

ПАНДЕМИИ ГРИППА: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ, БУДУЩЕЕ

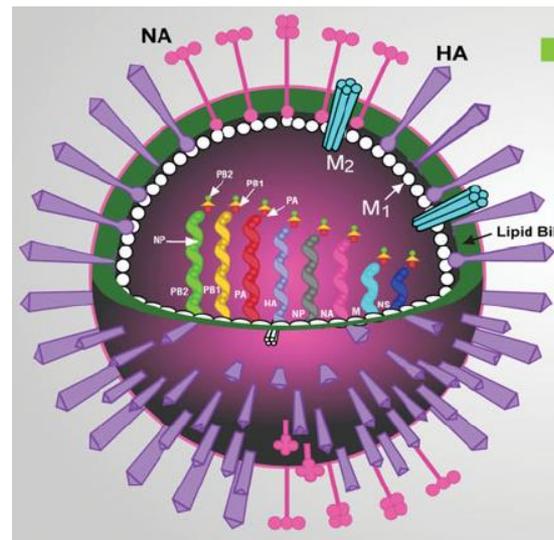
Татьяна Н. Ильичёва

**К.б.н., доцент каф. молекулярной биологии НГУ,
зав. лабораторией гриппа человека
отдела зоонозных инфекций и гриппа
ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»**

**Семинар-конференция
«Принципы биологической безопасности в микробиологических
лабораториях»**

Новосибирск, 14-18 октября 2013

- Грипп – острое респираторное вирусное заболевание, вызываемое вирусами гриппа А, В и С, принадлежащими к семейству Orthomyxoviridae.
- Симптомы: повышение температуры тела до 39°C и выше, интоксикация (головная боль, «ломота» в мышцах и суставах, слабость), заложенность носа, боль в горле, кашлем.
- В общей структуре инфекционных болезней на долю гриппа и острых инфекций дыхательных путей приходится до 92%.
- Вирусы гриппа вызывают ежегодные эпидемии и периодические пандемии, которые уносят миллионы жизней.
- Сезонные эпидемии гриппа поражают до 15 % населения и ежегодно уносят 250 000 – 500 000 человеческих жизней во всем мире.



- Грипп передается воздушно-капельным путем, причем очень эффективно.
- Кашель приводит к появлению нескольких сотен капель аэрозоля, при чихании их количество в среднем достигает 20000.



РАННИЕ ПАНДЕМИИ ГРИППА

- 1580 г. - Европа, Североамериканский континент, Африка, Восточные страны
- 1626 г. - Италия, южная часть Франции
- 1729 – 1730 гг. - Европа, Россия (По смертности сравнивали с чумой)
- 1836 – 1837 гг. - Австралия, о. Ява, Индия, южная Африка, Европа, Россия (По смертности сравнивали с холерой)
- 1889 – 1892 гг. - Китай, Россия, Европа, Северная Америка, Африка, Австралия



- В начале 20 века причиной гриппа называли *H. influenzae* и другие бактерии.
- В 1933 Smith, Andrewes и Laidlaw изолировали из хорьков вирус гриппа и доказали, что он является причиной заболевания людей.
- В 1940-е годы, когда еще не применялись культуры клеток для выращивания вирусов, иммунология была примитивна и мало вирусов было известно, были исследованы свойства гемагглютинина, открыта способность вируса размножаться в развивающихся куриных эмбрионах (после адаптации). Все это позволило стать вирусу гриппа самым изученным вирусом этого времени и наиболее удобной моделью для изучения патогенеза.
- В 40-60 годы многие другие вирусы со сходными свойствами были добавлены в группу *Myxoviridae*, но в 1970-е годы группу разделили на 2 семейства: *Paramyxoviridae* и *Orthomyxoviridae*.

ХАРАКТЕРИСТИКА РОДОВ СЕМЕЙСТВА ORTHMYXOVIRIDAE

- **Вирусы гриппа А** инфицируют широкий спектр млекопитающих, включая человека, лошадей, свиней, хорьков, и птиц. Этот патоген вызывает эпидемии и пандемии.
- **Вирусы гриппа В** инфицируют людей и тюленей. В отличие от вирусов гриппа А не имеют серотипов, вызывают эпидемии, но не пандемии.
- **Вирусы гриппа С** инфицируют людей и свиней. Генетически и морфологически отличаются от вирусов гриппа А и В.
- **Isaviruses** инфицируют лосося
- **Thogotoviruses** вызывают заболевание у беспозвоночных животных.



КЛАССИФИКАЦИЯ ВИРУСОВ ГРИППА А

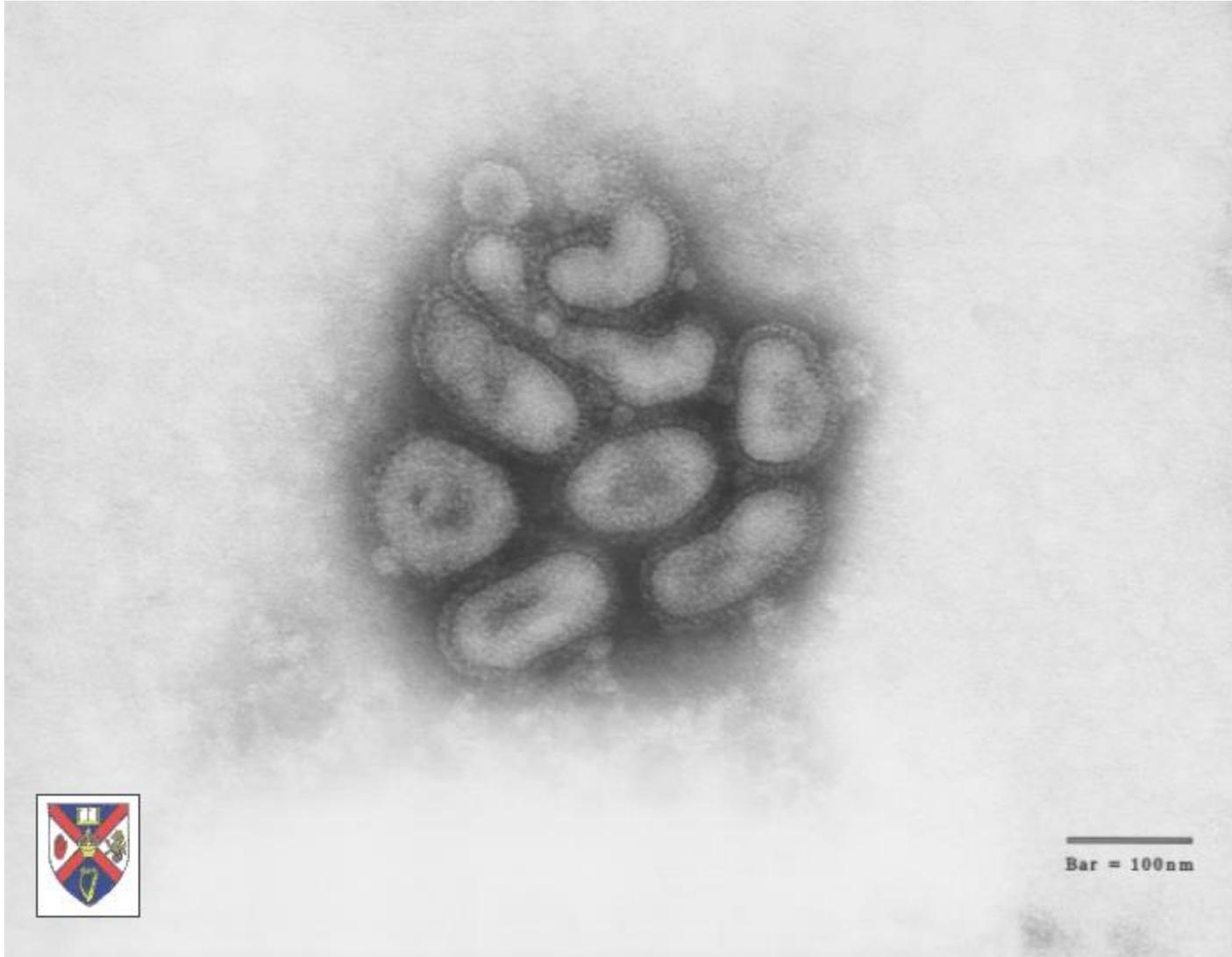
- Вирусы гриппа А классифицируют на основании антигенных свойств двух поверхностных гликопротеинов вирусной частицы – гемагглютинаина (НА) и нейраминидазы (НА).
- К настоящему моменту выделены вирусы гриппа А 17-ти подтипов НА и 10-ти подтипов НА
- От человека выделены вирусы гриппа А трех подтипов гемагглютинаина (Н1, Н2, Н3) и двух подтипов нейраминидазы (N1, N2).

ОБОЗНАЧЕНИЕ ШТАММА ВИРУСА ГРИППА

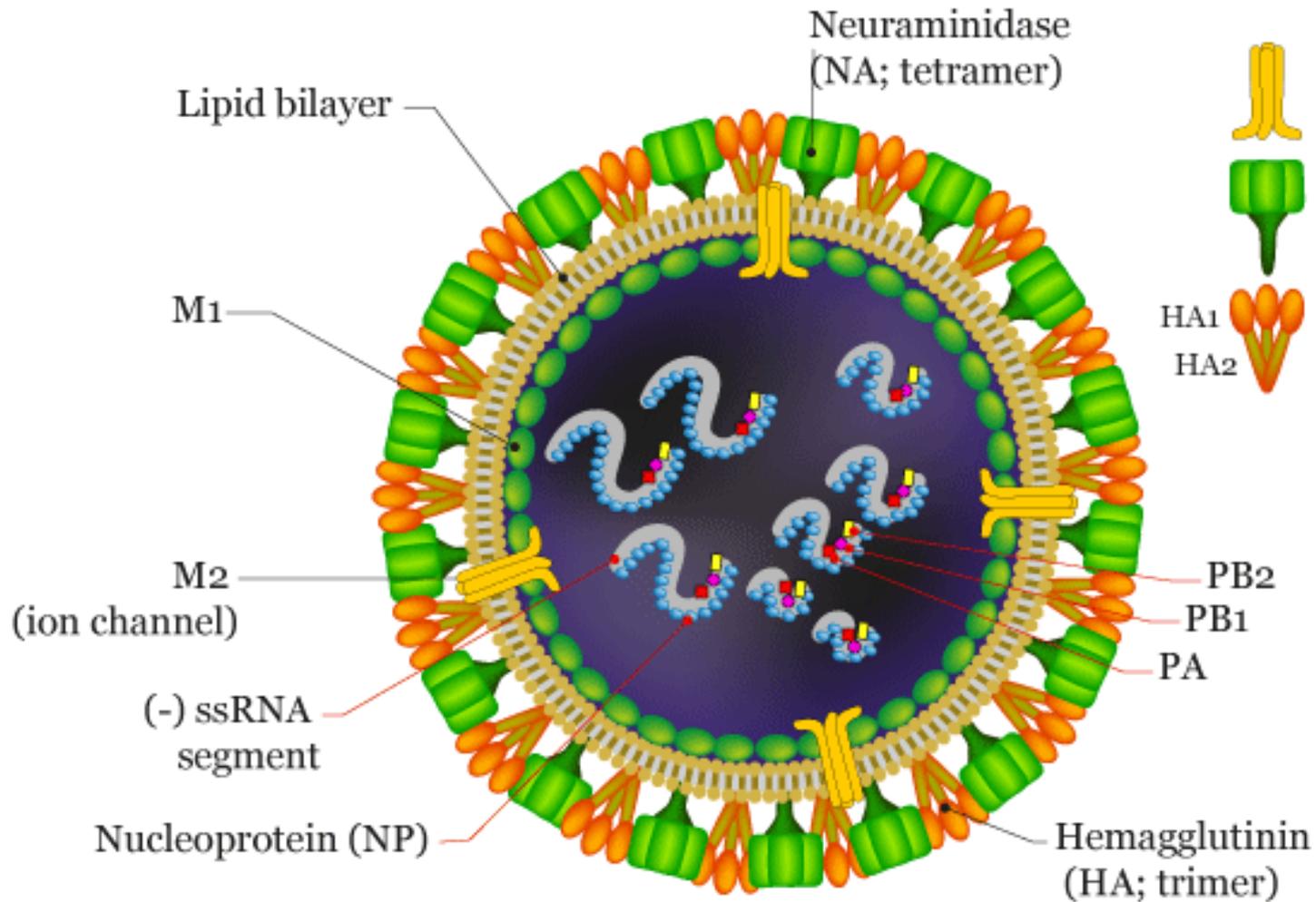
- Согласно Международной номенклатуре штаммы вируса гриппа обозначаются по следующей схеме:
- род/источник изоляции/место изоляции/собственный номер изолята/год изоляции.
- Антигенное описание подтипов НА и NA для вирусов гриппа рода А дается далее в скобках.
- Пример: A/Chicken/Pennsylvania/1370/83 (H5N2).
- Если штамм выделен от человека, источник изоляции опускается.
- Пример: A/Hong Kong/156/97 (H5N1)



ЭЛЕКТРОННАЯ МИКРОФОТОГРАФИЯ ВИРУСНОЙ ЧАСТИЦЫ ВИРУСА ГРИППА



СТРОЕНИЕ ВИРИОНА



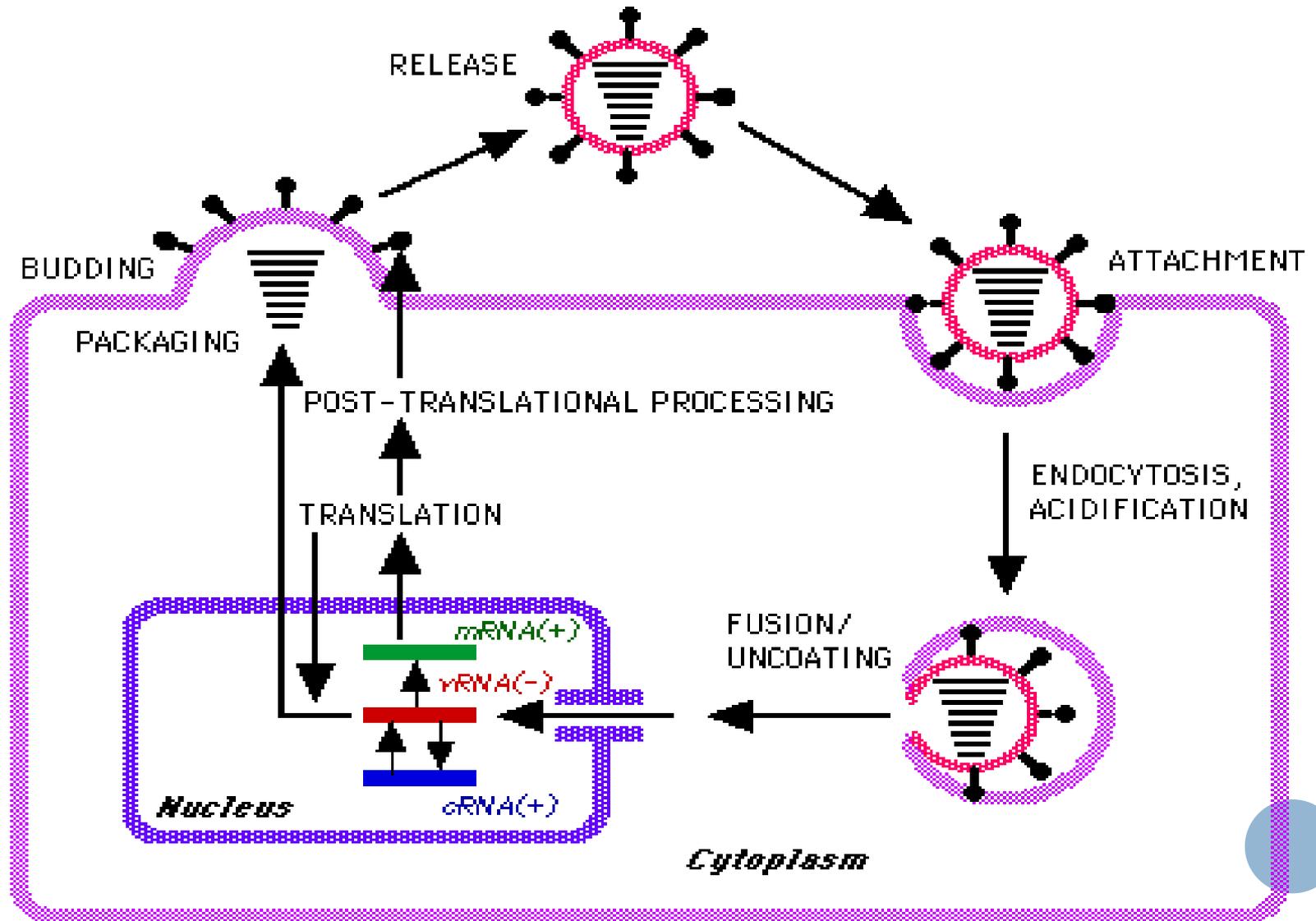
БЕЛКИ ВИРУСА ГРИППА

Сегмент РНК:	Размер (nt)	Поли-пептид	Функция
1	2341	PB2	Транскриптаза: связывание с 5' кэп-структурой клеточных мРНК
2	2341	PB1	Транскриптаза: РНК-зависимая РНК полимераза
		PB1-F2	Подавление первичного и специфического иммунного ответа (механизм не известен)
3	2233	PA	Транскриптаза: эндонуклеаза, расщепляющая клеточные мРНК
4	1778	HA	Гемагглютинин: адсорбция, проникновение в клетку, раздевание вируса
5	1565	NP	Нуклеопротеин: связывание РНК; часть тран-скриптазного комплекса; ядерный /цитоплазматический транспорт вРНК

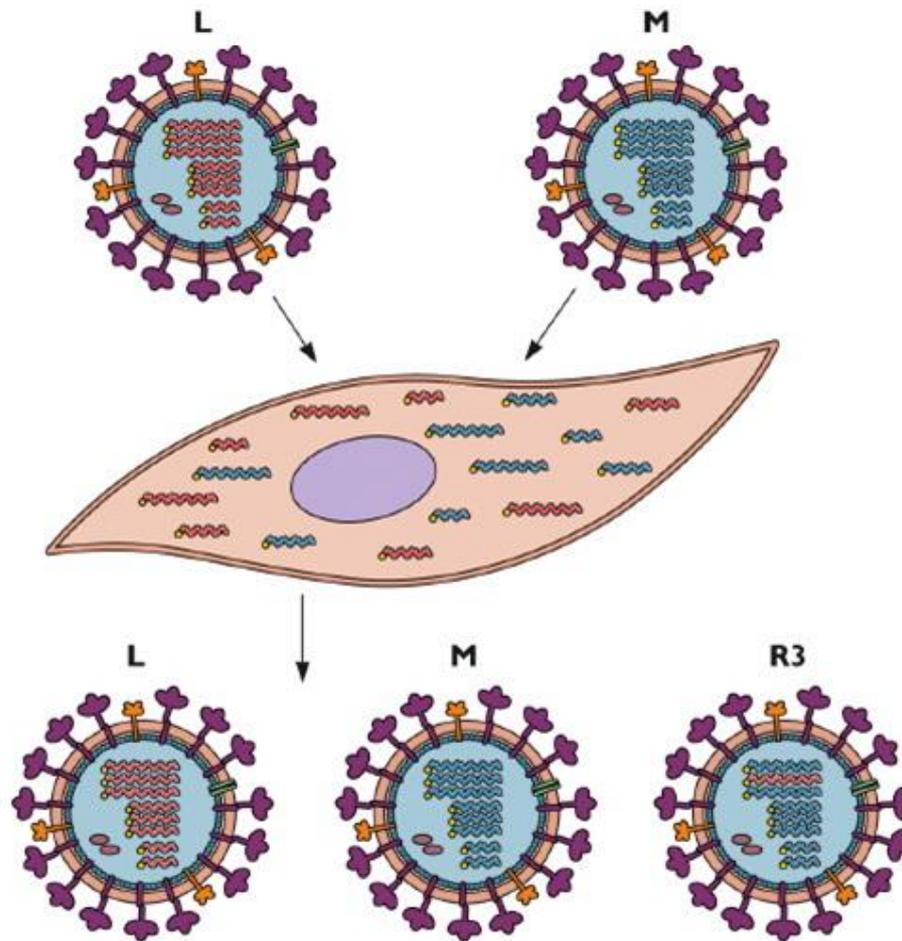
БЕЛКИ ВИРУСА ГРИППА (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

Сегмент РНК	Размер (nt)	Полипептид	Функция
6	1413	NA	Нейраминидаза: освобождение вируса (выход из клетки)
7	1027	M1	Матриксный белок: вирусная оболочка, г.о. защитная функция
		M2	Интегральный мембранный белок, выстилающий ионные каналы
8	890	NP	Сплайсинг, трансляция. Анти-интерфероновая активность (другое название - NS1)
		NS2	Неструктурный белок: в ядре+цитоплазме, функция неизвестна.

ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ ВИРУСА ГРИППА



ПОЯВЛЕНИЕ РЕАССОРТАНТА В РЕЗУЛЬТАТЕ КОИНФИЦИРОВАНИЯ



ПАНДЕМИИ ГРИППА В XX ВЕКЕ:

▶ 1918-1919 - Испанский грипп, «испанка»:

- вирус гриппа А(Н1N1)
- погибло от 20 до 50 млн. чел. в мире, 500 тыс. чел. – в США

▶ 1957-1958 - Азиатский грипп:

- вирус гриппа А(Н2N2).
- погибло около 70 тыс. чел. в США

▶ 1968-1969 - Гонконгский грипп:

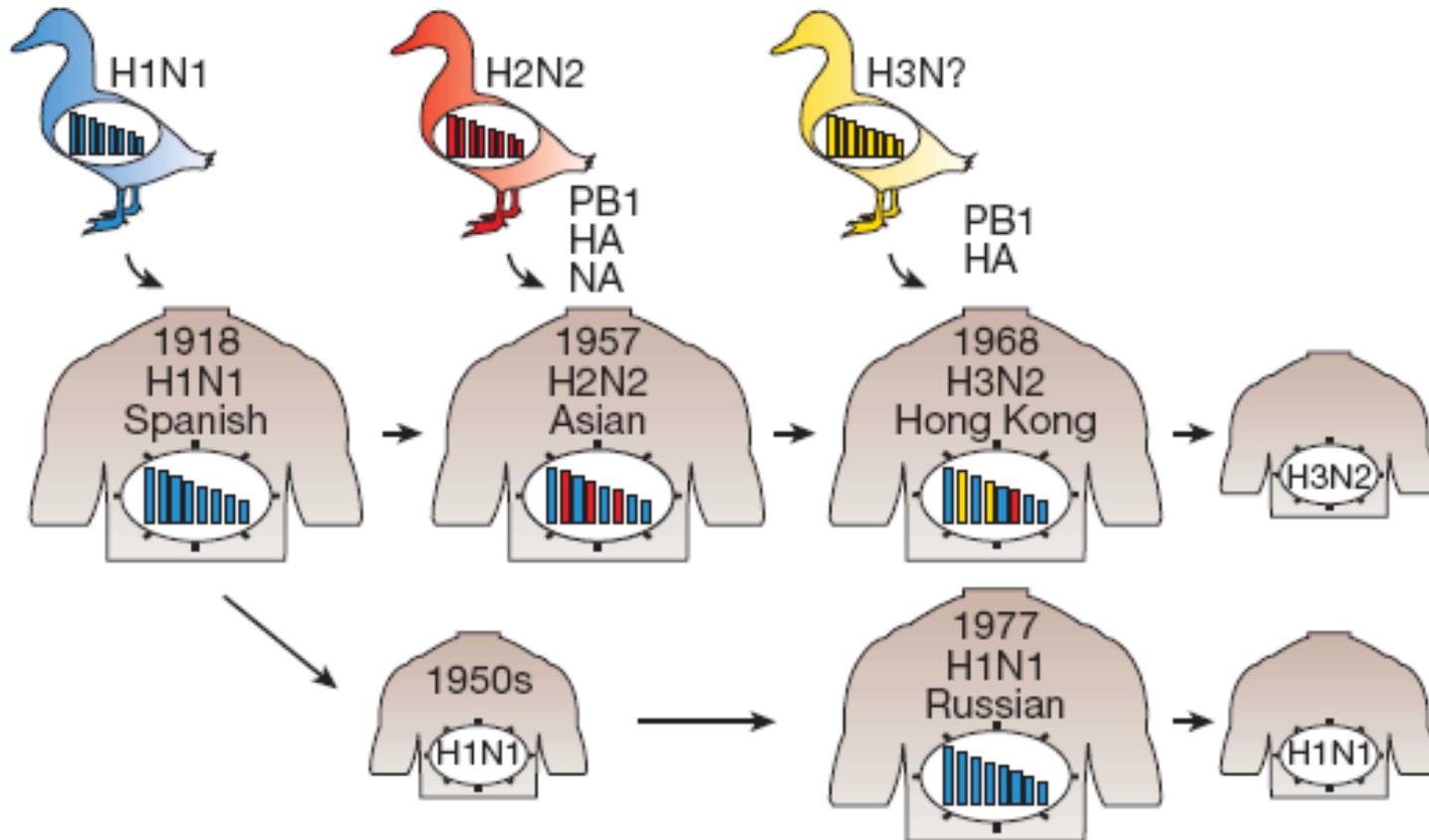
- вирус гриппа А(Н3N2)
- погибло около 34 тыс. чел. в США

▶ 1977 – Русский грипп:

вирус гриппа А(Н1N1)



ПРОИСХОЖДЕНИЕ ПАНДЕМИЧЕСКИХ ВИРУСОВ ГРИППА



ФАКТЫ, КОТОРЫЕ ПРОТИВОРЕЧАТ ТЕОРИИ ПРОИСХОЖДЕНИЯ ПАНДЕМИЧЕСКИХ ШТАММОВ ПУТЕМ РЕАССОРТАЦИИ ВИРУСОВ ГРИППА ЧЕЛОВЕКА И ПТИЦ

- Пандемии вызывали только подтипы вируса гриппа А(Н1N1), А(Н2N2), А(Н3N2), в то время как в популяциях птиц циркулируют вирусы 16 подтипов НА и 9 подтипов NA.
- К началу пандемии в крови пожилых людей обнаруживаются антитела к новому вирусу, следовательно, эти люди ранее были инфицированы родственным вариантом вируса.



ВОЗМОЖНО ЛИ ПРЕДСКАЗАТЬ ПАНДЕМИЮ?

- По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) до апреля 2009 г., наиболее вероятным кандидатом пандемического штамма был вирус гриппа птиц А/Н5N1.
- Вирус гриппа А/Н5N1 появился в странах Юго-Восточной Азии и в последующем широко распространился по всему миру, включая некоторые территории Российской Федерации, вызывая эпизоотии среди дикой и домашней птицы.
- Заболевание у людей, вызванное этим серотипом вируса, протекает очень остро, летальность достигает 60 %.



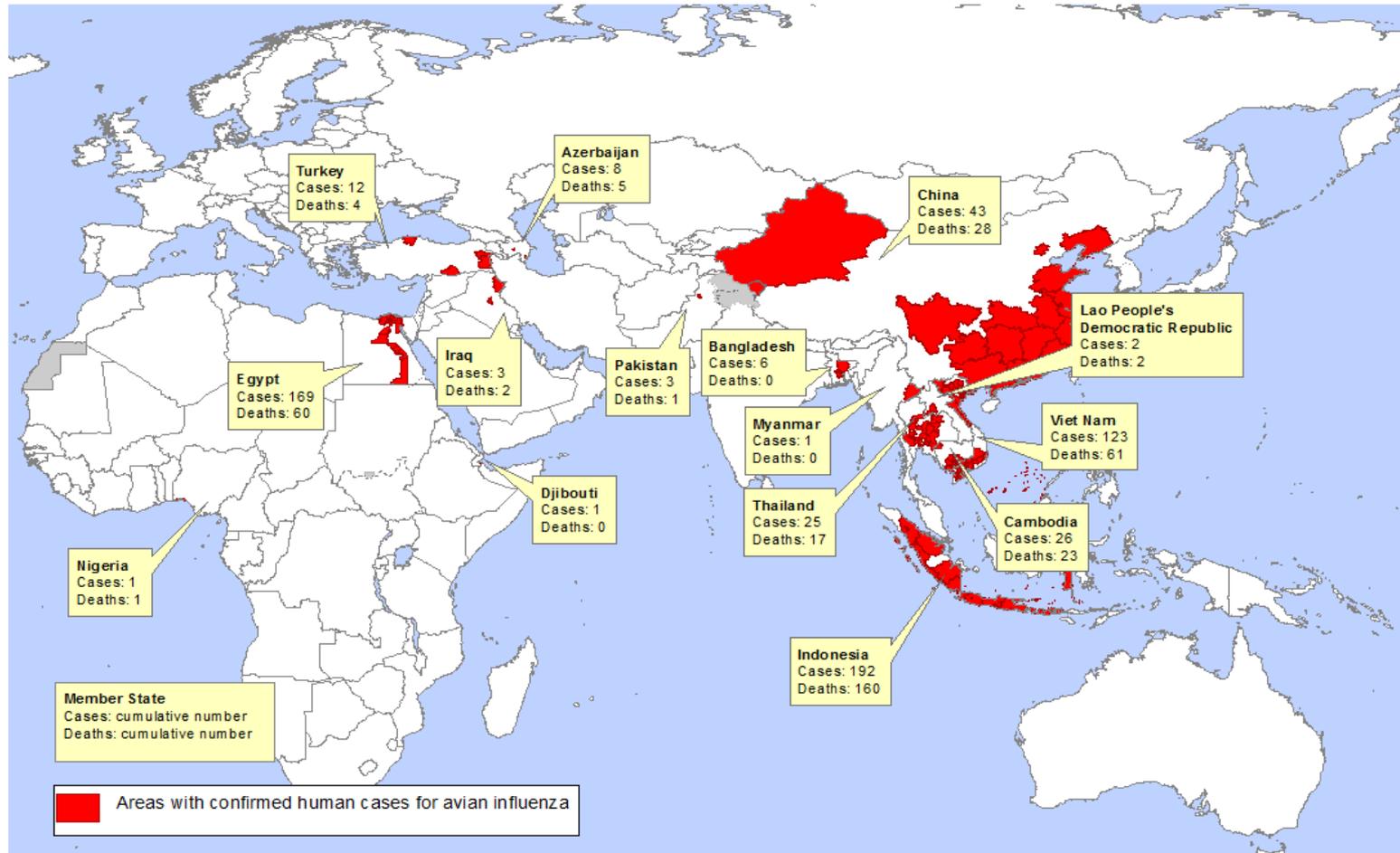
ВЫСОКОПАТОГЕННЫЙ ВИРУС ГРИППА А/Н5N1

- Первые случаи инфицирования людей высокопатогенным вирусом гриппа птиц субтипа Н5N1 – Гонконг, 1997 г.: 18 инфицированных, 6 летальных исходов.
- Эта вспышка была взята под контроль с помощью поголовного уничтожения живых птиц на рынках Гонконга.
- После периода локальных и спорадических вспышек, новый вариант вируса Н5N1 начал быстро распространяться с 2003 г.
- Начиная с 2005 г. вирусы Н5N1 появились в Сибири, отсюда проникли в Европу и Африку.
- В это же время они стали эндемичными в популяции домашних птиц во многих странах Юго-восточной Азии.

ПОДТВЕРЖДЕННЫЕ СЛУЧАИ ИНФИЦИРОВАНИЯ ЧЕЛОВЕКА ВИРУСОМ ГРИППА А/Н5N1 (с 2003 г.)

637 СЛУЧАЕВ, ИЗ НИХ 378 С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ

Areas with confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2013*



*All dates refer to onset of illness
Data as of 01 February 2013
Source: WHO/HIP

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not be full agreement.
© WHO 2013. All rights reserved.

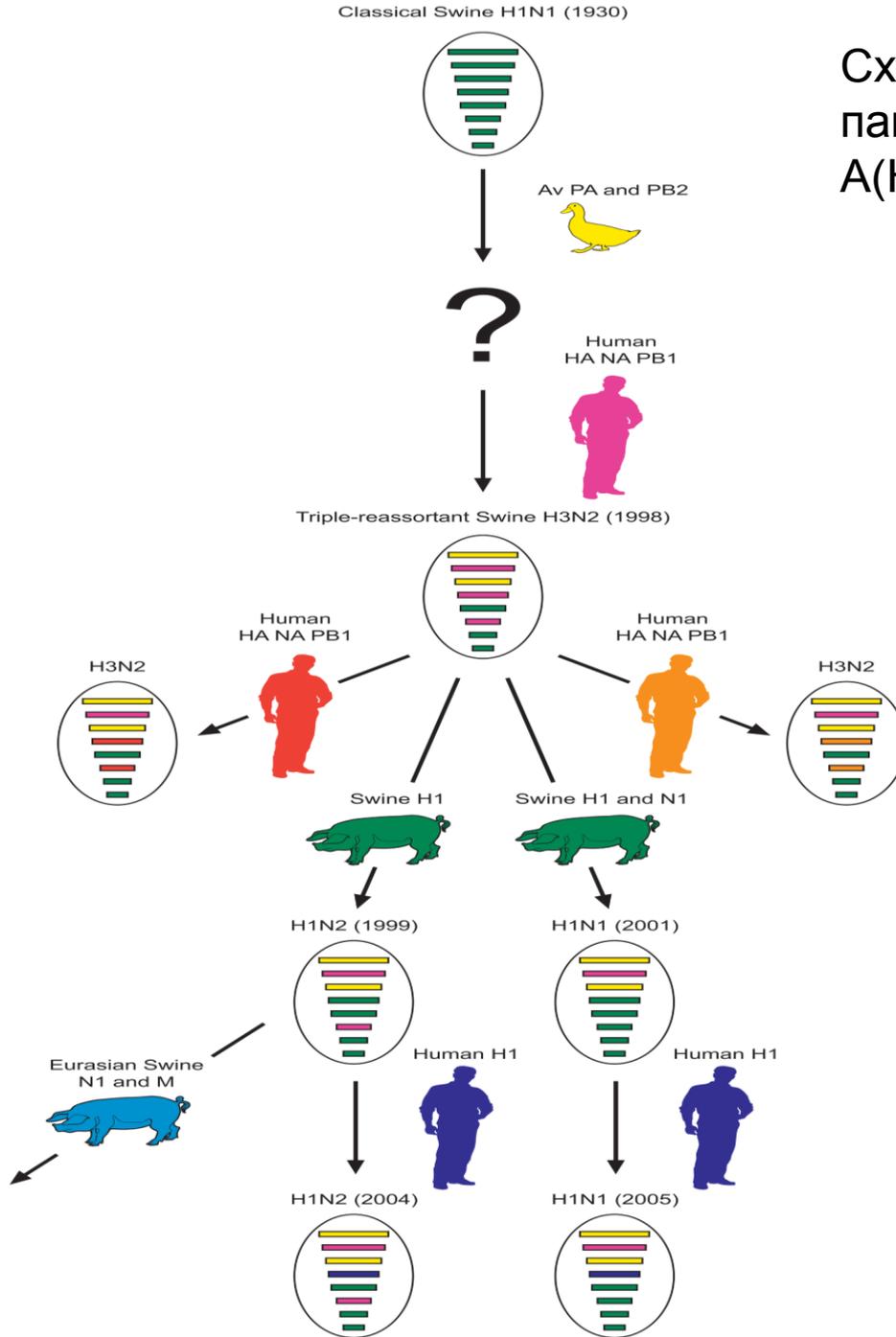


ПЕРВАЯ ПАНДЕМИЯ ГРИППА В ХХІ в.

- Вирус А(Н1N1)рdm09 свиного происхождения первоначально вызвал вспышку заболеваемости в Мексике и США в марте и апреле 2009 г.
- Вирус распространился по планете с такой быстротой, что 11 июня 2009 г. ВОЗ официально объявила первую пандемию гриппа в ХХІ в.
- Через несколько дней после первых сообщений из Мексики и США были расшифрованы полные геномы нескольких изолятов, филогенетики определили комплексное происхождение вируса.
- В течение нескольких недель был получен вакцинный штамм, и началось производство вакцины.

- С помощью молекулярного анализа было выяснено, что пандемический вирус гриппа А(Н1N1)рdm09 – это результат генетической реассортации вирусов человека, свиньи и птиц, которая произошла в организме свиньи, хотя свидетельств прямой передачи этого вируса от свиньи к человеку нет.
- В 2010 г. заболеваемость пошла на спад, и 10 августа Генеральный секретарь ВОЗ М. Чен объявила об окончании пандемии и наступлении постпандемического периода. Меньше чем за полтора года пандемия затронула 214 стран и территорий мира и стала причиной смерти по меньшей мере 18449 человек.

Схема появления пандемического вируса A(H1N1)pdm 09



ПАНДЕМИЯ 2009-2010 в РОССИИ

- В России первый случай заболевания зарегистрирован 18 мая 2009 г. у туриста, вернувшегося из США.
 - Уже в июле появились лабораторно подтвержденные случаи заболевания в Екатеринбурге, Томске, Барнауле, Владивостоке.
 - Первые случаи отмечались у людей, вернувшихся из-за границы, и у лиц, находившихся с ними в тесном контакте.
 - На этом этапе – относительно легкое течение заболевания и полное выздоровление.
 - С ноября 2009 г. отмечались случаи заболевания, не связанные с поездками за рубеж.
 - Стало регистрироваться более тяжелое течение инфекции.
 - В ноябре 2009 г первые летальные случаи были зарегистрированы в Читинской и Амурской областях.
- 

ПОСТПАНДЕМИЧЕСКИЙ ПЕРИОД

С сезона 2010-2011 гг. – постпандемический период: вирус A(H1N1)pdm09 продолжает циркулировать в человеческой популяции, но ведет себя как вирус сезонного гриппа, постепенно накапливая мутации, которые помогают уходить от иммунитета (антигенный дрейф).

Характерные черты постпандемического периода:

Вирус распространился во все страны;

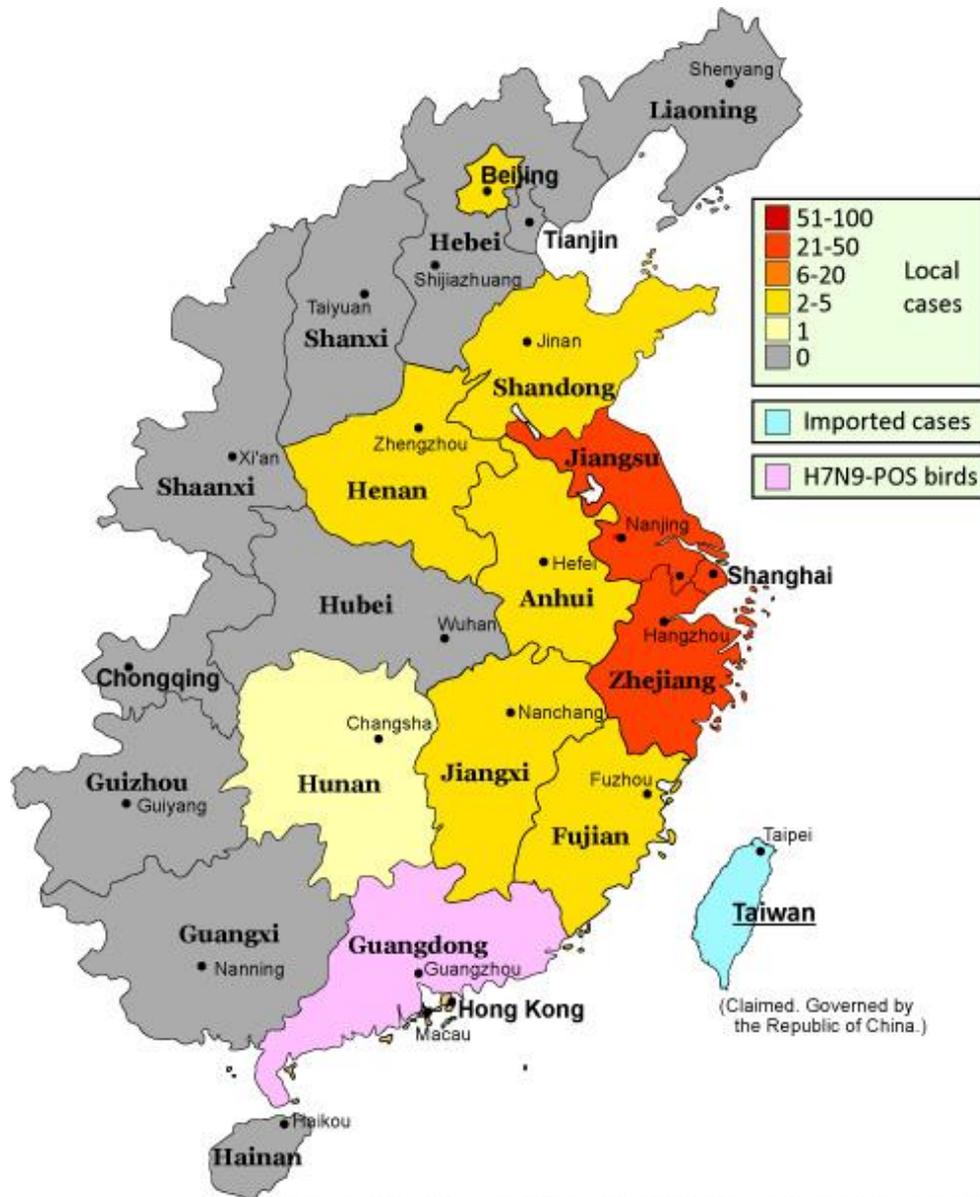
Многие люди из всех возрастных групп во многих странах имеют антитела к новому вирусу;

Ни в Северном, ни в Южном полушариях не происходит крупных и необычных летних вспышек болезни;

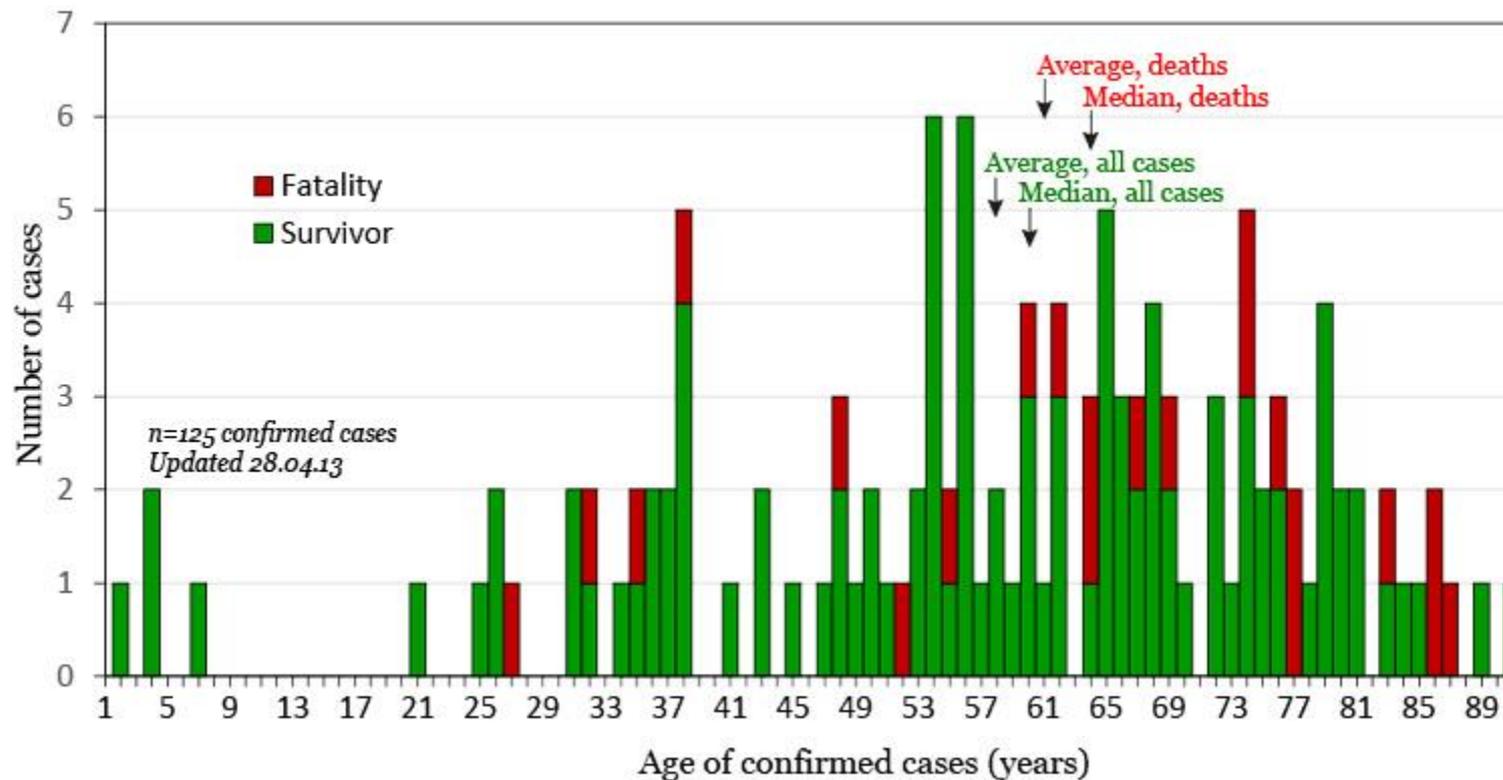
Во многих странах наряду с вирусом A(H1N1)pdm09 наблюдается совместная циркуляция других сезонных вирусов: A(H3N2) и гриппа В.



СИТУАЦИЯ С ГРИППОМ ПТИЦ А(Н7N9)



ВОЗРАСТ ЛЮДЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ГРИППА ПТИЦ А(Н7N9) В КИТАЕ



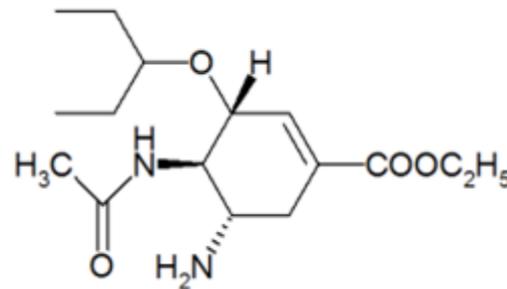
Один из возможных сценариев появления пандемического вируса гриппа

- После последней пандемии A(H1N1)pdm/09-подобные вирусы распространились почти по всему миру.
- Благодаря высокой восприимчивости свиней к вирусу гриппа человека потомки пандемических штаммов циркулируют сейчас и в свиньях.
- Сейчас эти вирусы максимально адаптированы к человеку.
- В дальнейшем вирусные компоненты (белки и РНК) приобретут способность взаимодействовать с широким кругом генов поверхностных белков (НА и NA).
- Поскольку свинья восприимчива и к вирусам гриппа птиц, то возможно появление вариантов вируса с поверхностными белками птичьего происхождения.
- Популяционный иммунитет к такому вирусу или отсутствует, или находится на крайне низком уровне, поэтому новые варианты вируса гриппа смогут вызвать новую пандемию.

- При таком сценарии появление пандемического штамма может произойти в любой точке земного шара, однако наиболее вероятно это событие в местах скопления водоплавающей птицы и тесных контактов ее с домашней птицей, которые в свою очередь могут стать источником заражения свиней.
- После появления в человеческой популяции нового варианта вируса и до начала пандемии, по-видимому, должно пройти какое-то время, необходимое для адаптации нового патогена к человеку.
- Поэтому мониторинг гриппа необходимо проводить в течение всего года, особенно в неблагополучных по гриппу птиц регионах
- Для выявления вируса гриппа с пандемическим потенциалом нужно также отслеживать процессы эволюции вируса в популяции диких птиц, а также свиней, особенно в домашних хозяйствах, расположенных рядом с водоемами, где гнездятся дикие водоплавающие птицы.

ЕСЛИ НЕЛЬЗЯ ПРЕДОТВРАТИТЬ ПАНДЕМИЮ, ТО МОЖНО УМЕНЬШИТЬ НАНОСИМЫЙ ЕЮ ВРЕД

- **1. Противовирусные препараты**
- Тами Флю, Реленза –препараты, ингибирующие нейраминидазную активность (блокируют каталитический центр фермента), наиболее эффективные при гриппе.



- Проблема в том, что из-за высокой изменчивости вируса гриппа быстро появляются устойчивые варианты.
- Во многих странах идет активный поиск новых противогриппозных препаратов

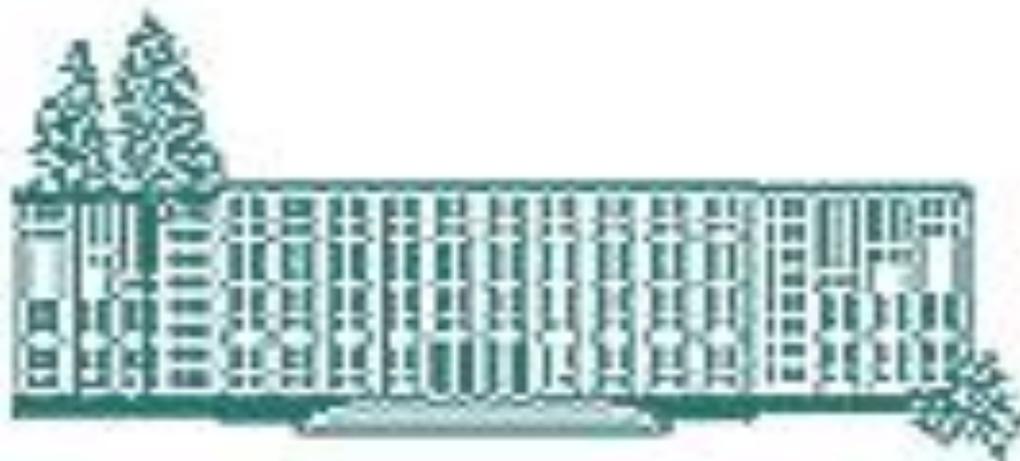


ЕСЛИ НЕЛЬЗЯ ПРЕДОТВРАТИТЬ ПАНДЕМИЮ, ТО МОЖНО
УМЕНЬШИТЬ НАНОСИМЫЙ ЕЮ ВРЕД

○ 2. Вакцины

- Изолированный гемагглютинин дает хорошую защиту (около 60-80%), но после появления в человеческой популяции пандемического штамма и до начала пандемии недостаточно времени, чтобы приготовить вакцину и провести вакцинацию населения.
- Создание универсальной вакцины.
Широконейтрализующие антитела не защищают от инфицирования, но снижают тяжесть заболевания.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ



НГУ **НОВОСИБИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

