

ПРИНЦИПЫ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ НОВЫХ И ВОЗВРАЩАЮЩИХСЯ ИНФЕКЦИЙ

Согласно прогнозу экспертов ВОЗ, России и США в первой половине XXI века в любое время, в любой точке земного шара следует ожидать возникновения эпидемии или вспышки инфекции, возбудителями которых являются новые или возвращающиеся патогены. В русскоязычной литературе термин «новые и возвращающиеся инфекции» появился в середине 90-х годов прошлого столетия после того, как J. Lederberg ввел понятие «Emerging and Re-emerging infections». К новым инфекциям относят заболевания, вызываемые ранее неизвестными патогенами. В группу возвращающихся инфекций включают управляемые с помощью вакцинации инфекции, активизировавшиеся после периода эпидемиологического благополучия, и инфекции, возникающие на новых территориях, или инфекции, активизировавшиеся после длительного периода эпидблагополучия.

Источником новых патогенов являются природные очаги, из которых в человеческую популяцию практически ежегодно заносятся неизвестные микроорганизмы. Перечень таких микроорганизмов, обнаруженных в 1972–2003 годах, приводится в таблице 1. Как следует из представленных данных, в течение 31 года человечество столкнулось с 40 новыми патогенами, которые в ряде случаев стали реальной угрозой для жизни и здоровья сотен тысяч людей. Среди вновь обнаруженных возбудителей наблюдали вирусы, встречались бактерии и простейшие, а также прионы. Существует твердое убеждение, что занос из природы неизвестных патогенов будет происходить и в дальнейшем.

Возвращение управляемых с помощью вакцинации инфекций происходит в тех случаях, когда на фоне эпидемиологического благополучия прекращаются прививки, предусмотренные национальным календарем, или уменьшается охват прививками контингентов риска. Этот феномен в современной литературе описывается понятием «вакцинозависимость человеческого сообщества».

Возвращение управляемых детских инфекций в последние десятилетия наблюдали в Японии, России, Азербайджане, Грузии, Таджикистане, Украине, на Гаити,

в Венесуэле и Колумбии, где были зарегистрированы эпидемии коклюша, дифтерии, полиомиелита и кори.

Появление известных патогенов на новых территориях описывали неоднократно. Так, в 1942–1945 годах на территории Японии зарегистрировали по меньшей мере 200 000 случаев лихорадки Денге, а во Вьетнаме в июле–сентябре 1960 года возникла эпидемия этой лихорадки, жертвами которой стали 2 млн. человек. В 1999 году в Нью-Йорке зарегистрировали случаи лихорадки Западного Нила. К 2002 году это заболевание наблюдали на территории 44 штатов. По неполным данным, к концу 2002 года было известно о 4156 случаях лихорадки Западного Нила, из которых 284 завершились летальным исходом. В мае 2003 года появились сообщения о заболеваниях в США, ассоциированных с вирусом оспы обезьян. Зарегистрировали около 50 случаев. Вспышка не получила распространения, так как вирус не передавался от человека к человеку.

Занос известных микроорганизмов на новые территории связывают с миграцией людей (лихорадка Денге), переносчиков (лихорадка Денге, Западный Нил) или перемещением экзотических животных, приобретаемых для домашних или общественных зоопарков (лихорадка Западный Нил, оспа обезьян).

В последние годы стало общепризнанным, что для построения эффективной системы защиты от новых и возвращающихся инфекций необходимо создание глобальной системы мониторинга инфекционной заболеваемости и мониторинга свойств медицински значимых микроорганизмов. Такой мониторинг позволил достаточно быстро выявить первые случаи тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС, английский эквивалент SARS), вызываемого новым вариантом коронавируса.

Материалы мониторинга используются для подготовки прогнозов, в которых называют ожидаемых в ближайшем или отдаленном времени вероятных возбудителей эпидемии или вспышки.

В таблице 2 приведен один из вариантов прогноза появления новых инфекций, которые в обозримом буду-

**ПЕРЕЧЕНЬ ПАТОГЕННЫХ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА
МИКРООРГАНИЗМОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ В 1972–2003 ГОДАХ**

Год выделения	Микроорганизм	Болезнь или синдром
1972	Enterovirus	Водянистая детская диарея
1973	Rotavirus	Групповые случаи полиартрита
1974	Bahmar forest virus	Кризисы при хронической гемолитической анемии
1975	Parvovirus B 1 9	Острая и хроническая диарея
1976	Cryptosporidium parvum	Геморрагическая лихорадка Эбола
1977	Ebola virus	Болезнь легионеров
1977	Legionella pneumoniae	Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
1977	Hanta virus	Энтерит
1979	Campilobacter jejuni	T-клеточная лимфолейкемия
1980	Human T-lymphotropic virus (HTLV-I)	Синдром токсического шока
1981	Токсигенные штаммы	Геморрагический колит
1982	Escherichia coli 0157:H7	Геморрагическая уремия
1982	HTLV-II	Лейкемия
1983	Borrelia burgdorferi	Болезнь Лайма
1983	Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)	ВИЧ-инфекция
1983	Helicobacter pylori	Язвенная болезнь желудка
1984	Rickettsia japonica	Японская пятнистая лихорадка
1985	Enterocyto zoon bieneus	Длительная диарея
1986	Cyclospora cayentahensis	Длительная водянистая диарея
1986	BSE agent (возбудитель губчатой энцефалопатии)	Губчатая энцефалопатия коров
1988	Вирус герпеса человека типа 6 (HHV-6)	Лихорадка с высыпанием розеол
1988	Вирус гепатита E	Передаваемый парэнтеральным путем гепатит
1991	Guantarito virus	Венесуэльская геморрагическая лихорадка
1991	Новые виды Babesia	Нетипичный бабезиоз
1992	Vibrio cholerae	Холера
1992	Bartonella henselae	Болезнь кошачьей царапины
1993	Encephalito zoon cuniculi	Диссеминированная болезнь
1993	Sin Nombre virus	Хантавирусный легочный синдром
1994	Sabia virus	Бразильская геморрагическая лихорадка
1994	Bat paramyxovirus	Респираторный и неврологический синдромы
1995	Вирус герпеса человека типа 8 (HHV-8)	Эпидемический конъюнктивит
1995	Патогенный для человека вариант возбудителя губчатой энцефалопатии коров	Саркома Капоши у больных СПИДом Быстро текущий вариант болезни Крейцфельд-Якоба у молодых людей
1996	Hendra virus (Australian bat lyssa virus)	Летальная пневмония
1997	Avian influenza A virus (H5N1)	Единичные заболевания людей
1999	Nipah virus	Неврологические заболевания, иногда с летальным исходом
1999	Avian influenza A virus (H9N2)*	Заболели два ребенка в Гонконге
2000	Whitewater arroyo virus	Летальные заболевания
2003	Новый вариант coronavirus	Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС)
2003	Avian influenza A virus (H7N7)**	Конъюнктивиты, острые респираторные заболевания

* Имеются сообщения о выявлении на территории континентального Китая тяжелых случаев респираторной инфекции, ассоциированной с подтипом H9N2.

** Зарегистрировано 80 случаев (один летальный исход) в Голландии среди работников птицеферм.



ОЖИДАЕМЫЕ ПАТОГЕНЫ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИХ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

Патоген	Механизм появления	Вакцина
Вирус натуральной оспы	Биотеррористический акт	Есть, велик риск осложнений
Вирус птичьего гриппа (H5N1; H7N7; H9N2)	Генетический	Возможно создание
Паралитогенный дериват вакцинного полиовируса	Рекомбинации	ОПВ, ИПВ*
<i>Bordetella pertussis</i> с измененной антигенной структурой	Антигенный дрейф	Возможно создание
Атипичный вирус кори**	?	?

* Изолирован от патогенов с почечной недостаточностью и неврологической симптоматикой в Индии.

** Оральная поливакцина; инактивированная поливакцина.

щем могут стать эпидемиологически значимыми. Материалы прогноза свидетельствуют о том, что на современном этапе развития цивилизации возвращение известных и появление ранее не описанных патогенов в значительной мере связано с деятельностью человека. Это может быть результатом террористической деятельности (оспа), появления патогенных дериватов вакцинных штаммов (полиомиелит) и изменение протективных антигенов под влиянием поствакцинального иммунитета. На модели вируса гриппа А описаны механизмы появления новых вариантов этого возбудителя в результате смены антигенов (antigenic shift.), в основе которой лежит передача от вирусов гриппа птиц генов, кодирующих синтез гемагглютининов и иногда нейраминидазы. У птичьих вирусов-резервуаров генетического материала идентифицировано в настоящее время 15 субтипов гемагглютининов и 9 субтипов нейраминидазы.

На основании представленного прогноза и опыта его реализации в практике представляется возможным сделать ряд выводов о перспективах иммунопрофилактики ожидаемых инфекций, имея в виду использование существующих и создание новых вакцин.

1. Эффективность существующей живой осповакцины не вызывает сомнения. Однако перспективы ее применения в современном обществе весьма ограничены из-за риска осложнений у привитых и опасности передачи вакцинного штамма лицам с нарушенной функцией иммунной системы или поражениями кожных покровов. У таких лиц вакцинный штамм способен вызвать генерализованную инфекцию и распространенную инфекцию кожи. В США в 60-х годах прошлого века, когда проводилась массовая вакцинация против оспы, регистрировали 14–58 опасных для жизни осложнений и 1000 серьезных осложнений на 1 млн. привитых. Полагают, что приведенные цифры возрастут, если начнутся массовые прививки лиц, не имевших ранее контакта с оспенными антигенами. Как показывают исследования К.А. Serkowitz, в сегодняшней Америке существует около

20 млн. человек, которые имеют приобретенные вторичные иммунодефициты или болезни кожи, исключающие применение ими существующей осповакцины. В указанную группу в 2002 году входили 14 млн. больных астмой и 2,1 млн. больных ревматоидным артритом, многие из которых получали стероидную и иммуносупрессивную терапию; 506 154 ВИЧ-инфицированных, а также 1,2 млн. новых случаев злокачественных заболеваний. Атипичный дерматит выявили у 6,8–17,2% детей.

В настоящее время существующая осповакцина рекомендуется прежде всего тем, кто в силу своих обязанностей первым столкнется с больными. Это – медицинский персонал, представители силовых ведомств, работники социальной сферы и т.д.

Начаты интенсивные исследования по созданию ареактогенного варианта оспенной вакцины. Работа ведется в нескольких направлениях. Проводится дальнейшая аттенуация вакцинного штамма. Таким путем получен так называемый модифицированный штамм Анкара, однако его эффективность охарактеризована недостаточно, планируется создание генно-инженерными методами вакцинного вируса, не размножающегося в организме. Возобновился интерес к конструкции осповакцины, пригодной для орального применения. Впервые такую конструкцию описали А.А. Воробьев и его сотрудники в 1975 году.

2. В последние годы стало очевидным, что с успехом применяемые для глобального искоренения дикого вируса полиомиелита вакцинные штаммы Сэбина могут быть источником вакцинных дериватов полиовируса (ВДПВ) (vaccine-derived poliovirus, VDPV). Согласно определению ВОЗ, эти дериваты имеют отличие от вакцинных штаммов в VP1 регионе генома. Они вызывают типичные для дикого штамма параличи и являются причиной пока ограниченных вспышек. Различают два типа ВДПВ: циркулирующие в популяции (ц ВДПВ; c VDPV) и выделяемые из организма человека с иммуносупрессией (и ВДПВ; i VDPV).



Групповые и единичные случаи заболевания паралитическим полиомиелитом, ассоциированные с ВДПД, наблюдали в Египте (1982–1993 годы), Аргентине (1998 год), России (1999 год), на Гаити (2000–2001 годы), на Филиппинах (2001 год) и Мадагаскаре (2001–2002 годы), ц ВДПВ изолировали из сточных вод в Израиле (2000 год). Паралитические заболевания, ассоциированные с ВДПВ, в Израиле пока не выявляли. Опыт России, Израиля и Аргентины свидетельствует о том, что ВДПВ могут циркулировать в популяции с выраженным коллективным иммунитетом.

Вспышки паралитических заболеваний, вызванных ВДПД, прекращаются при применении вакцинных штаммов Сэбина.

Потенциальная опасность ВДПВ будет возрастать по мере прекращения циркуляции диких штаммов в результате вакцинации. Поэтому ставится задача прекратить использование живой полиовакцины, применять для поддержания коллективного иммунитета в постликвидационный период инактивированную вакцину, которая, как ожидается, позволит вытеснить из популяции ВДПВ. В настоящее время инактивированная вакцина применяется в рамках национального календаря прививок в США, Канаде и многих странах Западной Европы.

3. В конце прошлого века в Австралии, Голландии, Канаде и США на фоне массового охвата прививками АКДС-вакциной наблюдали рост заболеваемости коклюшем, сопряженный с изменением протективных антигенов *Bordetella pertussis*. Достаточно подробно этот процесс изучали в Америке, где исследовали варианты пертактивных антигенов (*prn*) и антигенов *SI* субъединицы коклюшного токсина 152 штаммов, изолированных в 1935–1999 годах.

В США вакцинация против коклюша началась в 40-х годах прошлого века. В 1975–1987 годах произошла смена варианта *B SI* субъединицы коклюшного токсина вариантом *A*, а в 1989–1999 годах вариант *prn2* стал доминировать, оттеснив вариант *prn1*. В 1996 году зарегистрировали существенный рост случаев коклюша – 7796 (в 1980 году – 1730). Высокий уровень заболеваемости сохранился и в последующие годы: 1999 год – 6011 случаев; 2000 год – 7867; 2001 год – 5396. Подъем заболеваемости коклюшем нельзя было объяснить неполным охватом прививками АКДС-вакциной детей первых лет жизни, так как в 1980–2001 годах число пациентов с диагнозом дифтерия оставалось в пределах 1–5 ежегодно.

Исследования вакцинных штаммов *B.pertussis*, которые входили в применявшуюся в США АКДС-вакцину, показали, что они содержат *prn* и *SI* антигены, отличающиеся от таковых антигенов циркулирующих штаммов. Поэтому вакцины из старых штаммов при определенных условиях оказываются недостаточно эффективными.

Гипотеза находится в стадии разработки и подвергается резкой критике. Однако одно ее следствие остается незыблемым – необходимо постоянное слежение за антигенным составом циркулирующих штаммов *B.pertussis* и использование для производства вакцины штаммов с актуальным набором протективных антигенов.

4. В феврале 2003 года ВОЗ объявила об угрозе пандемии гриппа. Прогнозируется 2 варианта развития событий. Возвращение подтипа, несущего гемагглютинин *H2*, или распространение возбудителя с подтипами гемагглютининов, с которыми человечество еще не сталкивалось. В первом случае в группу риска войдут все лица моложе 35 лет (они составляют примерно 50% населения); во втором к пандемическому вирусу окажется восприимчивым все население Земли.

Беспокойство ВОЗ по поводу возможной пандемии связано с выявлением ранее неизвестного подтипа вируса птичьего гриппа *A (H5N1)*.

Впервые этот вирус обнаружили в 1997 году в Гонконге, где зафиксировали 18 случаев заболевания (6 закончились летально). Заражение произошло при контакте с больными птицами. В 2003 году появились сообщения о вспышках респираторных заболеваний среди птиц на фермах Вьетнама, Республики Корея и Японии. Заболевания людей наблюдали в Гонконге (2 случая) и Вьетнаме (3). Данных о передаче подтипа *H5N1* от человека к человеку пока нет.

Недавно стало известно о существовании двух подтипов вируса птичьего гриппа *A*, представляющих угрозу для человека.

Подтип *H7N7* выделили в Голландии от больных цыплят и людей. Зарегистрировано 80 пациентов с поражением глаз и верхних дыхательных путей (один из них скончался). Появились недостаточно доказанные сообщения о случаях передачи этого вируса от человека к человеку.

Подтип *H9N2* дважды выделяли в Гонконге. В 1999 году зарегистрировали 2 случая заболевания человека, а в 2003-м – один. Заражение людей этим подтипом зарегистрировали в 1998–1999 годах в Китае.

Обсуждая перспективы иммунопрофилактики ожидаемой пандемии, ВОЗ констатировал, что в зависимости от того, какова будет *HN* формула нового или возвратившегося вируса гриппа *A*, потребность в вакцине возрастет в 3–7 раз, что существенно превосходит сегодняшние возможности фирм.

Международные эксперты предложили специальный план подготовки к пандемии. В рамках плана рассматривается комплекс действий по своевременному получению эффективных так называемых пандемических вакцин. Эти действия сводятся к следующему:

- создание запасов посевного вируса из новых субтипов – кандидатов в пандемический патоген. Такие запасы, по мнению экспертов, существенно сократят период крупномасштабного производства;
- применение методов генной инженерии, основанных на приемах обратной транскрипции в тех случаях, когда потенциальный пандемический штамм не размножается в куриных эмбрионах. Таким некультивируемым патогеном оказался подтип *H5N1* (с помощью указанного генноинженерного приема получили конструкцию, которая содержала модифицированные гемагглютинины и нейраминидазу подтипа *H5N1* и 6 генов подтипа *H5N1*). Конструкция хорошо размножалась в куриных эмбрионах, индуцировала иммунный ответ против



подтипа H5N1, была неинфекционна для человека, ее можно использовать для производства как живой, так и инактивированной вакцины. Для создания конструкции потребовался всего один месяц;

- упрощение критериев регистрации пандемических вакцин, чтобы, гарантируя эффективность и безопасность, сократить сроки их поступления на рынок;
- проведение регламентированных испытаний пилотных образцов пандемических вакцин в межпандемический период для определения дозы и кратности введения предлагаемого препарата;
- определение на национальном уровне потребности в пандемической вакцине, допуская, что для создания эффективного иммунитета против новых вариантов вируса может потребоваться две инъекции;

– увеличение охвата прививками населения в межпандемический период, имея в виду, что такая политика наряду со снижением потерь от гриппа позволит увеличить производственный потенциал фирм в преддверии пандемии.

В рамках долгосрочных проектов по защите от пандемий разрабатывается идея создания универсальной вакцины, которая будет эффективна против вариантов вируса, ожидаемого в обозримом будущем, в результате антигенного дрейфа или шифта. С этой целью предлагают использовать консервативные антигены вируса гриппа, например, белок M2, холодоадаптированные штаммы и стимуляцию врожденного иммунитета слизистых. Ведутся интенсивные поиски субстратов для культивирования вируса гриппа, чтобы отказаться от использования куриных эмбрионов и уменьшить риск развития аллергических осложнений при применении вакцины.

РУКОВОДИТЕЛЬ ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ
ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ
И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА МЗСР РФ
Г.Г. Онищенко

СТАТЬЯ ПОДГОТОВЛЕНА ПРИ УЧАСТИИ
Б.Ф. Семенова,
В.В. Зверева