

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-109-120>

Решенные и проблемные вопросы эпидемиологии гриппа через сто лет после пандемии «испанки»

А. Б. Белов*, П. В. Куликов

ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова»
Минобороны России, Санкт-Петербург

Резюме

Анализируется история возникновения пандемий гриппа XX века и пандемии 2009 г., а также этапы параллельного развития учения о гриппе. Рассматриваются гипотезы и теоретические аспекты, объясняющие механизмы формирования сезонных эпидемий и пандемий. Обосновывается зооантропонозный генез пандемий гриппа типа А и антропонозная сущность сезонных «дрейфовых» эпидемий гриппа любых типов. С учетом разнообразия мнений специалистов, предлагается вернуться к обсуждению спорных эпидемиологических и вирусологических вопросов официально признанной ВОЗ в 2009 г. пандемии для разработки единой концепции пандемического гриппа на основе многоуровневой изменчивости его возбудителей. Обсуждается возможность совершенствования прогнозирования эпидемиологической (эпизоотической) обстановки по гриппу путем комплексного мониторинга предикторов пандемий (эпидемий, эпизоотий) в свиноводческих регионах лабораториями, в которых работают специалисты эпидемиологического и ветеринарного профиля. Предполагается, что вероятным возбудителем следующей пандемии станет вирус гриппа серотипа А(Н2N2).

Ключевые слова: грипп, пандемия гриппа «испанка», свиной грипп, история пандемий, изменчивость вирусов гриппа, прогнозирование пандемий

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Белов А. Б., Куликов П. В. Решенные и проблемные вопросы эпидемиологии гриппа через сто лет после пандемии «испанки». Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2019; 18 (5): 109–120. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-109-120>.

Solved and Problematic Issues of Influenza epidemiology one hundred years after Spanish Flu Pandemic

A. B. Belov**, P. V. Kulikov

Medical Academy named after S. M. Kirov, St. Petersburg, Russia.

Abstract

The history of influenza pandemics of the 20th century and the 2009 pandemic is analyzed, as well as the stages of parallel development of the influenza doctrine. Hypotheses and theoretical aspects explaining the mechanisms of formation of seasonal epidemics and pandemics are considered. Zoonanthroponosis locates the Genesis of pandemic influenza type A and type anthropogenic the essence of seasonal drift epidemics of influenza of all types. Taking into account the diversity of opinions of experts, it is proposed to return to the discussion of controversial epidemiological and virological issues officially recognized by WHO in 2009 of the pandemic to develop a unified concept of pandemic influenza on the basis of multi-level variability of the pathogens. We discuss the possibility of improving the prediction of epidemiological (epizootic) influenza situation by complex monitoring of the predictors of pandemics (epidemics, epizootics) in the hog production regions laboratories, epidemiological and veterinary profile. It is assumed that the probable causative agent of the next pandemic will be influenza virus of serasubtype A (H2N2).

Keywords: flu, spanish flu, swine flu, pandemic history, flu virus variability, pandemic prediction

No conflict of interest to declare.

For citation: Belov AB, Kulikov PV. Solved and Problematic Issues of Influenza epidemiology one hundred years after Spanish Flu Pandemic. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2019; 18 (5): 109–120. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-109-120>.

* Для переписки: Белов Александр Борисович, к. м. н., доцент кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж. +7 9315428624, syezd2@mail.ru. ©Белов А. Б. и др.

** For correspondence: Belov Alexander Borisovich, Cand. Sci. (Med.), associate professor of Department of General and Military Epidemiology of Military Medical Academy named after S. M. Kirov, 6, Litera Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, Russia, 194044. +7 9315428624, syezd2@mail.ru. ©Belov AB. et al.

Несмотря на поступательный прогресс медицинской науки и практики, человечество уязвимо от многих опасных инфекционных болезней. К числу таких инфекций относится и грипп, который входит в число заболеваний, наносящих ощутимый урон социуму. Величайшим потрясением для человечества стала медико-социальная катастрофа XX века – пандемия «испанки», которая за два года (1918–1919 гг.) унесла по усредненным данным 20 млн человек, вдвое превысив боевые потери стран-участников Первой мировой войны. Вокруг тех эпидемических событий возникло много преувеличений и недоразумений, способствующих научным и коммерческим спекуляциям. Поэтому при изучении исторических аспектов эпидемий и пандемий важно учитывать уровень развития медицины в соответствующее им время. Хронология пандемий дает представление об основных этапах формирования эпидемиологической концепции гриппа и отражает прогресс медицинской науки и здравоохранения при решении задач борьбы с эпидемиями. Итоги столетнего изучения причин, условий и механизмов возникновения клинико-эпидемических проявлений гриппа позволяют систематизировать накопленные знания для их использования в работе специалистов-инфектологов. Надеемся, что обобщенный в обзоре опыт противостояния человечества эпидемиям гриппа будет полезен в образовательной деятельности и практике подготовки к встрече с очередной пандемией.

История пандемий и этапы развития учения о гриппе

Проявления болезни, похожей на современный грипп, известны со времен Гиппократов. Исторические хроники сообщают, что с XII века за 4 столетия возникло более 130 эпидемий, в том числе, вероятно, три пандемии 1173, 1323, 1387 гг. В XVI веке медики уже знали основные клинико-эпидемиологические признаки гриппа и его эпидемий, причем наряду с этим названием болезни использовали термин «инфлюэнца». Крупные эпидемии 1729, 1781, 1830 и 1889 гг., по ретроспективным оценкам, также можно отнести к пандемиям. В 1889–1890 гг. врачами впервые были применены статистические методы изучения заболеваемости гриппом и смертности населения от него при описании эпидемий в ряде стран Европы и Америки. Так начался первый этап научного изучения эпидемиологии этой инфекции [16]. Однако эволюция учения о гриппе ускорилась только после пандемии «испанки»: медицинская наука в начале XX века уже находилась на том уровне, который позволял выявлять, оценивать и в какой-то степени решать проблемы гриппа.

Пандемия «испанки»

Пандемия началась весной–летом 1918 г. на фоне слабой эпидемической волны острых респираторных заболеваний (ОРЗ) и сезонного

гриппа. Во второй, более тяжелой волне смешанной заболеваемости осенью–зимой 1918 г. преобладал тот самый грипп, названный «испанкой», который многие связывали с заражением людей от свиней. Третья умеренная волна заболеваемости зимой–весной 1919 г. была, по-видимому, смешанной этиологии – за счет возбудителей «испанки» и другого сезонного гриппа, который сегодня отнесли бы к типу В или подтипу А(Н3N2). Во многих сельскохозяйственных регионах наблюдались эпизоотии зоонозного гриппа (среди свиней, кур, лошадей). Животные могли заражаться от людей и, наоборот; при этом зоонозный грипп у человека было невозможно отличить от одноименного антропонозного заболевания. Таким образом «испанка» изначально считалась конкретной болезнью («свиным» гриппом), но была, по сути, комплексом этиологически разных инфекций, сходных по симптоматике и клинико-эпидемиологическим проявлениям. Однако ведущую роль «испанки» в общем медико-экономическом ущербе человечеству в то время отрицать невозможно [15].

Интенсивность и динамика этой суммарной заболеваемости и катастрофическая смертность от нее и других воздушно-капельных инфекций (ВКИ) объяснимы: не было в то время этиотропных средств лечения и профилактики, систем верифицированной диагностики и эпидемиологического надзора. Безусловно, сказались на населении многих стран тяготы и лишения, вызванные войной. Провоцирующую роль сыграло «перемешивание» иммунных людей с восприимчивыми лицами: сначала тотальная мобилизация, тяжелые условия существования военнослужащих, а затем массовая демобилизация. Эти факторы сочетались с переполненными учебными центрами, госпиталями и лагерями беженцев, военнопленных, демобилизованных и их перемещениями. В конце войны началась мировая экономическая депрессия и массовая миграция рабочей силы, в том числе из Юго-Восточной Азии (в основном из Китая – общеизвестного резервуара пандемических возбудителей гриппа). Все это в совокупности обусловило возникновение и распространение эпидемий гриппа, слившихся в пандемию катастрофического масштаба. Только к 1920 г. пандемия завершилась переходом в обычные сезонные эпидемии.

История изучения этиологии и эпидемиологии пандемического гриппа

В период начавшихся процессов урбанизации, научно-технической революции и глобализации ущерб от пандемий актуализировал для ученых задачу по развитию эпидемиологии и молодых наук вирусологии, иммунологии, вакцинологии, молекулярной биологии. Поиск возбудителя гриппа не подтвердил его предполагаемую бактериальную этиологию. Во время пандемии «испанки» возникло подозрение на этиологическую роль неизвестных

вирусов. Уникальный мир вирусов был открыт Д. И. Ивановским в 1892 г., а к 1920 г. уже стали известны возбудители ряда вирусных болезней человека. В 1931–1932 гг. ученый-ветеринар Р. Шоуп изолировал вирус гриппа свиней, который ретроспективно связали с пандемией «испанки». В этой ассоциации заложены корни не совсем точного обозначения пандемии, а также ее предполагаемого возбудителя – вируса «свиного» гриппа. В 1933 г. У. Смит, К. Эндрьюс и П. Лейдлоу изолировали вирус гриппа человека, который в 1947 г. был обозначен как вариант этого возбудителя. К этому времени стало очевидно, что возбудителей гриппа несколько типов. После 1957 г. данный вариант подтипа А-1 из-за особенностей поверхностных белков вириона был отнесен к подтипу А(Н1N1) вируса гриппа типа А. К нему же отнесли вариант А(Hsw1N1) или А(Н1N1)sw, ретроспективно считавшийся классическим вирусом гриппа свиней и возбудителем «испанки». Затем добавили подтип А(Н0N1), на самом деле вариант 1927–1929 гг. того же подтипа А(Н1N1). Последним в эту группу включили вариант возбудителя, вызвавшего цикл эпидемий 1946–1957 гг. Он первым получил обозначение формулой А(Н1N1), объединившей позже упомянутые антигенные варианты вирусов в единый подтип возбудителя гриппа типа А. После открытий Т. Френсисом и Т. Меджиллом в 1940 г. второго самостоятельного возбудителя, отнесенного к типу В, и изоляции Р. Тейлором в 1949 г. третьего гриппозного вируса типа С, эта дифференциация возбудителей гриппа закрепилась (ВОЗ, 1971 г.). Вирусы последних двух типов были признаны антропонозными, но не пандемическими возбудителями, циркулирующими постоянно. Однако в отличие от вирусов типа А, их изменчивость оказалась менее активной и проявлялась в последовательной смене только обновившихся антигенных вариантов.

Продолжавшееся с 1940–1950 гг. изучение поверхностных белков вирионов гемагглютина (Н) и нейраминидазы (N) подтвердило их ведущую роль в изменчивости любого возбудителя гриппа на уровнях вариантов и типов, а у вируса гриппа А – и подтипов. Открытие феномена «антигенного дрейфа» (1947 г.) многое объяснило в периодичности сезонных эпидемий и особенностях иммунного ответа у людей. Утвердилось мнение, что гемагглютинин вируса обеспечивает инфицирование человека, а нейраминидаза – развитие заболеваний у восприимчивых людей. Поверхностные антигены вирионов в ходе циркуляции фенотипически изменчивы. Антигенный дрейф – это результат накопления спонтанных точечных мутаций в геноме вируса, когда изменяется последовательность генов в структурах Н и N, из-за чего эти белки не распознаются иммунными клетками хозяина. Сбой в определении ими «своего» и «чужого» приводит к инфицированию и болезни. Такие вирусы становятся вирулентными для

восприимчивых организмов, легче преодолевают их иммунорезистентность. Способствует продолжению циркуляции и дрейфа эпидемических клонов селекция (отбор) вирионов с измененными структурами Н и N, провоцируемая дефицитом популяционного иммунитета к гриппу части населения.

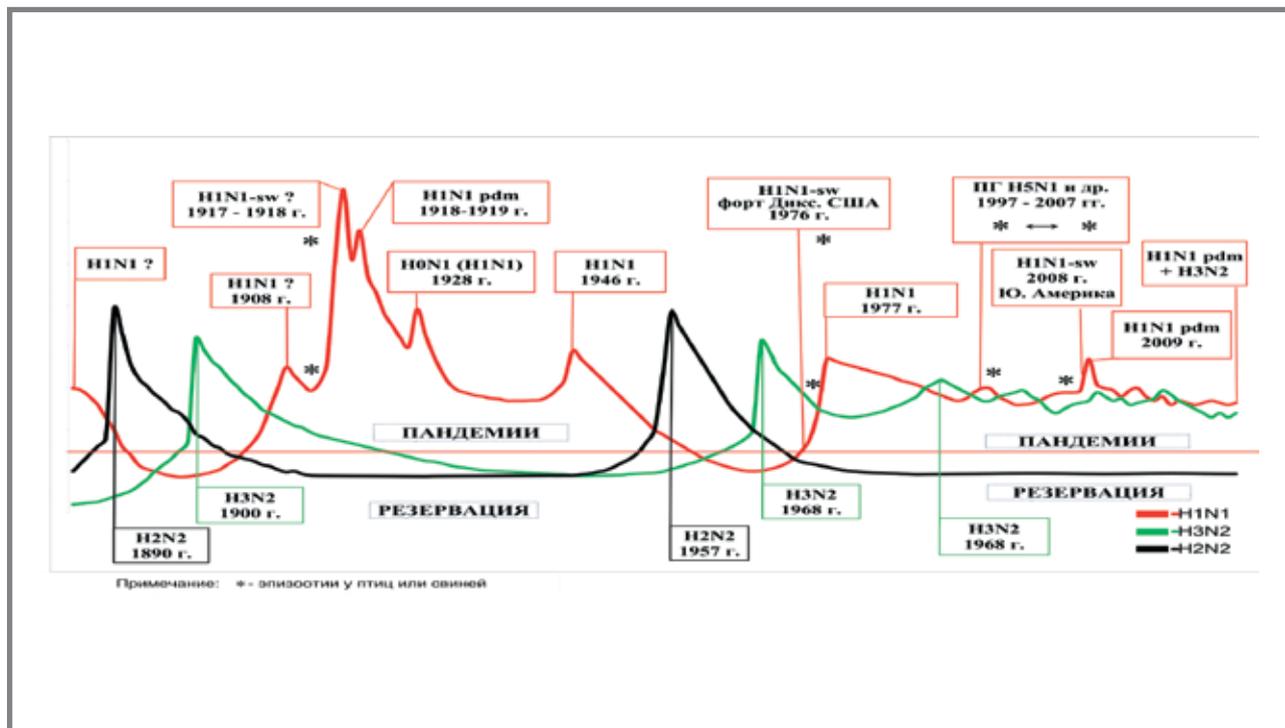
Пандемия «Сингапурского» гриппа

Следующие за «испанкой» пандемии гриппа изучались усовершенствованными вирусологическими и иммунологическими методами. Пандемия 1957 г. началась в виде локальных эпидемических вспышек гриппа летом на фоне Московского всемирного фестиваля молодежи и студентов. Вторая (основная) волна заболеваемости гриппом осенью и зимой охватила многие страны. Смертность населения составила около 2-х млн человек и 0,2% летальность среди госпитализированных, что значительно превысило потери от гриппа за предыдущие 10 лет. Впервые зафиксировали второй тип изменчивости Н и N вирусов гриппа, что позволило научно обосновать феномен антигенного «шифта» (сдвига) – смены возбудителя подтипа А(Н1N1) вирусом другого подтипа А(Н2N2). Действительно, было установлено прекращение циркуляции возбудителя предшествующего цикла, а в 1964 г. зарегистрировали второй подъем заболеваемости за счет дрейфового варианта этого вируса. «Новый» возбудитель был признан большинством исследователей антропонозным и пандемическим при полной замене Н и N вириона на другую комбинацию антигенов. Кардинальное обновление поверхностных белков проявилось высокой заболеваемостью населения и значительной тяжестью болезни, так как большинство людей с этим возбудителем раньше не встречалось. Неудивительно, что применяемые с 1940-х гг. первые моновалентные вакцины, содержащие антигены вируса А(Н1N1), оказались малоэффективными [16].

Первоначальный пессимизм в отношении эффективности гриппозных вакцин, основанный на гипотезе периодического перехода непрерывного дрейфа вириона в шифт, способствовал разработке средств экстренной профилактики и этиотропной терапии гриппа. Однако вскоре подтвердилось мнение ученых (в том числе академиков А. А. Смородинцева и В. Д. Белякова) об ограниченности количества сероподтипов вирусов гриппа А: у пожилых людей в сыворотке крови, взятой в разное время до начала пандемий XX века, позже обнаружили антитела к их «будущим» возбудителям. Методом «серологической археологии», установили, что вирус А(Н2N2) уже циркулировал в пандемию 1890–1900 гг. (рис. 1, табл. 1). Это означало способность возбудителей гриппа А к возврату в циркуляцию после длительной резервации (персистенции) среди населения (циклы Френсиса). Правда, сторонники зоонозной гипотезы происхождения пандемий гриппа А, настаивали на резервации пандемических вирусов в популяциях

Рисунок 1. Гипотетическая схема многолетней периодичности пандемических циклов циркуляции возбудителей гриппа типа А

Figure 1. Hypothetical scheme of the long-term periodicity of pandemic cycles of circulation of type A influenza pathogens



животных, в частности свиней и птиц, подверженных периодическим эпизоотиям [3,5,7,8]. Все исследователи соглашались, что истощение восприимчивых людей и снижение вирулентности возбудителя гриппа в пандемическом цикле приводит к смене его конкурентом, набирающим вирулентность в фазе резервации. Вопрос заключался в том, кто составляет этот резервуар вируса гриппа А, и как формируется пандемический потенциал возбудителя.

Пандемия «Гонконгского» гриппа

Пандемия 1968–1969 гг. была легче предыдущей, однако привела к 1 млн смертей и 0,1% летальности среди госпитализированных пациентов. Научное сообщество признало в качестве антигенного шифта замену не только двух, но даже одного поверхностного антигена (в данном случае гемагглютинаина). Вирус отнесли к подтипу А(Н3N2); он также вытеснил вируса-предшественника, проявил высокую антигенную изменчивость и дал в дальнейшем большое количество дрейф-вариантов. Результаты сероархеологии подтвердили циркуляцию этого вируса среди людей в 1901–1918 гг. и участие его антигенов в эпизоотиях у свиней, лошадей, кур. Была уточнена периодичность сезонных эпидемий, вызванных дрейфовыми вариантами вирусов типов А и В (Э. А. Фридман). Выявленные минициклы заболеваемости включали от 2–3 для гриппа А и 4–6 для гриппа В последовательных почти ежегодных сезонных эпидемий,

иницированных одними и теми же дрейфовыми вариантами соответствующих подтипов вирусов. Последовательное снижение заболеваемости людей в пандемическом цикле и облегчение клинического течения болезни за счет проэпидемичивания населения завершалось очередной пандемией. С формированием «свежего» дрейфового варианта вируса заболеваемость гриппом и тяжесть вновь увеличивались, но всегда в меньшей степени, чем при предшествовавшем мини цикле. Тенденцию антигенного дрейфа можно было отслеживать и прогнозировать время формирования очередного дрейфового варианта вируса, хотя не всегда точно. Появилась возможность корректировать состав дивалентных, а затем и трехвалентных гриппозных вакцин, включающих типы гриппа А и В путем введения в них антигенов обновленных дрейфовых вариантов, что повышало эффективность препаратов [1,4,911].

Изучение антигенной изменчивости зоонозных вирусов гриппа типа А

В 1970-е гг. сторонники зоонозной гипотезы резервации возбудителей гриппа доказали, что вирус типа А постоянно циркулирует среди диких птиц и некоторых видов млекопитающих. Он способен передаваться домашним и сельскохозяйственным животным, в том числе птицам и свиньям в агроцепнозах, и вызывать крупные эпизоотии. Случаются спорадические заболевания и локальные вспышки у людей, заразившихся при контакте с животными

Таблица 1. Хронологическая характеристика циркуляции вирусов гриппа типа А с конца XIX века по настоящее время
Table 1. Chronological characteristic type A influenza virus circulation from the end of the 19th century to the present

Серотипы вируса типа А Type A virus subtypes		Начало пандемического цикла (годы) Beginning of the pandemic cycle (years)	Окончание пандемического цикла (годы) Pandemic cycle end (years)	Эпидемический интервал (лет) Epidemic interval (years)	Резервационный интервал (лет) Reservation interval (years)
A (H2N2)		1889–1890	1899–1900	10–11	57 (до 1957 г.)
A (H3N2)		1899–1900	≥ 1918	≥ 18	≥ 50 (до 1968 г.)
A (H1N1)	A (H1N1)	1908	1918	10–11	59 (до 1977 г.)
	A (H1N1) pdm	1918	1957	39	20 (до 1977 г.)
	Суммарно Total	1908	1957	49	20 (до 1977 г.)
A (H2N2)		1957	1968	11	≥ 51
A (H3N2)		1968	–	≥ 51	–
A (H1N1)	A (H1N1)	1977	2009	32	≥ 10
	A (H1N1) pdm	2009	–	≥ 10	–
	Суммарно Total	1977	–	≥ 42	–

Примечание: 1. Вирусы A (Hsw1N1) или A (H1N1)sw и A (H1N1) pdm, A (H0N1) и A (H1N1) объединены в подтип A (H1N1). 2. Вирус пандемии «Испанки» и возбудитель пандемии 2009 г. обозначены как подтип A (H1N1)pdm.
 Note: 1. The viruses A (Hsw1N1) or A (H1N1) sw and A (H1N1) pdm, A (H0N1) and A (H1N1) are combined into a subtype A (H1N1). 2. Spanish flu pandemic virus and the 2009 pandemic causative agent are designated as subtype A (H1N1) pdm.

или через факторы внешней среды. Антигенный дрейф вирусов у животных менее значим в эпизоотическом процессе, чем у людей в эпидемических проявлениях. Возможно, поэтому убедительных фактов укоренения среди населения зоонозных вирусов и передачи их от человека человеку нет. Исключение среди теплокровных представляют только свиньи, популяции которых и сейчас считают «плавильным котлом», где вирусы птиц и млекопитающих подвергаются преадаптации к человеческому организму, формируя механизм преодоления его видовой резистентности. Однако большинство ученых полагают, что закрепиться в циркуляции среди населения в качестве антропонозных возбудителей без кардинального изменения структур H и N они не способны [8,11,15].

Считается, что внутренние белки вириона слабо изменчивы; они отражают этапы эволюции

вирусов гриппа от зоонозных возбудителей к антропонозным паразитам, а поверхностные белки (H и N) активно участвуют в антигенной изменчивости популяций вирусов, особенно при дрейфе. Реассортация (пересортировка) генов путем обмена H и N вирионов и замены в последовательностях аминокислот наружных и внутренних белков, способствуют преодолению обновленным зоонозным возбудителем барьера резистентности человека (животного) на видовом уровне и инициирует у него инфекционный процесс. Закрепление антропонозного механизма передачи во взаимодействующих популяциях такого вируса и человека и развитие пандемий зависит больше от реассортаций с участием H и N вирионов при достаточной степени обновления состава всех белков, а также упомянутых реакций иммунорезистентности хозяев при подходящих условиях [4,6,13].

Наиболее адаптированным из зоонозных гриппозных вирусов к организму человека является возбудитель гриппа свиней A(Hsw1N1) или «сН1N1». Именно он является «прародителем» возбудителя гриппа человека A(H1N1): свиньи, как и приматы, наиболее близки по генотипу и строению рецепторного аппарата клеток органов дыхания к *Homo sapiens*. Теоретически серотипов зоонозных вирусов гриппа А в природе столько, сколько пар комбинаций Н и N (более 140), а всего, по новым данным, установлено 18 типов первых и 11 типов вторых; возможно, их гораздо больше [5,8,11]. У диких животных пока обнаружено около 80 таких неустойчивых продуктов «пересортировки» вирусов-реассортантов и рекомбинантов; свыше 20 из них активно циркулируют, в основном у птиц, например, вирус A(H5N1), A(H5N6), A(H7N9), A(H7N2) и др. Наиболее вирулентные из них периодически вызывают падеж животных (в том числе одомашненных), особенно при неблагоприятных условиях, ослабляющих их иммунитет. Возможны отдельные заболевания и массовые вспышки у персонала крупных ферм при «веерных» заражениях в ходе эпизоотий. В биосфере циркулируют зоонозные вирусы с различной вирулентностью и относительной резервуарной специфичностью к своим хозяевам. Хозяева вирусов обмениваются ими, в результате происходят перекрестные смены одного или обоих антигенов, возникают новые комбинации, не купируемые сопротивляемостью иммунодефицитных животных. Так развиваются эпизоотии в дикой природе и у синантропных животных, от которых заражаются люди [3,6,8,14].

Различия упомянутых процессов пересортировки генов в том, что на популяционном уровне реассортация реализуется в организмах разных видов хозяев, а рекомбинация происходит в организмах одного вида хозяина. Так, помимо трех субтипов возбудителя гриппа А, свойственных человеку, среди людей и животных циркулируют неустойчивые антропонозные рекомбинанты естественного и вакцинного происхождения, относящиеся к подтипам A(H1N2), A(H2N1) и A(H3N1). Возможно, рекомбинации тоже имеют отношение к пандемическому (панзоотическому) процессу или к антигенному дрейфу. Закономерности реассортаций были хорошо изучены в 1990-е гг. и начале нового века в связи с массовыми эпизоотиями среди диких водоплавающих птиц и возникновением ряда антропургических очагов «птичьего» гриппа A(H5N1) и других подтипов [5,8,11,15]. У людей этот грипп протекал по-разному, иногда с летальными исходами, но не только пандемии, но даже заметной эпидемии где-либо так и не наблюдалось. Если организм человека для птичьих вирусов гриппа «биологический тупик», то относительно гриппа свиней подобный вопрос долго не прояснялся из-за корпоративной закрытости ветеринаров и производителей свинины. Поэтому эпидемическая ситуация 1976 г. в форте Дикс (штат Нью-Джерси, США)

не была расследована должным образом; некоторые сведения были опубликованы только через 20 лет. Эта поучительная история и новые научные данные, возможно, выведут на компромиссную гипотезу, объясняющую происхождение пандемий гриппа [5,6,12,16].

Эпидемическая вспышка «свиного» гриппа в 1976 г.

В январе–феврале в военном учебном центре Дикс среди новобранцев, на фоне заболеваемости ОРЗ и сезонным гриппом A(H3N2)/Виктория/3/75, возникла локальная эпидемическая вспышка ОРИ. Возбудитель был идентифицирован как вирус гриппа свиней A(Hsw1N1), антигенно близкий вирусу «испанки». Межконтинентальные связи и свойства подобных вирусов тогда только начинали изучаться молекулярно-биологическими методами. За месяц переболело 13 человек, у пятерых грипп осложнился пневмонией, и один из них умер. Серологическое обследование выявило 230 вирусоносителей с передачей возбудителя среди некоторых лиц до 4–7-го пассажира. Вирусоносителей в отдельных командах было до 40–45% личного состава [5,12,17]. Эпидемиологических связей не установлено, кроме того что данный регион – свиноводческий (позже признали наличие эпизоотий на некоторых фермах). Посчитали, что инфицирование вирусом произошло при прибытии рекрутов в сборный пункт, откуда они занесли его в центр. Местное население болело исключительно гриппом A(H3N2)/Виктория. Против «неизбежной пандемии испанки» планировалась иммунопрофилактика вакциной из идентифицированного зоонозного вируса. Однако процессы производства вакцины и испытаний затянулись на 7,5 месяца. За это время гриппозной эпидемии так и не случилось (регистрировались обычные ОРЗ), но все-таки привили около 45 млн человек из групп риска, в том числе детей с хронической патологией. В ходе прививок возникли осложнения, 3 летальных исхода; были большие убытки от судебных исков. В декабре программу закрыли, поскольку вирус свиней еще до вакцинации прекратил циркуляцию среди людей. Через год возникла пандемия гриппа A(H1N1), возбудитель которого «вернулся» из резервации после 20-летнего отсутствия (рис. 1, см. табл. 1).

Пандемия «русского» гриппа 1977 г.

Эпидемия «русского» гриппа началась в Северном Китае, распространилась по странам Юго-Восточной Азии, проникла в СССР и Европу. «Умеренно» вирулентный возбудитель, идентифицированный в г. Хабаровске, оказался антигенно близким вирусу A(H1N1), изолированному в 1947 г. Эпидемии слились в пандемию, которая считается самой легкой из всех известных. Болели, в основном, люди в возрасте до 20 лет, т. е. родившиеся после 1957 г. и не встречавшиеся с подобным вирусом. Возбудитель надолго «укоренился» среди

населения, но не вытеснил параллельно циркулирующего вируса подтипа А(Н3N2), и они оба, совместно с вирусом типа В, вызывали поочередные или смешанные сезонные эпидемии. Специалисты отмечали преемственность дрейфовых изменений родственных вирусов 1946–1957 гг. и возбудителя 1977 г., а также медленный характер дрейфа, редкие и нетяжелые сезонные эпидемии.

Казалось бы окончательно подтвердилась антропонозная гипотеза гриппа типа А. Однако с 1997 г. в течение ряда лет среди населения Китая и других стран Юго-восточной Азии, а затем и на других континентах возникали локальные эпидемические вспышки «птичьего» гриппа А(Н5N1) с летальными исходами. В разных странах случались массовые эпизоотии на путях осенней миграции водоплавающих пернатых и болели млекопитающие-хищники, возникали заболевания людей на производствах продукции из птицы. Несмотря на панические прогнозы и начавшуюся разработку вакцин против «птичьего» гриппа ажиотаж прекратился, поскольку пандемии зоонозного гриппа так и не возникло. Принятыми медико-ветеринарными мерами, эту проблему, видимо, на какое-то время решили [8,18,19].

Пандемия «калифорнийского» гриппа

Эта пандемия была объявлена ВОЗ 11.06.2009 г. при росте заболеваемости тяжелым гриппом и количества умерших от него людей в Мексике и США. Первый летальный исход был зарегистрирован в апреле у ветеринара, стажировавшегося на свиноводческой ферме в Техасе. Однако подобные заболевания на фоне угасающей сезонной волны предшествовавшего гриппа смешанной этиологии А(Н1N1)/Брисбен/59/2007, А(Н3N2) и В, а также различных ОРВИ отмечались в Мексике еще в феврале. Позже выяснилось, что в конце 2008 г. в странах Южной Америки возникали эпизоотии гриппа в свинном поголовье. Изолированные от больных людей возбудители оказались гомогенными тройными реассортантами «свиных» (двух линий), птичьего и человеческого вирусов гриппа, относившимися к подтипу А(Н1N1). По ряду признаков методом «обратной генетики» и моделированием было установлено сходство реассортантов с вирусом «испанки». Пандемический возбудитель сформировался, как полагали вирусологи, при инфицировании свиней от больных людей вирусом прежнего антропонозного гриппа А(Н1N1)-Брисбен, циркуляции его среди животных и реассортациях с обменом между ним и зоонозным возбудителем некоторыми генами. Благоприятным фоном послужили продолжающиеся эпизоотии и слабая сезонная эпидемия гриппа среди населения на свиноводческих территориях. Впервые было установлено, что у «нового» пандемического вируса не произошло замены Н и/или N. Однако геномные последовательности аминокислот поверхностных и внутренних белков реассортанта значительно отличались

от подобных антропонозных вирусов-предшественников 1977–2008 гг. [6,10,13]. На этот раз, в отличие от предыдущих пандемий, регион формирования пандемического клона как будто бы не был связан с Юго-Восточной Азией. Заболеваемость людей распространилась на соседние Мексику и США страны, но этот процесс в мире не был быстрым, как ожидалось. С сентября заболеваемость охватила другие континенты, чему способствовали сезонные условия: «перемешивание» в организованных коллективах детей, подростков, молодежи, а затем и факторы холодного периода года [10,20,21]. Постепенно менялась этиологическая структура воздушно-капельных инфекций: в октябре преобладал грипп (до 50% и более). В структуре гриппозной заболеваемости доминировал пандемический грипп, получивший вначале обозначение по возбудителю А(Н1N1)sw1-Калифорния/07/09. Он еще с мая многими традиционно ассоциировался со «свиным» гриппом («испанкой»). В дальнейшем эксперты ВОЗ предложили формулу А(Н1N1)pdm09, поскольку стала очевидной антропонозная сущность эпидемий гриппа. Также на этом настаивали производители и продавцы свинины, терпящие убытки от антирекламы [10,14,22].

Доля пандемического клона в эпидемических очагах верифицированного гриппа достигла 90% и более, а клон предшественника постепенно исчез из циркуляции. Все страны уже осенью были охвачены пандемией. К концу года заболеваемость стала быстро снижаться, смягчилась клиническая картина гриппа, уменьшилась доля пандемического клона, и он стал проявлять слабую гетерогенность, возросла доля негриппозных возбудителей, изолированных от больных. Активизировались другие возбудители гриппа, которые в ряде стран вызвали умеренную волну заболеваемости. В январе 2010 г. случаи пандемического гриппа стали носить спорадический характер, и весной восстановилась до пандемической ситуация и ВОЗ в июне объявила завершение пандемии. Однако в следующем году возникла умеренная волна активности пандемического клона, но заболеваемость уже больше напоминала сезонную эпидемию. В следующие годы вирус продолжал участвовать в сезонных эпидемиях гриппа. Таковы в обобщенном виде особенности этой пандемии, схожей по ряду черт с «испанкой» и другими пандемиями, однако не прояснившей всех спорных вопросов, несмотря на современные диагностические технологии [23,25]. Итоги пандемии оказались менее тяжелыми, чем предполагалось на фоне панических ассоциаций с «испанкой». Количество этиологически подтвержденных случаев смерти от гриппа в мире составило, по разным данным, от 18 до 21 тыс., летальность среди госпитализированных – 0,03%, хотя летом – осенью достигала в некоторых странах 7–8%. В период пандемии 77,6% изолированных вирусов гриппа принадлежали подтипу А(Н1N1)pdm09 [7,15,20,21].

Итоги пандемии 2009 г. в России

Первая волна заболеваемости при заносе гриппа с зарубежных курортов в Россию летом распространялась медленно (сезонные факторы, способствующие распространению гриппа в это время не активны). Однако именно тогда на фоне спорадических заболеваний возникло немало осложнений гриппа и летальных исходов. Заболевали люди преимущественно молодого и среднего возраста; они поздно обращались в медучреждения и успевали заражать окружающих. Несколько ранее так было и в других странах [6,11,20,22]. В ходе второй осенне-зимней волны заболеваемость гриппом регистрировалась уже во всех регионах страны; в октябре она доминировала среди всех ВКИ, а пик заболеваемости пришелся на конец ноября (30,4% в этиологической структуре ВКИ). В декабре началось снижение заболеваемости ВКИ при медленном уменьшении доли гриппа, в феврале 2010 г. на фоне роста заболеваемости ОРЗ, гриппом В и А(Н3N2) вирус А(Н1N1)pdm09 выявлялся только у 1% заболевших. Всего в стране переболело пандемическим гриппом 13,26 млн человек (по данным экстраполяции), что почти на 6 млн больше, чем в аналогичный период предыдущего года, когда эпидемии гриппа практически не было. Из числа заболевших лиц 60,5% составляли взрослые, из них на возрастную группу 18–39 лет приходилось 44,2%.

В России население пострадало от эпидемий гриппа меньше, чем в странах Америки и Европы – показатель смертность был существенно ниже. У госпитализированных взрослых, правда, доминировали среднетяжелые формы гриппа при небольшом количестве тяжелых, но пожилые люди болели в легкой форме. Конечно, отмечались среди заболевших пожилых летальность и избыточная смертность, вызванные гриппом, но они были на уровне эпидемий 1980–1990 гг. Это можно объяснить перенесением многими из них в 1930–1940 гг. гриппа А(Н1N1). Ведь пандемический клон по генетической структуре оказался ближе к потомкам вируса «испанки» 1928–1957 гг., чем к возбудителям 1977–2008 гг. [6, 10, 14, 21]. Дети и военнослужащие по призыву перенесли грипп тоже легче других категорий населения, хотя болели не реже обычного. В воинских коллективах преобладали легкие формы гриппа (80%) при 0,6% тяжелых форм. Молодое поколение могло неоднократно переносило подобный сезонный грипп до пандемии, и видимо, частично приобрело некоторую перекрестную иммунологическую память, несмотря на слабую гомологию возбудителей 1977–2008 гг. и пандемического вируса.

Подтвердилась аксиома: чем позже возникают эпидемии в стране при пандемии, тем легче протекают заболевания и медленнее распространяется грипп. Органы здравоохранения успели провести профилактические и противозидемические мероприятия с учетом опыта подготовки к ожидаемым,

но не состоявшимся пандемиям «птичьего» гриппа и атипичной (коронавирусной) пневмонии [8,18,19,26]. Стоит отметить рациональную и своевременную организацию профилактической работы. Планы противозидемических мероприятий в стране начали реализовывать на местах с конца августа–начала сентября. Например, в войсках и на флоте заблаговременно были закуплены средства экстренной профилактики и вакцины, развернуты внештатные изоляторы и организованы наблюдательные меры. В изоляторах частей лечились только военнослужащие с легкими и не осложненными формами заболевания. Летальные исходы были в единичных случаях; их количество среди военнослужащих и гражданской молодежи подобной возрастной группы несопоставимо. Органы местного здравоохранения и медицинской службы ВС РФ обеспечили повышенное внимание к профилактике заболеваний в группах риска, а также ранней изоляции, госпитализации и лечению заболевших. Особое значение в облегчении бремени пандемии в России приобрела иммунопрофилактика, хотя вакцинация ожидаемой новой моновалентной пандемической вакциной практически не состоялась.

Руководство МЗ РФ в сложных условиях из-за всеобщей задержки производства пандемической вакцины приняло правильное решение относительно иммунизации населения по эпидемическим показаниям. С сентября 2009 г. на фоне еще спорадической заносной заболеваемости гриппом А(Н1N1)pdm09 начались прививки трехвалентной вакциной прежнего антигенного состава детей и подростков, а затем и других категорий риска в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Было привито около 30% населения (в целом в мире 5–10%). У привитых практически не было летальных исходов, а умершие от осложнений были не вакцинированы против гриппа и, как правило, поздно обращались в медучреждения.

В войсках (на флоте), где охват прививками превышал 80% контингента, вакцинация была еще эффективнее. Есть основание считать, что иммунопрофилактика населения и военнослужащих значительно уменьшила возможный медико-экономический ущерб от пандемического гриппа. Не исключено также положительное влияние в эпидемических очагах экстренной профилактики, правда, это не подтверждено с позиции доказательной медицины. В целом можно заключить, что приобретен полезный опыт в организации борьбы с пандемическим гриппом в самой крупной стране мира, находящейся в сложных социально-экономических условиях.

Итоги пандемии 2009 г. подтвердили ряд положений эпидемиологии и вирусологии гриппа, сформулированных при обобщении опыта пандемий и эпидемий XX века. Вместе с тем возникли новые вопросы и гипотезы, обсуждение которых выходит за рамки данной статьи; мы их только

обозначим для продолжения дискуссии с позиций эпидемиологов. Например, очевидна неоднозначность общепринятых критериев пандемии. Это дает основание некоторым специалистам считать заболеваемость в 2009 г. проявлением глобальной эпидемии [7,15,22]. Речь идет об уровне, динамике, структуре заболеваемости, скорости ее распространения, смертности, летальности, экономическом ущербе и т.д. Ведь тяжесть пандемий зависит от длительности предшествующей резервации вируса, а эпидемий – от продолжительности антигенного дрейфа пандемических возбудителей и их конкуренции. Упомянутые критерии зависят от колебаний размера иммунной и восприимчивой прослойки населения, которые регулируются динамикой социальных и природных условий (рис. 1, см. табл. 1). Да и уровни развития медицины в разные исторические периоды нельзя не учитывать: иначе сопоставление пандемий даст односторонние результаты. Не являются исчерпывающими и данные сероархеологии, поэтому их не всегда считают абсолютными доказательствами. Все эти критерии нужно уточнить, от них зависят решения ВОЗ и эффективность мероприятий в регионах по борьбе с пандемиями и эпидемиями [6,9,27,28].

Главным отличием пандемии от глобальной дрейфовой эпидемии с 1957 г. считается степень сходства (гомологии) сравниваемых возбудителей по общей антигенной структуре H и N. Этот критерий до 2009 г. сомнению не подвергался и позволял дифференцировать антигенный дрейф и шифт. Реассортация структуры возбудителя пандемии 2009 г. затронула как поверхностные, так и внутренние белки тройного реассортанта, получившего комбинацию генов от вирусов птиц, свиней и человека, что не соответствовало прежним представлениям о дрейфе и шифте. Несмотря на это, эпидемическую ситуацию в мире оценили как «пандемию по типу шифта», хотя, по сути, больше подходила формула «не дрейф, не шифт». Налицо противоречие: пандемия была, а подтип ее возбудителя по главным маркерам (H и N) не изменился. При отсутствии в 2009 г. молекулярно-биологических методов исследований внутреннюю перестройку H и N вируса 1977–2008 гг. приняли бы за выраженный антигенный дрейф в ходе глобальной эпидемии. Повторная пандемия через 30 непандемических лет, вызванная возбудителем прежнего серотипа, ставит под сомнение прежнюю концепцию антигенного шифта. Таким образом, требуется уточнение представлений об антигенной изменчивости вирусов гриппа с учетом двух, а то и трех уровней взаимодействия возбудителей и их хозяев.

Общеизвестно, что основной резервуар гриппа типа А и его вирусов разных подтипов – дикие водоплавающие пернатые, от которых заражаются одомашненные птицы, а через них и млекопитающие, в том числе свиньи. Среди последних циркулирует собственный вирус гриппа свиней – продукт

эволюции патогенного паразитизма зоонозных возбудителей и адаптации их к резервации в высших организмах, включая человека. Этот вирус для людей не так опасен, как пандемический вариант (Форт Дикс, 1976 г.). Свиньи являются основным резервуаром для «своего» вируса и могут быть промежуточным – для его «потомка» перспективного пандемического антропонозного возбудителя гриппа. При заражении свиньи гриппом от человека обычный антропонозный дрейфующий вирус обменивается некоторыми генами с зоонозным вирусом в организме коинфицированного животного. В результате реассортации при пассаже антропонозного вируса через организмы иммунодефицитных животных существенно обновляется внутренняя структура H и N, а также других белков вириона. Это усиливает вирулентные свойства возбудителя при инфицировании иммунодефицитных людей. Среди свиней начинаются эпизоотии, а у людей несколько позже – эпидемические вспышки гриппа с передачей от человека человеку. Сначала этот процесс протекает скрытно на фоне низкой заболеваемости людей гриппом, вызываемым вирусом-предшественником, как это было, видимо, в 1976–1977 гг. и в 2008 – 2009 гг. Затем вирус-предшественник вытесняется и развивается эпидемия, переходящая в пандемию. Правомерен вывод, что возбудители гриппа А, циркулирующие в популяциях свиней по закономерностям эпизоотических процессов, участвуют в формировании пандемического потенциала антропонозных вирусов, инфицировавших животных. Однако из массы постоянно возникающих реассортантов пандемию может вызвать только тот, который в ходе эволюции уже давно приобрел и периодически воспроизводил именно такую структуру H и N, а также внутренних белков вирионов, которая обеспечивала преодоление видовой иммунной защиты человека. Необходимыми и достаточными условиями-регуляторами для этого являются одновременные эпизоотии и эпидемии, активные зоонозные и антропонозные механизмы и пути передачи в резервуарах, иммунодефицитные состояния и пониженная популяционная иммунорезистентность животных и людей.

Видимо, в прежние времена вследствие отсутствия высокочувствительных вирусологических и иммунологических методов исследований и при корпоративной закрытости ветеринаров не удавалось установить эту скрытую циркуляцию препандемического возбудителя (1956–1957 гг. и 1967–1968 гг.). Поэтому пандемия постоянно захватывала общество врасплох и приносила сюрпризы. Очевидно, что без мониторинга заболеваемости гриппом свиней ранняя диагностика возбудителя пандемии просто невозможна, поэтому необходимо взаимодействие инфектологов с ветеринарными учреждениями. Возможно ускорение идентификации препандемических и эпизоотических возбудителей гриппа и сокращение

времени производства вакцин за счет применения биоинформационного подхода к прогнозированию вакцинных штаммов на очередной и последующие сезоны [28]. Потенциал этой методологии может использоваться не только для оценки тенденций дрейфа возбудителей гриппа, но и для мониторинга, отбора и депонирования потенциальных пре-пандемических штаммов на случай принятия решений о производстве вакцин для иммунизации групп высокого риска в ранние сроки начала пандемии.

При обсуждении эпидемиологических предикторов пандемии есть смысл обратить внимание на незамеченное ранее явление слабого цикла заболеваемости гриппом 1908–1918 гг. перед пандемией «испанки», когда отмечался зоонозный грипп на фоне смешанной эпидемии, вызванной вирусами A(H3N2) и, вероятно, A(H1N1) [11]. Похожее событие случилось в 1976 г. в США перед пандемией 1977 г., когда ей предшествовала заболеваемость зоонозным гриппом A(Hsw1N1) свиней и людей при слабой эпидемии гриппа A(H3N2). Затем через год после 20-летней резервации вернулся в циркуляцию вирус A(H1N1), а вирус A(H3N2) не исчез. В 2009 г. подобное произошло в третий раз за столетие, что вряд ли случайно и наводит на предположение, что генез всех пандемий или, как минимум гриппа A(H1N1), отражает ситуация 2009 г. [4,6,25,28]. Она подтверждает, что пандемии действительно ассоциированы с процессами реассортаций, которые приводят к формированию пандемического клона. К тому же вирус-предшественник не всегда полностью вытесняется пандемическим возбудителем, например, тот же вирус A(H3N2); его антигены всегда сохраняются в популяциях животных и, вероятно, циркулируют в составе рекомбинантов у населения.

Видимо, не все так однозначно и с исчезновением из циркуляции среди людей возбудителей A(H1N1) с 1957 по 1977 гг. Создается впечатление, что в основе антигенного шифта 2009 г. (если его считать таковым, ведь и дрейфовые варианты исчезают!) лежит взаимодействие зоонозного и антропонозного вирусов сходной антигенной структуры, в частности, именно A(H1N1). Получается, что условием реализации шифта является обязательное присутствие в циркуляции у населения и свиней вируса или реассортанта A(H3N2). Его активный дрейф, видимо, стимулирует процессы реассортаций (возможно, с участием рекомбинаций) и повышает вероятность формирования пандемического клона при взаимодействии двух родственных вирусов A(H1N1). Если же это не так, то надо признать два варианта шифта – этот (2009 г.) и смену одного или двух поверхностных антигенов, а изменчивость внутренних белков, значит, второстепенна и отражает только пути эволюции вирусов типа А. Ведь очевидно, что все пандемические вирусы – продукты реассортаций [6,11,19,28]. И еще одно:

длительная социркуляция пандемических вирусов A(H1N1) и A(H3N2) совпадает с постепенной трансформацией первого в классический дрейфовый антропонозный вариант. Он будет вытеснен пандемическим реассортантом, подобным возбудителям «испанской» группы подтипа A(H1N1) или шифтовым вирусом A(H2N2). Похоже, что вирус A(H3N2) никогда не исчезал из человеческой среды, а просто не обнаруживался прежними методами на фоне пандемий и эпизоотий вплоть до 1968 г. Он циркулировал в «разобранном» реассортантами и рекомбинантами виде (как и вирус A(H2N2) в популяциях животных) и персистировал среди людей, периодически, в свои сроки, вызывая пандемии.

На данный момент ясно, что пандемии, вызванной классическими зоонозными вирусами гриппа (птиц или свиней) точно не будет. Определенно можно ответить и на другой вопрос о резервуаре возбудителей пандемий гриппа типа А как зооантропонозной инфекции. Резервация возбудителей происходит с участием теплокровных животных и человека, взаимодействующих с соответствующими вирусами. И те, и другие вирусы имеют гены, являющиеся основой формирования пандемических клонов будущих возбудителей. Антропонозные вирусы сезонного гриппа резервируются в популяциях человека и «дрейфуют» до их смены очередными пандемическими возбудителями типа А. Зоонозные вирусы гриппа содержат часть генетического материала для будущего возбудителя гриппа человека, циркулируя в популяциях животных (свиней) за счет реассортаций и рекомбинаций, вызывая эпизоотии. Однако формирование пандемического клона невозможно без обмена генами вирусов хозяев-представителей двух резервуаров. Эти гены обновляют структуры собственных Н и N до степени, приемлемой для развития эпидемического и эпизоотического процессов с эстафетной передачей возбудителя. Без того или другого компонента не будет пандемии, и мы увидим только эпизоотии и/или дрейфовые эпидемии сезонного гриппа. При этом ограниченность количества пандемических и эпизоотических вирусов запрограммирована совместной эволюцией возбудителей и упомянутых хозяев. Поэтому грипп типа А нужно считать зооантропонозной инфекцией. Антропонозные вирусы типов В и С, видимо, эволюционно более успешны и резервируются, как известно, только в популяциях людей, формируя дрейфовые варианты, вызывающие сезонный грипп. Основой дрейфовой изменчивости этих вирусов являются мутационные процессы при селекции факторами иммунорезистентности людей. Остается вопрос о генезе одновременной относительно автономной циркуляции вариантов двух вирусов линий «Виктория» и «Ямагата», антигены которых входят в тетравакцину [1,29]. Что это: проявления шифта вируса типа В (1988 г.) или дрейфа; циркуляция вирусов двух самостоятельных

подтипов или анигенных вариантов единого типа с попеременным доминированием возбудителей? Можно ли тогда вообще считать, что грипп В способен вызвать пандемию?

Эпидемиологический прогноз

По нашему мнению, вероятность пандемии гриппа, вызванной вирусом подтипа А(Н3N2) или абсолютно новым возбудителем с отличной от циркулирующих антропонозных вирусов типа А антигенной структурой поверхностных белков, низка. Вероятным претендентом по-прежнему представляется вирус А(Н2N2), у которого было в XX веке два 11-летних пандемических цикла и 57-летняя резервация между ними. Да и сегодня его вторая резервация длится более 50 лет, и большинство населения планеты не имеет к нему полноценного иммунитета (рис. 1, см табл. 1). Можно предположить, что в 2020-х гг. возможна подобная пандемия гриппа, однако все зависит от взаимодействия многих условий-регуляторов и наличия эпизоотий у свиней. К тому же прогрессирует не только медицина, но и промышленное животноводство с ветеринарией. Вопрос о пандемии и глобальной эпидемии остается пока открытым, как и не совсем ясный механизм формирования пандемических клонов вирусов А(Н1N1), главных участников пандемических событий за полтора столетия. Эти вопросы разрешатся при следующей пандемии при условии создания и эффективного функционирования международной объединенной системы мониторинга заболеваемости людей и животных (свиней и птиц) в ходе комплексного эпидемиологического и эпизоотологического надзора за циркуляцией возбудителей гриппа в биосфере.

Заключение

Знание истории пандемий гриппа представляет не только научный интерес, но и способствует пониманию закономерностей этой и других вирусных инфекций человека и животных.

Анализ многолетних, обобщенных результатов исследований теоретических аспектов антропонозного и зоонозного гриппа разных научных школ позволяют твердо считать грипп типа А зооантропонозной пандемической инфекцией, вызываемой вирусами трех субтипов. Грипп типов В и С являются антропонозными инфекциями.

Потенциальные возбудители пандемического гриппа резервируются в виде циркулирующих среди людей и животных рекомбинантов и реассортантов антропонозных и зоонозных вирусов, которые периодически в ходе обмена генами в иммунодефицитных организмах хозяев и при селекционирующем влиянии их иммунной системы формируют клоны эпизоотических и пандемических вирионов.

Зоонозный грипп вызывается вирусами типа А, в том числе реассортантами, относящимися к патогенным и условно-патогенным паразитам млекопитающих и пернатых. Организмы людей являются «биологическими тупиками» для возбудителей гриппа птиц, а организмы свиней способны в ходе рекомбинаций и реассортаций зоонозных и антропонозных вирусов участвовать в формировании пандемических и панзоотических клонов.

Для уточнения критериев прогнозирования пандемий нужно изучить закономерности сочетаний одновременной циркуляции среди людей вирусов субтипов А(Н1N1) и А(Н3N2), а также зоонозных вирусов гриппа свиней А(Нsw1N1) при эпизоотиях и эпидемических вспышках. В ближайшей перспективе (в течение 5–10 лет) следует ожидать умеренную пандемию гриппа А(Н2N2).

Для совершенствования системы мониторинга пандемических и панзоотических вирусов гриппа в глобальном масштабе необходимо формирование групп специалистов ВОЗ по эпидемиолого-эпизоотологическому надзору за гриппом в животноводческих регионах.

Литература

1. Брико Н.И. 100 лет пандемии: уроки истории. Новый этап вакцинопрофилактики. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018; 17 (4): 6883.
2. Сталлибрасс К. Основы эпидемиологии: пер. с англ. Госиздат; 1936: 592.
3. Жданов В.М., Соловьев В.Д., Эпштейн Ф.Г. Учение о гриппе. – Москва: Медицина; 1958: 581.
4. Кильбурн Е.Д. Вирусы гриппа и грипп: пер. с англ. Москва: Медицина; 1978: 580.
5. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. Под ред. О.И. Киселева, И.Г. Маринича, А.А. Сомининой. Москва: «Боргес»; 2003: 244.
6. Грипп. Эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Под ред. О.И. Киселева, Л.М. Цыбаловой, В.И. Покровского. Москва: МИА; 2012: 496.
7. Кузнецов О.К., Степанова Л.А., Чурикова А.А. и др. Популяционный иммунитет к сезонному гриппу как основной фактор, ограничивающий глобальную эпидемию 2009–2010 годов А(Н1N1). *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2010; 4 (53): 917.
8. Белов А.Б., Огарков П.И. Зоонозный (птичий грипп): опасности. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2007; 5 (36): 38.
9. Карпова Л.С., Столярова Т.П., Поповцева Н.М. и др. Различия характера эпидемий гриппа 2014–2017 годов в зависимости от их этиологии. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2018; 1 (98): 1319.
10. Об итогах пандемии гриппа А(Н1N1)-09 в мире и Российской Федерации в эпидсезон 2009–2010 гг. и прогнозе на эпидсезон 2010/2011 гг. Письмо Роспотребнадзора № 01/5578-10-32 от 13.04. 2010.
11. Брико Н.И., Онищенко Г.Г., Покровский В.И. Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. М: МИА; 2019: Т. 1. 395–419.
12. Kilbourne E.D. Perspectives on pandemics: research agenda. *J. infectious Diseases*. 1997; Vol. 176, 1: 831.
13. Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Каминский Г.Д., Тец В.В. Саморегуляция паразитарных систем. Л.: Медицина; 1987: 240.
14. Гендон Ю.З. Свиной грипп Н1N1 / Калифорния – страсти и факты. *Журнал микробиологии*. 2010; 4: 105–114.
15. Гендон Ю.З. Возможность предсказания пандемии гриппа. *Журнал микробиологии*. 2016; 3: 113–120.
16. Webster R.G. Predictions for future human Influenza pandemics. *J. infectious Diseases*. 1997; Vol. 176, 1: 1419.
17. Hampson A.W. Surveillance for Pandemic Influenza. *J. infectious Diseases*. 1997; Vol. 176, 1: 8–13.

18. Онищенко Г.Г., Киселев О.И., Соминина А.А. Усиление надзора и контроля за гриппом как важнейший элемент подготовки к сезонным эпидемиям очередной пандемии: Руководство. Москва-Санкт-Петербург: Роза мира; 2004: 124 с.
19. Покровский В.И., Киселев О.И., Лобанова Т.П. и др. Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф : под ред. В.И. Покровского. Препринт, СПб.: Росток, 2006; 270 с.
20. Яковлев А.А., Баранов Н.И. Теоретические аспекты эпидемиологической оценки пандемии гриппа А(Н1N1) в 2009–2010 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2012; 3: 10–17.
21. Белов А.Б., Огарков П.И. Дискуссионные вопросы эпидемиологии и профилактики гриппа в свете результатов ретроспективного анализа эпидемической ситуации 2009–2010 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2011; 3: 38–42.
22. Белов А.Б., Огарков П.И. Анализ эпидемиологической обстановки по гриппу А(Н1N1) и эпидемиологический прогноз. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2010; 1 (50): 45–51.
23. Яковлева А.А., Котлярова С.И., Мусатов В.Б. и др. Три эпидемических сезона гриппа 2009 – 2013 гг. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2014; 2: 33–39.
24. Яковлева Т.В., Брико Н.И., Герасимова А.Н. и др. Сравнительная характеристика эпидемических сезонов гриппа 2015–2016 и 2009–2010 гг. *Журнал микробиологии*. 2017; 1: 11–19.
25. Russell K.L., Taubenberger J.K. The Influenza Pandemic of 1918: Let Us Not Forget. In *Strengthening Influenza Pandemic Preparedness through Civil-Military Cooperation*. NATO Science Series. IOS Press. 2005; Vol. 360: 57–63.
26. Белов А.Б. Об атипичности «атипичной пневмонии». *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2008; 2: 57–61.
27. Глобальная программа ВОЗ по гриппу. Доступно на: <https://www.who.int/influenza/en/>.
28. Харченко Е.П. Три уровня прогнозирования штаммов вируса гриппа. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; Т. 19, 2: 4–17.
29. Об утверждении плана поэтапного перехода на использование квадριвалентных вакцин для профилактики гриппа (пресс-релиз от 25.01.2019 г. Информация Роспотребнадзора). Доступно на: <https://rosotrebndzor.ru/search/index.php?q=%EF%F0%E5%F1%F1-%F0%E5%EB%E8%E7%FB&s=%A0>

References

1. Bricio N.I. 100 Years after the Spanish Flu Pandemic. A New Stage of Vaccinal Prevention. *Epidemiologia i vaccino profilactica [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2018; Vol. 17, 4: 68–83. (In Russ.).
2. Stallibrass K. *Fundamentals of epidemiology*. Lanewith English. The state publishing house; 1936: 592. (In Russ.).
3. Zhdanov V.M., Soloviev V.D., Epstein F.G. *The doctrine of the Influenza*. M: Medicine; 1958: 581 (In Russ.).
4. Kilburn E.D. *The influenza Viruses and influenza: Lane from English*. M: Medicine; 1978: 580. (In Russ.).
5. *Influenza and other respiratory viral infections: epidemiology, prevention, diagnosis and therapy*. Under the editorship of O.I. Kiseleva, I.G. Marinich, A.A. Sominina. Moscow: Borges; 2003: 244. (In Russ.).
6. *Influenza. Epidemiology, diagnosis, treatment, prevention*. Under the editorship of O.I. Kiseleva, L.M. Tsybalova, V.I. Pokrovsky. M: MIA; 2012: 496. (In Russ.).
7. Kuznetsov O.K., Stepanova L.A., Churikova A.A. et al. Population immunity to seasonal influenza as the main factor limiting the global epidemic of 2009 – 2010 A(H1N1). *Epidemiologia i vaccino profilactica [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2010; 4 (53): 9–17. (In Russ.).
8. Belov A.B., Ogarkov P.I. Zoonotic Influenza (bird flu): dangers *Epidemiologia i vaccino profilactica [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2007; 5 (36): 3–8. (In Russ.).
9. Karpova L.S., Stolyarova T.P., Popovtseva N.M. et al. Differences in the epidemics of influenza 2014–2017 according to their etiology. *Epidemiologia i vaccino profilactica [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2018; 1 (98): 13–19. (In Russ.).
10. On the outcome of the pandemic influenza A(H1N1)-09 in the world and the Russian Federation in the epidemic season 2009–2010 and the forecast for the season 2010–2011 the letter of Rospotrebndzor No 01/5578-10-32 from 13.04. 2010. (In Russ.).
11. Bricio N.I. Onishchenko G.G., Pokrovsky V.I. Guide to the epidemiology of infectious diseases. M: MIA; 2019: Vol. 1: 395–419. (In Russ.).
12. Kilbourne E.D. Perspectives on pandemics: research agenda. *J. infectious Diseases*. 1997; Vol. 176, 1: 8–31.
13. Belyakov V.D., Golubev D.B., Kaminskii G.D., Tets V.V. Self-regulation of parasitic systems. Leningrad: Medicine; 1987: 240. (In Russ.).
14. Gendon Y.Z. Swine-origin influenza H1N1/California – passions and facts. *Journal of Microbiology*. 2010; 4: 105–114. (In Russ.).
15. Ghendon Y.Z. The Possibility of Influenza pandemic prediction. *Journal of Microbiology*. 2016; 3: 113–120. (In Russ.).
16. Webster R.G. Predictions for future human Influenza pandemics. *J. infectious Diseases*. 1997; Vol. 176, 1: 14–19.
17. Hampson A.W. Surveillance for Pandemic Influenza. *J. infectious Diseases*. 1997; Vol. 176, 1: 8–13.
18. Onishchenko G.G., Kiselev O.I., Sominina A.A. Strengthening of influenza surveillance and control as the most important element of preparation for seasonal epidemics and the next pandemic: Leadership. M. SPb.: Rose of the World; 2004. 124 p. (In Russ.).
19. Pokrovsky V.I., Kiselev O.I., Lobanova T.P. and al. Avian influenza: the origin of infectious bicatali. Under the editorship of V.I. Pokrovsky. Preprint. – St. Petersburg: Rostock, 2006. 270 p. (In Russ.).
20. Yakovlev A.A., Baranov N.I. Theoretical aspects of epidemiological evaluation of pandemic influenza A(H1N1) in 2009–2010. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni [Epidemiology and infectious diseases]*. 2012; 3: 10–17. (In Russ.).
21. Belov A.B., Ogarkov P.I. Disputable issues of the epidemiology and prevention of influenza according to the results of A preliminary analysis of the epidemic situation in 2009–2010. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni [Epidemiology and infectious diseases]*. 2011; 3: 38–42. (In Russ.).
22. Belov A.B., Ogarkov P.I. Analysis of the epidemiological situation of influenza A(H1N1) and epidemic forecast. *Epidemiologia i vaccino profilactica [Epidemiology and Vaccinal Prevention]*. 2010; 1 (50): 45–51. (In Russ.).
23. Yakovleva A.A., Kotlyarova S.I., Musatov V.B. et al. Three epidemic seasons of influenza of 2009 – 2013. *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni [Epidemiology and infectious diseases]*. 2014; 2: 33–39. (In Russ.).
24. Yakovleva T.V., Briko N.I., Gerasimova A.N. et al. Comparative characteristics of epidemic seasons of influenza 2015 – 2016 and 2009 – 2010. *Journal of Microbiology*. 2017; 1: 11 – 19. (In Russ.).
25. Russell K.L., Taubenberger J.K. The Influenza Pandemic of 1918: Let Us Not Forget. In *Strengthening Influenza Pandemic Preparedness through Civil-Military Cooperation*. NATO Science Series. IOS Press. 2005; Vol. 360: 57 – 63.
26. Belov A.B. Onatypicity «SARS». *Epidemiologiya i infekcionnye bolezni [Epidemiology and infectious diseases]*. 2008; 2: 57–61. (In Russ.).
27. WHO global influenza strategy plan. Available at: <https://www.who.int/influenza/en/>.
28. Kharchenko E. P. Three Levels of the Predicting of the Influenza Vaccine Strains. *Epidemiologia i Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (2): 4–17 (In Russ.).
29. On approval of the plan of gradual transition to the use of quadrivalent vaccines for the prevention of influenza. Press release from 25.01.2019. Available at: <https://rosotrebndzor.ru/search/index.php?q=%EF%F0%E5%F1%F1-%F0%E5%EB%E8%E7%FB&s=%A0> (In Russ.).

Об авторах

- **Александр Борисович Белов** – к. м. н., доцент кафедры общей и военной эпидемиологии Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж. +7 9315428624, syezd2@mail.ru.
- **Павел Валентинович Куликов** – адъюнкт Военно-медицинской академии имени С. М. Кирова, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж. kpvsel@mail.ru.

Поступила: 26.07.2019. Принята к печати: 12.09.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Alexander B. Belov** – Cand. Sci. (Med.), associate professor of Department of General and Military Epidemiology of Military Medical Academy named after S. M. Kirov, 6, Litera Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, Russia, 194044. +7 9315428624, syezd2@mail.ru.
- **Pavel V. Kulikov** – adjunct offederal of Military Medical Academy named after S. M. Kirov, 6, Litera Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, Russia, 194044. kpvsel@mail.ru.

Received: 26.07.2019. Accepted: 12.09.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.