

Д.К.Львов

НОВЫЕ И ВОЗВРАЩАЮЩИЕСЯ ИНФЕКЦИИ – ДРЕМЛЮЩИЙ ВУЛКАН

ГУ НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН, Москва

В статье рассматриваются вопросы, связанные с проблемой новых и возвращающихся инфекций, в частности, натуральной оспы и гриппа птиц, вызванного высоковирулентным штаммом H5N1. Приведенные данные свидетельствуют о реальной угрозе общественному здравоохранению со стороны новых и возвращающихся инфекций и необходимости проведения фундаментальных исследований в этом направлении на международном и национальном уровнях.

Ключевые слова: новые и возвращающиеся инфекции, вирус натуральной оспы, вирус гриппа птиц H5N1, эволюция и экология вирусов.

Новые и возвращающиеся инфекции в результате природных катаклизмов или криминальных действий способны вызывать чрезвычайные эпидемические ситуации с угрозой национальной безопасности [1, 2, 3, 13, 14].

50 лет назад на 11-й сессии Генеральной Ассамблеи Всемирной организации здравоохранения (1958 г.) глава делегации СССР, директор Института вирусологии им. Д.И.Ивановского, академик АМН В.М.Жданов предложил принять Программу ликвидации оспы в мире; правомерность такой постановки вопроса на тот момент основывалась на наличии эффективной вакцины и отсутствии сведений о природных очагах вируса или генетически близких вирусов. 30 лет назад программа ВОЗ под руководством американского эпидемиолога Дональда Гендерсона, включавшая массовую вакцинацию, мониторинг, сдерживание вспышек, привела к блестящим результатам: 26 октября 1977 г. зарегистрирован последний в мире случай заболевания в Сомали [25, 27]. Около 25 лет назад 8 мая 1980 г. ВОЗ на 33-й сессии Генеральной Ассамблеи провозгласила победу над оспой и рекомендовала прекратить производство вакцины и вакцинацию населения [20]. В 1993–1999 гг. велась дискуссия на различных уровнях о необходимости для дальнейших научных и прикладных исследований сохранения коллекции живых штаммов вируса [35, 36]. 5 лет назад в 2003 г. под руководством Генерального директора НПО «Вектор» академика Л.П.Сандахчиева разработана комплексная Программа (2003–2007 гг.) исследований, включая работу с живым вирусом, направленная на рецензирование в ВОЗ; подробный ответ от исполнительного директора отдела инфекционных заболеваний д-ра Дэвида Хеймана был отослан 18 января 2003 г. В дальнейшем программа была переутверждена на 2006–2007 гг. специалистами Сотрудничающего центра ВОЗ по диагностике ортопоксвирусных инфекций и музея штаммов и ДНК вируса оспы на базе ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.

Семейство *Poxviridae* включает два подсемейства: *Chordopoxvirinae* и *Entomopoxvirinae*. Первое подсемейство состоит из 8, второе – из 3 родов.

Подсемейство *Chordopoxvirinae* включает в себя вирусы позвоночных животных. Представители одного и того же рода этого подсемейства относятся к одному серотипу, нейтрализующие антисыворотки родоспецифичны. Гемагглютинирующая активность характерна только для ортопоксвирусов, а для остальных родов не является правилом. Вирус натуральной оспы относится к роду *Orthopoxvirus* (таблица) [16, 19].

В случае заражения людей одним из этих вирусов, а также некоторыми неоспенными вирусами, например, вирусом ветряной оспы (*Herpesviridae*, *Herpesvirinae*, вирус герпеса 3-го типа), дифференциальная видоспецифичная диагностика требует использования комплекса лабораторных методов детекции вирусной ДНК (ПЦР, ПЦР в реальном времени, биочипов и др.) и вирусных белков (ИФА на антиген) [34].

Известные вирусы рода *Orthopoxvirus* (*Poxviridae*, *Chordopoxvirinae*) [19]

Вирус	Известный круг хозяев
Африканских гололапчатых песчанок – Taterapox (TPV)	Татеры (грызуны)
Вакцины – Vaccinia (VACV)	Грызуны, коровы, люди
Натуральной оспы – Variola (VARV)	Люди
Оспы верблюдов – Camelpox (CMLPV)	Верблюды
Оспы енотов – Raccoopox (RCNPV)	Еноты
Оспы коров – Cowpox (CPXV)	Коровы, грызуны (крысы, песчанки, полевки и др.), кошки, люди
Оспы обезьян – Monkeypox (MPXV)	Грызуны, обезьяны, люди
Оспы полевок – Volepox (VPXV)	Полевки
Оспы скунсов – Skunkpox (SKPXXV)	Скунсы
Uasin Gishu болезнь – Uasin Gishu disease (UGEDV)	Лошади
Эктромелии – Ectromelia (ECTV)	Мыши

Полученные в последнее время данные существенно меняют наши представления об экологии ортопоксвирусов:

1. Существование связанных с грызунами природных очагов, по крайней мере 6 из известных 11 вирусов, входящих в род *Orthopoxvirus* (*Poxviridae*, *Chordopoxvirinae*) [12, 19, 23], в пределах экваториального, тропического, субтропического, умеренного, субарктического климатических поясов [5, 6, 7, 11, 12, 15].

2. Нарастающее обострение эпидемической ситуации по оспе обезьян в экваториальной Африке [21] и в США [18, 22] с увеличением смертности среди людей (в среднем 9,8%), возможностью от 2 до 8 пассажей среди людей у 30–70% пациентов [24, 28, 33]. Природным резервуаром вируса являются африканские грызуны, прежде всего белки, у которых установлено клиническое и бессимптомное течение болезни с длительным носительством вируса. В 2003 г. появилось сообщение о десятках случаев заболевания людей в США. Большинство заболевших имели прямой контакт с грызунами *Synomys ludovicianus*, которых содержат в качестве домашних животных [18, 22]. Они, в свою очередь, заразились от импортируемых из Африки грызунов и циветт; выявлено широкое распространение вирусов коровьей оспы среди лабораторных и диких грызунов. Природные очаги расположены от среднеазиатских пустынь и дождевых экваториальных лесов до Ловозерской тундры на Кольском полуострове. Мы полагаем, что грызуны являются основными хозяевами и других ортопоксвирусов. Эти данные указывают на возможность, по крайней мере теоретическую, возникновения эпидемической re-emerging ситуации в связи с природными факторами. Природа может быть самым беспощадным террористом.

3. Возможность сохранения вируса в трупах людей, захороненных в вечной мерзлоте Еразии и Америки.

4. Угроза биотерроризма за счет неучтенных запасов вируса, сохранившихся где-либо и у кого-либо [31].

5. Отсутствие у населения поствакцинального иммунитета после прекращения 30 лет назад вакцинации и производства вакцины по рекомендации ВОЗ [20, 26].

Все это делает риск обострения эпидемической ситуации в результате природных процессов или криминальных действий с катастрофическими последствиями в настоящее время и в обозримом будущем даже выше, чем 20–30 лет назад. В то же время научное сообщество и органы здравоохранения не располагают методами для экспресс-диагностики в полевых условиях видоспецифичной идентификации вируса натуральной оспы [34], адаптированными для массового применения профилактическими (низкореактивными, эффективными, доступными для массового производства, вакцинами) и лечебными (нетоксичными, приемлемыми для массового произ-

водства, недорогими, эффективными при оральном применении) препаратами [17, 29, 30, 32].

Для решения этих прикладных вопросов необходимы фундаментальные исследования биоразнообразия, функциональных свойств вирусных ДНК и белков, патогенеза, эволюции. Для исследований, имеющих научное и прикладное значение на определенных и особенно на заключительных этапах, необходимо использование живого вируса натуральной оспы в двух депозитариях: CDC (США) и ФГУН Государственном научном центре вирусологии и биотехнологии «Вектор», являющимся также сотрудничающим центром ВОЗ по диагностике ортопоксвирусных инфекций и музеем штаммов и ДНК вируса оспы (РФ) [4], где разработан вариант предложенной ранее программы на 2006–2010 гг. по использованию вируса натуральной оспы.

Изучение в 2007 г. эволюции вируса птичьего гриппа H5N1 (*Orthomyxoviridae*, *Orthomyxovirus*, *Influenza virus A*), попавшего в 2005 г. в популяции диких птиц экосистем Северной Евразии, установило сохранение панзоотического и пандемического потенциала.

Возникшая в феврале 2007 г. эпизоотия в Подмоскovie имела рукотворное происхождение. Все выделенные штаммы во всех 9 районах Московской и Калужской областей мы депонировали в Государственную коллекцию вирусов. По данным полного секвенирования генома, вирус отнесен к Ирано-Дагестан-Краснодарскому варианту, но имеет, вероятно, Северо-Кавказское рукотворное происхождение [9]. В сентябре 2007 г. эпизоотия среди сначала диких и затем домашних птиц возникла в Краснодарском крае на северо-восточном побережье Азовского моря в начале осенней миграции птиц. Контакты домашних птиц с дикими очевидны – птицефабрика расположена на берегу лимана. Это значит, что эволюция вируса, попавшего в популяцию диких птиц, продолжается. Выделенные штаммы в отличие от февральской Московской эпизоотии имеют наибольшее родство с Сибирско-Тувинским вариантом, что указывает на продолжение циркуляции вируса в природных экосистемах [8]. В начале декабря на юго-востоке Ростовской области возникли эпизоотии с высокой смертностью домашних птиц. Штаммы выделены от домашних птиц, а также от грачей, голубей, полевого воробья, скворца. Причем вирусная РНК обнаружена у голубей и грачей в 60%, у скворцов и полевых воробьев – в 10% [10]. Массовое заражение вирусом диких синантропных птиц, прилетевших на зимовку в огромном количестве из более северных районов страны, создает угрозу заражения сопредельных территорий и его заноса в центральные районы во время весенней миграции. Полный сиквенс выявил генетическую близость вируса к московскому варианту февраля 2007 г. Возможно, обе вспышки имеют единый регион заноса. Итак, в одном случае (Москва, февраль 2007 г.) произошло заражение домашних птиц, по-видимому, из руко-

творного источника Ирано-Краснодарским вариантом вируса, в другом (Краснодарский край, сентябрь 2007 г.) – Сибирско-Тувинским вариантом вируса от диких птиц во время миграции, в третьем (декабрь 2007 г.) – от неустановленного источника Ирано-Краснодарским вариантом вируса с последующим массовым заражением диких синантропных птиц.

Приведенные данные свидетельствуют о реальной угрозе, за счет новых и возвращающихся инфекций, биобезопасности и необходимости проведения фундаментальных исследований на национальном и международном уровнях.

Учитывая существенные популяционные связи разных видов птиц на путях перелетов и в местах зимовок реально ожидать в ближайшем будущем дальнейшего вовлечения в процесс диких, а за ними и домашних птиц и дальнейшего развития панзоотии на всех континентах. А когда высоковирулентные штаммы, циркулирующие сейчас среди диких птиц, вернуться к низковирулентным, сколько времени займет этот процесс предсказать невозможно – месяцы или годы. Изучение эволюции, скорости изменения генома высоковирулентных вариантов, проникших в природные экосистемы Северной Евразии, является предметом приоритетного изучения. От этого зависит развитие событий в обозримом будущем. Что касается пандемического вируса, то он может возникнуть и у нас через одновременное заражение свиней вирусами человека и птиц. Но скорее этот вирус попадет к нам из Китая, где возможности формирования реассортанта особенно велики, учитывая активность эпизоотического процесса и огромный восприимчивый контингент среди населения. Появление у нас пандемического вируса может произойти в любой момент – завтра, сегодня, а может быть, вчера. Гадать об этом бессмысленно. Что, с нашей точки зрения, следовало бы делать – сформулировано четыре года назад: мониторинг с изучением эволюции высокопатогенного вируса, проникшего в природные популяции диких птиц, – это наша задача. Оперативные задачи: вакцинация на частных подворьях домашних птиц вакцинами из адекватных штаммов, максимальная защита птицефабрик, поголовная вакцинация обычными вакцинами персонала птицеводческих и свиноводческих хозяйств, экспертная диагностика, производство противовирусных препаратов, готовность к производству вакцин и приему в палаты интенсивной терапии тысяч пациентов. Важно иметь в виду, учитывая международный опыт борьбы с «испанкой», что никакие карантинные меры не окажут существенного влияния на распространение пандемического вируса гриппа.

Нужно помнить о невозможности воздействия на эволюционные процессы, идущие в природных экосистемах. Нельзя предотвратить там развитие панзоотий и пандемий. Это стихийное бедствие, как ураган или землетрясение. Но можно и нужно снижать последствия чрезвычайных ситуаций путем прогнозов и заблаговременной подготовки. А это

возможно лишь при проведении комплексных фундаментальных исследований и практических организационных мероприятий. Время не ждет.

Центр экологии и эпидемиологии гриппа, работающий на базе Института вирусологии им. Д.И.Ивановского, помимо приведенных выше исследований, проводит совместно с опорными базами на Дальнем Востоке, в Сибири и в Европейской части мониторинг среди населения. В эпидсезоны 2007–2008 гг. получены следующие результаты:

- выделены эпидемические вирусы (на востоке преимущественно H3N2 и В, на западе – H1N1), особенно активная циркуляция вирусов выявлена во Владивостоке, где изолировано свыше 70 штаммов;

- определена резистентность циркулирующих штаммов H1N1 к ремантадину (в РФ – до 40 %, в США – более 90 %), озелтамивиру (в РФ – единичные, в США – 9 %, Европе – 5–66 %);

- определена антигенная структура выделенных штаммов (H1N1 – А/Соломоновы острова/3/2006 и дреф-варианты, H3N2-А/Висконсин/67/05 и дрейф-варианты, В – В/Ямагата/16/88 и дрейф-варианты), штаммы вирусов H1N1 и H3N2 в основном совпали с вакцинными (2007–2008), а вируса В – нет.

Следует отметить резко возросший за последние 2 года потенциал региональных опорных баз, особенно во Владивостоке, а также Биробиджане, Томске, Оренбурге, Пензе, Владимире, Ярославле, Липецке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кутырев В.В., Федоров Ю. М., Топорков А.В. и др. Укрепление глобальной сети по предупреждению и ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций: модернизация специализированных противэпидемических бригад (СПЭБ) противочумных учреждений. Пробл. особо опасных инф. 2006; 92(2):10–4.
2. Львов Д.К. Проблема нерегистрируемых и непредсказуемых инфекций. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1997; 5:104–9.
3. Львов Д.К. Значение вновь возвращающихся инфекций в биобезопасности. Вопр. вирусол. 2002; 5:4–7.
4. Львов Д.К., Зверев В.В., Гинцбург А.Л., Пальцев М.А. Натуральная оспа – дремлющий вулкан. Вопр. вирусол. 2008; 4 (в печати).
5. Львов Д.К., Колобухина Л.В. Натуральная оспа. В кн.: Львов Д.К., редактор. Медицинская вирусология. Москва: МИА; 2008. С. 466–9.
6. Львов Д.К., Колобухина Л.В. Оспа коров. В кн.: Львов Д.К., редактор. Медицинская вирусология. Москва: МИА; 2008. С. 469–70.
7. Львов Д.К., Колобухина Л.В. Оспа обезьян. В кн.: Львов Д.К., редактор. Медицинская вирусология. Москва: МИА; 2008. С. 470–1.
8. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Дерябин П.Г. Эпизоотия среди диких и домашних птиц, вызванная высоковирулентным вирусом гриппа А/H5N1 генотипа 2.2 (Цинхай – Сибирский на пути осенней миграции северо-восточной части бассейна Азовского моря (Краснодарский край). Вопр. вирусол. 2008; 3 (в печати).
9. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Приштов А.Г. и др. Молекулярно-генетическая характеристика штамма A/chicken/Moscow/2/2007 (H5N1) из очага эпизоотии высокопатогенного гриппа А среди сельскохозяйственных птиц в Подмосковье (февраль 2007 г.). Вопр. вирусол. 2007; 6:40–7.
10. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Приштов А.Г. и др. Распирфровка эпизоотической вспышки среди диких и домашних птиц на юге Европейской части России в декабре 2007 г. Вопр. вирусол. 2008; 4 (в печати).
11. Львов С.Д., Громашевский В.Л., Маренникова С.С. и др. Изоляция поксвируса (*Poxviridae*, *Poxvirus*, комплекс оспы коров) от полевки-экономки *Microtus (M.) oeconomus* Pall. 1778 в лесотундре Кольского полуострова. Вопр. вирусол. – 1978; 1:92–4.
12. Маренникова С.С., Щелкунов С.Н. Патогенные для человека ортопоксвирусы. КМК Sci.press Ltd. Москва; 1998.

13. Оნიщенко Г.Г., Кутырев В.В., Кривуля С.Д., Федоров Ю.М., Топорков В.П. Стратегия борьбы с инфекционными болезнями и санитарная охрана территорий в современных условиях. Пробл. особо опасных инф. 2006; 92(2):5–9.
14. Оніщенко Г.Г., Кутырев В.В. Актуальные задачи обеспечения биологической безопасности Российской Федерации. В кн.: Матер. VI Международной науч.-практ. конф. Санитарная охрана территорий государств-участников Сотрудничества независимых государств; 2005, Волгоград, Россия. Волгоград; 2005. С.7–11.
15. Цанава Ш.А., Маренникова С.С., Сакварелидзе М.А. и др. Выделение вируса оспы коров от краснохвостой песчанки. Вopr. вирусол. 1989; 1:95–7.
16. Щелкунов С.Н. Ортопоксвирусный геном (обзор). Мол. биол. 1996; 30:5–32.
17. Baker R.O., Bray M., Huggins J.W. Potential antiviral therapeutics for smallpox, monkeypox and other orthopoxvirus infection. Antiviral Research. 2003; 7:13–23.
18. Bernard S.M., Anderson S.A. Qualitative assessment of risk for Monkeypox associated with domestic trade in certain animal species, United States. Emerg. Infect. Dis. 2006; 12:1827–33.
19. Buller R.M., Arif B.M., Black D.N., et al. Family Poxviridae. In: C.M.Fauquet, M.A.Mayo, J.Maniloff, U.Desselberger, L.A.Ball, editors. Virus Taxonomy. Eight Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Elsevier Academic Press; 2005. p.117–133.
20. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to readers: smallpox vaccine no longer available for civilians – United States. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 1983; 32(29):387.
21. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Human monkeypox – Kasai Oriental, Zaire, 1996–1997. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 1997; 46:304–7.
22. Centers for Diseases Control and Prevention (CDC). Update: multistate outbreak of monkeypox – Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2003; 52:642–6.
23. Chantray J., Meyer H., Baxby D., et al. Cowpox: reservoir hosts and geographic range. Epidemiol. Infect. 1999; 122:455–60.
24. Di Giulio D.B., Eckburg P.B. Human monkeypox. Lancet Infect. Dis. 2004; 4:199.
25. Fenner F., Henderson D.A., Arita I., et al. Smallpox and its eradication. Geneva: WHO; 1980.
26. Hammarland E., Lewis M.W., Hansen S.G., et al. Duration of antiviral immunology after smallpox vaccination. Nat. Med. 2003; 9:1131–37.
27. Henderson D.A. Historical Background. Paper prepared for the Work-shop of the IOM Committee on Assessment of Future Scientific Needs for Live Variola Virus, 20 November, Washington, D.C. 1998.
28. Huhn G.D., Bauer A.M., Yorita K., et al. Clinical characteristics of human monkeypox and risk factors for severe disease. Clin. Infect. Dis. 2005; 41:1742–51.
29. McFadden G. DNA viruses that affect cytokine networks. In: B.B. Aggarwal and R.K. Puri, editors. Human Cytokines: Their Role in Disease and Therapy. Cambridge, Mass.: Blackwell Press; 1995.
30. Meadows K.P., Tyring S.K., Pavia A.T., Rallis T.M. Resolution of recalcitrant molluscum contagiosum virus lesions in human immunodeficiency virus-infected patients treated with cidofovir. Arch. Dermatol. 1997; 133:987–90.
31. Meltzer M.I., Damon L., Le Duc J.W., Millar J.D. Modeling potential responses to smallpox as a bioterrorist weapon. Emerg. Infect. Dis. 2001; 7:959–69.
32. Neyts J., De Clercq E. Therapy and short-term prophylaxis of poxvirus infections: historical background and perspectives. Antiviral Res. 2003; 5:25–33.
33. Rimoin A.W., Kivalu N., Kebela-Ilunga B., et al. Endemic human monkeypox, Democratic Republic of Congo, 2001–2004. Emerg. Infect. Dis. 2007; 13:934–7.
34. Ropp S.L., Jin Q., Knight J.C., et al. PCR strategy for identification of smallpox and other orthopoxviruses. J. Clin. Microbiol. 1995; 33:2069–76.
35. WHO Report of the Meeting of the Ad Hoc Committee on Orthopox virus Infections. Geneva: World Health Organization; 1994.
36. WHO. Destruction of the smallpox virus. Weekly Epidemiological Report. 1999;74(4):27–8.

D.K.L'vov

Emerging and Re-Emerging Infections – a Dozing Volcano

D.I.Ivanovsky Research Institute of Virology, Moscow

Questions discussed in this work concern the problem of emerging and re-emerging infections, in particular smallpox and avian flu caused by highly virulent strain H5N1. Data presented evidence the real threat that emerging and re-emerging infections pose to public health and the necessity to carry out fundamental investigations in this direction at national and international levels.

Key words: emerging and re-emerging infections, smallpox virus, avian flu virus H5N1, evolution and ecology of viruses.

Поступила 21.03.08.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И БИОБЕЗОПАСНОСТЬ

УДК 616.981.455:616-036.2(471)

В.Е.Безсмертный, В.В.Горшенко, В.П.Попов

К ОЦЕНКЕ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ И ЭПИЗООТИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО ТУЛЯРЕМИИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГУЗ «Противочумный центр» Роспотребнадзора, Москва

Представлены результаты анализа эпизоотической и эпидемической ситуации по туляремии в Российской Федерации за 15 лет (1992–2006 гг.) по имеющимся в Противочумном центре материалам. Отдельно представлен краткий анализ эпидемической ситуации в 2005 г.

Ключевые слова: природные очаги туляремии, эпизоотологические обзоры, эпидкарты, эпизоотическая активность, заболеваемость людей, клинические формы.

ФГУЗ «Противочумный центр» Роспотребнадзора (ПЧЦ) в течение многих лет ежегодно анализирует эпидемическую и эпизоотическую ситуацию по туляремии, состояние ее профилактики в целом по

стране. При этом используются материалы эпизоотологических обзоров по природно-очаговым инфекциям, составляемые учреждениями госсанэпидслужбы субъектов Российской Федерации, обзоров, представ-