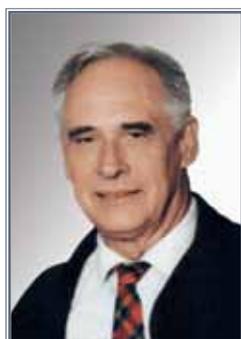


ГРИПП И ДРУГИЕ НОВЫЕ И ВОЗВРАЩАЮЩИЕСЯ ИНФЕКЦИИ СЕВЕРНОЙ ЕВРАЗИИ: ГЛОБАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

ДИРЕКТОР НАУЧНО-
ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО
ИНСТИТУТА ВИРУСОЛОГИИ
ИМЕНИ Д.И. ИВАНОВСКОГО
РАМН
Дмитрий
Константинович
Львов



В представленных материалах изложены некоторые результаты работы Научно-исследовательского института вирусологии имени Д.И. Ивановского РАМН по изучению новых и вновь возвращающихся вирусных инфекций в интересах биобезопасности населения и окружающей среды. Приведены примеры по комплексу экологическому, вирусологическому, молекулярно-генетическому изучению вирусов: калифорнийского комплекса, энцефалита Западного Нила, птичьего вируса H5N1, нового пандемического вируса H1N1v. Обсуждается роль новых и вновь возникающих инфекций на территории Северной Евразии в механизмах эпидемиологических катаклизмов в национальном и международном масштабах, необходимость прогнозирования подобных событий с целью минимизации последствий на основе результатов мониторинга эволюции возбудителей.

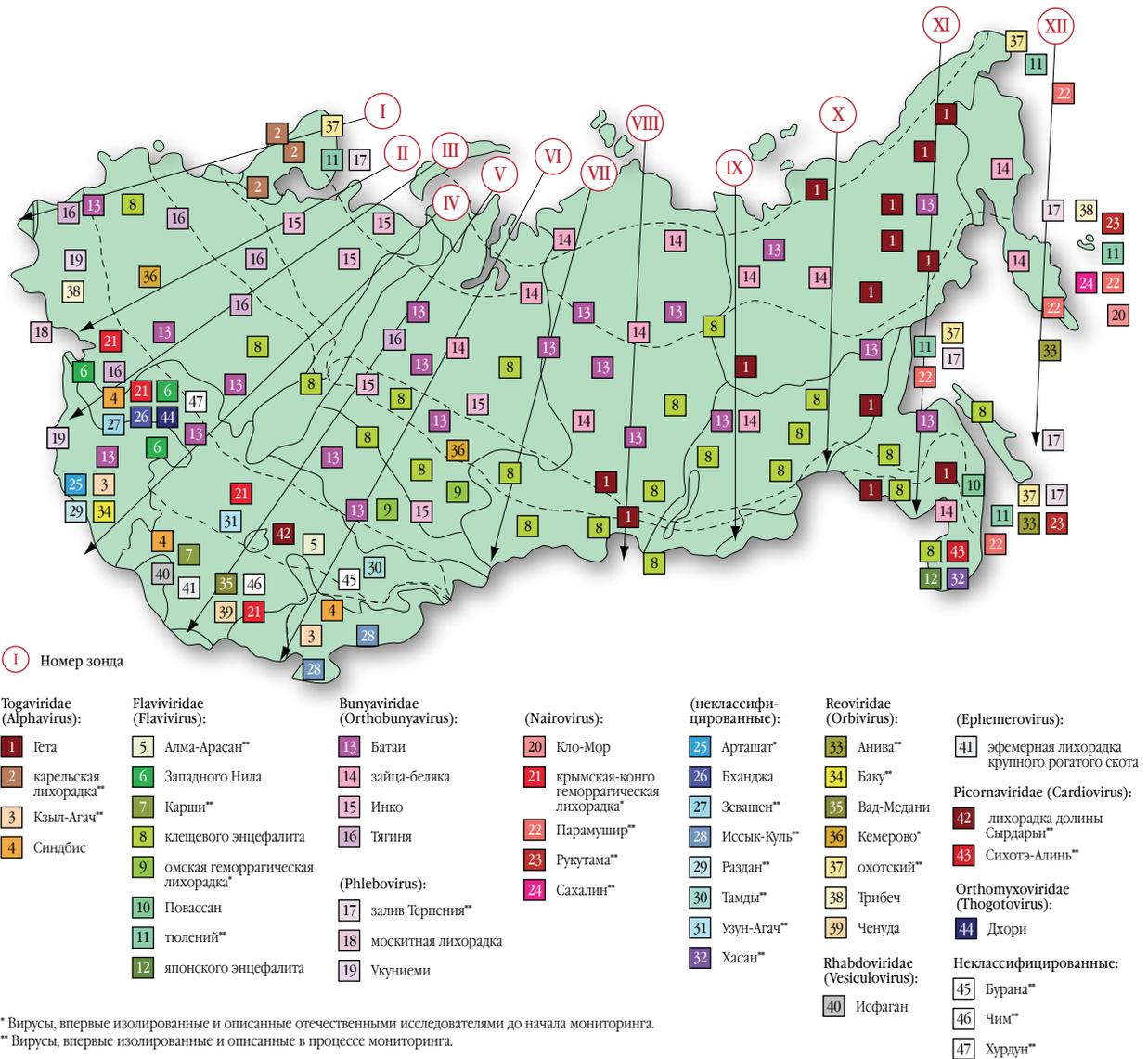
Вирусы поражают все живущее на Земле: царства архей, которым уже 3,5 млрд. лет, бактерий, водорослей, грибов, простейших, животных – беспозвоночных, позвоночных, в том числе людей. Уже известны более 6 тыс. вирусов, из них более 500, относящихся к 50 родам 30 семейств, поражают человека начиная с внутриутробного периода: порядка 200 из них поражают желудочно-кишечный тракт, более 100 – органы дыхания, около 20 – кожу и слизистые, около 100 – центральную нервную систему (ЦНС). В мире только от острых вирусных инфекций гибнет более 10 млн. человек в год. Столько же – от их последствий.

Особое место занимает проблема новых и вновь возвращающихся (emerging-reemerging) инфекций, возникающих в результате природных катаклизмов или криминальных действий. Они способны вызывать чрезвычайные эпидемические ситуации, борьба с которыми на этапе их возникновения трудна или невозможна. Они не знают границ. Эпидемии возникают в мире все чаще и становятся все более грозными. Медицине ничтожно мало известно об огромном потенциале патогенности этих возбудителей, по опасности сходных с дремлющим вулканом. Этот постулат остается неизменным на протяжении последних 10 тыс. лет – с периода становления человеческого общества. За это время практически все известные инфекции людей были интродуцированы из популяций домашних и диких животных. Процесс продолжается и в наше время (Медицинская вирусология: руководство / под ред. Д.К. Львова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 655 с.).

На протяжении длительного времени в рамках федеральных программ проводились исследования по выявлению, подобно радиационному, биологического фона в стране. Это были перманентные маневры по прогнозированию и снижению последствий чрезвычайных эпидемических ситуаций природного и искусственного происхождения. Проведено зондирование Северной Евразии. Обследована территория свыше 15 млн. кв. км. Изолировано около 90 вирусов, среди которых выявлено 25 доселе неизвестных науке. Выявлена этиологическая роль выделенных вирусов в патологии человека, описаны неизвестные ранее инфекции (рис. 1).

Определена потенциальная опасность возникновения эпидемических ситуаций в различных экосистемах. Например, показано серьезное значение передаваемых комарами вирусов комплекса калифорнийского энцефалита в заболеваемости населения в зонах тундры, тайги и лиственных лесов, куда относится и Москва. Летние гриппоподобные заболевания, пневмонии, а часто менингиты и менингоэнцефалиты этиологически связаны с этой группой вирусов, зародившихся

1



СИСТЕМА МЕРИДИОНАЛЬНЫХ ЗОНДОВ И БИОЛОГИЧЕСКИЙ ФОН (АРБОВИРУСЫ) СЕВЕРНОЙ ЕВРАЗИИ

в Восточной Сибири и проникших со временем в Америку через древнюю Берингиду вместе с мамонтами и индейцами алгонкинами.

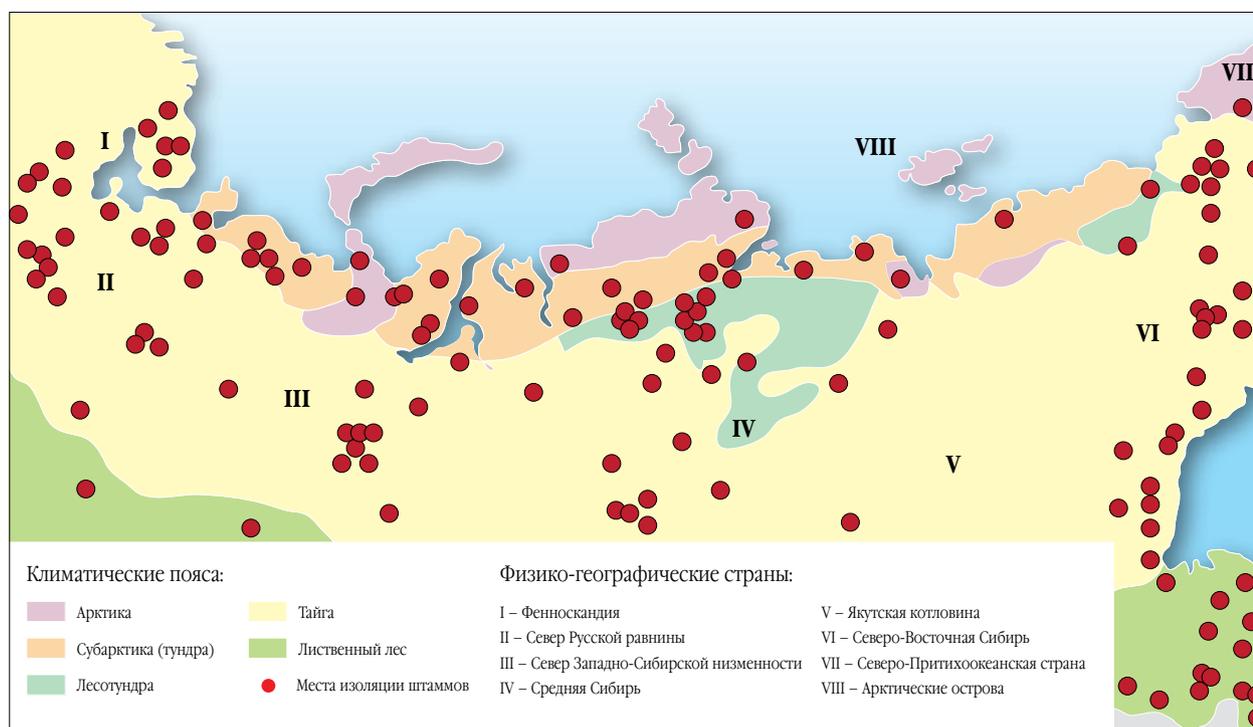
Зараженность комаров и уровень заражаемости населения наивысшие в таежном поясе и тундре, где до 80% населения на протяжении жизни заражается вирусом (в Москве – до 40%) (рис. 2). Поскольку вирусы этого комплекса имеют тропность к легочной ткани и ЦНС, а также склонность к персистенции, последствия заражения, прежде всего пневмония, могут быть найдены у пациентов соответствующих клиник. Разработаны диагностические тест-системы. Молекулярно-генетическое изучение штаммов, изолированных на западе и востоке страны, показало их принадлежность к новому вирусу Хатанга из группы калифорнийского энцефалита, который генетически близок к наиболее патогенным американским вирусам Ла Кросс и зайцев-беляков по всем трем сегментам генома S, M и L.

С 1999 года произошло резкое обострение эпидситуации на юге России за счет энцефалита Западного Нила, смертность от которого в начале эпидемии достигала 10%. В тот же период, казалось бы при загадочных обстоятельствах, аналогичная вспышка возникла в Нью-Йорке и за короткий срок заболевание охватило всю Америку за счет распространения вируса по основным миграционным руслам птиц – атлантическому, миссисипскому, центральному и тихоокеанскому.

Родина этого вируса – Африка. Вирус не мог быть занесен в Америку естественным путем последние 80 млн. лет со времени разделения Пангеи в меловом периоде мезозойской эры. Он попал в Америку с зараженными комарами в трюмах кораблей из портов Средиземного или Черного морей. Так неосмотрительное или криминальное поведение человека включает мощные природные механизмы, создающие крайне опасные ситуации. Подобные события



2



РАСПРОСТРАНЕНИЕ ВИРУСОВ КАЛИФОРНИЙСКОГО СЕРОКОМПЛЕКСА (BUNYAVIRIDAE, ORTHOBUNYAVIRUS) В СЕВЕРНОЙ ЕВРАЗИИ

происходят и в случае природного происхождения подобных катаклизмов.

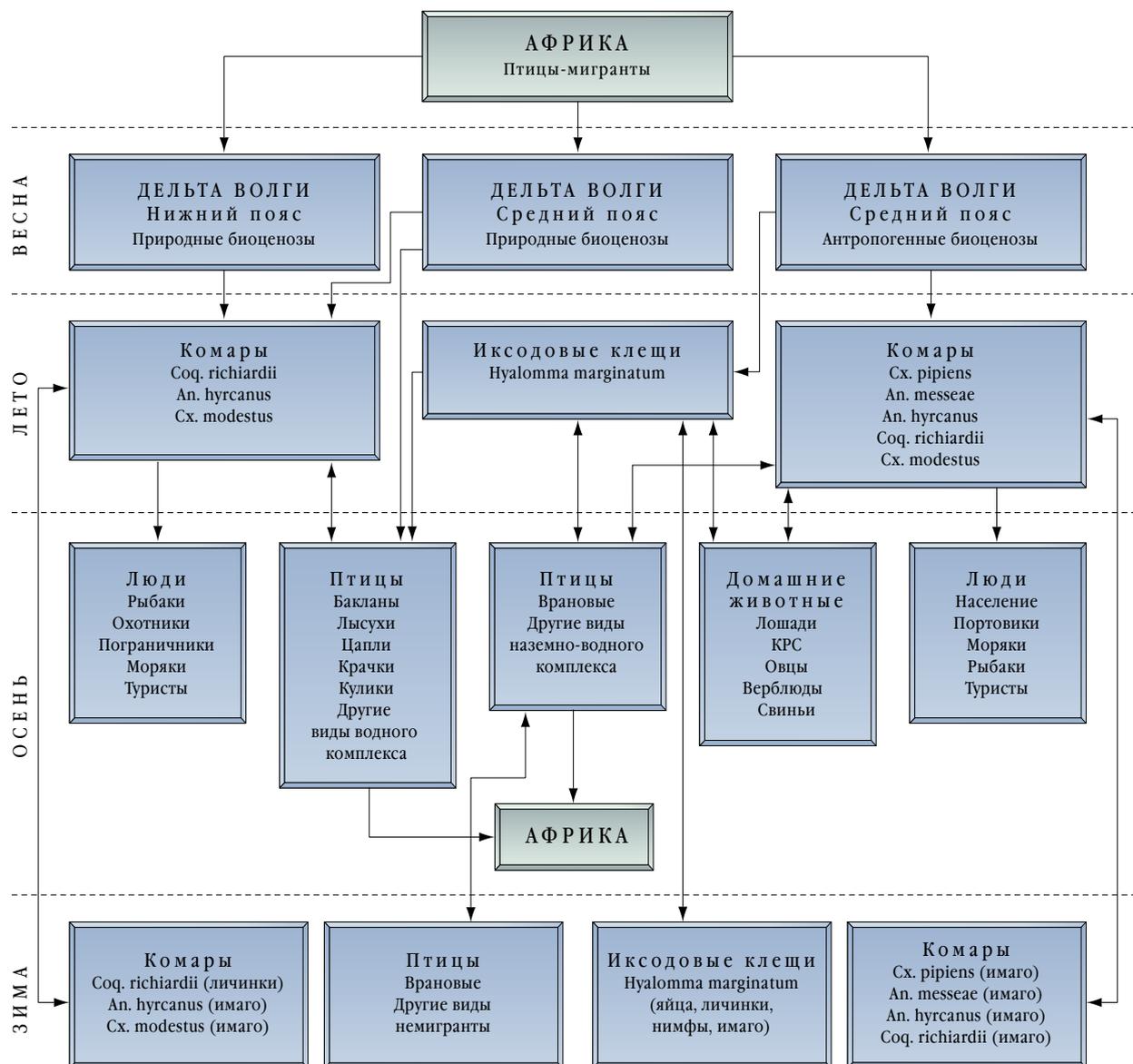
На юге Европы происходит постоянная интродукция вируса с птицами во время сезонных миграций из Африки. Молекулярно-генетическое изучение показало близость эпидемических штаммов из России и Америки. Но они существенно отличаются от штаммов, изолированных у нас в этом же регионе 30 лет назад, когда не было эпидемии. Таким образом, эпидемическая ситуация, вероятно, обусловлена изменением генетических свойств вирусной популяции. В результате 6-летних исследований на эпидемической территории Северного Прикаспия определены популяционные взаимодействия вируса с членистоногими переносчиками (комары, клещи) и позвоночными хозяевами. Они достаточно разнообразны. Также различны и условия заражения людей (рис. 3). У штаммов, выделенных в последние годы,

по сравнению с топотипным штаммом 1999 года, выявлены аминокислотные замены, чаще в позициях 154 (аспарагин на серин или лизин) и 156 (серин на пролин или тирозин), что ведет к потере гликозилирования поверхностного гликопротеина Е и к снижению нейринвазивности. Это объясняет снижение летальности за последние годы и позволяет сделать прогноз развития событий. Практические рекомендации даны по диагностике, профилактике и лечению. Эти примеры комплексного использования экологических, вирусологических и молекулярно-генетических методов показывают наши возможности прогнозирования и анализа чрезвычайных ситуаций, возникающих на национальном и международном уровнях.

Но наиболее опасными могут быть новые пандемические вирусы гриппа рода А семейства *Orthomyxoviridae*, патогенные для широкого круга позвоночных,



3



ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИРУСА ЗАПАДНОГО НИЛА (FLAVIVIRIDAE, FLAVIVIRUS) С ЧЛЕНИСТОНОГИМИ ПЕРЕНОСЧИКАМИ И ПОЗВОНОЧНЫМИ ХОЗЯЕВАМИ

включая человека (рис. 4). Все новые пандемические вирусы происходят от вирусов гриппа птиц. Сейчас это общеизвестно, но для этого понадобились десятки лет напряженных исследований. Среди диких птиц обычно циркулируют низковирулентные штаммы. Это является свидетельством взаимной адаптации птиц и вирусов в результате очень длительного их взаимодействия – возможно, на протяжении миллионов лет. Но после проникновения в популяции домашних птиц эти штаммы трансформируются в высоковирулентные, в частности за счет замены в позиции 627 белка PB_2 глутамина на лизин.

Основной задачей наших исследований в России было изучение популяционных взаимодействий вирусов и формирование штаммов с эпидемической потенциальностью. Выделены 14 из 16 известных вирусов гриппа А. Все они могут генетически взаимодействовать между собой. Со-

вокупность их популяций обладает единым защищенным генофондом (рис. 5).

За три месяца до первых сообщений в конце 2003 года о начале эпизоотии птичьего гриппа в Юго-Восточной Азии Конгрессу по гриппу в Японии стало известно о выделении в России низковирулентных штаммов H5 от диких птиц – на Алтае и на юге Приморья. Тогда же был сделан наш первый прогноз о возможности заноса этого вируса с перелетными птицами в птичьи хозяйства Юго-Восточной Азии, где они через какое-то время могли бы превратиться в высоковирулентные. Прогноз подтвердился. Тогда был сделан второй прогноз: в случае заражения в местах зимовок диких птиц высоковирулентными штаммами становится очень высоким риск их заноса на территорию России во время весенних миграций. И этот прогноз подтвердился. Летом 2005 года на юге Западной Сибири мы выделили от домашних и диких птиц



4



ВИРУСЫ ГРИППА А (ORTHOMYXOVIRIDAE, INFLUENZA A VIRUS)
В ВОДНОЙ СРЕДЕ

высоковирулентные штаммы H5N1. Они были депонированы в Государственную коллекцию вирусов, а полноразмерные сиквенсы генома – в международную базу данных. Других данных из России на тот момент в GenBank не было. Сиквенирование показало их идентичность штаммам, изолированным весной того же года от диких птиц на озере Кукунор в северо-западной провинции Цинхай в Китае (это на границе Тибета и Джунгарии). Третий наш прогноз заключался в том, что когда осенью птицы полетят обратно в места зимовок через густонаселенные районы России и других стран, они вновь разнесут вирус. И этот прогноз подтвердился. Вирус осенью 2005 года долетел до Африки, Юго-Западной Азии, большинства европейских стран – это были сибирские брызги цинхай-сибирского генотипа 2.2. Через полтора года мы описали сибирско-тувинский кластер цинхай-сибирского генотипа. А еще через год – ирано-северокавказский кластер, вызвавший в феврале 2007 года эпизоотию в Подмосковье, имевшую рукотворное происхождение.

В апреле 2008 года высоковирулентный вирус наконец попал на Дальний Восток в период весенней миграции. Полный сиквенс генома выявил принципиальные отличия от цинхай-сибирского генотипа 2.2. Вирус принадлежит к генотипу 2.3.2. Вирус этого генотипа продолжает распространяться в Восточной Сибири. Мы опять его выделили летом 2009 года. Таким образом, на территории России теперь имеются природные очаги двух генотипов высоковирулентного вируса H5N1 – 2.2 на западе и 2.3.2 на востоке (рис. 6).

Возможно появление реассортантов с сезонными и пандемическими вирусами с непредсказуемыми биологическими свойствами. Вполне реален теперь занос высоковирулентного вируса в Америку, поскольку до 20% птиц, гнездящихся на северо-востоке Азии, улетают туда на зимовку.

Сравнительная оценка вирулентности штаммов, изолированных с 2005 года и позже, показала ее существенное снижение. Возможно, это связано с появлением аминокислотных замен в вирусных белках PB₂, PB₁, PA, HA, NP и M₂. Анализ этих данных был бы темой отдельного сообщения. Циркуляция этого грозного вируса в мире продолжается. Смертность по сводным мировым данным по-прежнему составляет около 60%.

Мы получили патенты по способу обнаружения вируса H5N1 и на разработку инактивированной вакцины флу-протект H5 ветеринарного назначения при использовании выделенных нами штаммов.

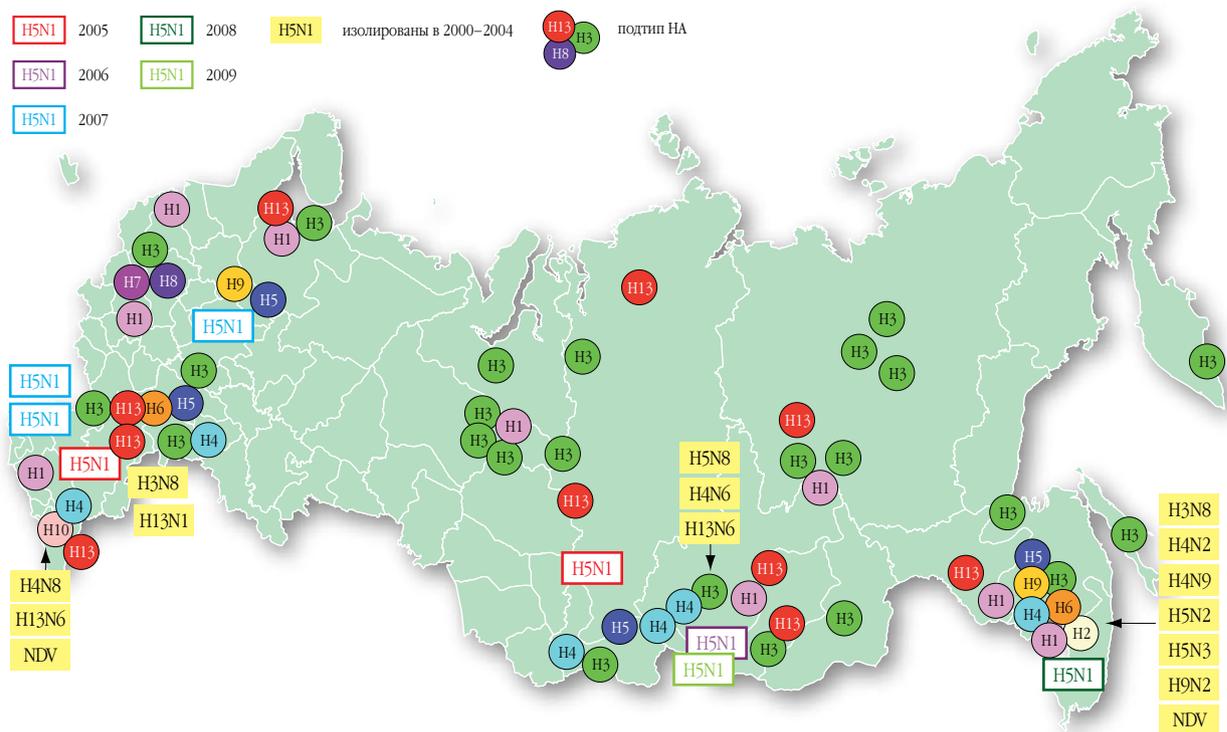
Вирусы гриппа А широко распространены среди свиней. Свиньи восприимчивы ко всем вирусам гриппа А и популяция этих животных является ареной, где происходит обмен генетическим материалом двух и более вирусов с образованием реассортантов с новыми свойствами.

Неоднократно происходило заражение людей от животных и даже наблюдались небольшие локальные вспышки. Но все эти эпизоды не переросли в эпидемию, пока вирус не поменял рецепторную ориентацию. Инфекционный процесс начинается с прикрепления вируса к клеточному рецептору, минимальной детерминантой которого для всех вирусов гриппа является сиаловая кислота. Она присоединена к галактозе или глюкозамину α2-3 или α2-6 связью, которая опознается вирусами гриппа в зависимости от хозяйской принадлежности. Терминированные сиаловой кислотой сахаридные цепочки входят в состав клеточных мембран. За связь с клеточными мембранами отвечает рецептор, связывающий участок на верхушке молекулы гемагглютинина.

Рецепторные фенотипы вирусов гриппа человека, свиней и птиц различны: вирусы гриппа человека



5



ИЗОЛЯЦИЯ ШТАММОВ ВИРУСА ГРИППА А (ORTHOMYXOVIRIDAE, INFLUENZA A VIRUS) НА ТЕРРИТОРИИ СЕВЕРНОЙ ЕВРАЗИИ (1962–2009 ГОДЫ)

распознают $\alpha 2-6$ связь, птиц – $\alpha 2-3$, а свиньи, помимо $\alpha 2-3$, могут иметь смешанную рецепторную специфичность, что и создает возможность размножения в их популяции вирусов и птиц, и человека (рис. 7). Вирусы гриппа человека лучше инфицируют клетки, на которых представлены $\alpha 2-6$ рецепторы, расположенные на назальной слизистой оболочке. Содержание этих рецепторов постепенно убывает в ряду: параназальный синус – глотка – трахея – бронхи – бронхиолы. Рецепторы $\alpha 2-3$ выявлены на бронхиолярных и альвеолярных клетках, с убыванием вверх по респираторному тракту. С этим связана слабая репродукция вирусов птичьего гриппа в верхних дыхательных путях человека и, как следствие, неэффективность воздушно-капельной трансмиссии. Таким образом, клетки мишени для вирусов человека расположены в основном в верхних дыхательных путях, для вирусов птиц – в терминальных бронхиолах и альвеолах.

Новый пандемический вирус H1N1, появившийся в конце марта 2009 года на границе Мексики и США, является реассортантом двух свиных вирусов американского и евроазиатского кластеров. Шесть сегментов PB₂, PB₁, PA, NA, NP и NS он приобрел от американского, а NA и M от европейского. И конечно, в нем присутствует генетический материал от птичьих вирусов, впрочем как и у всех вирусов гриппа А. Вирус сменил рецепторную ориентацию $\alpha 2-3$ на $\alpha 2-6$, получив возможность репродукции в верхних отделах респираторного тракта, и приобрел тем самым уникальную способность ви-

русов гриппа человека к неограниченному распространению среди людей.

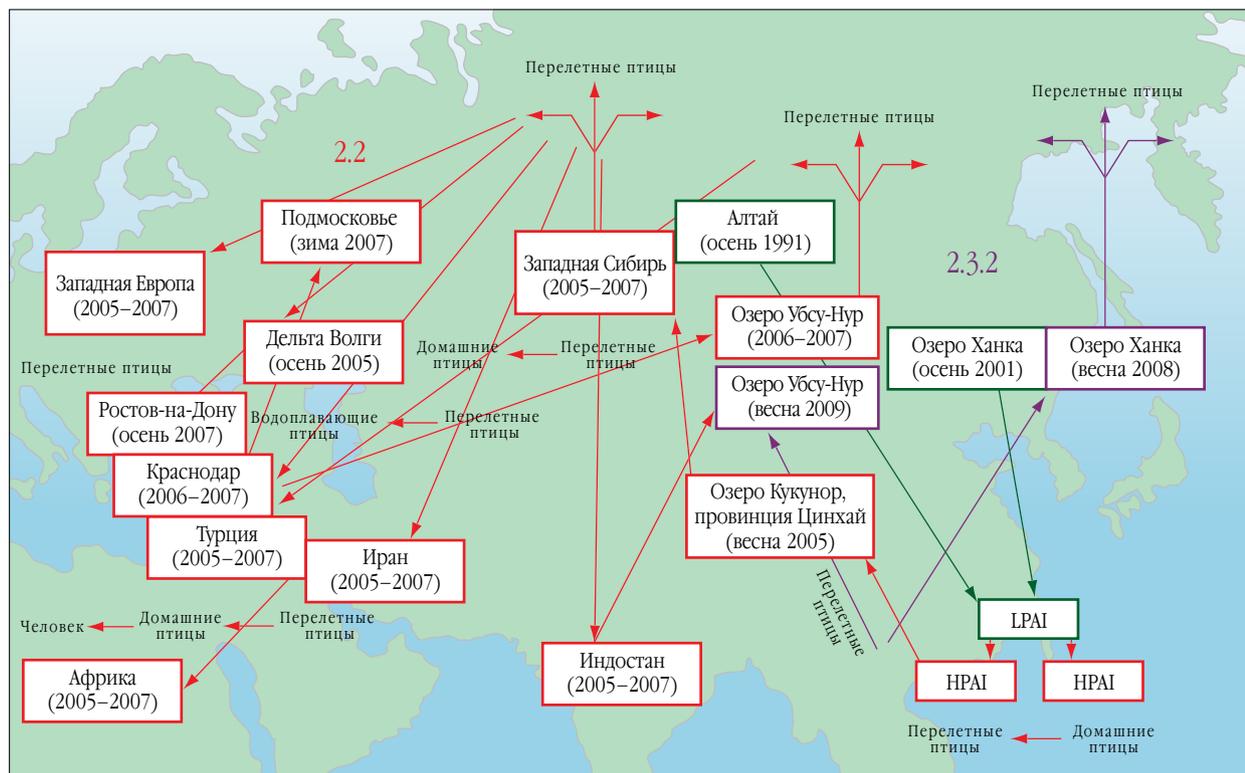
В связи с угрозой возникновения пандемии в институте была создана группа немедленного реагирования и разработана система обеспечения полной готовности к анализу поступающих на экспертизу материалов от больных из 1-й Московской инфекционной больницы, 10 опорных баз на Дальнем Востоке, Урале, в Сибири и европейской части (рис. 8). Налажена постоянная связь с ВОЗ, с Международным центром по гриппу CDC, США, а в РФ – с 1-й Московской инфекционной больницей, с институтами РАМН и РАН, структурами Федерального медико-биологического агентства и Роспотребнадзора. Исследования проводились в предпандемическом, начальном пандемическом и пандемическом периодах. О результатах, полученных на всех этапах исследования, немедленно докладывалось в Минздравсоцразвития, ФМБА России и Роспотребнадзор.

В предпандемическом периоде (27 апреля – 11 июня 2009 года) 21 мая был поставлен первый в России диагноз, выделен первый штамм, а затем еще два, депонированные в Государственную коллекцию вирусов, проведен полный сиквенс генома, данные о котором размещены в международном генобанке, оформлена заявка на патент, принятая Роспатентом.

Проведено изучение в клеточной линии и путем молекулярно-генетического анализа данных по чувствительности изолированного штамма к коммерческим противовирусным этиотропным препаратам: ремантади-



6



ПРИЧИНЫ И ПОСЛЕДСТВИЯ ПРОНИКНОВЕНИЯ ВЫСОКОВИРУЛЕНТНОГО ВИРУСА ГРИППА А (H5N1) НА ТЕРРИТОРИЮ СЕВЕРНОЙ ЕВРАЗИИ (2005–2009 ГОДЫ)

ну (резистентен), тамифлю, арбидолу, виразолу, ингавирину – ко всем чувствителен. Со временем эти свойства вируса могут измениться, что определяет необходимость дальнейшего мониторинга чувствительности вируса к противовирусным препаратам. Появление резистентности к тамифлю обнаружили при замене гистидина на тирозин в сайте 274 белка NA, а к ремантадину – при замене серина на аспаргин в сайте 31 белка M₂.

В начальном пандемическом периоде (с 11 июня по 15 августа) резко возросло число положительных диагнозов по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени и биочипам у прибывающих из-за рубежа больных. Выявлено 64 больных, прибывших из 14 стран Европы, Америки и Азии. Конечно, число неучтенных больных было больше. Каждый из них до госпитализации заражал окружающих, учесть которых было невозможно. В этом периоде началось широкое распространение пандемического вируса по стране (рис. 9).

За этот период группа НИИ вирусологии изолировала 19 штаммов, депонированных в Госколлекцию и полностью или частично сиквенированных. Сиквенс выявил во всех случаях единичные аминокислотные замены в большинстве сегментов генома по сравнению с исходным американским штаммом, что указывает на начавшуюся эволюцию пандемического вируса. Однако при этом выявлена высокая степень гомологии. Генетическая дистанция не превышала в NA сегменте 0,4%.

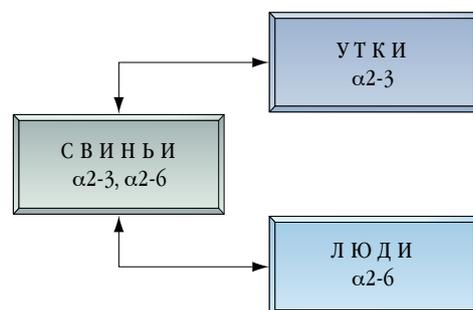
В пандемическом периоде (с 15 августа) в мире, по официальным данным, смертность выросла

в три раза, достигнув в октябре более 1%, что на порядок выше в сравнении с сезонным гриппом. Наивысшая смертность наблюдается среди беременных, хроников (особенно с заболеваниями респираторного тракта, сердечно-сосудистыми, онкологическими), затем молодых взрослых, детей, ниже – среди контингентов старше 60 лет. В госпитализации и интенсивной терапии, по данным США и Канады, нуждаются 20% больных. Эти цифры следует учитывать при планировании развертывания мест, выделения оборудования и медикаментов, необходимость в которых нарастает по мере развития пандемии.

Никто, никогда и нигде не был в состоянии предотвратить эпидемию, и тем более пандемию гриппа. Возможно, дальнейшее нарастание вирулентности, появление реассортантов пандемического и сезонных вирусов гриппа с непредсказуемыми последствиями и – как наиболее грозный вариант развития событий – возникновение реассортанта пандемического вируса и высоковирулентного птичьего вируса H5N1. Опасность возникновения такого реассортанта возрастает в случае попадания пандемического вируса в природные биоценозы, а этого никак нельзя исключить. Еще одной возможностью является ускорение эволюции пандемического вируса за счет его циркуляции среди контингентов, у которых увеличивается иммунная прослойка за счет инфекции и вакцинации. Это будет приводить к изменению антигенных свойств, что со временем потребует смены существующих вакцинных штаммов и их замены адекватными.

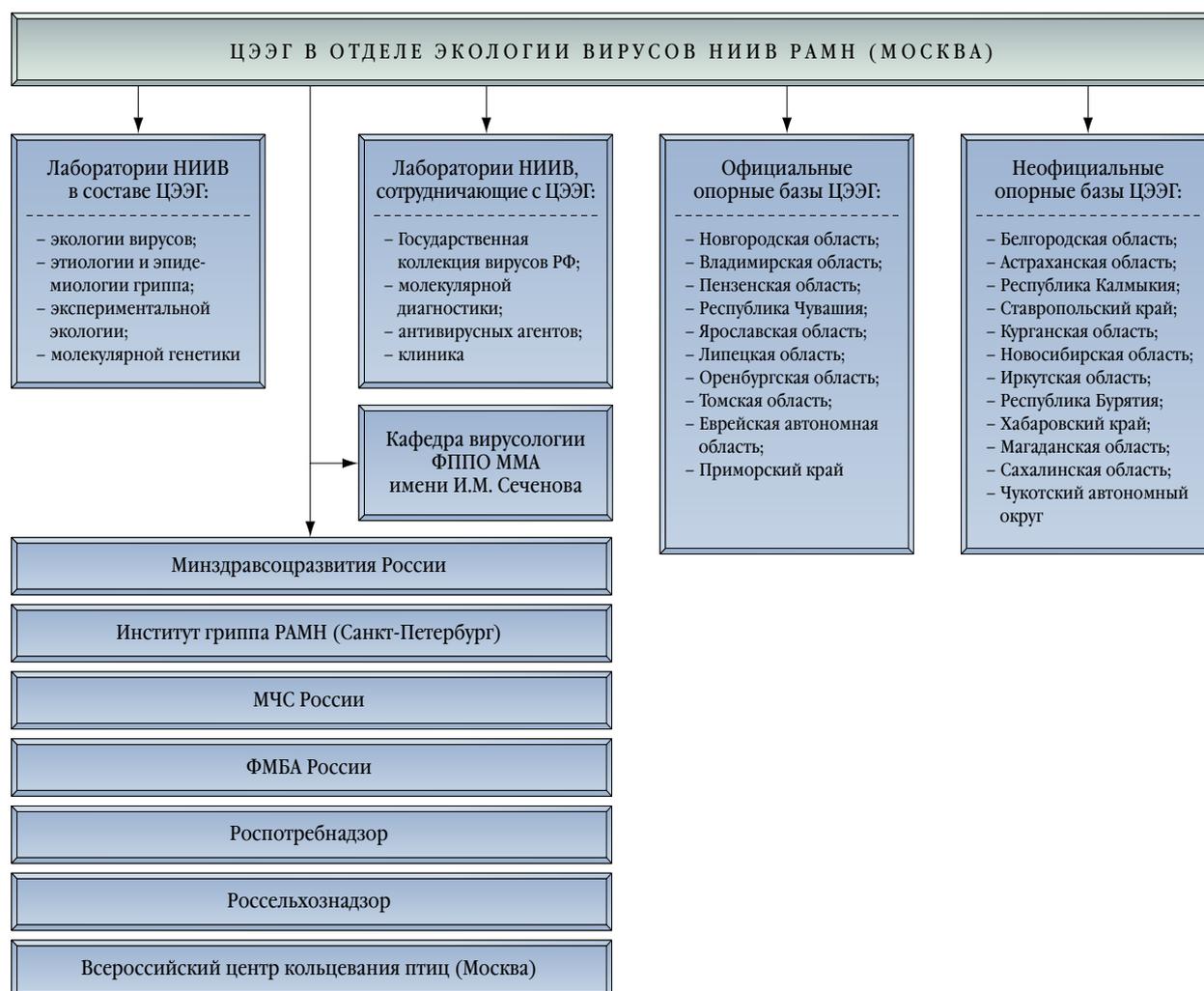


7



РЕЦЕПТОРНАЯ СПЕЦИФИЧНОСТЬ ВИРУСОВ ГРИППА А
(ORTHOMYXOVIRIDAE, INFLUENZA A VIRUS)

8



СТРУКТУРА ЦЕНТРА ЭКОЛОГИИ И ЭПИДЕМИОЛОГИИ ГРИППА
ПРИ НИИ ВИРУСОЛОГИИ ИМЕНИ Д.И. ИВАНОВСКОГО РАМН

На основании накопленного опыта по противовирусным препаратам по-прежнему ВОЗ рекомендует лишь озелтамивир и как препарат резерва – занамивир (реленза). При использовании тамифлю в момент заражения эффективность достигает 100%, через один-два дня – 50–60%, на третий-четвертый день – около 20%, дальше – препарат неэффективен. На этом фоне перспективным,

по данным клинического отдела Института вирусологии (профессор Л.В. Колобухина) и 1-й инфекционной больницы г. Москвы (главный врач профессор Н.А. Малышев), является использование отечественного противовирусного препарата ингавирина (ингибитор олигомеризации нуклеопротеина). Показаны близкие результаты лечения больных ингавирином и тамифлю по длительности лихо-

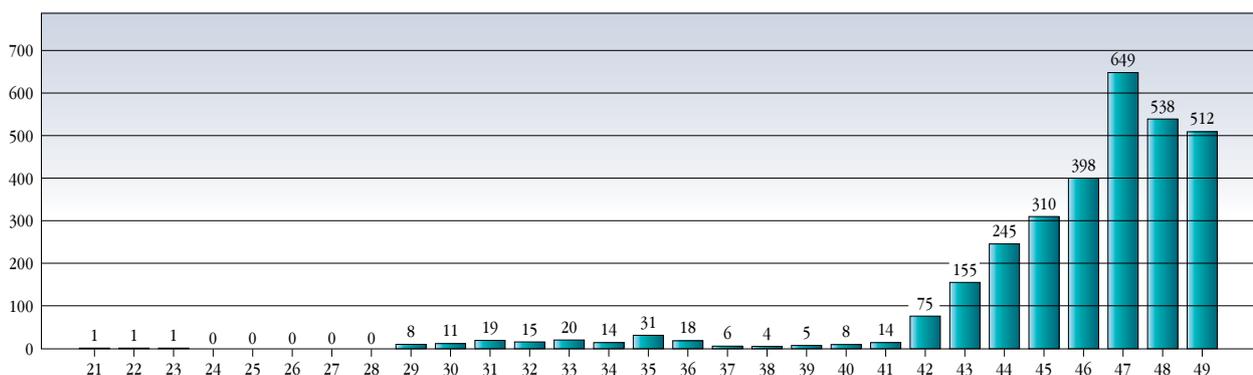


9



ПРОНИКНОВЕНИЕ ПАНДЕМИЧЕСКОГО ВАРИАНТА ВИРУСА ГРИППА А (H1N1) SWL НА ТЕРРИТОРИЮ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В 2009 ГОДУ

10



КОЛИЧЕСТВО ДИАГНОСТИРОВАННЫХ СЛУЧАЕВ ГРИППА А / H1N1 SWL В 2009 ГОДУ ПО НЕДЕЛЯМ

радки, исчезновению респираторных симптомов и интоксикации. Среди пролеченных больных удалось избежать летальных исходов и осложнений. Ингавирин можно рекомендовать для этиотропной терапии взрослых больных (Грипп, вызванный новым пандемическим вирусом А/Н1N1 SWL: клиника, диагностика, лечение: методические рекомендации №28. Правительство Москвы, Департамент здравоохранения. / сост. Д.К. Львов, Н.А. Малышев, Л.В. Колобухина, Л.Н. Меркулова, Е.И. Бурцева, М.Ю. Щелканов, М.В. Базарова).

Число выявленных подтвержденных случаев – это лишь вершина айсберга, а реальное число инфицированных – в разы больше. Так, в США и Японии число инфицированных составило 2 млн. человек.

В конце августа нами был установлен первый лабораторный диагноз пандемического гриппа у больной, скончавшейся при явлениях двусторонней пневмонии с острой дыхательной недостаточностью, что и является абсолютно доминирующей в мире причиной гибели от пандемического гриппа H1N1. Первич-

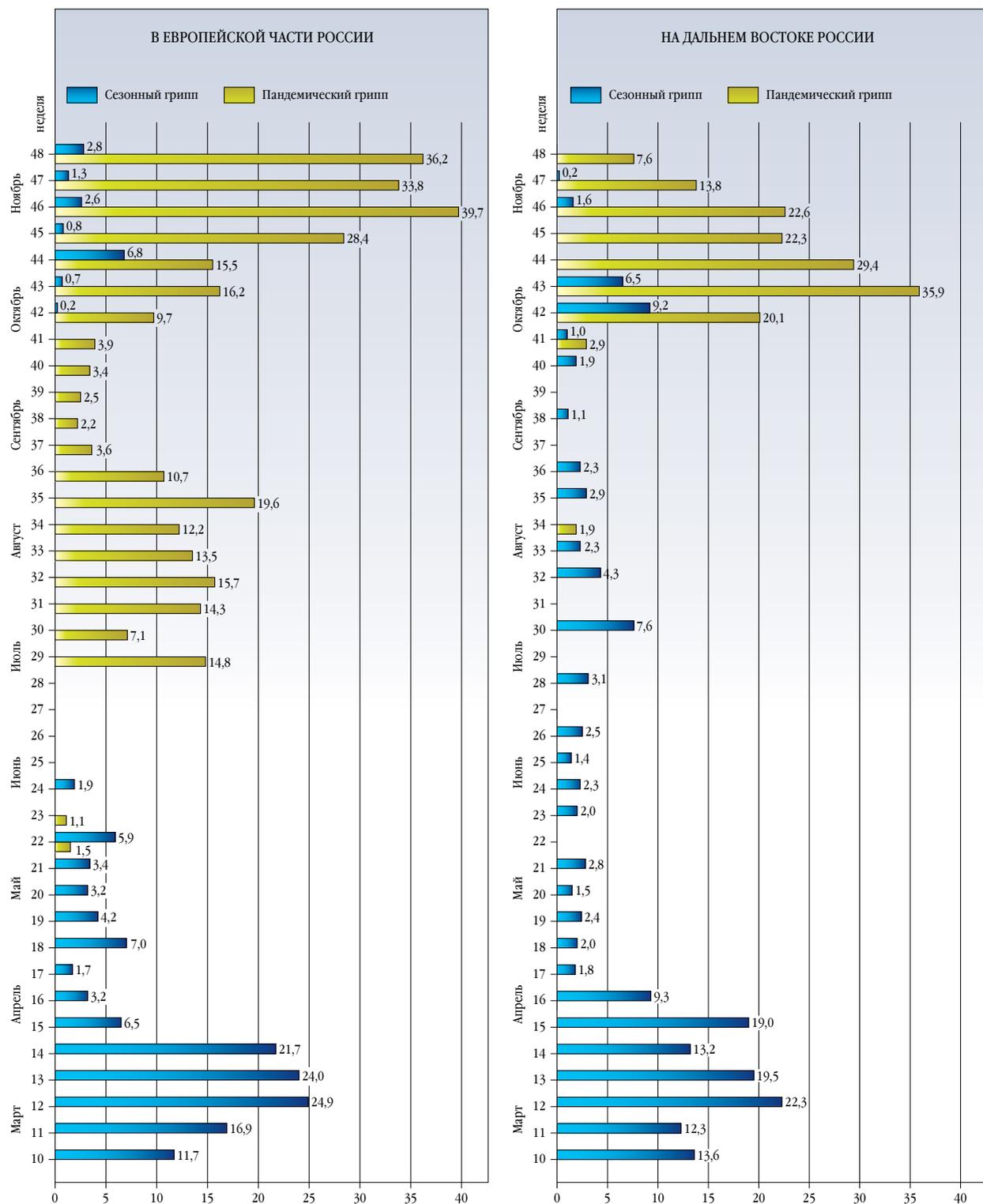
ная или вторичная пневмония ведет к гибели больных, особенно при отсутствии ранней противовирусной терапии. Именно поэтому необходим возможно ранний этиологический диагноз, что дает возможность своевременного этиотропного лечения и предупреждения летальных исходов.

В мире происходило лавинообразное нарастание пандемии. Причем даже на волне сезонного гриппа пандемический вирус абсолютно доминировал.

По данным нашего обследования госпитализированных и амбулаторных больных с острыми респираторными инфекциями в Москве, эти предположения полностью подтверждаются. Рост за октябрь – с 10 до 50%, а среди всех диагностированных случаев гриппа в России доля пандемического гриппа в октябре – декабре возросла до 80–96% (рис. 11). Об этом же свидетельствует и динамика изоляции уже выделенных 314 штаммов с Дальнего Востока, Сибири, Урала и европейской части, являющихся уникальным фондом, который мы используем для изучения эволюции панде-



11



СООТНОШЕНИЕ СЕЗОННОГО И ПАНДЕМИЧЕСКОГО ГРИППА НА ДАЛЬНЕМ ВОСТОКЕ И В ЕВРОПЕЙСКОЙ ЧАСТИ РОССИИ В 2009 ГОДУ, %
 Источник: данные выявления эпидемического гриппа среди больных с острыми респираторными инфекциями.

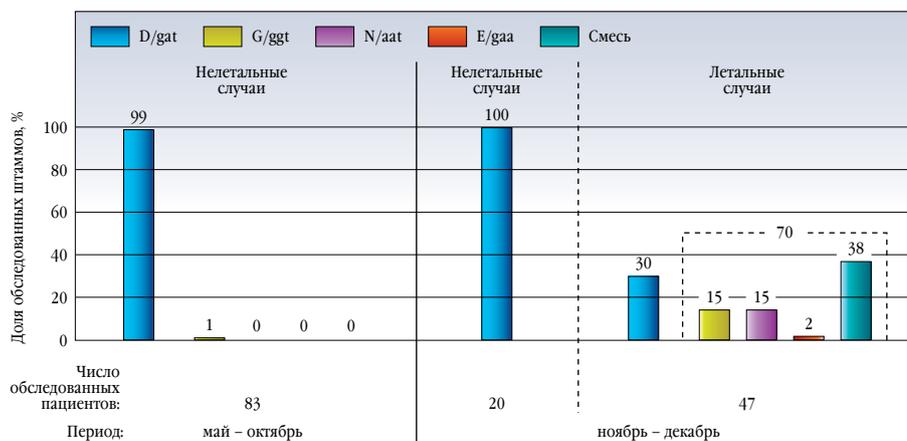
мического вируса. В октябре – декабре изолировано 86% штаммов.

Рост вирулентности, в частности, связан с мутацией в рецепторсвязывающем сайте 222 субъединицы гемагглютинина HA1 с аминокислотной заменой аспара-

гиновой кислоты на глицин и аспарагин. Вирус в этом случае меняет рецепторную специфичность с $\alpha 2-6$ на $\alpha 2-3$ и приобретает способность к поражению нижних отделов респираторного тракта, вызывая пневмонию с летальным исходом. Подобные мутанты обнаружены,



12



ВЫЯВЛЕНИЕ АМИНОКИСЛОТНЫХ ЗАМЕН В ПОЗИЦИИ 222 РЕЦЕПТОРСВЯЗЫВАЮЩЕГО САЙТА СУБЪЕДИНИЦЫ HA1 ПАНДЕМИЧЕСКОГО ВИРУСА ГРИППА А (H1N1) SWL В ПЕРВИЧНЫХ ПРОБАХ ОТ ПАЦИЕНТОВ С БЛАГОПРИЯТНЫМ И ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДАМИ

по данным ВОЗ (http://www.who.int/csr/disease/swineflu/notes/briefing_20091120/en/), в Норвегии, Бразилии, КНР, Японии, Мексике, Украине, США, Испании, Италии (Puzelli S., Facchini V., Spagnolo D. et al. Transmission of hemagglutinin D222G mutant strain of pandemic (H1N1) 2009 virus // *Emerging Infectious Diseases*. 2010. V. 16, №5. P. 863–865).

До ноября мы выявили такую замену только в одном случае. Но в ноябре – декабре мы получили на экспертизу более 80 материалов от легальных случаев, в том числе от 10 беременных. Смерть наступила во всех случаях от пневмонии без прижизненного этиологического диагноза, а следовательно, без ранней этиотропной терапии. В 70% случаев выявлено наличие мутантов пандемического вируса в легочной ткани умерших пациентов (рис. 12). Замены аспарагиновой кислоты были на глицин, аспарагин и в одном случае на глутаминовую кислоту. В 38% выявлена смесь мутантов. У погибших больных с Чукотки в пробах из носоглотки найден немутировавший пандемический вирус, в трахее – бронхах – смесь немутанта и мутанта, а в легких только мутанты с измененной рецепторной специфичностью.

Это прямое подтверждение на клиническом материале формирования мутантов с их последующей селекцией. Отсутствие диагноза и лечения создает опаснейшие условия для мутантов. Хотя, казалось бы, не ставить диагноз – это лучший способ борьбы с пандемией. Но, как видно, это может привести к катастрофическим последствиям. Предварительные прямые данные изучения взаимодействия гемагглютинина мутантов из европейской части страны и с Чукотки с девятью аналогами клеточных рецепторов выявили двойную рецепторную специфичность $\alpha 2-3$ и $\alpha 2-6$ с преобладанием $\alpha 2-3$.

Дальнейшее распространение таких мутантов, приобретших высокую вирулентность и сохранивших способность к респираторному пути заражения, приближает их к недоброй памяти пандемическому виру-

су «испанки» 1918–1919 годов, унесшему свыше 50 млн. жизней. Другая возможность в процессе дальнейшей эволюции вируса – сохранение специфичности $\alpha 2-3$ с высокой вирулентностью, но потеря $\alpha 2-6$ специфичности, а следовательно, и способности к респираторному пути заражения. Тогда пандемия пойдет на спад. Пока мы не исключаем оба сценария. Продолжение молекулярно-генетического мониторинга циркуляции пандемического вируса абсолютно необходимо для изучения дальнейшей его эволюции с изучением фундаментальных свойств возбудителя. Это позволит прогнозировать ситуацию в обозримом будущем.

В постановлении Президиума Российской академии медицинских наук по докладу «Динамика развития пандемии гриппа в Российской Федерации» (протокол от 17.05.2010 №4, §1) и последующей дискуссии рекомендовано Министерству здравоохранения и социального развития РФ рассмотреть вопрос о необходимости оснащения и дооснащения лабораторий современной аппаратурой для диагностики гриппа методами ПЦР в реальном времени, решить вопрос об оснащении реанимационных отделений аппаратурой для искусственной вентиляции легких и разработке других неотложных мер по оказанию медицинской помощи больным пандемическим гриппом, осложненным пневмонией.

Анализу ситуации по пандемии гриппа была посвящена Российско-германская конференция в Марбурге. Российскими учеными была сделана половина докладов, девять из них из научно-исследовательского института вирусологии имени Д.И. Ивановского РАМН. Были представлены еще четыре института РАМН: НИИ гриппа РАМН; НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Н.Ф. Гамалеи; НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова; Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН имени М.П. Чумакова. Конференция проходила в рамках форума «Кох – Мечников», проведенного по инициативе В.В. Путина и А. Меркель в сентябре 2006 года в Санкт-Петербурге.



Приведенные данные свидетельствуют о реальной угрозе биобезопасности за счет новых и возвращающихся инфекций и необходимости дальнейшего проведения

фундаментальных и прикладных исследований по проблеме на национальном и международном уровнях. Надо помнить, что дремлющие вулканы просыпаются.