



А.Г. Чучалин

Исторические аспекты эпидемий гриппа XX века

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

A.G. Chuchalin

History of influenza epidemics of the 20th century

Key words: influenza, pandemics, reservoir, reassortation.**Ключевые слова:** грипп, пандемия, резервуар, реассортация.

В прошедшем столетии человечество трижды переносило пандемии гриппа — в 1918, 1957 и 1968 гг. Считается также, что в 1947 и 1976 гг. были abortивные эпидемии [1]. В настоящее время научный и общественный интерес к историческим аспектам пандемий гриппа связан с формированием новой эпидемии. Каждая из них имела свои характерные особенности, однако в проявлении эпидемического процесса прослеживаются и общие черты.

На рис. 1 представлено развитие т. н. "испанки". Эта эпидемия гриппа началась в марте 1918 г. на военной базе штата Канзас, США. Стоит отметить, что пандемия 2009 г. впервые проявилась также в середине марта, местом ее возникновения стала Мексика. Вторая волна "испанки" пришла на конец лета 1918 г. и быстро распространилась на Европейский и Африканский континенты. В конце осени 1918 г. — начале зимы 1919 г. течение гриппа характеризовалось как тяжелое; количество умерших вследствие перенесенного острого вирусного заболевания дыхательных путей превысило 20 млн человек, а по некоторым данным — 40 млн.

В 1957 г. разразилась эпидемия "азиатского" гриппа (рис. 2). Он получил свое название по месту возникновения. Как и при развитии "испанки", эпидемиологический процесс прошел 3 волны, причем



Рис. 2. Эпидемический процесс "азиатского" гриппа (H2N2), 1957 г.

2-я и 3-я волны характеризовались более тяжелым течением: возрастала летальность в результате осложнений, главным образом пневмонии. Считается, что от "азиатского" гриппа умерли свыше 4 млн человек. Если возбудителем "испанки" был вирус гриппа А (H1N1), то в случае "азиатского" гриппа был установлен новый подтип — А (H2N2).

Третья пандемия гриппа — "гонконгского" — в 1968 г. вновь пришла на Азиатский континент (рис. 3) и повторила закономерности 2 предшествующих. Она началась в весенне-летний период, более



Рис. 1. Эпидемический процесс "испанки" (H1N1), 1918 г.

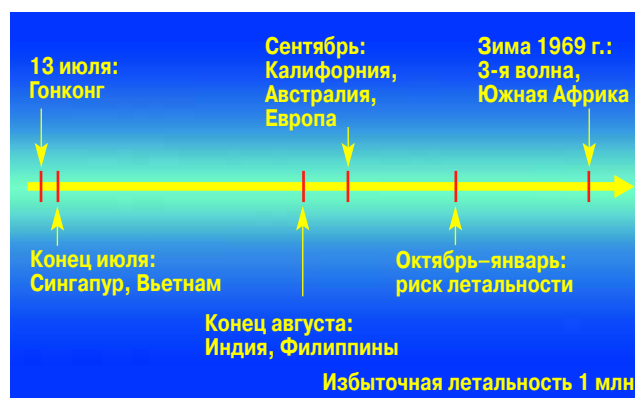


Рис. 3. Эпидемический процесс "гонконгского" гриппа (H3N2), 1968 г.

тяжелым течением заболевания было во время 2-й и 3-й волн, т. е. зимой, и возбудителем эпидемии стал новый вирус гриппа — А (H3N2).

Описанные признаки характерны и для эпидемии гриппа 2009 г.: это формирование нового возбудителя, начало вспышки в весеннем периоде, преобладание легкой и среднетяжелой форм заболевания во время 1-й волны. Научный прогноз, основанный на анализе пандемий гриппа XX в., указывает на высокую вероятность 2-й и 3-й волн, в течение которых клинические проявления заболевания могут быть гораздо тяжелее.

Необходимо обсудить и некоторые особенности эпидемического процесса. Первая волна эпидемии, как правило, растянута во времени, длится 1–2 мес., в то время как 2-я и 3-я занимают более короткий период. Заболевание характеризуется тяжелым течением, быстрым развитием осложнений (пневмонии, неврологических расстройств, миокардита и др.) и ростом летальности.

Антигенную структуру возбудителя "испанки" — вируса гриппа А (H1N1) — удалось установить с помощью молекулярно-биологических методов. В течение следующих 90 лет данный штамм циркулировал как сезонный грипп, за исключением конца 50-х гг. XX в., когда он внезапно исчез, уступив место другому типу вируса — А (H2N2). Динамика формирования возбудителей гриппа и их биологические резервуары представлены на рис. 4.

Биологическим резервуаром вируса гриппа являются птицы, свиньи; в лабораторных условиях его можно воспроизвести у таких животных, как мышь, хорек и др. Д.К.Львов приводит данные о гриппе, который поражал лошадей, тюленей, верблюдов, норок и других животных [1]. До пандемии 1918 г. было известно, что грипп относится к вирусным заболеваниям. В настоящее время удалось установить, что эпидемия 1889 г. была вызвана вирусом гриппа А (H3N2). Однако взаимосвязь между возникновением заболевания у птиц и свиней и развитием его среди людей не была установлена. Впервые предположил подобную связь R.E.Shope, описавший вспышку гриппа у свиней на ферме в штате Айова, США [3]. Схожесть клинических проявлений заболевания у человека и свиньи побудила R.E.Shope провести вирусологи-

ческое исследование. Изучая нейтрализующие антитела человека, он выявил их способность противодействовать вирусу гриппа при экспериментальном заражении свиньи. Гипотеза автора о том, что биологическим резервуаром гриппа, поражающего человека, является свинья, в последующем была подтверждена молекулярно-биологическими исследованиями. Инфекционный агент, выделенный у больного животного, был внесен в организм здорового — таким образом, удалось осуществить трансмиссию возбудителя. Инфицированность инфилтратов, полученных от больной свиньи, была воспроизведена W.Smith *et al.*: возбудитель экспериментальной модели гриппа, вызванного заражением хорька, был перенесен в организм здоровой свиньи [4].

Адаптация вируса к новым биологическим условиям является комплексным процессом: биологическая структура рецепторов эпителиальных клеток хозяина требует развития приспособительных биологических механизмов; изменяются тропизм вируса к клеткам хозяина и врожденному иммунитету и механизмы трансмиссии. В период формирования пандемии 1918 г. вирус гриппа преодолел биологический барьер, и произошло смешение фрагментов его геномов, свойственных птице, свинье и человеку. Так появился возбудитель "испанки" А (H1N1).

В цикле работ, выполненных R.Shope, было показано, что человеческий и свиной вирусы достаточно быстро стали различными по своей антигенной структуре [3]. Этот вывод был сделан после изучения нейтрализующих антител к вирусу гриппа в разных возрастных группах. Так, в популяции детей, родившихся в 1919 г. и позже, нейтрализующие антитела отсутствовали. Этот факт рассматривался как мутация вируса гриппа, персистирующего в организме свиньи. Наиболее ранние генетические изменения, коснувшиеся гемагглютинаина, указали на разницу в антигенной структуре человеческого и свиного вируса гриппа. С 1918 г. и до 2006 г. в человеческой популяции циркулировал вирус гриппа А (H1N1), став сезонным штаммом гриппозной инфекции человека. По результатам генетического анализа, все 8 фрагментов его генома на протяжении этого продолжительного периода оставались неизменными [5]. Таким образом, вирус гриппа А за 90-летний период не приобрел новых генетических сегментов, свойственных вирусам этого заболевания у птиц или животных. Периодически аккумулировалась мутация преимущественно в нейраминидазе и гемагглютинине, однако филогенетически он оставался таким же, как в период эпидемии "испанки". Вскоре после окончания Второй мировой войны, в 1947 г., вспыхнула эпидемия abortивной формы гриппа. Противогриппозная вакцина, применяемая в этот период, оказалась малоэффективной. Исследовавшие данную проблему J.E.Salk и P.C.Suriano установили, что в 5 участках антигенной структуры нейраминидазы изменилась последовательность аминокислот [6]. Внутри подтипа вируса гриппа А произошла реассортация, что привело к изменению антигенной структуры, и, следовательно, эффективность вакци-

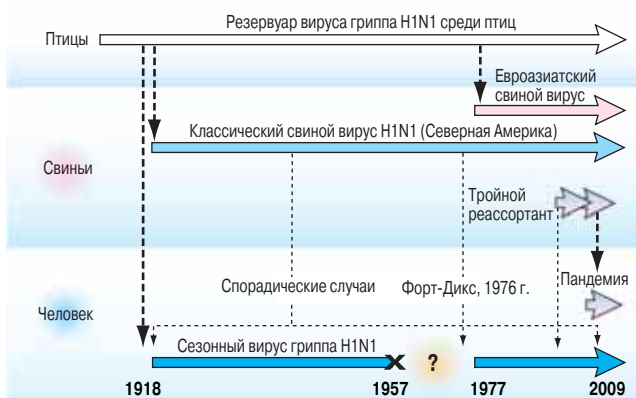


Рис. 4. Динамика возбудителей гриппа и их биологический резервуар

ны в этом случае снизилась. Однако в достаточно скором времени вирус гриппа А (H1N1) вновь стал циркулировать в своей консервативной форме.

Загадочной осталась эпидемия гриппа 1957 г. Ее возбудителем стал вирус А (H2N2), в то время как А (H1N1) исчез. Такое изменение в циркуляции разных подтипов не удалось объяснить до сих пор. Вирус А (H2N2) содержал 3 новых фрагмента птичьего гриппа и 5 фрагментов — человеческого А (H1N1). Последний подтип вируса гриппа А в человеческой популяции был элиминирован и не выявлялся вплоть до 1977 г. Предполагается, что причиной этого процесса стало формирование иммунитета после эпидемии азиатского гриппа, вызванного подтипом А (H2N2).

Эпидемическая вспышка гриппа 1977 г. также была abortивной. Ее возбудителем стал вирус гриппа А (H1N1), который циркулировал на территории бывшего СССР, северной части Китая и Гонконга. Существует мнение о том, что данный подтип возник в лабораторных условиях [2], однако убедительных доказательств этого факта не приводится.

Интерпандемический период характеризовался циркуляцией 2 серотипов вируса А, который в течение последних 30 лет доминировал как сезонный грипп, — H1N1 и H3N2.

Спорадические случаи свиного гриппа у человека стали регистрироваться с 1958 г. Первая изоляция вируса свиного гриппа была получена от молодого человека, больного лимфогранулематозом и работавшего на свиноферме забойщиком скота [7]. В 70-х гг. XX в. выявлялась значительное повышение титра антител, связанных со свиным гриппом. В январе 1976 г. была отмечена вспышка острого респираторного вирусного заболевания среди военнослужащих на базе Форт-Дикс (Нью-Джерси, США). В этом случае была продемонстрирована высокая эффективность противогриппозной вакцины.

Таким образом, периодические случаи острого заболевания, вызываемого вирусом свиного гриппа, возникали в последние несколько 10-летий. Начиная с 2005 г. его перенесли 11 человек. На территории Северной Америки он диагностировался с 1930 г. и выделялся от свиней, выращиваемых на фермах. В 1976 г. в Европу были завезены инфицированные свиньи из США, и эпидемия быстро распространилась по свинофермам Италии [8]. Несколько лет спустя в странах Западной Европы и в Китае среди диких уток был выделен новый птичий штамм вируса.

Новая тройная реассортация свиного гриппа произошла в 1998 г., на фермах Северной Америки. Генетический анализ позволил обнаружить, что 5 сегментов вириона были идентичны классическому североамериканскому подтипу А (H1N1), гены полимеразы PA и PB2 происходили от птичьего гриппа, а полимеразы PB1 — от человеческого.

На рис. 5 схематически представлена тройная реассортация нового свиного гриппа. Как видно, его структура включает в себя: ген, кодирующий полимеразу PB1, — от вируса гриппа человека; сегменты генов полимераз PB2 и PA — от птичьего вируса

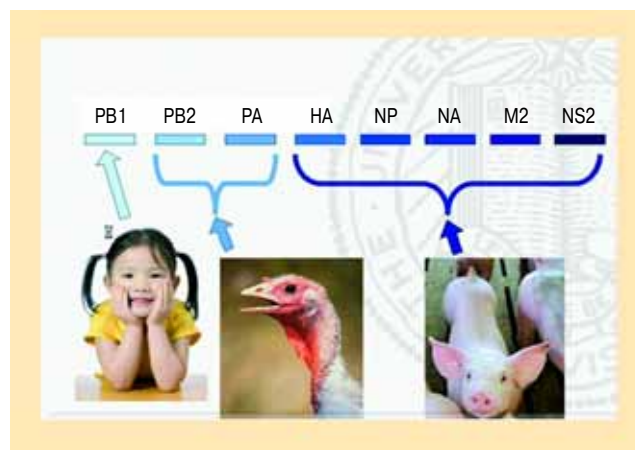


Рис. 5. Тройная реассортация нового свиного гриппа

гриппа; гены гемагглютинаина (HA), нейраминидазы (NA), нуклеопротеина (NP), матричного белка (M) и протеина S, входящего в состав пепломера, — от вириона классического свиного вируса гриппа.

Первым больным, у которого обнаружили новый свиной вирус гриппа, был молодой человек 17 лет, работавший забойщиком свиней на ферме в штате Висконсин, США [9]. Исследователи этого случая подчеркивают, что процесс реассортации шел по нескольким направлениям. Так, тройная реассортация была установлена у вируса гриппа А (H2N1). В действительности стал доминировать новый штамм свиного гриппа А (H1N1). На рис. 6 приводится эпидемиологическая карта распространения сезонного вируса гриппа А (H3N2) и нового вируса гриппа А (H1N1), составленная в середине лета 2009 г.

Анализ эпидемиологического процесса на конец лета 2009 г. указывает, что в некоторых странах преобладает только новый подтип А (H1N1) — в частности, к ним относятся Великобритания и США. В то же время на Африканском континенте, в Австралии и Новой Зеландии наряду с этим вирусом регистрируют и достаточно высокую активность сезонного гриппа, который вызывается преимущественно подтипом А (H3N2).

Весной 2009 г. сформировалась эпидемия гриппа, которая достаточно быстро распространилась на все



Рис. 6. Международная карта совместной циркуляции новых и сезонных вирусов гриппа (на 28 июля 2009 г.; опубликована 31.07.09 в 11:00 по европейскому времени)

5 континентов земного шара и приобрела характер пандемии. По этому поводу генеральный директор ВОЗ М.Чен сделала заявление, отметив, что эпидемиологический процесс гриппозной инфекции, вызванный новым вирусом, достиг VI фазы. Исходя из исторического опыта предшествующих пандемий гриппа XX в., настоящая эпидемия уже прошла 1-й этап. Современное состояние научных знаний и организации медицинской помощи позволяют считать, что в настоящее время новое инфекционное заболевание можно достаточно эффективно контролировать. Главными задачами являются снижение пандемической активности свиного вируса гриппа А (H1N1) и уменьшение числа тяжелых форм заболевания.

Литература

1. Львов Д.К. Медицинская вирусология. М.; 2008.
2. Kilbourne E.D. Influenza pandemics of the 20th century. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12 (1): 9–14.
3. Shope R.E. The incidence of neutralizing antibodies for swine influenza virus in the sera of human beings of different ages. *J. Exp. Med.* 1936; 63: 669–684.
4. Smith W., Andrewes C.H., Laidlaw P.P. A virus obtained from influenza patients. *Lancet* 1933; 2: 66–83.
5. Zimmer S.M., Burke D.S. Historical perspective – emergence of influenza A (H1N1) viruses. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 279–285.
6. Salk J.E., Suriano P.C. Importance of antigenic composition of influenza virus vaccine in protecting against the natural disease. *Am. J. Publ. Hlth* 1949; 39: 345–355.
7. Smith T.F., Burget E.O.J., Dowdle W.R. et al. Isolation of swine influenza virus from autopsy lung tissue of man. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294: 708–710.
8. Nardelli L., Pascucci S., Gualandi G.L., Loda P. Outbreaks of classical swine influenza in Italy in 1976. *Zbl. Vet.-Med. B.* 1978; 25: 853–857.
9. Newman P.B., Reisdorf E., Beineman J. Human case of swine influenza A (H2N1) triple reassortant virus infection, Wisconsin. *Emerg. Infect. Dis.* 2008; 14: 1470–1472.

Информация об авторе

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64

Поступила 24.08.09

© Чучалин А.Г., 2009

УДК [616.98:578.832.1]-036.22