. На 15 апреля 2018 г. в мире выявлено 879 случаев среди людей в 16 странах Юго-Восточной Азии, Египте.

Известно, что от вируса гриппа ежегодно в мире заболевает около 5 млн человек, 5-10% взрослых и 20-30% детей. Годовая смертность от гриппа достигает 250 – 500 тысяч случаев. Для США – это порядка 30 тысяч. Экономический ущерб в России достигает 80 миллиардов рублей в год или более 80% ущерба от всех инфекционных заболеваний. Считается, что от гриппа погибают, прежде всего, кто «созрел для серпа» - пожилые, хроники с сердечно-сосудистыми, онкологическими заболеваниями, с иммунодефицитом, дети младшего возраста со сниженным иммунитетом, беременные. Именно эти контингенты подлежат поголовной иммунизации, впрочем, как и школьники да и другие контингенты. Вакцинация существенно снижает заболеваемость и предупреждает летальные исходы и осложнения.

Вирусы гриппа А способны вызывать выраженную инфекцию среди диких млекопитающих – оленей, волков, лисиц, хорьков, норок, куниц, циветт, тигров, леопардов, мышей, крыс, белок, ондатр, тюленей, китов.

Вирусы гриппа А широко распространены среди домашних животных, крупного рогатого скота, лошадей, верблюдов, собак, кошек. Эпизоотии среди лошадей, верблюдов, свиней, от которых и был Ричардом Шоупом впервые изолирован вирус гриппа в 1931 – за 2 года до того, как группа английских исследователей изолировали вирус гриппа А от людей.

В свиньях, восприимчивых ко всем вирусам гриппа А, происходит обмен генетического материала двух и более вирусов с образованием реассортантов с новыми свойствами.

Много раз вирус от свиней пытался пробиться к людям, удавалось их заражать и даже вызывать небольшие локальные вспышки. Но все эти попытки заканчивались неудачей, пока вирус не поменял свою рецепторную ориентацию. Это случилось, по-видимому, в марте-апреле 2009, где-то на границе Мексики и

США возник новый пандемический вирус H1N1pdm09.

Инфекционный процесс начинается с прикрепления вируса к клеточному рецептору – производному сиаловой кислоты. Она присоединена к галактозе или глюкозамину  $\alpha 2-3$  или  $\alpha 2-6$  связью, которая опознается вирусами гриппа в зависимости от хозяйской принадлежности.

Рецепторные фенотипы вирусов гриппа человека, свиней и птиц различны: вирусы гриппа человека распознают  $\alpha 2-6$  связь, птиц –  $\alpha 2-3$ , а свиньи, могут иметь смешанную рецепторную специфичность, что и создает возможность размножения в них вирусов и птиц, и человека.

Вирусы гриппа птиц поражают, главным образом эпителий кишечника птиц. Инфекция слабовирулентными штаммами (LPAI low pathogenic avian influenza) вариантом этого вируса протекает обычно инapparантно или в форме неосложненного энтерита. Высоковирулентные варианты (HPAI) вызывают системное заболевание с симптомами поражения нервной и сосудистой систем.

Вирусы гриппа человека инфицируют клетки, на которых представлены  $\alpha 2-6$  рецепторы, расположенные на назальной слизистой оболочке. Содержание этих рецепторов постепенно убывает в ряду: носоглотка, трахея, бронхи, бронхиолы.

$\alpha 2-3$  рецепторы выявлены на бронхиолярных и альвеолярных клетках с убыванием вверх по респираторному тракту. Предполагается, что с этим связана слабая репродукция вирусов птичьего гриппа в верхних дыхательных путях человека, и как следствие этого неэффективность воздушно-капельной трансмиссии. Поэтому вирус птичьего гриппа, к счастью, не передается от человека к человеку. Во всяком случае, пока.

Таким образом, клетки-мишени для вирусов человека расположены, в основном в верхних дыхательных путях, для вирусов гриппа птиц - в терминальных бронхолах и альвеолах. Как только птичий вирус приобретает рецепторную специфичность  $\alpha 2-6$ , он превратится в идеального убийцу для людей.

Новый пандемический вирус, является реассортантом – гибридом двух свиных вирусов американского и евро-азиатского генотипов. И конечно в нем присутствует генетический материал от птичьих вирусов, впрочем, как и у всех вирусов гриппа А. Вирус сменил рецепторную ориентацию с  $\alpha 2-3$  на  $\alpha 2-6$ , получив возможность репродукции в верхних отделах респираторного тракта, и приобрел тем самым уникальную способность вирусов гриппа к неограниченному распространению среди людей.

Рост вирулентности, в частности, связан с мутацией в рецептор-связывающем сайте гемагглютиниона – с заменой аспарагиновой кислоты на глицин или аспарагин. Вирус в этом случае меняет рецепторную специфичность с  $\alpha 2-6$  на  $\alpha 2-3$  и приобретает способность к поражению нижних отделов респираторного тракта, вызывая пневмонию с летальным исходом.

Мы провели на экспертизу около 100 материалов от больных с летальным исходом. Смерть наступила во всех случаях от пневмонии у невакцинированных без ранней этиотропной терапии. В 70% секвенирование выявило наличие мутантов пандемического вируса в легочной ткани умерших пациентов.

При прижизненном обследовании ряда больных с последующим летальным исходом в пробах из носоглотки найден не мутировавший пандемический вирус. На вскрытии в трахее – бронхах – смесь не мутанта и мутанта, а в легких только мутанты. Это прямое подтверждение на клиническом материале формирования мутантов с их последующей селекцией. Отсутствие раннего противовирусного лечения создает оранжерейные условия для формирования мутантов.

Прямое изучение взаимодействия гемагглютиниона мутантов с аналогами клеточных рецепторов выявило у пандемического вируса двойную рецепторную специфичность  $\alpha 2-3$  и  $\alpha 2-6$  с преобладанием к  $\alpha 2-3$ .

Был разработан математический аппарат количественной оценки соотношения  $\alpha 2-3$  и  $\alpha 2-6$ -специфичности. Был введен коэффициент  $W_{3/6}$ . Если он меньше единицы, то преобладает  $\alpha 2-6$ ; от единицы до полутора – примерно равная, больше полутора – доминирование  $\alpha 2-3$ . Результаты молекулярно-генетического изучения штаммов, анализа их рецепторной специфичности и способности

вызывать летальный исход (темные полосы на диаграмме) или высокую корреляцию между аминокислотными заменами в первой субъединице гемагглютенина и исходом заболевания. Уже в самом начале пандемии исходный штамм California обладал двойной специфичностью к  $\alpha 2$ -6- и  $\alpha 2$ -3-сиалозидам. Как результат, в сравнении с сезонными штаммами он обладал более низкой способностью передачи от человека к человеку, но более высокой вирулентностью.

Летальность среди пациентов, зараженных этими мутантами, достигает 60% – как при птичьим гриппе.

Дальнейшее распространение таких мутантов, приобретших высокую вирулентность и сохранивших способность к респираторному пути заражения, приближает их к недоброй памяти пандемическому вирусу «Испанки» 1918-1919 годов, унесшему около 100 млн. жизней. Другая возможность в дальнейшей эволюции вируса - сохранение специфичности  $\alpha 2$ -3 с высокой вирулентностью, но потеря  $\alpha 2$ -6 специфичности, а следовательно, и способности к респираторному пути заражения. Тогда пандемия пойдет на спад. Пока мы не исключаем оба сценария.

Циркулирующий среди свиней вирус H1N2v вызвал, по крайней мере, 2 случая заболевания людей в США, возникшего в результате прямого контакта со свиньями. В США выявлен 31 случай заражения людей свиным вирусом H3N2v.

С февраля 2013, то есть в начале сезона весенней миграции птиц, в Китае выявлена спорадическая заболеваемость людей, этиологически связанная с другим вирусом птичьего гриппа А (H7N9). На середину апреля этого года лабораторно подтверждены 1567 случаев заражения людей с 40%-ной летальностью. Случаи заболевания сначала возникли в районе Шанхая, затем распространились на провинции Цзянсу и Чжэцзян, а позднее – еще на 10 восточных провинций, включая Тайвань. Источником подавляющего большинства выявленных случаев заболевания людей были инфицированные домашние птицы, которые переносят инфекцию инapparантно. Массовая гибель птиц не отмечена.

Вирус появился в результате реассортации: сегменты гемагглютенина и нейраминидазы получены от вирусов гриппа А диких птиц. Водно-околоводного

комплекса, а остальные сегменты – от вируса гриппа А птиц подтипа H9N2 эпизоотического в Африке, Азии и на Среднем Востоке. Вирус H9N2 вызвал легкую инфекцию, по крайней мере, у 4-х человек в Китае. Вероятнее всего, реассортация произошла во время весенней миграции, когда происходят чрезвычайно интенсивные популяционные взаимодействия диких птиц водно-околоводного комплекса. По нашим оценкам, местом возникновения реассортанта могло стать оз. Тайху на границе провинций Чжэцзян, Цзянсу и Шанхай, которое представляет собой один из крупнейших хабов миграционных потоков диких птиц. Сохраняется высокая вероятность заноса вируса гриппа на территорию России дикими птицами вдоль Дальневосточно-Притихоокеанского (на Дальний Восток) и вдоль Джунгарского миграционного русла (в Западную Сибирь).

Результаты прямых экспериментов *in vitro*, проведенных в Институте вирусологии, показали, что новый вирус гриппа резистентен к римантадину и чувствителен к осельтамивиру, рибавирину, ингавирину.

Один из наиболее свежих примеров. Ситуация с вирусом гриппа птиц H5N8, клайд – 2.3.4.4.

Первые вспышки заболевания, вызванного этим высокопатогенным вирусом, выявлялись в восточном Китае, начиная с 2010 в процессе рутинного обследования домашних уток.

Затем вирус обнаружен в 2014 во время нескольких вспышек заболевания в Южной Корее, Китае и Японии среди домашних и диких птиц. Вирус выделяли от домашних кур, уток и гусей, а также от клинически здоровых и погибших диких птиц водного комплекса. В Южной Корее у вируса выявлен средний уровень вирулентности для домашних уток (0-20% летальность) и не обнаружены клинические признаки заболевания у диких уток (крякв) *Anas platyrhynchos*. Однако уровень репликации и выделения вируса с фекалиями у крякв был выше в случае их заражения вирусом H5N8 в сравнении с H5N1.

Экспериментально показана возможность инфицирования хорьков, мышей, собак и кошек, причем собаки инфицируются и в естественных условиях.

Рецепторная активность вируса имеет  $\alpha 2-3$  специфичность. Поэтому потенциально вирус способен вызывать первичную вирусную пневмонию с летальным исходом у людей. Но пока заболевания людей не выявлены.

Распространение вируса происходит с мигрирующими птицами, а заражение домашних птиц – через инфицированную фекалиями воду и корм.

Именно поэтому в Европейских странах вирус был обнаружен в ноябре 2014, когда туда прилетели на зимовку некоторые виды уток, гусей и лебедей из эндемичных районов Азии, весьма вероятно с мест гнездовья на севере Российской части Евразии.

Первая вспышка выявлена в северо-восточной Германии 1 ноября 2014 г. Были инфицированы 5 тысяч индеек 15-недельного возраста (16% поголовья) с почти 40% летальностью в течение двух дней.

14 ноября возникла обширная вспышка среди 150-тысячного стада кур-несушек в Нидерландах на северо-востоке от Роттердама. Все птицы были уничтожены и организована 3-километровая защитная и 10-километровая наблюдательная зоны.

16 ноября эпизоотия среди 60-недельных уток – это порядка 6 тысяч птиц – возникла уже в северном Йоркшире в Англии. Снизилась продукция яиц и увеличилась смертность.

Все европейские эпизоотии, возникшие на протяжении двух недель, имеют, по-видимому, один источник – утки, гуси, лебеди, хотя пораженные территории и разделяют от 400 до 1000 километров. Кстати, в Японии обнаружена инфекция лебедей вирусом H5N8. Эти птицы высокочувствительны к вирусам птичьего гриппа.

На начало апреля этого года циркуляция вируса установлена в 5 азиатских странах – КНР, Япония, Южная Корея, Израиль, Непал, в 4-х африканских странах – Демократическая Республика Конго, Египет, ЮАР, Зимбабве; в 25 Европейских странах: Австрия, Англия, Бельгия, Босния, Венгрия, Черногория, Болгария, Дания, Грузия, Германия, Греция, Украина, Литва, Люксембург, Нидерланды, Польша, Румыния, Сербия, Словакия, Словения, Швеция, Швейцария, Финляндия,

Франция, Хорватия, , Чехия; в северных странах американского континента - США, Канада; в России вирус обнаружен в Калмыкии, Туве, Якутии.

Осенью 2014 г. эпизоотии с высокой летальностью возникли в Канаде, США среди кур, уток, гусей, индеек, а также диких птиц. Вирус клайда 2.3.4.4, появившийся вначале в пределах Тихоокеанского миграционного русла, через год появился вдоль миссисипского русла. За год в США выявлено 32 вспышки с гибелью более 500 миллионов птиц на территории 15 штатов. Занос в Центральную и Южную Америку пока не установлен. Но это не за горами. Сравнение механизмов эпизоотий в Америке, вызванных рукотворным (вирус Западного Нила из Европы) и природным (вирус гриппа птиц из Азии) источниками заноса указывает на их сходство за счет вовлечения мощных природных процессов (табл.1).

Обслуживающий персонал в птичьих хозяйствах необходимо вакцинировать от гриппа. А при возникновении эпизоотий рекомендуется в качестве профилактики использовать тамифлю (озельтамивир).

По данным на конец 14<sup>го</sup> – начало 15<sup>го</sup> года в провинции Ухань в КНР выявлены 12 случаев летального заболевания людей (43%) вирусом H5N6, клайда 2.3.4.4. после контакта с дикими утками.

Наконец 14 февраля 2018 года сообщено о случае заболевания в Китае, связанного с вирусом H7N4, Пожилая женщина после контакта с домашней птиц заболела 25 декабря 2017 года, госпитализирована с симптомами тяжелой пневмонии, но через неделю была выписана из госпиталя. Теоретически каждый вирус гриппа птиц при попадании в человеческую популяцию способен быть причиной пандемии, подобно пандемии «испанки», возникшей 100 лет назад и унесшей около 100 млн жизней.

Все эти данные указывают на серьезную роль ортомиксовирусов в патологии человека и животных, прежде всего птиц. Дремлющие вулканы порой просыпаются. Это требует заблаговременного изготовления кандидатов вакцинных штаммов для использования при будущих пандемиях. К настоящему времени уже сконструировано порядка 20 вакцинных штаммов ко всем известным генетическим

клайдам вируса H5 и другим зоонозным вирусами гриппа (табл. 2). В докладе сделана попытка показать, что мы, медики, и ветеринары – братья по оружию в войне с вирусами, которые все время на шаг впереди. И в этой борьбе следует использовать весь арсенал международных возможностей – от организационных мер до молекулярно-генетических подходов для своевременной диагностики, объективного анализа текущей ситуации и прогноза событий в обозримом будущем. В одном из последних решений Совета Безопасности указана необходимость мониторинга, в том числе и молекулярно-генетического по пандемическому и птичьему гриппу. Результаты многолетнего мониторинга циркуляции более 80 зоонозных вирусов в разных экосистемах – от Арктики до субтропиков изложены в монографии: Зоонозные вирусы Северной Евразии: Таксономия и экология. Книга вышла в конце 2015 года в престижном международном издательстве Elsevier Academic Press.

Табл.1.

**СХОДСТВО И РАЗЛИЧИЯ МЕХАНИЗМА РАЗВИТИЯ В США  
ЭПИЗОТИЙ ВИРУСОВ ПТИЦ H5 И ЛИХОРАДКИ ЗАПАДНОГО НИЛА**

Особенности развития эпизоотии		Вирус гриппа H5	Вирус Западного Нила
Занос	Кем	Мигрирующие птицы	рукотворный
	Откуда	Север Азии	Порты бассейны Средиземного или Черного морей
	Куда	Западное побережье Америки	Нью-Йорк и окрестности
	Как	Осенние миграции по Тихоокеанскому миграционному руслу	С зараженными комарами в трюмах кораблей или в самолетах
Распространение	1-й год	Осенние миграции по Тихоокеанскому руслу	Вовлечение местных видов птиц и комаров в окрестностях Нью-Йорка
	2-й год	Осенние миграции по Мексиканскому руслу	Осенние миграции по Атлантическому руслу
	3-й год	Вовлечение в эпизоотию домашних и диких птиц с потенциальной интродукцией в Южную Америку	Осенние миграции по Мексиканскому и Тихоокеанскому руслу с развитием эпизоотий среди диких и синантропных птиц на Американском континенте, включая Южную Америку

Табл. 2.

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ КЛАЙДЫ ВИРУСА ГРИППА ПТИЦ А (H5)**

Генетический клайд (подтип)		Хозяин (птица)	Распространение	Наличие кандидата в вакцинные продуценты
1.	(H5N1)	дикие и домашние	Евразия, Африка	+
1.1.	(H5N1)	домашние	Ю-В Азия	+
1.1.2.	(H5N1)	дикие	Ю-В Азия	+
2.1.1.	(H5N1)	домашние	КНР	+
2.1.3.2	(H5N1)	домашние	Ю-В Азия	+
2.1.3.2a	(H5N1)	домашние	Ю-В Азия	+
2.2.	(H5N1)	дикие	КНР, РФ, Евразия, Африка	+
2.2.1.	(H5N1)	домашние	Африка (Египет), Азия (Турция)	+
2.2.1.1.	(H5N1)	домашние	Африка (Египет)	+
2.2.1.2.	(H5N1)	дикие и домашние	Евразия, Африка (Египет)	+
2.3.2.1.	(H5N1)	дикие	КНР	+
2.3.2.1a	(H5N1)	домашние	Индия, КНР, Непал, Бангладеш	+
2.3.1.1c	(H5N1)	домашние	Ю-В Азия, Африка (Камерун)	+
2.3.2.1a	(H5N1)	дикие	Бангладеш, Индия, Непал	-
2.3.2.1b			КНР	+
2.3.2.1c	(H5N1)	домашние	Ю-В Азия	+
2.3.4.	(H5N8)	дикие и домашние	КНР, Лаос, Япония	+
2.3.4.2.	(H5N8)	домашние	Бангладеш, КНР	+
2.3.4.4.	(H5N8)	дикие и домашние	Азия, Европа, Африка, Америка	+
2.3.4.4.	(H5N6)	дикие и домашние	КНР, Южная Корея, Вьетнам, Япония, Филиппины	+
2.3.4.4.	(H5N2/N8)	домашние	КНР	-
2.3.4.4.	(H5N5)	дикие, домашние	Чехия, Грузия, Нидерланды, Черногория,	-
7.1.	(H7N9)	домашние	Вьетнам	+
7.2.	(H7N9)	дикие	КНР	+
	H7N4	домашние	КНР	-
	H9N2	дикие, домашние	Азия, Африка	+
	H1N2 <sup>x)</sup>	домашние	США	
	H3N2 <sup>x)</sup>			

<sup>x)</sup> - свиные вирусы