

В НОВЫЙ ВЕК — С НОВЫМ ПТИЧЬИМ ГРИППОМ

В. Ю. МАРЧЕНКО, А. С. ПАНОВА

Грипп — одна из самых массовых сезонных вирусных инфекций. Смертность от него обычно не превышает 0,01–0,2% от всех заболевших, однако вирусы гриппа сопровождают человечество на протяжении всей его истории, вызывая время от времени эпидемии и пандемии, сравнимые с эпидемиями чумы или холеры. Самые опасные для человека — вирусы гриппа типа А, природным резервуаром которых служат дикие птицы. Именно вирус гриппа птиц был родоначальником печально известной «испанки», убившей 20–50 млн людей. Такие особо опасные пандемийные штаммы, которые приобрели способность заражать млекопитающих, могут появляться в результате накопления мутаций либо «перемешивания» генома вируса гриппа птиц с геномами других его «родственников»

Ключевые слова: грипп, вирус гриппа птиц, птичий грипп, вирус A/H5N1, пандемия, эпидемия.

Key words: influenza, avian influenza virus, avian influenza, A/H5N1 virus, pandemic, epidemic

Семейство ортомиксовирусов (*Orthomyxoviridae*) сегодня включает четыре рода *вирусов гриппа* (А, В, С и D), которые различают по *антигенным свойствам* (способности вызывать иммунный ответ) «внутренних» (*матричных*) белков вирусных частиц.

Из этих вирусов лишь вирусы гриппа А являются наиболее патогенными. Они не только способны заражать широкий круг хозяев, но и периодически вызывают опустошительные пандемии в человеческой популяции.

Под прицелом — все

Вирусы гриппа А делят на различные подтипы (штаммы, серотипы) в зависимости от антигенных различий в их поверхностных белках — *гемагглютинине* (H) и *нейраминидазе* (N). В настоящее время известно 18 типов гемагглютинина и 11 нейраминидазы, которые могут встречаться в различных комбинациях.

Так, «испанка» 1918 г. была вызвана вирусом гриппа подтипа А/Н1N1, эпидемия *гонконгского гриппа* в 1968–1969 гг. — А/Н3N2, а пандемия *свиного гриппа* в 2009–2010 гг. — А/Н1N1pdm09. Стоит отметить, что потомки вирусов гонконгского и свиного гриппа и сейчас циркулируют в человеческой популяции, вызывая сезонные респираторные заболевания.

Вирусы гриппа А подразделяются на субтипы на основании различий их поверхностных белков — гемагглютинина и нейраминидазы. Из всех 86 возможных комбинаций этой пары 83 пары (субтипа) обнаружены среди вирусов гриппа птиц

© В. Ю. Марченко, А. С. Панова, 2024



МАРЧЕНКО Василий Юрьевич — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела зоонозных инфекций и гриппа ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора (наукоград Кольцово, Новосибирская обл.). Автор и соавтор 100 научных работ и 4 патентов

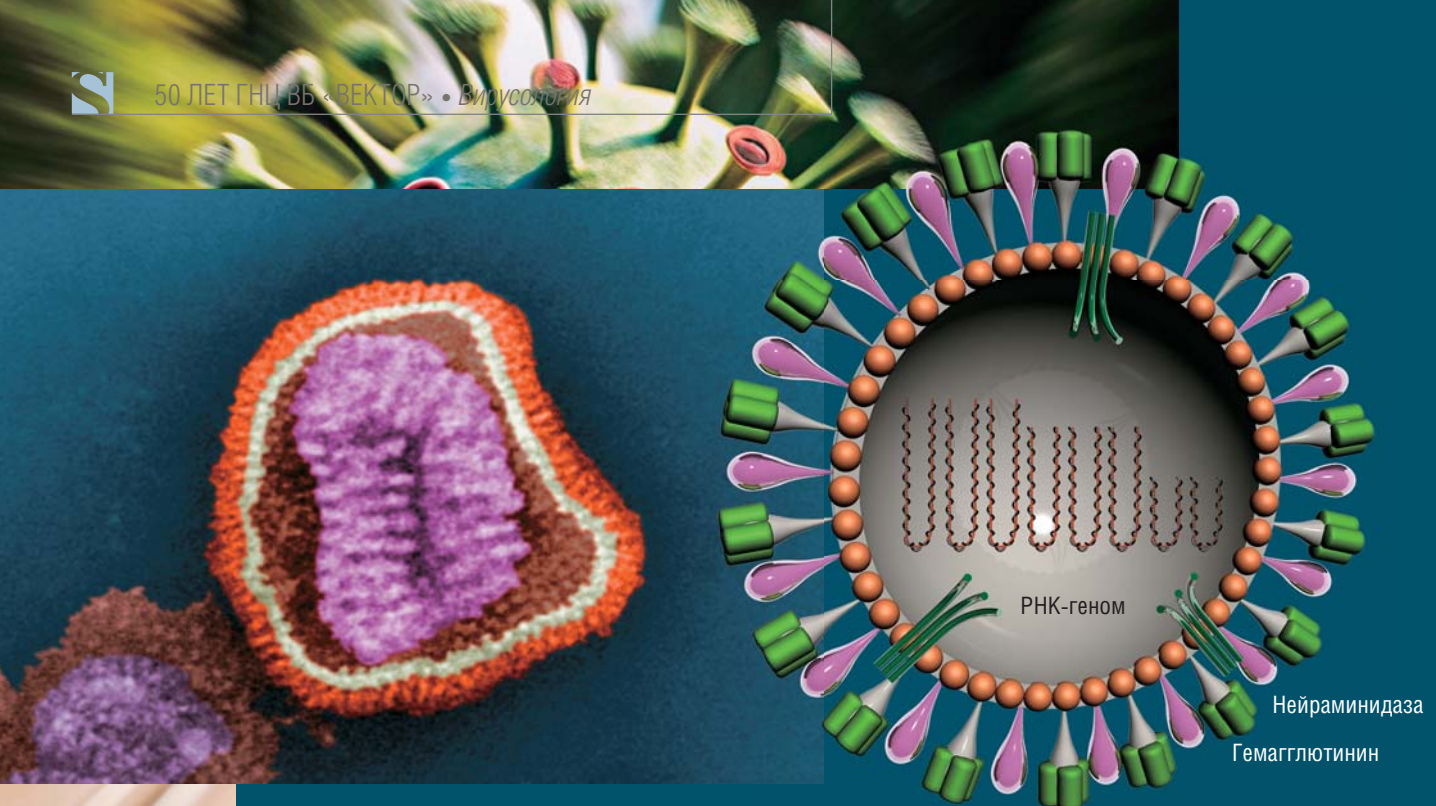


ПАНОВА Анастасия Сергеевна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела зоонозных инфекций и гриппа ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора (наукоград Кольцово, Новосибирская обл.). Автор и соавтор 35 научных работ

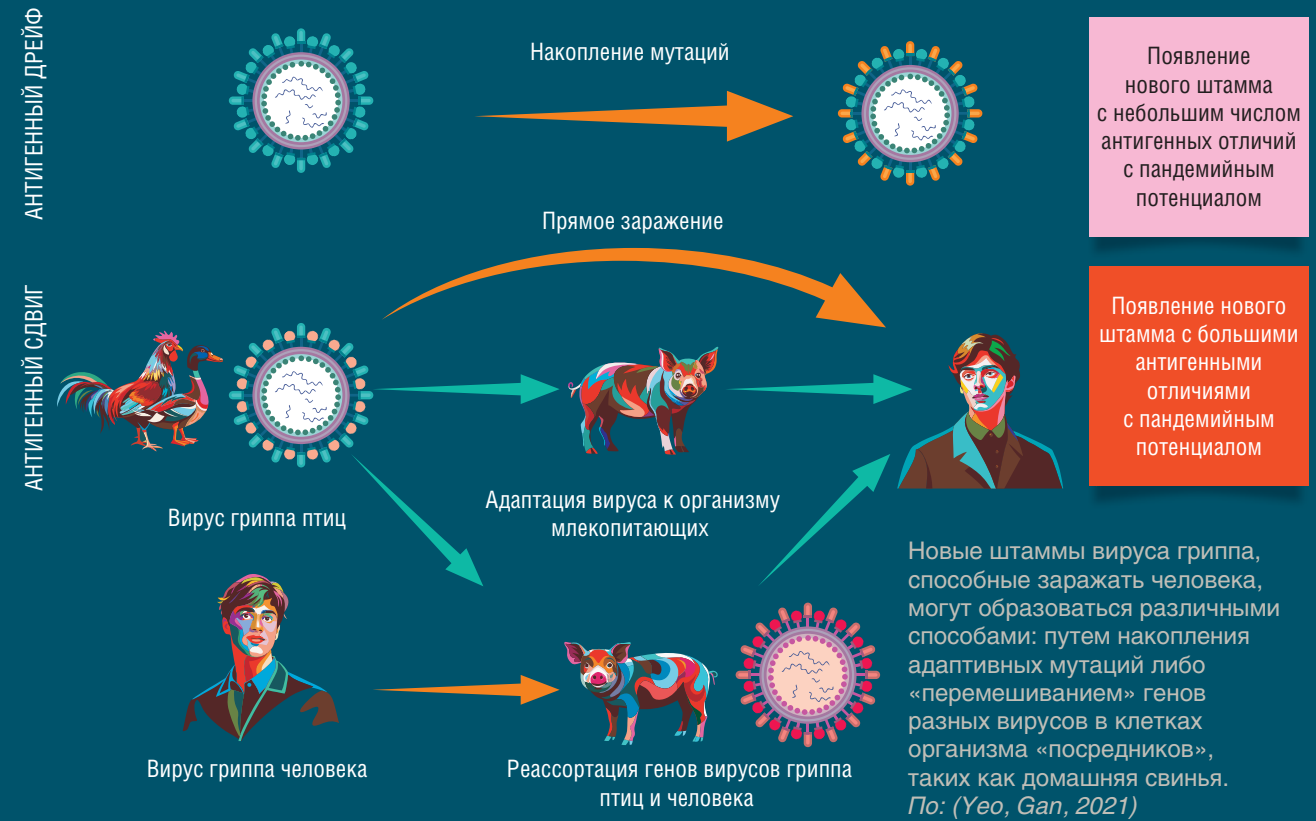
Способность вируса гриппа заражать тех или иных хозяев зависит от возможности вирусной частицы прикрепиться к чувствительной клетке, конкретнее — к рецептору на поверхности клеточной мембраны эпителиальных клеток. Рецептор состоит из белковой части и прикрепленной к ней цепочки остатков сахаров, оканчивающейся *сиаловой кислотой* — с ней и связывается вирус с помощью белка гемагглютинина. При этом рецепторы различаются в зависимости от того, каким образом сиаловая кислота связана с предыдущим сахарным остатком. У птиц в клетках эпителия дыхательных путей и пищеварительном тракте имеются α2,3-рецепторы, тогда как у млекопитающих и человека — α2,6-рецепторы. И вирусы гриппа обладают преимущественным сродством со «своим» типом рецепторов.

При этом есть животные, например свиньи, у которых в респираторном эпителии есть как α2,3-, так и α2,6-рецепторы. Когда два разных штамма вируса гриппа совместно инфицируют одну и ту же клетку, может происходить *реассортация* («перемешивание») их генов, или *антигенный сдвиг*. Проще говоря, в этом случае вирусы могут обмениваться сегментами своего генома с образованием нового штамма.

Так, именно реассортация генов вирусов гриппа птиц и человека привела к возникновению пандемических вирусов гриппа 1957 и 1968 гг. Предположительно, по той же причине сформировался и вирус «испанки». А пандемия гриппа в 2009 г. была вызвана вирусом, появившимся в результате реассортации сразу трех вирусов гриппа: птиц, человека и свиней. Последние, кстати, считаются идеальным «сосудом» для вирусной реассортации и появления пандемических вариантов вирусов гриппа.



В центре вириона вируса гриппа находится РНК-геном из восьми рибонуклеопротеиновых комплексов. В вирусную мембрану встроены молекулы гликопротеинов гемагглютинина и нейраминидазы, отвечающие за связывание вирусной частицы с рецепторами клетки-хозяина. Вариации в их строении определяют субтип вируса гриппа. Слева – изображение вириона вируса гриппа, полученное с помощью просвечивающей электронной микроскопии. *Public Domain/ Frederick Murphy*



Расширить круг потенциальных хозяев вирусу гриппа помогает и постепенное накопление мутаций в поверхностных белках, позволяющее им успешно уходить от иммунной системы благодаря *антигенному дрейфу* (изменению антигенных свойств вирусов).

Именно благодаря накоплению адаптивных мутаций некоторые подтипы вируса гриппа А, обычно циркулирующие среди птиц, приобрели способность преодолевать видовой барьер и вызывать заболевание у млекопитающих и человека. Таковыми, к примеру, являются вирусы подтипов А/Н5 и А/Н7, которые уже стали причиной более 2,5 тыс. случаев заболевания людей по всему миру, с тысячей смертельных исходов.

Высокая летальность связана с тем, что эти патогены ранее в человеческой популяции не встречались и у людей нет к ним *специфического* (приобретенного) иммунитета. Такие вирусы птичьего гриппа теоретически могут стать причиной новой пандемии.

Вирус А/Н5N1: эволюция

Высокопатогенный вирус гриппа птиц А/Н5N1 был впервые выявлен у домашнего гуся в китайской провинции Гуандун. Это случилось в 1996 г., а уже



на следующий год он стал причиной крупнейшей вспышки среди домашней птицы в Гонконге, в результате которой все поголовье погибло или было забито. В то же время были зарегистрированы и первые случаи заражения людей от больных кур. Из 18 заболевших шесть погибли.

Дальнейшая эволюция вирусов А/Н5N1 привела к формированию множества *генетических клад* (групп близкородственных организмов из общего предка и его потомков) и сопровождалась реассортацией сегментов их генома с различными другими, низкопатогенными вирусами гриппа.

К 2003 г. один из генетических вариантов этого вируса стал доминирующим и быстро распространился в Юго-Восточной и Восточной Азии, а в 2005–2006 гг. был занесен через Казахстан в Россию и далее в Европу, Средиземноморье и Африку, вызывая вспышки заболевания среди диких и домашних птиц. Широкому распространению вируса способствовали дикие перелетные птицы.

По мере территориальной экспансии вируса росло и число инфицированных людей, контактирующих с зараженной птицей, преимущественно в Индонезии, Вьетнаме, Китае, Египте и Таиланде. Всего же в 2003–2019 гг. ВОЗ официально зарегистрировала

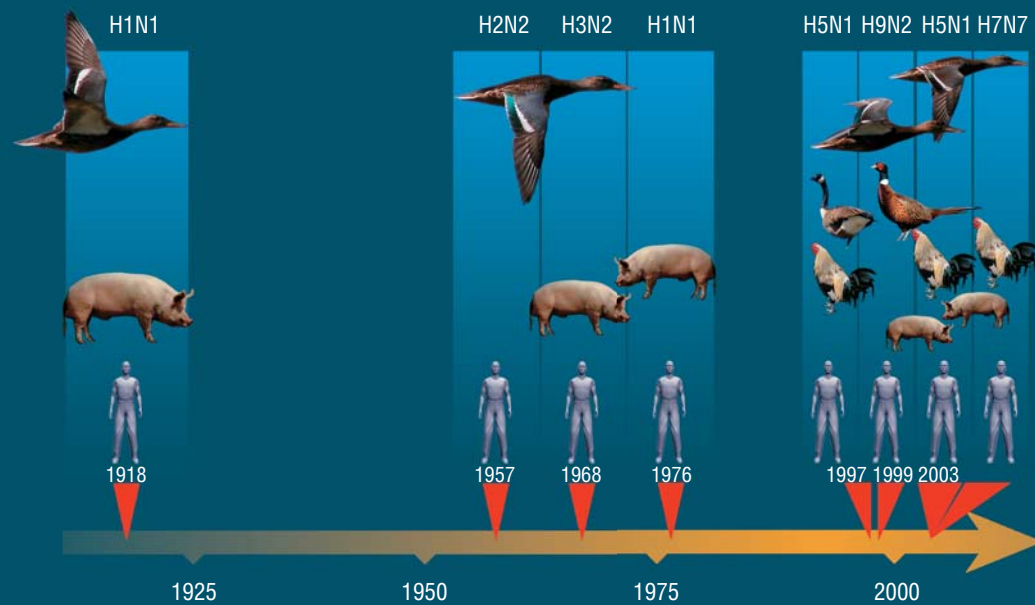
861 случай заболевания человека высокопатогенным гриппом птиц А/Н5N1, из которых 455 (более половины!) – с летальным исходом.

Ситуация радикальным образом изменилась в 2020 г. В начале этого года штаммы другого вируса гриппа птиц – А/Н5N8, несущие ген гемагглютинина клады 2.3.4.4b, стали причиной массового инфицирования и гибели диких и домашних птиц в Европе, Африке и Азии. При этом штаммы А/Н5N8 обменялись генным материалом с другими вирусами птичьего гриппа, в результате чего образовался ряд новых штаммов А/Н5N1–А/Н5N6 клады 2.3.4.4b.

Из этой группы выделился «лидер» – новый вирус А/Н5N1. В отличие от других своих «собратьев» по кладе, которые встречались лишь в пределах одного-двух континентов, этот новый вариант быстро распространился по планете и уже к концу 2021 г. преобладал на всех континентах.



Image by alexsandarlittlewolf/Freepik



С тех пор по всему миру ежегодно регистрируют тысячи вспышек гриппа А/Н5N1 клады 2.3.4.4b среди домашних и диких птиц. Только в 2023 г. в результате более 650 вспышек среди домашней птицы на территории 29 стран погибло или было уничтожено в рамках противоэпидемических мер около 19 млн голов. Эпидемия ударила и по диким пернатым: среди них было зарегистрировано около 3 тыс. вспышек болезни на территории 65 стран.

Как правило, вспышки А/Н5N1 среди диких птиц наблюдались вдоль береговой линии прибрежных стран. Однако мертвых пернатых часто находили и в глубине континента. И это очень тревожный знак, ведь наличие там гнездящихся колоний птиц, обычных для побережья, увеличивает риск заражения для домашней птицы.

От птиц — к млекопитающим

Пандемический потенциал нового вируса А/Н5N1 не ограничен птицами — вирус способен поражать и млекопитающих, и число таких случаев растет с каждым годом. Свидетельством проникновения вируса в самые удаленные районы планеты является первая зарегистрированная гибель *белого медведя* в г. Уткиагвик на севере Аляски в 2023 г.

Сейчас вирус в основном выявляется у наземных плотоядных животных, таких как *лиса, песец, хорек, рысь, пума*, а также у *выдры и норки*, ведущих полуводный образ жизни. Однако в последнее время вспышки гриппа А/Н5N1 все чаще регистрируются среди морских млекопитающих. Так, в 2023 г. наблюдались массовый

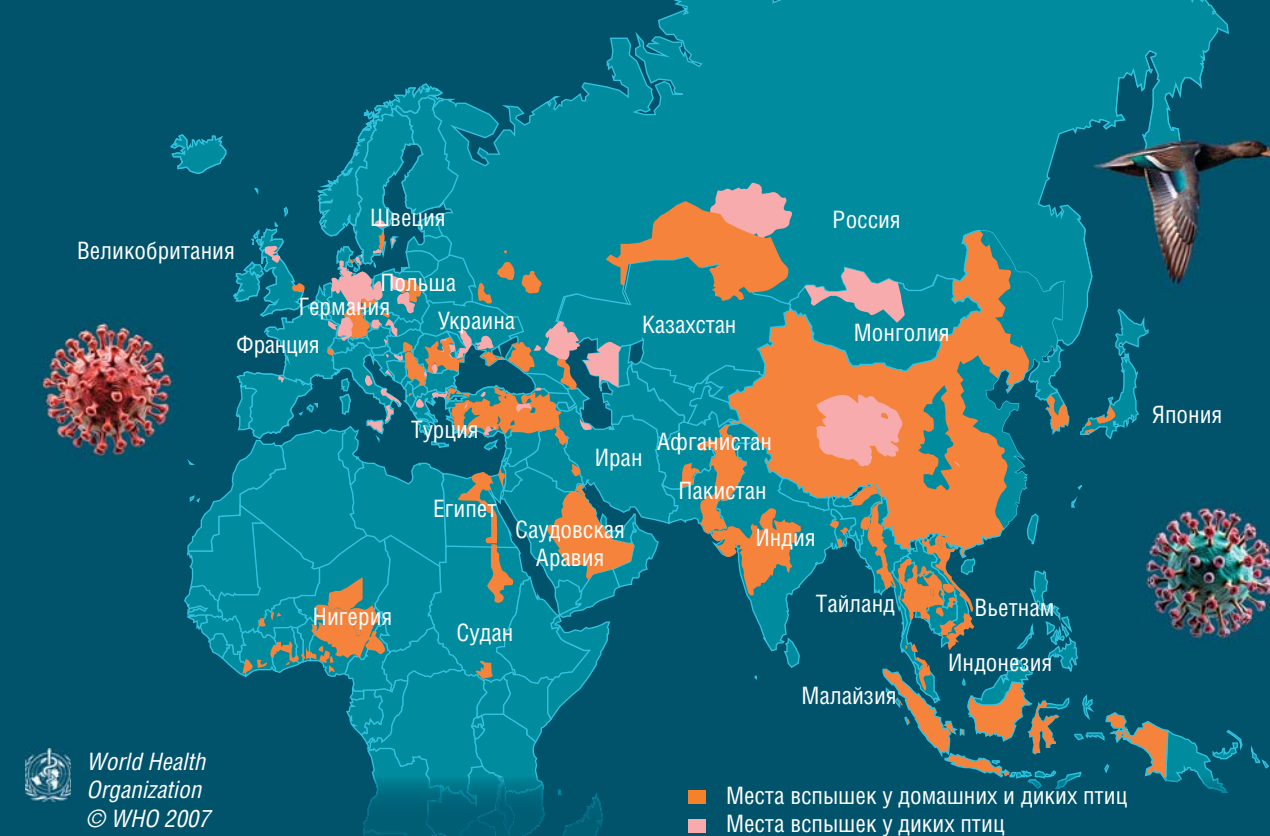
только в XX в. наблюдались три пандемии и глобальная эпидемия, вызванные вирусами, ведущими происхождение от штаммов вирусов гриппа птиц и гриппа свиней.
По: (Шестопапов, 2006)

падеж *морских львов* в Чили, Перу и Аргентине, случаи заболевания *южных морских слонов* и *южноамериканских морских котиков* в Аргентине, *серых и обыкновенных тюленей* в США, северных морских котиков в РФ. Заражение млекопитающих, как правило, происходит при употреблении в пищу больной птицы, и почти всегда заболевшее животное погибает.

В нескольких странах зарегистрированы случаи заболевания гриппом А/Н5N1 у домашних питомцев, кошек и собак. У животных наблюдались не только респираторные, но и тяжелые неврологические болезни, а смертность превысила 50%. Так, в Польше из 46 заболевших кошек погибли 25, из которых 14 были подвергнуты эвтаназии, а в Южной Корее из 40 заболевших кошек погибли 38.

Судя по результатам молекулярно-генетических исследований, многие вирусы А/Н5N1, выделенные от павших животных, содержат молекулярные маркеры, свидетельствующие об их адаптации к организму млекопитающих.

Особого внимания заслуживают результаты изучения вируса А/Н5N1, выделенного от норок с испанских ферм в 2022 г. В геноме этого штамма была обнаружена мутация, обеспечивающая его высокую активность в клетках млекопитающих, а недавно



World Health Organization © WHO 2007
Места вспышек заболеваний птиц, вызванных вирусами гриппа подтипа Н5N1 в 2003–2007 гг. Данные на 17.10.07. По: (Нетесов, 2008)

Среди диких птиц гриппу А/Н5N1 в первую очередь подвержены черноголовые чайки (*внизу*) и другие виды морских побережий. Весной 2023 г. их падеж был отмечен более чем в 20 странах Европы. © CC BY-NC-ND 2.0/ Leon van der Noll

выяснилось, что этот вирус может передаваться между животными не только при непосредственном контакте, но и воздушно-капельным путем (Restori et al., 2024). Такая постепенная адаптация вирусов А/Н5N1 клады 2.3.4.4b к млекопитающим вызывает беспокойство, что их следующей мишенью может стать человек.

В связи с этим еще одним тревожным звоночком стали вспышки птичьего гриппа среди молочного скота в США в 2024 г.: к июлю этого года вирус был зарегистрирован уже на 132 фермах в 12 штатах. Болезнь у коров протекала относительно легко — основным симптомом являлось снижение удоев, при этом в молоке больных животных был обнаружен живой вирус А/Н5N1. Последовавшие массовые проверки молочной продукции подтвердили безопасность пастеризованных продуктов, а населению было рекомендовано воздержаться от употребления в пищу сырого молока.

Ставший причиной вспышек у скота вирус А/Н5N1 был выявлен и у четырех работников ферм, контактировавших с больными коровами. К счастью, основным симптомом заражения у них был *конъюнктивит*, лишь у одного заболевшего имелись респираторные симптомы гриппа. Исследования показали, что выделенный от человека вирус также содержал мутацию, повышающую его патогенность и вирулентность для млекопитающих.



На страже биобезопасности

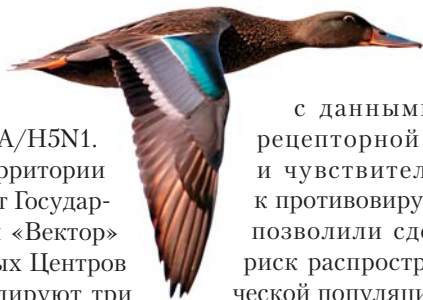
Повсеместная активизация вирусов птичьего гриппа, которую мы наблюдаем с конца прошлого столетия, говорит о необходимости постоянного эпидемиологического надзора, и в первую очередь за высокопатогенным вирусом А/Н5N1.

Для контроля распространения птичьего гриппа на территории РФ организована система мониторинга, в которую входят Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» (ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора) и 48 региональных Центров гигиены и эпидемиологии, деятельность которых регулируют три опорные базы, находящиеся в Краснодарском и Хабаровском краях и Новосибирской области.

Сбором образцов от людей и животных занимаются медицинские учреждения и ветеринарная служба, собранный материал отправляется в региональную опорную базу для дифференциальной диагностики. Все пробы, в которых обнаруживается РНК вируса гриппа А, отсылаются в ГНЦ ВБ «Вектор», где они хранятся и изучаются.

Ежегодно в рамках этой программы исследуются тысячи образцов от диких и домашних птиц, свиней и других домашних и диких млекопитающих, а также от людей, по роду своей деятельности контактирующих с дикой или домашней птицей.

Благодаря эффективной и структурированной системе мониторинга в 2023 г. удалось своевременно выявить вспышки А/Н5N1 среди дикой и домашней птицы, которые были зарегистрированы на территории 25 регионов страны. Оперативное изучение циркулировавших в то время вирусов гриппа птиц показало, что по генетическим и антигенным характеристикам они не отличаются от кандидатных вакцинных штаммов, которые используются при производстве соответствующих сезонных вакцин. При этом в биоматериале, собранном от людей в 2023 г., РНК вирусов гриппа птиц, в том числе Н5, Н7, Н9-подтипов, не было выявлено.



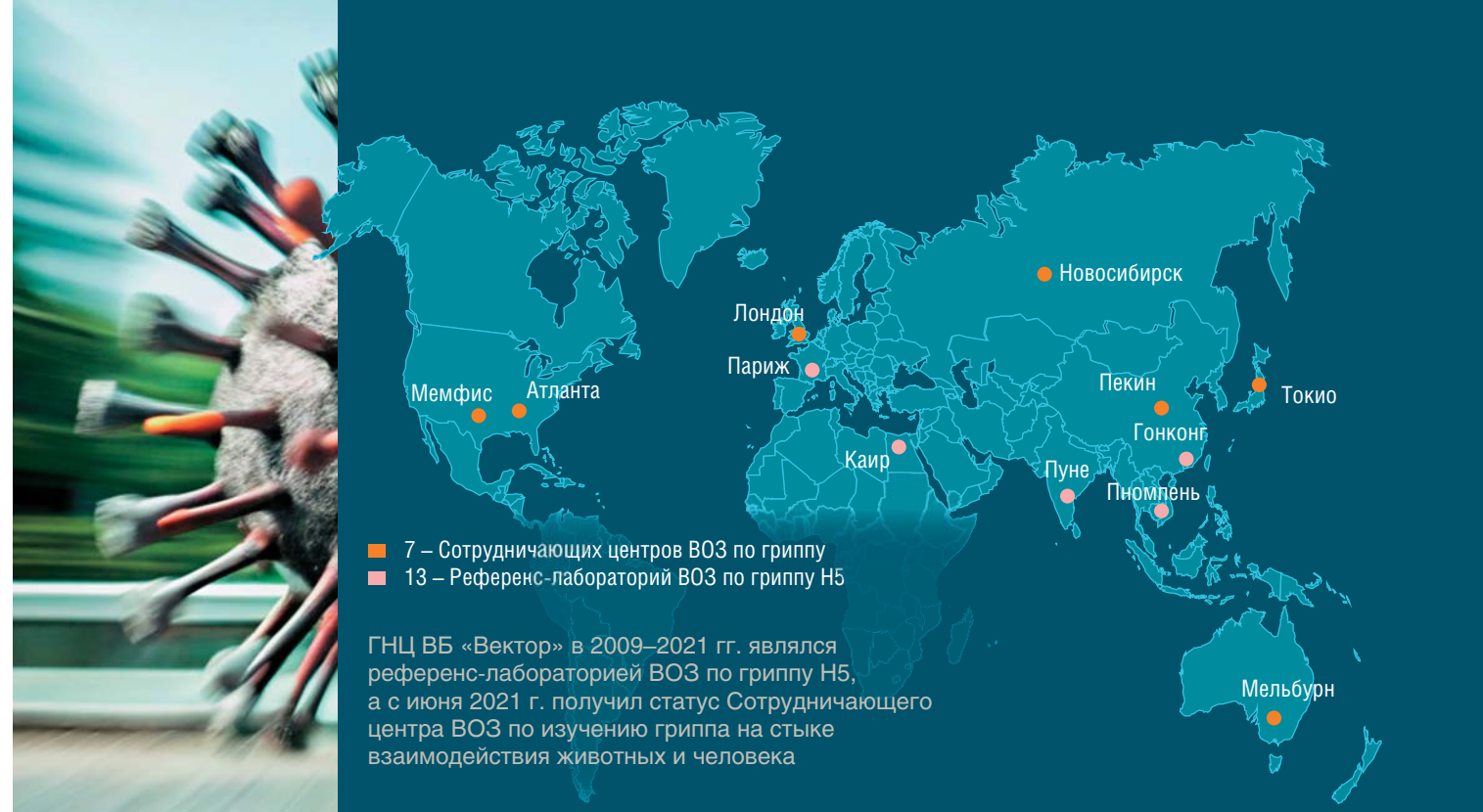
Эти результаты, наряду с данными исследований рецепторной специфичности и чувствительности вирусов к противовирусным препаратам, позволили сделать вывод, что риск распространения в человеческой популяции вирусов гриппа птиц А/Н5N1 клады 2.3.4.4b остается небольшим.

Благодаря высокому уровню исследований сибирских вирусологов и в связи с напряженной эпидемиологической ситуацией в мире ВОЗ в 2021 г. присвоила отделу зоонозных инфекций и гриппа ГНЦ ВБ «Вектор» статус Сотрудничающего центра ВОЗ (СЦ ВОЗ) по изучению гриппа в точках пересечения экосистем людей и животных.

Глобальная сеть ВОЗ по эпиднадзору за гриппом была создана еще в 1952 г. и на сегодня состоит из семи Сотрудничающих центров и более сотни Национальных центров и референс-лабораторий. В задачу всех этих организаций входит поддержание национального и международного вирусологического надзора за гриппом. Такие лаборатории оснащены всем необходимым оборудованием для своевременного быстрого и полного определения характеристик вирусов гриппа, выделенных от человека и животных, при обеспечении соответствующего уровня биобезопасности.

Ежегодно каждый Сотрудничающий центр предоставляет актуальную информацию (геномную последовательность, а по возможности и сам штамм) о циркулирующих вариантах высокопатогенного гриппа, на основании которой ВОЗ отбирает вирусы для создания кандидатной противогриппозной

В отделе зоонозных инфекций и гриппа ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор». Фото из архива авторов



7 – Сотрудничающих центров ВОЗ по гриппу
13 – Референс-лабораторий ВОЗ по гриппу H5

ГНЦ ВБ «Вектор» в 2009–2021 гг. являлся референс-лабораторией ВОЗ по гриппу H5, а с июня 2021 г. получил статус Сотрудничающего центра ВОЗ по изучению гриппа на стыке взаимодействия животных и человека

вакцины. Так, сейчас одним из кандидатных вакцинных штаммов, рекомендованных ВОЗ для создания основы вакцины от птичьего гриппа, является ранее переданный «Вектором» штамм А/Astrakhan/3212/2020.

Стоит ли нам беспокоиться по поводу возникновения очередной пандемии, вызванной вирусом гриппа птиц, который будет нацелен на новую мишень – человека?

Несмотря на все возрастающее количество вспышек гриппа А/Н5N1 клады 2.3.4.4b среди птиц и млекопитающих, в целом с 2020 г. было зарегистрировано относительно мало случаев заражения людей этим новым вариантом вируса. Большинство прецедентов пришлось на страны Юго-Восточной Азии и было связано либо с контактами с больной домашней птицей, либо с употреблением в пищу ее мяса. С 2021 г. нет и документально подтвержденных случаев передачи этого вируса от человека к человеку.

Но хотя сегодня новый вариант гриппа А/Н5N1 по распространенности среди людей уступает своему предшественнику, некоторые опасения относительно возникновения новой пандемии гриппа в человеческой популяции сохраняются. В любом случае все, кто по роду своей деятельности контактирует с инфицированными животными, остаются в группе повышенного риска. Им рекомендуется соблюдать меры профилактики, включая средства индивидуальной защиты (как минимум маски и перчатки).

И не надо забывать, что, помимо гриппа А/Н5N1, в Китае регулярно регистрируются случаи инфицирования людей другими вариантами вируса гриппа А птичьего происхождения: Н5N6, Н3N8, Н9N2, Н10N5. Дальнейшее развитие эпидемической ситуации по вирусу гриппа птиц во многом будет зависеть от комплекса противоэпизоотических и противоэпидемических мер, которые должны своевременно приниматься соответствующими службами для прекращения распространения заболевания и снижения риска для человека.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора

Литература

Васильцова Н. Н., Панова А. С., Петров В. Н. и др. Обзор эпизоотологической ситуации по высокопатогенному гриппу птиц в России и мире в 2023 г. // Проблемы особо опасных инфекций. 2024. № 2. С. 6–14.

Ильичева Т. Н., Нетесов С. В., Гуреев В. Н. Вирусы гриппа. Методы. Новосибирск: ИПЦ НГУ, 2019. 260 с.

Нетесов С. В. Старый знакомый – птичий грипп // НАУКА из первых рук. 2008. № 2 (20). С. 42–57.

Рябчикина В. И. Вирус гриппа: подробности личной жизни // НАУКА из первых рук. 2009. № 5 (29). С. 20–29.

Шестопалов А. М. Птичий грипп. Продолжение следует // НАУКА из первых рук. 2006. № 3 (9). С. 26–35.

Cui P., Shi J., Wang C. et al. Global dissemination of H5N1 influenza viruses bearing the clade 2.3.4.4b HA gene and biologic analysis of the ones detected in China // Emerg. Microbes Infect. 2022. V. 11. N. 1. P. 1693–1704.

Restori K. H., Sefton K. M., Field C. J. et al. Risk assessment of a highly pathogenic H5N1 influenza virus from mink // Nat. Commun. 2024. N. 15. P. 4112.

