

Эпидемии XXI века

**ГРИПП птиц:
ПРОИСХОЖДЕНИЕ
ИНФЕКЦИОННЫХ
БИОКАТАСТРОФ**

Издание 2-е, дополненное
Санкт–Петербург 2012

ISBN 978-5-94668-108-7

УДК 619(082) ББК 48.73я43 Г85

Редакционная коллегия:

президент РАМН, академик РАМН В. И. Покровский (главный редактор); академик РАН [Л. С. Сандахчиев]; академик РАМН, главный инфекционист Минздравсоцразвития РФ В. В. Малеев; академик РАМН, директор ГУ НИИ гриппа РАМН О. И. Киселев; доктор медицинских наук, ученый секретарь ГУ НИИ гриппа РАМН Л. М. Цыбалова

Г85 Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф :[сб. статей]. Издание 2-е, доп. / Рос. акад. мед. наук; [редкол.: акад. РАМН В. И. Покровский и др.]. — Препринт.— СПб.: Росток, 2012. — 304 + IV с.: ил. — (Эпидемии XXI века)

- © О. И. Киселев, 2012
- © Т. В. Сологуб, 2012
- © Т. П. Лобанова, 2012
- © Н. В. Кихтенко, 2012
- © [Л. С. Сандахчиев], 2012
- © В. М. Блинов, 2012
- © В. В. Малеев, 2012
- © А. А. Соминина, 2012
- © Л. М. Цыбалова, 2012
- © Т. А. Ветров, 2012
- © Е. В. Эсауленко, 2012
- © Э. Г. Деева, 2012
- © В. И. Покровский, 2012
- © С. М. Ресенчук, 2012
- © А. И. Бровкин, 2012
- © А. Г. Букринская, 2012
- © Д. В. Сараев, 2012
- © А. А. Егоров, 2012
- © Г. А. Шипулин, 2012
- © И. Л. Обухов, 2012
- © А. Н. Панин, 2012
- © ООО «Издательство «Росток», 2012

Содержание

Предисловие ко второму изданию.....	1
Постановление совместного заседания Президиума Российской академии сельскохозяйственных наук и Президиума Российской академии медицинских наук	7
Введение	10
<i>О. И. Киселев.</i> Конструирование вирусов гриппа H5N1 с измененной рецепторной специфичностью и высокой контагиозностью в отношении человека.....	15
Введение	17
Вирусы гриппа типа А: контагиозность важнейшее, но не главное свойство пандемических штаммов	21
Пандемический вирус H1N1pdm09 уступил лидерство без существенных генетических изменений	31
Рецепторная специфичность пандемического вируса H1N1pdm09: изменчивость и широта адаптации	34
Общие принципы строения рецептор-связывающего сайта гемагглютинаина вирусов гриппа типа А	34
Мутация D222G в рецептор-связывающем сайте HA вируса H1N1pdm09 усиливает патогенность, но не оказывает влияния на трансмиссивность	48
Одинокая мутация Ile219Lys повышает контагиозность вируса H1N1pdm09	58
Особенности строения РСС HA вирусов H5N1	61
Получение вирусов гриппа H5N1 с рекомбинантными вариантами HA с высокой рецепторной специфичностью в отношении животных и человека.....	74
Конструирование вирусов с комбинацией генов вируса H5N1 и пандемического штамма H1N1pdm09	80
Неканонические проявления рецепторной адаптации вирусов гриппа типа А: реакция врожденного иммунитета на структуру рецептор-связывающего сайта.....	85
Целенаправленное конструирование высокопатогенных вирусов гриппа человека и проблема биотерроризма	87
Литература	89
<i>Т. П. Лобанова, И. В. Кихтенко, [Л. С. Сандахчиев],</i>	
<i>В. М. Блинов, О. И. Киселев.</i> Птичий грипп	97
Общая информация	99
Характеристика птичьего гриппа у птиц.....	100
Характеристика птичьего гриппа у человека	113
Потенциальная опасность пандемии гриппа	127
Пандемии гриппа в человеческой популяции	130
Литература	131
<i>В. В. Малеев, А. А. Соминина, Л. М. Цыбалова,</i>	
<i>Т. А. Ветров, Е. В. Эсауленко.</i> Птичий грипп: эпидемиология, клиника и лечение.....	139
Этиология	141
Патогенность ВГП для людей	142
Молекулярно-генетический анализ ВГП	144
Эпидемиология	146
Клиническая картина заболевания у людей	151

Клиническая диагностика.....	152
Дифференциальная диагностика.....	153
Профилактика.....	159
Лечение.....	160
Заключение.....	162
Литература.....	164
<i>Э. Г. Деева.</i> Антивирусные препараты для лечения гриппа.....	167
Ремантадин.....	172
Ингибиторы нейраминидазы.....	178
Другие противовирусные препараты.....	184
Литература.....	198
<i>В. И. Покровский, О. И. Киселев, Л. М. Цыбалова.</i> Состояние разработки вакцин против вируса гриппа H5N1 в мире и в России.....	203
Клиника атипичной пневмонии.....	270
Коронавирусы.....	274
Патогенез коронавирусной инфекции.....	281
Роль коронавирусов в инфекционной патологии.....	282
Вакцины для профилактики коронавирусной инфекции.....	283
Лечение атипичной пневмонии.....	286
Литература.....	288
<i>Г. А. Шипулин, И. Л. Обухов, А. Н. Панин.</i> Апробация ПЦР тест-систем и проведение филогенетического анализа изолятов вируса гриппа птиц H5N1 во время эпизоотии 2005 года.....	291
Выводы.....	302
Литература.....	303

Предисловие ко второму изданию

Интерес населения и научного сообщества к гриппу время от времени неадекватно возрастает, а нередко угасает на достаточно длительное время. Это связано с различными причинами и в обществе чаще трактуется как попытки бизнеса расширить фармацевтический рынок для новых препаратов и получить крупные заказы на производство противогриппозных вакцин от правительств, международных организаций и финансовых институтов.

Вместе с тем, очевидным уроком сдержанного отношения к гриппозной инфекции явилась пандемия свиного гриппа 2009/11 гг. Несмотря на достаточно высокий уровень готовности в мире, высокую доступность вакцин и противовирусных препаратов, число жертв пандемии превысило все самые неутешительные прогнозы. Особенно частыми были смертельные исходы в таких социально значимых группах населения, как работоспособная молодежь и беременные женщины.

Начиная с 2005 г. вирусы гриппа птиц H5N1 продолжают активно циркулировать в мире и вызывать вспышки среди людей, сопровождающиеся высокой смертностью. По единодушному мнению экспертов ВОЗ, с высокой долей вероятности вирусы гриппа H5N1 в ближайшие годы могут адаптироваться к популяции людей и обрести высокий уровень контагиозности для человека.

В связи с этим особое внимание привлекли работы нескольких групп исследователей, которым удалось в эксперименте продемонстрировать не только возможность эффективного преодоления межвидового барьера вирусами гриппа H5N1, но также и

селекцию генетических детерминант высокой рецепторной адаптации к человеку. Более того, установлено, что для адаптации к человеку с достижением высочайшего уровня трансмиссивности среди людей достаточно ограниченного количества мутаций в рецепторном аппарате гемагглютинина. Эти исследования широко обсуждались до их публикации на уровне комиссий по биобезопасности и биотерроризму в США и европейских странах. В связи с этим нами подготовлена обширная вводная статья ко второму изданию книги «Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф» [1]. Первое издание книги вышло в 2006 г., в период пандемии «птичьего» гриппа H5N1, захватившей и территорию Российской Федерации.

Естественно, сравнивая патогенность свиного вируса пандемии 2009/11 гг. с вирусами гриппа птиц H5N1, эксперты приходят к выводу, что новые высококонтагиозные штаммы вируса H5N1 могут представлять смертельную опасность для человечества. Учитывая тот факт, что вирусы были получены лабораторным путем, речь зашла и о возможном биотерроризме с использованием таких вариантов вируса. В 2006 г. в книге «Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф» мы с академиком РАМН В. И. Покровским впервые ввели в обращение термин «биокатастрофы» в связи с панэпизоотией гриппа птиц H5N1 и реальными последствиями распространения этой инфекции в мире. Действительно, для многих регионов планеты грипп птиц H5N1 имел катастрофические последствия. Естественно возникает вопрос: а может развиться такая же пандемия с такими же последствиями среди населения нашей планеты в ближайшем будущем?

Исследования последних пяти лет и публикации 2012 г. позволяют ответить на этот вопрос утвердительно. Такие катастрофы известны не только для отдельных регионов планеты, включая и нашу страну. Исторический анализ пандемий гриппа показал, что начиная со средневековья пандемии носили периодический характер, часто сопровождая войны, и, как правило, носили опустошительный характер, вызывая высочайшую заболеваемость и смертность. Более того, вирусы гриппа сопутствовали открытиям и освоениям новых материков и земель, внедряясь в абсолютно наивную популяцию аборигенов. Так, есть основания предположить, что открытие Колумбом Америки имело серьезные последствия для местного населения. Длительное совместное с животными (в первую очередь лошадьми) плавание, по предположению ряда историков, привело к появлению вирусов гриппа с высокой контагиозностью, а наивное в иммунном отношении население не было готово к такому «нашествию» совершенно новой для них инфекции. В 1493 г. и позднее массовое вымирание населения можно связать с распространением гриппа [2].

Также совершенно очевидно, что разведение домашних животных с постепенным увеличением поголовья привело к формированию экологической цепи птица—свинья—человек. Фактически в настоящее время мы наблюдаем быструю смену вирусов гриппа птиц и свиней, а конечным хозяином остается человек [3]. В отечественной вирусологии приоритетные исследования по экологии вирусов гриппа начали активно развиваться уже в конце 70-х — 80-х гг. прошлого века [4]. А в период последней пандемии первые доказательные сообщения об изменении структуры рецепторсвязывающих сайтов пандемического вируса H1N1 также были опубликованы отечественными вирусологами [5]. Расшифровка генетических детерминант трансмиссивности у пандемических вирусов имеет не только фундаментальное значение. На основе этих данных, с одной стороны, возможно усовершенствование технологии подготовки пандемических вакцин, а с другой — создание особо патогенных вирусов, соответствующих критериям разработки средств биотерроризма [6, 7—8].

В монографии сохранены основные разделы, так как в ряде направлений, к сожалению, не произошло серьезных изменений. Это относится, в частности, к химиотерапии гриппа. Номенклатура лекарственных препаратов осталась практически такой же. Разработка новых средств и стратегий лечения гриппа изложена в новой монографии «Химиопрепараты и химиотерапия гриппа», изданной в 2012 г. [9] Динамика распространения вируса H5N1 в

мире в период с 2003 по 2012 г. представлена на сайтах ВОЗ [10]. Остальные разделы, включая статьи наших коллег из НПО «Вектор», сохранены без изменений в силу сохранения своей актуальности. В настоящее время на базе ФГУП НПО «Вектор» функционирует Референс-Лаборатория ВОЗ по гриппу птиц, что серьезно повысило уровень надзора за распространением вирусов гриппа птиц H5N1 и других вирусов гриппа типа А в природных резервуарах.

Следует также обратить особое внимание на механизмы изменчивости вирусов гриппа на уровне РНК/РНК рекомбинации, фундаментально представленные в коллективной монографии. Кроме этого, в мире вновь актуализируется инфекция, вызванная коронавирусами. Материал, представленный в книге, достаточен для ее понимания. За прошедшее время в мире проводились активные исследования по разработке препаратов против этой инфекции. Поэтому анализ новых средств ее этиотропной терапии требует отдельного изложения. Частично ряд новых препаратов представлен в монографии по химиотерапии [9].

Поэтому авторский коллектив монографии «Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф» пришел к выводу о необходимости выпуска второго, дополненного, издания этой монографии с включением новых данных о патогенности вируса и изменений его рецепторной специфичности в отношении человека.

Монография открывается статьей О. И. Киселева и В. И. Покровского о новых данных по механизмам эволюции вирусов гриппа птиц с адаптацией к человеческой популяции.

Литература

1. Грипп птиц: происхождение инфекционных биокатастроф / Под ред. В. И. Покровского. СПб.: Росток, 2005.
2. Mucoz-Sanz A. Christopher Columbus flu. A hypothesis for an ecological catastrophe // *EnfermInfeccMicrobiolClin*. 2006. Vol.24. P. 326—334.
3. Львов Д. К. Жданов В. М. Персистенция генов эпидемических вирусов гриппа в природных популяциях // *Вопр. вирусол*. 1982. № 4. С. 17—20.
4. Van Reeth K. Avian and swine influenza viruses: our current understanding of the zoonotic risk // *VetRes*. 2007. Vol.38. P. 243—260.
5. Львов Д. К. Яшкулов К. Б. Прилипов А. Г. и др. Обнаружение аминокислотных замен аспарагиновой кислоты на глицин и аспарагин в рецепторсвязывающем сайте гемагглютинаина в вариантах пандемического вируса гриппа АН1N1 sw1 от больных с летальным исходом и со среднетяжелой формой заболевания // *Вопр. вирусол*. 2010. № 55 (3). С. 15-18.
6. Киселев О. И. Львов Д. К. На пути предсказательного конструирования пандемических вирусов гриппа типа А // *Вопр. вирусол*. 2012 (в печати).
7. Madjid M., Lillibridge S., Parsa M. et al. Influenza as a bioweapon // *J. R. Soc. Med*. 2003. Vol.96. P. 345-346.
8. Bems K. I. Casadevall A. Cohen M. L. et al. Policy: Adaptations of avian flu virus are a cause for concern // *Nature*. 2012. Vol. 482. P. 153—154.
9. Киселев О. И. Химиопрепараты и химиотерапия гриппа. СПб.: Росток, 2012. - 269 с.
10. World Health Organization. Cumulative Number of Confirmed Human Cases for Avian Influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003—2012; available at: <http://go.nature.com/epb7ts> В. И. Покровский, О. И. Киселев сентябрь 2012 г.