

А.М.Шестопалов, Н.В.Кихтенко, А.Н.Сергеев, В.Н.Михеев, Т.Н.Ильичева, А.Б.Рыжиков

ВЫСОКОПАТОГЕННЫЙ ГРИПП ПТИЦ А(Н5N1): СИТУАЦИЯ В 2009–2012 гг. И ПРОГНОЗ ПАНДЕМИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА

ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», Кольцово

В обзоре обобщена и проанализирована современная ситуация по высокопатогенному гриппу птиц типа А подтипа Н5N1 среди людей и животных за последние четыре года. Необычный рост заболеваемости, произошедший в Египте в 2009 г., а также групповые случаи заболевания людей, тесно связанных по времени и местоположению, и изменения вируса при его распространении в мире и расширении круга хозяев еще раз напоминают о том, что этот возбудитель обладает серьезным пандемическим потенциалом и требует постоянного и пристального внимания, чтобы обеспечить своевременное обнаружение происходящих эпидемиологических, клинических и вирусологических изменений.

Ключевые слова: высокопатогенный грипп птиц, Н5N1, пандемический потенциал, трансмиссивность, популяционный иммунитет.

A.M.Shestopalov, N.V.Kikhtenko, A.N.Sergeev, V.N.Mikheev, T.N.Ilicheva, A.B.Ryzhikov

Highly Pathogenic Avian Flu A(H5N1): State of Affairs in 2009–2012 and Forecast of Its Pandemic Potential

State Research Center of Virology and Biotechnology "Vector", Kol'tsovo

Avian flu is an infectious viral disease in birds that still retains its positions in some parts of Asia and Africa. This review contains summarization and analysis of facts regarding the current situation on highly pathogenic avian flu A-type subtype H5N1 among people and animals for the period of the past four years. Excess incidence rate in 2009 in Egypt, as well as cluster cases of the disease in humans, closely related in time and space, virus mutations as it spreads all over the world and diversification of the host specter, testify of the fact that this agent possesses significant pandemic potential and requires continuous close attention to provide for the well-timed detection of the occurring epidemiological, clinical and virological changes.

Key words: highly pathogenic avian flu, H5N1, pandemic potential, transmissibility, population immunity.

Грипп птиц является инфекционной вирусной болезнью птиц (особенно диких водоплавающих птиц, таких как утки и гуси), часто протекающей без очевидных признаков заболевания. Иногда вирусы гриппа птиц могут передаваться домашним птицам и вызывать крупные вспышки. Имеются также сообщения о том, что некоторые из этих вирусов могут преодолевать видовой барьер и вызывать болезнь или бессимптомные инфекции у людей и млекопитающих животных [5].

Продолжающаяся циркуляция вирусов ВПГП А(Н5N1) среди домашних птиц, особенно там, где этот вирус является эндемическим, по-прежнему представляет угрозу для общественного здравоохранения [5].

Высокопатогенный грипп птиц среди людей.

По данным ВОЗ, начиная с 2003 г. по 01.01.2013 г. зарегистрировано 610 случаев инфицирования человека вирусом ВПГП А(Н5N1) в 15 странах, из них 360 (59 %) закончились гибелью людей. Последнее сообщение об инфицировании человека этим вирусом приходится на 17.12.2012 г. [11].

На рис. 1 представлена динамика заболеваемости людей ВПГП А(Н5N1): с 2003 по 2006 год количество заболевших и погибших от этой инфекции увеличивалось, затем в 2008 г. достигло минимума, после чего в 2009 г. количество заболевших дало неожиданный всплеск при практически неизменном количестве погибших, что, возможно, связано с усиле-

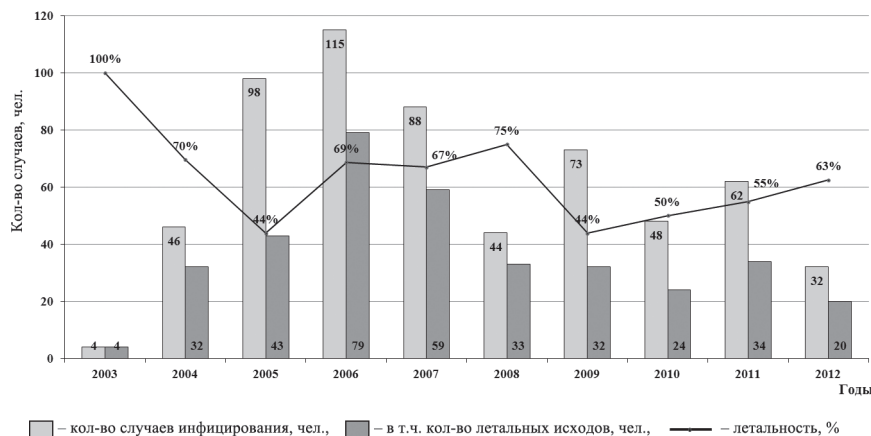


Рис. 1. Динамика заболеваемости людей ВПГП А(Н5N1) с учетом летальных исходов, по данным ВОЗ на 01.01.13 [11]

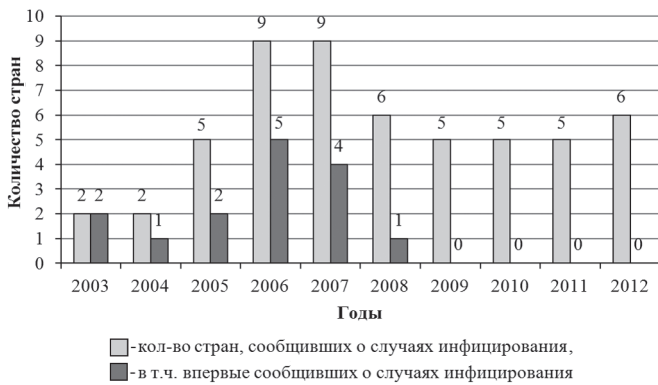


Рис. 2. Количество стран, сообщивших о подтвержденных случаях инфицирования людей вирусом ВПГП А(Н5N1), по годам, по данным ВОЗ на 01.01.13 [11]

нием общего надзора за гриппом в период пандемии 2009–2010 гг., вызванной вирусом гриппа А(Н1N1). В последующие годы наблюдались колебания числа как заболевших, так и погибших от ВПГП А(Н5N1). В то же время летальность менялась иначе: с 2003 по 2005 год наблюдалось уменьшение доли смертельных исходов со 100 до 44 %, однако в 2006–2007 гг. она выросла почти в 1,5 раза (до 69–67 %), что, вероятно, связано с быстрым распространением вируса ВПГП А(Н5N1) в странах Юго-Восточной Азии и Африки [11], где на тот момент еще не умели в достаточной степени быстро и эффективно выявлять и лечить это заболевание. Летальность достигла максимума (75 %) в 2008 г. Но уже в 2009 г. наблюдалось значительное ее снижение (до 44 %) с постепенным повышением (до 63 %) в 2012 г.

Необходимо отметить, что наибольшее количество стран, впервые сообщивших о случаях заболевания человека ВПГП А(Н5N1), приходится на 2006 г. (рис. 2), а с 2009 г. вирус не поразил ни одной новой страны. На сегодня случаи заболевания человека ВПГП А(Н5N1) зафиксированы и подтверждены только в 15 странах [11].

В 2009–2012 гг. случаи инфицирования человека

вирусом ВПГП, подтвержденные ВОЗ, были зарегистрированы в шести странах: Бангладеш, Камбодже, Китае, Египте, Индонезии и Вьетнаме [11]. Во всех этих странах ранее уже сообщалось о случаях заболевания человека и все они, за исключением Камбоджи, являются эндемичными по гриппу птиц. Среди семи стран, где зарегистрировано более 10 случаев заболевания человека ВПГП (рис. 3), наибольшая доля летальных случаев отмечена в Камбодже (90,5 %) и Индонезии (83,2 %). Следует отметить, что заболеваемость людей ВПГП А(Н5N1) в северном полушарии повышалась во время зимнего и весеннего периодов, где в это же время росло количество вспышек ВПГП среди животных [13, 36].

За все время наблюдения с 2003 г. возраст инфицированных варьировал от трех месяцев до 81 года (медиана – 19 лет) [13, 15]. В 2009 г. наблюдалось необычно низкое значение возрастной медианы (всего 5 лет), что объясняется высокой долей (80 %) заболеваний среди детей в возрасте до 10 лет в Египте [16]. Самая высокая летальность (73,8 %) за все это время наблюдалась в возрастной группе от 10 до 19 лет и самая низкая (25,0 %) – в возрастной группе старше 70 лет. Заболеваемость между женщинами и мужчинами распределялась практически поровну, за исключением 2010 г., когда женщины болели в 2 раза чаще мужчин. Вероятно, это следствие того, что женщины больше, чем мужчины, имеют дело с домашней птицей (разведение, уход, забой, обработка, приготовление и т.д.), при том, что контакт с домашней птицей по-прежнему представляет наибольшую опасность при инфицировании человека вирусом ВПГП А(Н5N1) [13, 15].

Особый интерес представляет снижение доли летальных исходов от ВПГП в Египте в 2009 г. – до 10 % (самый низкий уровень с 2003 г.) при наибольшей заболеваемости, что свидетельствует, вероятно, о повышенной эффективности работы здравоохранения и системы надзора за гриппом в стране в этот период времени. Клинические симптомы при забо-

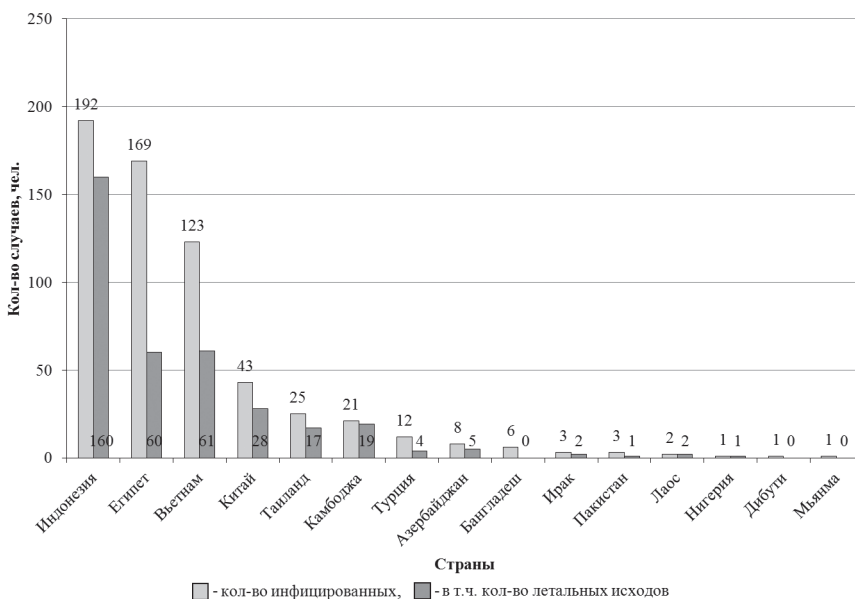


Рис. 3. Распределение случаев инфицирования людей вирусом ВПГП А(Н5N1) по странам с учетом летальных исходов, по данным ВОЗ на 01.01.13 [11]

левании людей остаются неизменными с 2006 г. [24]. Возраст заболевших варьировался от одного года до 75 лет, возраст погибших – от 4 до 75 лет. Средний возраст заболевших в два раза ниже, чем погибших (13 лет и 2 мес. против 26 лет и 3 мес.), возрастная медиана заболевших в четыре раза ниже, чем погибших (6 против 25 лет). Для детей и подростков от 10 до 19 лет интервал от появления симптомов до госпитализации был в два раза меньше, чем у взрослых старше 20 лет (для детей среднее значение – 2 дня и 12 ч, диапазон – от 12 ч до 8 дней, медиана – 1 день; для взрослых среднее значение – 4 дня, диапазон – от 12 ч до 11 дней, медиана – 4 дня). Вероятно, это связано с большим беспокойством взрослых о здоровье детей, чем о собственном здоровье [16].

От появления симптомов до гибели в среднем проходило 11 дней, от момента госпитализации до гибели – 6 дней. Средний период от появления симптомов до госпитализации для всех заболевших составил 2 дня и 19 ч (диапазон – от 12 ч до 11 дней, медиана – 2 дня), в то время как для случаев с летальным исходом этот период был почти в три раза больше – 6 дней (диапазон – от 2 до 11 дней, медиана – 6 дней). При случаях выздоровления наблюдалась иная картина: средний период от появления симптомов до госпитализации был незначительно меньше – 1 день и 18 ч, диапазон значительно меньше – от 12 ч до 5 дней, а медиана – в шесть раз ниже (1 день), чем для летальных случаев [16].

Таким образом, ранняя госпитализация увеличивала шансы на выздоровление. Дети, как правило, госпитализировались раньше, чем взрослые, и это, вероятно, объясняет значительно более низкий уровень смертности среди детей. Кроме того, можно предположить, что из-за сложившейся системы эпиднадзора, которая ориентирована на лабораторное подтверждение только тяжелых случаев заболевания у людей, легкие и бессимптомные случаи могли быть пропущены. Если это так, то в Египте могло произойти гораздо больше случаев инфицирования и, возможно, гибели от ВПГП А(Н5N1) [16, 24].

Большинство случаев заболевания (79 %, n = 94) в Египте произошло в северной части страны, в дельте Нила. Остальные случаи произошли на юге, вдоль Нила, в районах активной сельскохозяйственной деятельности. Все заболевшие в Египте, за исключением трех лиц, источник инфицирования для которых не был установлен, имели контакт с больной домашней птицей, продукцией птицеводства или участвовали в забое и ощипывании больной птицы. При этом фермеры считали, что риск заболевания при выбраковке, ощипывании, убойе птицы и посещении зараженных хозяйств очень мал или отсутствует. Кроме того, отсутствие выплаты компенсации за убой птицы в Египте, а также практика содержания птицы на крышах домов и в тесном контакте с людьми, вероятно, тоже сыграло свою роль в распространении вируса ВПГП А(Н5N1) [16, 24].

Кластеры ВПГП А(Н5N1) среди людей. Быстрое обнаружение и расследование групповых

случаев заболевания ВПГП А(Н5N1), тесно связанных по времени и местоположению (кластеров), является основной задачей эпиднадзора с точки зрения раннего оповещения о возможных изменениях трансмиссивности вируса. Почти треть случаев заболевания человека ВПГП произошла в кластерах: с 2003 по 2009 год было выявлено 54 кластера в 11 странах, которые включали 138 из 443 заболевших (29 %). Наличие кластеров предполагает, что существует потенциал для широкого распространения вируса. В этом контексте утешителен тот факт, что абсолютное количество кластеров и доля случаев инфицирования в них уменьшается. В 2003–2006 г. кластеры включали 39 % инфицированных, в 2007–2009 г. доля заболевших в них снизилась до 12 %.

В 2009 г. были выявлены три кластера, каждый из которых включал двух членов семьи, не наблюдалось передачи вируса ВПГП А(Н5N1) от человека к человеку [2]. Наибольшее количество кластеров зафиксировано в Индонезии и Вьетнаме (21 и 16 кластеров соответственно), и только эти страны сообщали о них в течение длительного времени. Средний размер кластера за все время наблюдения составил 2,5 случая (медиана – 2 чел., диапазон – от 2 до 8 чел.), различий по странам не выявлено. Только в 3 кластерах из 54 заболевание наблюдалось в течение более двух недель, но не дольше 23 дней. Была выявлена связь между летальностью и тем, каким по порядку в кластере произошел случай заболевания. В остальном эпидемиологические характеристики для случаев заболевания в кластерах аналогичны таковым для спорадических случаев заболевания [30]. В целом, необходимо отметить, что информация о заболеваемости ВПГП в кластерах, передаваемая в ВОЗ, не настолько детализирована, чтобы можно было делать однозначные выводы о передаче вируса ВПГП А(Н5N1) от человека к человеку, однако ясно одно: подавляющее большинство случаев заболевания в кластерах произошло при документально доказанных контактах заболевших с птицей. Всего было выявлено 68 вторичных случаев заболевания человека ВПГП и почти все они имели контакт с больной или павшей птицей до появления симптомов, однако для трех кластеров не было выявлено сведений о контактах заболевших с птицей или продуктами птицеводства, поэтому для них постулирована передача вируса ВПГП А(Н5N1) от человека к человеку [30]. Эти случаи произошли в Таиланде, Китае и Пакистане [19, 21, 35, 38].

Первый случай передачи вируса ВПГП А(Н5N1) от человека к человеку произошел в 2004 г. в Таиланде [35] (кластер из трех человек, зафиксированы две генерации вируса), второй – в 2007 г. в Китае (кластер из двух человек, одна генерация вируса) [38] и третий случай в Пакистане (кластер из пяти человек, три генерации вируса) [21]. При этом всегда первичные случаи заболевания происходили в результате передачи патогена от домашней птицы к человеку (посещение рынка живой птицы, падеж птицы на подворье, забой больной птицы), а вторичные и последующие случаи возникали в результате продолжительного, плотно-

го и незащищенного контакта с ранее заболевшими членами семьи. Поскольку в этих кластерах не все случаи заболевания были подтверждены лабораторно, в соответствии с определениями ВОЗ [40], часть из них была признана подтвержденной, часть – вероятной, а в Пакистане один случай (пятый, последний в кластере) был признан бессимптомным серопозитивным [21], что уже наблюдалось ранее в Гонконге в 1997 г. [23].

Высокопатогенный грипп птиц среди животных. По данным ФАО, с 2003 г. вспышки ВППГ среди домашней и дикой птицы, вызванные вирусом гриппа субтипа А(Н5N1), были зарегистрированы на территории 63 стран. С февраля 2010 г. ВППГ не зарегистрирован ни в одной новой стране [13]. Количество вспышек является достаточно субъективным показателем, так как оно во многом зависит от таких факторов, как используемое определение вспышки/случая заболевания, уровень осведомленности, интенсивность/эффективность программы эпидемиологического надзора в странах и готовность сообщать о вспышках. Несмотря на достигнутое улучшение информированности, количество вспышек/случаев ВППГ еще может быть занижено в некоторых регионах из-за ограниченных возможностей ветеринарных служб в осуществлении быстро реагирующего и финансово обеспеченного надзора, отсутствии надлежащего расследования, а также отсутствии или слабости компенсационных схем за убой больной птицы.

Данные предыдущих лет показали, что пик количества вспышек/случаев ВППГ приходится на январь–март как в отношении числа зарегистрированных вспышек, так и случаев заболевания человека. В целом, наблюдается тенденция к уменьшению количества вспышек/случаев ВППГ с течением времени, однако в сезон 2009–2010 количество вспышек/случаев заболевания возросло до уровня сезонов 2006–2007 и 2007–2008 и значительно превысило уровень сезона 2008–2009. Это объясняется, по всей видимости, более весомым вкладом Африки (Египет) в общее количество вспышек из-за осуществления более интенсивной программы наблюдения, наряду с тем, что вакцинация птицы на подворьях была остановлена в июле 2009 г. В 2010 г. ВППГ вновь появился в нескольких странах, где эта болезнь, как считалось, была ликвидирована (без вакцинации): в Израиле, Камбодже, Мьянме, Непале, Румынии и Болгарии. Пока еще слишком рано оценивать, стало ли это результатом реинтродукции, в которой важную роль играют дикие птицы, или более совершенной диагностики, реализуемой в рамках соответствующих программ надзора за распространением вируса. В Бангладеш и Индии, которые не сообщали о вспышках во второй половине 2009 г., новая волна случаев заболевания наблюдалась с начала 2010 г. [14].

Особое внимание в эпизоотическом надзоре за ВППГ Н5N1 уделяется расширению круга хозяев вируса, особенно среди млекопитающих. Ранее была доказана гибель тигров в Бангкокском зоопарке (Таиланд) в результате массового заражения при

кормлении их больной птицей [32], а также гибель котов и леопардов от этого вируса [33]. В марте 2010 г. японские исследователи впервые опубликовали научно обоснованные доказательства вспышки ВППГ у диких енотов, произошедшей в 2005–2009 г. Поскольку еноты могут питаться больной или павшей дикой птицей, их контакт с домашней птицей и человеком повышает вероятность распространения этого заболевания среди людей и животных и создает серьезный риск для здоровья населения [20]. В начале 2010 г. был описан случай заболевания ВППГ А(Н5N1) копытных животных, тогда вирус был выделен от домашнего осла, причем филогенетический анализ показал, что вирус относится к египетскому кластеру и полностью родственен изолятам 2009 г. Интересно, что скрининг антител к гемагглютинину Н5 у ослов в Египте [4] и у собак в Иране [3] выявил высокий уровень экспозиции. Эти наблюдения расширяют круг хозяев вируса ВППГ А(Н5N1), что подчеркивает необходимость систематического наблюдения за этим возбудителем среди животных, соседствующих с домашней птицей на подворьях, особенно в эндемичных районах.

Существует несколько гипотез, объясняющих возникновение пандемий, в том числе прямая интродукция вируса гриппа птиц в популяцию человека и реассортация между вирусами птиц и вирусами человека либо непосредственно у человека, либо в промежуточном хозяине-млекопитающем. Это подтверждает и филогенетический анализ. Нельзя исключить возможность того, что пандемические штаммы появляются в ходе нескольких реассортаций в млекопитающих (в частности, в свиньях) в течение нескольких лет перед возникновением пандемии, а это означает, что соответствующие стратегии надзора для своевременного выявления вирусов-предшественников может создать предпосылки для предотвращения будущих пандемий [29].

Интродукция различных генов вируса гриппа человека и птиц часто приводит к увеличению приспособленности к свиньям, от которых вирус иногда передается человеку. Пандемический вирус гриппа 2009 г. является производным от североамериканского вируса гриппа свиней, который приобрел два генных сегмента NA и M от европейской линии вируса гриппа свиней [8]. Такая комбинация генов не была ранее известна ни в США, ни где-либо еще. В свою очередь, эти сегменты NA и M изначально принадлежали исключительно вирусу гриппа птиц, однако в 1974 г. передались свиньям и долгое время циркулировали исключительно в Евразии. Генные сегменты NA, NP и NS пандемического вируса гриппа относятся к классической свиной линии.

Необходимо отметить, что в лабораториях разных стран ведутся эксперименты по изучению условий, при которых становится возможной реассортация возбудителей высоко- и низкопатогенного гриппа птиц разных подтипов (H5N1, H9N2 и H1N1). Так, в конце февраля 2011 г. были опубликованы результаты успешного эксперимента китайских исследова-

телей по скрещиванию штаммов вируса гриппа двух субтипов: А(Н1N1) и А(Н9N2), занимающих лидирующее место в Китае (от 13,7 до 37,2 % жителей страны переболели гриппом, вызванным этими патогенами). Из 127 полученных реассортантов восемь обладали высокой вирулентностью для мышей [12, 31]. Учитывая то, что в Китае в популяции свиней уже выявлено сосуществование, по крайней мере, 10 генотипов вируса гриппа А(Н9N2), среди которых обнаружены природные реассортанты Н9, Н3, Н4, Н5, Н7, Н10 и Н14 подтипов [12, 42], а также тот факт, что в 2007–2008 гг. среди домашних свиней в Китае была выявлена одновременная циркуляция двух различных групп вируса гриппа А(Н3N2) и двойных реассортантов, содержащих гены вируса гриппа А(Н3N2) человека и гриппа птиц Н5 подтипа [10], реальность возникновения нового высокопатогенного реассортанта в естественных условиях становится очевидной, а необходимость постоянного систематического надзора за вирусом ВПГП А(Н5N1) среди животных – жизненно важной.

Изменения вируса. В настоящее время вирус ВПГП А(Н5N1) вызывает достаточно редкие случаи инфицирования человека и не проявляет способность к устойчивой передаче от человека к человеку. Однако вирус гриппа постоянно меняется. В 2011 г. был выявлен значительный антигенный дрейф среди египетских штаммов вируса ВПГП А(Н5N1) [26]. Последующий анализ вирусов ВПГП А(Н5N1), выделенных в Египте от людей, инфицированных в 2007–2011 гг., показал, что все выделенные вирусы произошли от линии, интродуцированной в Египет в 2006 г., и не выявил каких-либо экзотических интродукций [41]. Все эти вирусы образуют монофилетическую группу внутри клады 2.2.1, которая также включает вирусы человека, выделенные в 2009 и 2010 гг., и современные вирусы, циркулирующие среди домашней птицы, что согласуется с теорией зоонозной передачи этого вируса [41]. Кроме того, в ходе мониторинга за вирусом ВПГП А(Н5N1) в Египте было выявлено, что в отличие от предыдущих лет 60 % «египетских» штаммов 2008 г. и все штаммы 2009–2010 гг. содержали замену S31N в белке М2 и несколько штаммов – А/Egypt/14725-NAMRU3/2006, А/Egypt/14724-NAMRU3/2006, А/Egypt/N11981/2009 и А/turkey/Egypt/7/2007 – мутацию N294S, которая является маркером резистентности к озельтамивиру [22].

Тщательный мониторинг за высокопатогенными вирусами гриппа в Лаосе также выявил наличие мутантов с природной резистентностью к антивирусным препаратам (озельтамивиру и амантадину) и измененной аффинностью к 2,3-связанным сиаловым кислотам. Эти мутанты содержат новую замену, обеспечивающую резистентность к озельтамивиру, – S246N. Шесть изолятов вируса содержали замену S31N в протеине М2, которая, как известно, обеспечивает резистентность к амантадину и о которой не сообщалось ранее для вирусов клады 2.3.4 [7].

Еще одним важным эпидемиологическим со-

бытием является эволюция и распространение вируса ВПГП А(Н5N1) клады 2.3.2. В 2008 г. этот вирус вызвал вспышки ВПГП в Японии среди дикой птицы (в последующем, в 2010–2011 гг., он стал причиной вспышек ВПГП среди домашней птицы в этой стране) [34]. Тогда же, в апреле 2008 г., вирус клады 2.3.2 впервые был обнаружен на Дальнем Востоке России [1], в том же 2008 г. вирус ВПГП А(Н5N1) клады 2.3.2 был интродуцирован в Лаос, где до этого времени выделялись вирусы, принадлежащие только к кладе 2.3.4 [7]. В 2009 г. вирус ВПГП А(Н5N1) клады 2.3.2 впервые был выявлен в Северном Китае, где до этого наблюдались только вирусы клады 2.2 [25], а в июне 2009 и 2010 гг. – вновь выделен на озере Увс-Нуур на границе России и Монголии [28]. В 2010 г. вирус ВПГП А(Н5N1) клады 2.3.2 был обнаружен в Европе (Румынии и Болгарии), куда, вероятно, был занесен мигрирующими птицами [13, 27]. Интересно отметить, что в 2010 г. в Лаосе были выделены два реассортанта вируса ВПГП А(Н5N1) с генами полимеразы, гомологичными евразийским вирусам, что дало начало новому генотипу вируса ВПГП А(Н5N1) – генотипу Р [7]. И, наконец, в декабре 2012 г. вирус ВПГП А(Н5N1) клады 2.3.2.1 был впервые выявлен в Индонезии, где до этого господствовал вирус, принадлежащий к кладе 2.1 [6]. Эти изменения могут способствовать появлению пандемических штаммов гриппа и являются критичными для разработки стратегий надзора.

Иммунитет к вирусу гриппа птиц у населения. В настоящее время в человеческой популяции циркулируют два основных серотипа вируса гриппа А – А(Н3N2), и А(Н1N1)pdm09 и вирус гриппа В, ежегодно вызывая эпидемии или сезонные подъемы заболеваемости [17]. Исследование популяционного иммунитета до и после эпидемии дает наиболее объективную картину прошедшего эпидемического сезона: какие вирусы циркулировали в том или ином регионе, какие штаммы преобладали, какой процент населения переболел гриппом и т.д.

Однако человеческая популяция контактирует и с другими субтипами вируса гриппа.

Мета-анализ, проведенный в 2012 г. и охватывающий результаты 20 исследований с участием 12677 чел., показал, что от 1 до 2 % сывороток были положительными в отношении ВПГП А(Н5N1). Эти данные позволяют предположить, что из-за строгости критериев для подтверждения случаев заболевания человека ВПГП А(Н5N1) ВОЗ не учитывает большинства случаев инфицирования человека ВПГП А(Н5N1) и, соответственно, реальный уровень летальности от этой инфекции значительно ниже декларируемого [39]. Однако эта точка зрения далеко не однозначна, и даже если предположить, что расчеты, полученные в мета-анализе, верны, природный вирус ВПГП А(Н5N1) все равно остается в 100 раз более смертельным, чем пандемический вирус гриппа 2009 г. [37].

Таким образом, проведение комплексного исследования популяционного иммунитета с целью оценки природных и техногенных рисков возникновения пандемического варианта гриппа птиц необходимо.

Наиболее актуально такие исследования проводить в местах массового скопления перелетных водоплавающих и околоводных птиц и их возможного контакта с домашней птицей, свиньями и человеком.

Трансмиссивность ВППП А(Н5N1). До сих пор вирус ВППП А(Н5N1) не приобрел способности передаваться воздушно-капельным путем от человека к человеку. Однако исключить возможность того, что он приобретет такие свойства в ходе естественных изменений вируса, постоянно происходящих в природе, нельзя. В частности, изучалась возможность воздушно-капельной передачи генетически модифицированного в лабораторных условиях вируса ВППП А(Н5N1) среди хорьков. Было показано, что после нескольких генераций на хорьках модифицированный вирус А(Н5N1) может приобрести способность к передаче воздушно-капельным путем между млекопитающими без рекомбинации в промежуточном хозяине, что представляет реальную опасность для человека и подтверждает риск возникновения новой пандемии гриппа [18, 22].

Эти исследования вызвали широкий резонанс среди научной общественности, а в США Министерством здравоохранения и Центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC) 18 октября 2012 г. было выдвинуто предложение назвать вирус гриппа А(Н5N1) патогеном 1-го уровня опасности. К этому уровню опасности уже причислены возбудители натуральной оспы, лихорадки Эбола, сибирской язвы, ящура и чумы рогатого скота [9].

Прогноз по гриппу птиц. В соответствии с позицией ВОЗ, для возникновения пандемии гриппа необходимо, как минимум, два ключевых фактора: появление нового вируса гриппа с устойчивой передачей от человека к человеку; отсутствие популяционного иммунитета или очень низкий иммунитет к этому вирусу гриппа [5]. В настоящее время наиболее вероятным вирусом гриппа птиц из исследуемых сегодня, способным вызвать очередную пандемию гриппа, по-прежнему остается вирус ВППП А(Н5N1).

Другим пробелом в эпидемиологии гриппа, как говорят эксперты, является нехватка данных эпиднадзора за гриппом среди популяций домашних и диких животных, в частности среди птиц и свиней. В 2009 г. основные усилия эпиднадзора были сфокусированы на птичьих вирусах в Африке и Азии, в то время как вирус Н1N1 стал пандемическим через свиней в Америке. Имея рецепторы к вирусам как человека, так и птиц, свиньи могут служить «смесительным сосудом» для рекомбинации геномного материала разных вирусов. Этот феномен, известный как «реассортация», может приводить к появлению новых штаммов с пандемическим потенциалом. Так происходит реассортация пандемических вирусов Н1N1 с вирусами Н3N2 у свиней, в результате которой появляются отличные от них вирусы Н3N2 (Н3N2v), инфицировавшие в июле 2011 г. 12 чел. в США. Эти вирусы имеют ограниченную способность передаваться от человека человеку и представляют потенциальную пандемическую угрозу.

Для обеспечения пандемической готовности следует проводить более тщательный мониторинг за популяциями птиц, расширять масштабы применения существующих вакцин и создавать глобальную базу данных, объединяющую информацию о гриппе животных и человека. Опасения в отношении гриппа животных усугубляются в связи с возрастающей интенсификацией секторов сельского хозяйства и фермерства в Юго-Восточной Азии.

Таким образом, ВППП сохраняет свои позиции среди домашней птицы в отдельных частях Азии и Африки и, следовательно, сохраняется риск инфицирования людей. Рост количества заболевших людей в последние три года, а также продолжающаяся циркуляция вируса среди домашней птицы свидетельствуют о том, что вирус ВППП А(Н5N1) по-прежнему представляет угрозу для здоровья людей и животных. Необычный рост случаев заболевания (особенно среди детей), произошедший в Египте в 2009 г., и повторение (несмотря на интенсивную программу контроля заболеваний среди домашней птицы) случаев заболевания человека ВППП в Китае и Вьетнаме, еще раз напоминают о том, что этот возбудитель инфекции обладает серьезным пандемическим потенциалом.

Основным пробелом в надзоре за гриппом зачастую являются несогласованные действия различных служб, отвечающих за благополучие людей и животных, а также нехватка данных эпиднадзора о гриппе среди популяций домашних и диких животных. В связи с этим по-прежнему остается актуальным налаживание оперативного обмена информацией, образцами биопроб и конструктивного сотрудничества между соответствующими службами, в частности, между Роспотребнадзором и Россельхознадзором.

Вирус гриппа, в том числе субтипа А(Н5N1), постоянно мутирует, изменяет свои свойства и расширяет круг природных хозяев. В связи с этим необходимо сохранять бдительность, усиливать надзор за гриппом среди людей и животных и налаживать оперативный обмен соответствующей информацией, чтобы обеспечить своевременное обнаружение происходящих эпидемиологических, клинических и вирусологических изменений [36].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Власов Н.А., Прилипов А.Г., Дерябин П.Г., Федякина И.Т., Галкина И.В., Забережный А.Д., Ляпина О.В., Шляпников О.В., Киреев Д.Е., Фесенко Е.Е., Калмыков М.В., Виткова О.Н., Морозова Т.Н., Прошина Е.С., Гребенникова Т.В., Аканина Д.С., Самохвалов Е.И., Альховский С.В., Волков В.А., Семенов В.И., Гапонов В.В., Шмаков Н.И., Кушнир А.Т., Казарян А.С., Стариков Н.С., Петренко М.С., Славский А.А., Литвин К.Е., Щербаклова Л.О., Фролов А.В., Манин Т.Б., Уманец О.А., Бандеев В.В., Хван А.М., Дунаев В.Г., Челедина Т.П., Абгарян С.Р., Михайлович В.М., Заседателев А.С., Любченко Е.Н., Флягин В.Н., Тихонова И.Ф., Маслов Д.В., Ананьев В.Ю., Баранов Н.И., Гореликов В.Н., Яковлев С.С., Алипер Т.И., Непоклонов Е.А., Suarez D. Первый прорыв нового для России генотипа 2.3.2 высоковирулентного вируса гриппа А/Н5N1 на Дальнем Востоке. *Вопр. вирусол.* 2008; 5:4–8.
2. Онищенко Г.Г., Ильичева Т.Н., Курская О.Г., Колодий К.М., Ясинская Л.М., Дурыманов А.Г., Игнашкина М.Б., Зайковская А.В., Шестопалов А.М., Дроздов И.Г. Случай выявления анти-

тел к вирусу гриппа А/Н5N1 у жителей Российской Федерации. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2010; 2:13–6.

Источники 3–42 см. в References.

References

1. L'voy D.K., Shchelkanov M.Yu., Vlasov N.A., Prilipov A.G., Deryabin P.G., Fedyakina I.T., Galkina I.V., Zaberezhny A.D., Lyapina O.V., Shlyapnikova O.V., Kireev D.E., Fesenko E.E., Kalmykov M.V., Vitkova O.N., Morozova T.N., Proshina E.S., Grebennikova T.V., Akanina D.S., Samokhvalov E.I., Al'khovskiy S.V., Volkov V.A., Semenov V.I., Gaponov V.V., Shmakov N.I., Kushmir A.T., Kazaryan A.S., Starikov N.S., Petrenko M.S., Slavsky A.A., Litvin K.E., Shcherbakova L.O., Frolov A.V., Manin T.B., Umanets O.A., Bandedev V.V., Khvan A.M., Dunaev V.G., Cheledina T.P., Abgaryan S.R., Mikhailovich V.M., Zasedatelev A.S., Lyubchenko E.N., Flyagin V.N., Tikhonova I.F., Maslov D.V., Anan'ev V.Yu., Baranov N.I., Gorelikov V.N., Yakovlev S.S., Aliper T.I., Nepoklonov E.A., Suarez D. [The first breakthrough of a new for the Russian Federation genotype 2.3.2 of highly virulent influenza virus – A/H5N1 – in the territory of the Far East]. *Vopr. Virusol.* 2008; 5:4–8.

2. Onishchenko G.G., Il'icheva T.N., Kurskaya O.G., Kolody K.M., Yasinskaya L.M., Durymanov A.G., Ignashkina M.B., Zaikovskaya A.V., Shestopalov A.M., Drozdov I.G. [Case detection of the antibodies to A/H5N1 influenza virus among the population of the Russian Federation]. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2010; 2:13–6.

3. Abbaszadeh Hasiri M., Nazifi S., Mohsenifard E., Ansari-Lari M. Serologic prevalence of antibodies against avian origin influenza virus in dogs referred to the Veterinary Clinic at Shiraz University. *Comp. Clin. Path.* 2012; 21(6):1127–30.

4. Abdel-Moneim A.S., Abdel-Ghany A.E., Shany S.A.S. Isolation and characterization of highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N1 from donkeys. *J. Biomed. Sci.* 2010; 17(1):25–31.

5. Avian influenza. Fact sheet [Internet]. WHO; Update April 2011 [cited 11 Jan 2013]. Available from: http://www.who.int/midiacentre/factsheets/avian_influenza/en/

6. Avian influenza (68): Indonesia (Java) duck, H5N1 2.3.2.1 clade [Internet]. ProMed-mail; 12 Dec 2011 [cited 09 Jan 2013]. Archive Number 20121212.1448403. Available from: <http://www.promedmail.org>.

7. Boltz D.A., Douangngeun B., Phommachanh Ph., Sinthasak S., Mondry R., Oberl C., Seiler P., Keating R., Suzuki Y., Hiramatsu H., Gorkovskaya E.A., Webster R.G. Emergence of H5N1 avian influenza viruses with reduced sensitivity to neuraminidase inhibitors and novel reassortants in Lao People's Democratic Republic. *J. Gen. Virol.* 2010; 91(4):949–59.

8. Brockwell-Staats Ch., Webster R.G., Webby R.J. Diversity of influenza viruses in swine and the emergence of a novel human pandemic influenza A (H1N1). *Influenza Other Respi. Viruses.* 2009; 3(5):207–13.

9. Butler D. Viral research faces clampdown. *Nature.* 2012; 490:456.

10. Cong Y., Wang G., Guan Z., Chang S., Zhang Q., Yang G., Wang W., Meng Q., Ren W., Wang C., Ding Z. Reassortant between human-like H3N2 and avian H5 subtype influenza A viruses in pigs: a potential public health risk. *PLoS ONE.* 2010; 5(9):e12591.

11. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A(H5N1) Reported to WHO, 2003–2012 [Internet]. WHO; 17 Dec 2012 [cited 09 Jan 2013]. Available from: http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/EN_GIP_20121217CumulativeNumberH5N1cases.pdf

12. Dong G., Luo J., Zhang H., Wang C., Duan M., Deliberto T.J., Nolte D.L., Ji G., He H. Phylogenetic Diversity and Genotypical Complexity of H9N2 Influenza A Viruses Revealed by Genomic Sequence Analysis. *PLoS ONE* 2011; 6(2):e17121.

13. FAO EMPRES. H5N1 HPAI Global overview – April–June 2012 [Internet]. 2012; Issue 32 [cited 11 Jan 2013]. 9 p. Available from: <http://www.fao.org/docrep/016/ap387e/ap387e.pdf>

14. FAO EMPRES. H5N1 HPAI Global overview – November and December 2010 [Internet]. 2010; Issue 26 [cited 09 Jan 2013]. 7 p. Available from: <http://www.fao.org/docrep/013/al850e/al850e00.pdf>

15. FAO EMPRES. H5N1 HPAI Global overview – March 2010 [Internet]. 2010; Issue 21 [cited 09 Jan 2013]. 8 p. Available from: <http://www.fao.org/docrep/012/ak739e/ak739e00.pdf>

16. Fasina F.O., Ifeade V.I., Ajibade A.A. Avian influenza A(H5N1) in humans: lessons from Egypt. *Euro Surveill.* 2010; 15(4):19473.

17. Harper S.A., Bradley J.S., Englund J.A., File T.M., Gravenstein S., Hayden F.G., McGeer A.J., Neuzil K.M., Pavia A.T., Tappin M.L., Uyeki T.M., Zimmerman R.K. Expert Panel of the Infectious Diseases Society of America. Seasonal influenza in adults and children—diagnosis, treatment, chemoprophylaxis, and institutional outbreak management: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2009; 48(8):1003–32.

18. Herfst S., Schrauwen E.J., Linster M., Chutinimitkul S., de Wit E., Munster V.J., Sorrell E.M., Bestebroer T.M., Burke D.F., Smith D.J., Rimmelzwaan G.F., Osterhaus A.D., Fouchier R.A. Airborne transmission of influenza A/H5N1 virus between ferrets. *Science.* 2012; 336(6088):1534–41.

19. Hien N.T., Farrar J., Horby P. Person-to-person transmission of influenza A (H5N1). *Lancet.* 2008; 371(9622):1392–4.

20. Horimoto T., Maeda K., Murakami S., Kiso M., Iwatsuki-Horimoto K., Sashika M., Ito T., Suzuki K., Yokoyama M., Kawakami Y. Highly pathogenic avian influenza virus infection in feral raccoons, Japan. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17(4):714–7.

21. Human cases of avian influenza A(H5N1) in North-West Frontier Province, Pakistan, October–November 2007. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2008; 40(83):359–64.

22. Imai M., Watanabe T., Hata M., Das S.C., Ozawa M., Shinya K., Zhong G., Hanson A., Katsura H., Watanabe S., Li C., Kawakami E., Yamada S., Kiso M., Suzuki Y., Maher E.A., Neumann G., Kawakami Y. Experimental adaptation of an influenza H5 HA confers respiratory droplet transmission to a reassortant H5 HA/H1N1 virus in ferrets. *Nature.* 2012; 486(7403):420–8.

23. Katz J.M., Lim W., Bridges C.B., Rowe T., Hu-Primmer J., Lu X., Abernathy R.A., Clarke M., Conn L., Kwong H., Lee M., Au G., Ho Y.Y., Mak K.H., Cox N.J., Fukuda K. Antibody response in individuals infected with

avian influenza A(H5N1) viruses and detection of anti-H5 antibody among household and social contacts. *J. Infect. Dis.* 1999; 180(6):1763–70.

24. Kayali G., Webby R.J., Ducatez M.F., El Shesheny R.A., Kandeil A.M., Gorkovskaya E.A., Mostafa A., Ali M.A. The epidemiological and molecular aspects of influenza H5N1 viruses at the human-animal interface in Egypt. *PLoS ONE.* 2011; 6(3):e17730.

25. Li Y., Liu L., Zhang Y., Duan Z., Tian G., Zeng X., Shi J., Zhang L., Chen H. New avian influenza virus (H5N1) in wild birds, Qinghai, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17(2):265–7.

26. Raouf F., Palya V., Van Borm S., Welby S., Tatar-Kis T., Gardin Y., Dorsey K.M., Aly M.M., Hassan M.K., Soliman M.A., Lambrecht B., van den Berg T. Further evidence of antigenic drift and protective efficacy afforded by a recombinant HVT-H5 vaccine against challenge with two antigenically divergent Egyptian clade 2.2.1 HPAI H5N1 strains. *Vaccine.* 2011; 29(14):2590–600.

27. Reid S.M., Shell W.M., Barboi G., Onita I., Turcitu M., Cioranu R., Marinova-Petkova A., Goujgoulova G., Webby R.J., Webster R.G., Russell C., Slomka M.J., Hanna A., Banks J., Alton B., Barrass L., Irvine R.M., Brown I.H. First reported incursion of highly pathogenic notifiable avian influenza A H5N1 viruses from clade 2.3.2 into European poultry. *Transbound Emerg. Dis.* 2011; 58(1):76–8.

28. Sharshov K., Silko N., Souslopov I., Zaykovskaya A., Shestopalov A., Drozdov I. Avian influenza (H5N1) outbreak among wild birds, Russia, 2009. *Emerg. Infect. Dis.* 2010; 16(2):349–51.

29. Smith G.J., Bahl J., Vijaykrishna D., Zhang J., Poon L.L., Chen H., Webster R.G., Peiris J.S., Guan Y. Dating the emergence of pandemic influenza viruses. *Proc. Natl Acad. Sci USA.* 2009; 106(28):11709–12.

30. Summary of human infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N1) virus reported to WHO, January 2003 – March 2009: cluster-associated cases. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2010; 3(85):13–20.

31. Sun Y., Qin K., Wang J., Pu J., Tang Q., Hu Y., Bi Y., Zhao X., Yang H., Shu Y., Liu J. High genetic compatibility and increased pathogenicity of reassortants derived from avian H9N2 and pandemic H1N1/2009 influenza viruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2011; 108(10):4164–9.

32. Thanawongnuwech R., Amonsin A., Tantilertcharoen R., Damrongwatanapokin S., Theamboonlers A., Payungporn S. Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11(5):699–701.

33. Tiensin T., Chaitaweesub P., Songserm T., Chaisingh A., Hoonsuwan W., Buranathai C., Parakamavongsa P., Premasithira S., Amonsin A., Gilbert M., Nielsen M., Stegeman A. Highly pathogenic avian influenza H5N1, Thailand, 2004. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11(11):1664–72.

34. Uchida Y., Suzuki Y., Shirakura M., Kawaguchi A., Nobusawa E., Tanikawa T., Hikonoh H., Takema N., Mase M., Kanehira K., Hayashi T., Tagawa Y., Tashiro M., Saito T. Genetics and infectivity of H5N1 highly pathogenic avian influenza viruses isolated from chickens and wild birds in Japan during 2010–11. *Virus Res.* 2012; 170(1–2):109–17.

35. Ungchusak K., Auewarakul P., Dowell S.F., Kiphatit R., Auwanit W., Puthavathana P., Uiprasertkul M., Boonnak K., Pittayawonganon C., Cox N.J., Zaki S.R., Thawatsupha P., Chittaganpitch M., Khontong R., Simmerman J.M., Chunsuthivat S. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N. Engl. J. Med.* 2005; 352(4):333–40.

36. Update on human cases of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) infection: 2009. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2010; 85(7):49–51.

37. Van Kerkhove M.D., Riley S., Lipsitch M., Guan Y., Monto A.S., Webster R.G., Zambon M., Nicoll A., Peiris J.S., Ferguson N.M. Comment on "Seroprevalence for H5N1 Influenza Infections in Humans: Meta-Analysis". *Science.* 2012; 336(6088):1506.

38. Wang H., Feng Z., Shu Y., Yu H., Zhou L., Zu R., Huai Y., Dong J., Bao C., Wen L., Wang H., Yang P., Zhao W., Dong L., Zhou M., Liao Q., Yang H., Wang M., Lu X., Shi Z., Wang W., Gu L., Zhu F., Li Q., Yin W., Yang W., Li D., Uyeki T.M., Wang Y. Probable limited person-to-person transmission of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus in China. *Lancet.* 2008; 371(9622):1427–34.

39. Wang T.T., Parides M.K., Palese P. Seroprevalence for H5N1 influenza infections in humans: meta-analysis. *Science.* 2012; 335(6075):1463.

40. WHO case definitions for human infections with influenza A(H5N1) virus [Internet]. WHO; 26 August 2006 [cited 09 Jan 2013]. Available from: http://www.who.int/influenza/resources/documents/case_definition2006_08_29/en/index.html.

41. Younan M., Poh M.K., Ellassal E., Davis T., Rivallier P., Balish A.L., Simpson N., Jones J., Deyde V., Loughlin R., Perry I., Gubareva L., Elbadry M.A., Truelove S., Gaynor A.M., Mohareb E., Amin M., Cornelius C., Pimentel G., Earhart K., Naguib A., Abdelghani A.S., Rejaey S., Klimov A.I., Donis R.O., Kandeil A. Microevolution of highly pathogenic avian influenza A(H5N1) viruses isolated from humans, Egypt, 2007–2011. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(1):43–50.

42. Yu H., Zhou Y.J., Li G.X., Ma J.H., Yan L.P., Wang B., Yang F.R., Huang M., Tong G.Z. Genetic diversity of H9N2 influenza viruses from pigs in China: A potential threat to human health? *Veterinary Microbiology* 2011; 149(1–2):254–61.

Authors:

Shestopalov A.M., Kikhtenko N.V., Sergeev A.N., Mikheev V.N., Il'icheva T.N., Ryzhikov A.B. State Research Centre of Virology and Biotechnology "Vector". Kol'tsovo, Novosibirsk Region, 630559, Russia. E-mail: shestopalov@vector.nsc.ru

Об авторах:

Шестопалов А.М., Кихтенко Н.В., Сергеев А.Н., Михеев В.Н., Ильичева Т.Н., Рыжиков А.Б. Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». 630559, Новосибирская обл, п. Кольцово. E-mail: shestopalov@vector.nsc.ru

Поступила 18.03.13.