

Клиническая инфектология и паразитология

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ

1 (04) 2013

Учредители:

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца
УП «Профессиональные издания»

Журнал зарегистрирован

Государственной регистрационной службой Украины
(регистрационное свидетельство
КВ № 18717-7517Р)

Подписка в Украине:

индекс 68345 в каталоге ГП «Пресса»,

Редакция в Беларуси

УП «Профессиональные издания»
Директор Евтушенко Л.А.
Заместитель главного редактора Супрон А.В.
Технический редактор Каулькин С.В.
Корректор Ерощенко О.П.

220023 Минск, ул. Чернышевского, 10а/805, 612
Тел.: (017) 280-01-12, 280-88-09, 385-65-08, 385-65-09
www.recipe.by
E-mail: infecto@recipe.by

Редакция в Украине

ООО «Издательский дом «Профессиональные издания»»

Директор

Ильина В.А.

Тел.: (+38 067) 363-65-05

E-mail: profidom@ukr.net

© «Клиническая инфектология и паразитология»

При перепечатке материалов

ссылка на журнал обязательна.

Периодичность выхода – один раз в три месяца.

Тираж – 1500 экземпляров. Заказ

Цена свободная.

Отпечатано в типографии

Ответственность за точность приведенных фактов,
цитат, собственных имен и прочих сведений,
а также за разглашение закрытой информации несут авторы.
Редакция может публиковать статьи
в порядке обсуждения,
не разделяя точки зрения автора.

Рецензируемое издание

Главный редактор Голубовская О.А., д.м.н., Киев
Заместитель главного редактора Шкурба А.В., д.м.н., Киев
Ответственный секретарь Подолок О.А., к.м.н., Киев
E-mail: suinf@mail.ru

Редакционный совет:

Председатель редакционного совета Москаленко В.Ф.,
ректор Национального медицинского университета
имени А.А. Богомольца, академик НАМН Украины,
член-кор. НАПН Украины, профессор, д.м.н., Киев;

Андрейчин М.А., член-кор. НАМН Украины,
проф., д.м.н., Тернополь;
Бабак О.Я., член-кор. НАМН Украины, проф., д.м.н., Харьков;
Бодня Е.И., проф., д.м.н., Харьков;
Глумчер Ф.С., проф., д.м.н., Киев;
Герасун Б.А., проф., д.м.н., Львов;
Дикий Б.Н., проф., д.м.н., Ивано-Франковск;
Дубинская Г.М., проф., д.м.н., Полтава;
Дуйсенова А.К., проф., д.м.н., Алматы.
Зайцев И.А., проф., д.м.н., Донецк;
Зинчук А. Н., проф., д.м.н., Львов;
Каримов И.З., проф., д.м.н., Симферополь;
Козько В.Н., проф., д.м.н., Харьков;
Котенко О.Г., д.м.н., Киев;
Майданик В.Г., академик НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Малый В.П., проф., д.м.н., Харьков;
Мороз Л.В., проф., д.м.н., Винница;
Петренко В.И., проф., д.м.н., Киев;
Рябоконе Е.В., проф., д.м.н., Запорожье;
Семенов В.М., проф., д.м.н., Витебск
Сервецкий К.Л., проф., д.м.н., Одесса;
Харченко Н.В., член-кор. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Ширококов В.П., академик НАН Украины,
член-кор. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.
Шостакович-Корецкая Л.Р. проф., д.м.н., Днепропетровск

Редакционная коллегия:

Антоненко М.Ю., доцент, к.м.н., Киев;
Дорошенко В.А., проф., д.м.н., Киев;
Карпов И.А., проф., д.м.н., Минск;
Крамарев С.А., проф., д.м.н., Киев;
Колесникова И.П., проф., д.м.н., Киев;
Корчинский Н.Ч., доцент, к.м.н., Киев
Митус Н.В., доцент, к.м.н., Киев;
Нетяженко В.З., член-кор. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев;
Руденко А.А., проф., д.м.н., Киев;
Свинцицкий А.С., проф., д.м.н., Киев;
Федорченко С.В., д.м.н., Киев;
Хобзей Н.К., проф., д.м.н., Киев;
Цыркунов В.М., проф., д.м.н., Гродно;
Шестакова И.В., доцент, к.м.н., Киев;
Яворовский А.П., член-кор. НАМН Украины, проф., д.м.н., Киев.

УДК 616.921.5(042)

Голубовская О.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Golubovskaya O.A.

National Medical University named after A.A. Bogomolets, Kiev, Ukraine

Грипп. Клиническая лекция (часть первая)

Influenza. Clinical lecture (part one)

Резюме

Гриппозная инфекция, несмотря на многолетнее изучение, не потеряла актуальность. В последние десятилетия отмечается активизация изменений вируса, вызывающего заболевание как у животных, так и у человека, что приводит к возможности формирования новых пандемических штаммов и может представлять угрозу для мировых национальных систем здравоохранения. В статье детально описаны наиболее изученные пандемии XX века, проведен анализ особенностей вирусов, их вызвавших, дана оценка роли вируса птичьего гриппа в заболевании человека, проанализированы связанные с ним опасности.

Ключевые слова: грипп, птичий грипп, пандемический штамм, пандемия.

Resume

Influenza infection didn't lost it's relevance despite of many years dedicated to the study of this problem. In recent decades there has formed a tendency to intensification of changes in viruses which can cause disease in both animals and humans. That, in its turn, leads to the possibility of the formation of new pandemic strains and creating a threat to the world's health organizations. The article presents a detailed information on the most studied pandemics of the 20th century, the analysis of the viruses that caused them, evaluation of the role of avian flu in the human morbidity and related to this risk of epidemic and pandemic spread.

Keywords: influenza, avian flu, pandemic strains, pandemia.

Грипп – хорошо изученная и наименее понятая из болезней.

E. Kilbourne, 1978

■ ВСТУПЛЕНИЕ

Первые сведения о распространении инфекции в Китае и Японии датированы IX в., а в Европе – 1173 г., когда, по нынешним предположениям, сильнейшая эпидемия гриппа охватила Италию, Германию и

Англию. Однако достоверные описания эпидемии относятся к периоду XVI–XVIII вв., на протяжении которых страны Европы охватила «итальянская лихорадка». Относительно происхождения слова «инфлюэнца» существует несколько версий. По одной из них, оно появилось в Италии в середине XV в. после тяжелой эпидемии, которую связывали с влиянием звезд («*sotto l'influenza delle stelle*») или переохлаждения (*influenza di freddo*). Согласно другим гипотезам, этот термин имеет латинское (*influere* – вторгаться, охватывать) происхождение. Также бытует мнение, что термин «инфлюэнца» в переводе с арабского «энф аль анца» означает «нос козы»; именно такое название дал болезни арабский ученый Авиценна. Голландское слово «*griep*», которое используется в разговорном языке, подобно английскому «*flu*» и происходит от фр. *gripper* – схватывать или *grippe* – охваченный. Эти термины подчеркивали внезапность появления и скорость распространения инфекции. Французский ученый Э. Паскье в конце XVI в. опубликовал анализ текстов записей Парламента относительно эпидемии 1403 г. в Париже, где очертил отдельные симптомы гриппа.

За последние три столетия произошло по меньшей мере 10 глобальных пандемий гриппа, 3 из которых – в прошлом веке. Полагают, что наибольшие потери от гриппа человечество испытало во время пандемии так называемого испанского гриппа, которая охватила человечество в 1918–1919 гг. Тогда за 18 месяцев в мире от «испанки» умерло до 50 млн людей, т.е. 5,3 % населения Земли, было заражено около 500 млн людей, или 40–45 % населения планеты. Перспектива еще одной подобной катастрофы – и тяжкое бремя сезонного гриппа делают вирус гриппа вторым после ВИЧ наиболее изучаемым вирусом в мире.

Первенство в выделении вируса гриппа принадлежит американскому вирусологу Р. Шоупу. Именно он в 1931 г. изолировал возбудитель от свиньи в чистой культуре – вирус A/WS/33/HONI. В 1933 г. от больного человека вирус, который позднее был отнесен к типу А, выделили английские вирусологи У. Смит, К. Эндрюс и П. Лейдлоу. В 1940 г. американской вирусолог Т. Френсис сообщил о выделении другого, отличного по своим антигенным и биологическим свойствам, вируса гриппа, со временем его стали называть вирусом типа В. В конце концов в 1947 г. американский вирусолог и организатор здравоохранения Р. Тейлор обнаружил еще одну разновидность возбудителя, который отличался от предыдущих вирусов; этот тип был назван следующей буквой латинского алфавита – С.

По данным ВОЗ, во время эпидемических вспышек инфицируется до 30–50 % населения пораженного региона, ежегодно грипп приводит к смерти от 250 до 500 тысяч человек и вызывает тяжелую болезнь еще у нескольких миллионов человек.

И до сих пор грипп остается практически неконтролируемой и малоуправляемой инфекцией. Несмотря на то, что показатель смертности от неосложненного сезонного гриппа не высок и составляет 0,01–0,2 %, он резко увеличивается при возникновении болезни у пациентов пожилого и старческого возраста, у ослабленных хроническими сердечно-сосудистыми и легочными недугами лиц, а также у беременных и детей раннего детского возраста. Наоборот, новые пандемические штаммы гриппа имеют способность поражать наибо-

В настоящее время грипп является наиболее распространенной инфекционной болезнью на земном шаре. За свою жизнь им несколько раз болеет почти каждый человек.

лее молодые слои населения и служить причиной значительно большей летальности – до 10 %.

Значимость проблемы гриппа существенно определяется способностью возбудителя обмениваться генетической информацией с вирусами гриппа животных и птиц, что приводит к образованию многочисленных реассортантов – мутантов, которые имеют новые патогенные свойства и вирулентность.

■ НАИБОЛЕЕ ИЗУЧЕННЫЕ ПАНДЕМИИ ГРИППА И ПТИЧИЙ ГРИПП

С периодичностью в 15–30 лет в популяции человека возникает новый, ранее не встречавшийся штамм вируса гриппа, который способен вызвать пандемию вследствие отсутствия того самого коллективного иммунитета, причем пандемия, вызванная одним и тем же серотипом вируса возникает с периодичностью около 70 лет, т.е. когда подавляющая часть популяции людей утрачивает иммунитет к вирусу, который циркулировал 70 лет назад. Анализ пандемий имеет огромное клинико-эпидемиологическое значение, однако он несколько затруднен, т.к. сам вирус гриппа был открыт только в 1933 г.

Быстрое развитие клинических симптомов гриппа, его непредсказуемость и тяжелое экономическое бремя, высокая смертность в случае возникновения новых пандемических штаммов заставляли врасплох мировое сообщество, оставляя для служб здравоохранения мало времени для подготовки к резкому увеличению случаев заболевания и смерти. Вакцины – самое надежное средство для сокращения заболеваемости и смертности – были в наличии для пандемических вирусов 1957, 1968 и 2009 гг., но поступали слишком поздно, чтобы оказать какое-либо заметное воздействие. В результате этого произошли огромные социальные и экономические разрушения, а также потеря жизней, которые сопровождали все пандемии прошлого столетия и начала текущего.

Всего же в XX – начале XXI вв. человечество пережило 4 пандемии гриппа А:

- 1918–1919 гг. – «испанка» (серотип H1N1);
- 1957 г. – «азиатский» грипп (серотип H2N2);
- 1968 г. – «гонконгский» грипп (серотип H3N2);
- 2009 г. – «свиной» грипп (серотип H1N1).

До сих пор самой смертоносной за всю историю человечества считается пандемия «испанского» гриппа, возникшая в 1918 году. Испания не была первичным эпидемическим очагом. Название «испанка» появилось случайно. Так как военная цензура обеих борющихся сторон не допускала сообщений о начавшейся эпидемии, то первые известия о ней появились в печати в мае–июне 1918 г. в нейтральной Испании. В мае 1918 г. там было заражено 8 млн людей, или 39 % населения, а среди заболевших был даже король Испании Альфонс XIII (из династии Бурбонов), который выздоровел от этого недуга.

Первые же случаи заболевания, по мнению ученых, были зарегистрированы в городке Хаскелл-Каунти в штате Канзас. Местный врач Лоринг Майнер в начале 1918 г. обратил внимание на необычно тяжелую форму гриппа у своих пациентов и сообщил об этом в медицинский департамент. Однако чиновники здравоохранения игнорировали сооб-

щения доктора. В конце февраля три новобранца из Хаскелл-Каунти заболели в тренировочном лагере Кэмп-Фанстон. Через три недели количество заболевших было уже 1100, из них 38 человек умерло. Вероятно, из этого лагеря вместе с солдатами на фронт Первой мировой войны попал и вирус гриппа, приведший в дальнейшем к катастрофической эпидемии.

В Европе вспышки быстро распространяющегося заболевания были зафиксированы в марте 1918 г. Болезнь протекала в основном в легкой и среднетяжелой формах, о чем сообщило в мае 1918 г. агентство новостей Фабра: «Странная болезнь эпидемического характера появилась в Мадриде. Эпидемия имеет неопасную форму, пока не зарегистрировано ни одного смертельного исхода». Вероятно, такое мнимое благополучие стало причиной того, что местные и федеральные органы здравоохранения не предприняли соответствующих мер готовности, и к началу второй волны в августе того же года ни одна из стран не была готова к возникшей эпидемии.

Вторая волна началась одновременно во Франции, Сьерра-Леоне и США и по своей агрессивности вызвала шок у медицинской общественности: в считанные дни смертность превысила в 10 раз аналогичные показатели прошлого года и первой, мартовской волны. К тому же, если жертвами сезонных штаммов гриппа были старики и дети, то от «испанской лихорадки» в 90% случаев погибали люди от 15 до 35 лет (так же, как и при гриппе А (H1N1)pnd09). Большинство смертельных исходов были вызваны первичной гриппозной пневмонией, которая заканчивалась смертью обычно в течение 48 часов от момента появления первых клинических симптомов заболевания. Вот как звучит описание болезни одним врачом в 1918 г.: «Эти мужчины на первый взгляд кажутся больными обычным гриппом. Однако через два часа по прибытии их щеки покрываются синими пятнами. А в течение следующих четырех – лицо сереет так, что невозможно отличить цветного мужчину от белого. Следующие несколько часов до наступления смерти зараженный борется за воздух».

При аутопсии почти во всех случаях вызывало удивление врачей сильное кровенаполнение легочных сосудов, обширные кровоизлияния в виде инфарктов, долевые и дольчатые пневмонии, большею частью смешанного типа: катарально-крупозные участки чередовались с геморрагическими; нередко в пневмонических очагах наблюдались множественные мелкие гнойнички. По отношению к заболеванию легких обращало на себя внимание то важное обстоятельство, что, как правило, не было такого массивного поражения легочной паренхимы, которым можно было бы объяснить ту сильную одышку, так рано наступающий цианоз и упадок сердечной деятельности, ставших основной причиной смерти. В отдельных случаях, в которых жертвы гриппа погибали в течение первой недели болезни, наблюдали обширный легочный отек и альвеолярную геморрагию (рис. 1).

Такое необычное течение заболевания заставило врачей усомниться на первых порах в диагнозе «грипп», и предполагалось возникновение совершенно нового заболевания и даже возвращение легочной формы чумы (опять аналогия с пандемией 2009 года, однако в тот период такое предположение вызвало настоящую панику среди населения,

Эта пандемия на сегодняшний день является самой ужасающей по своей форме и последствиям: менее чем за год она убила более 50 млн человек (в то время – около 5% населения Земли). Протекала пандемия волнообразно.



Рисунок 1
Легкие больного, умершего от «испанки». 1919 г. Фото из Национального архива США

т.к. отсутствие антибиотиков обрекало людей на верную гибель). В Великобритании для новой разновидности гриппа вообще придумали отдельное название – «трехдневная лихорадка» – за такое время болезнь могла уложить зараженного в могилу. Не исключали даже диверсию со стороны Германии: якобы она занесла болезнь с помощью подводных лодок или через аспирин, который на тот момент монополично производила немецкая фирма «Байер». Но Германская империя и сама страдала от «испанки».

За неимением ничего другого меры по предотвращению распространения заболевания носили в основном ограничительный характер, рекомендовалось ношение масок в местах общественного скопления людей (рис. 2), в одном из городов США были запрещены рукопожатия (этот запрет действует и по сегодняшний день). В Нью-Йорке арестовали более 500 человек, плюющих на улице. Все эти меры не оказывали должного эффекта отчасти из-за несоблюдения населением рекомендаций и слабым эпидемическим контролем, отчасти из-за того, что карантин может отложить на время распространение того или иного заболевания (и тем самым выиграть время на подготовку медицинских институтов к резко увеличенному количеству больных), но никоим образом не влияет на восприимчивость к болезни в популяции.

На фоне бушующей в мире смертоносной пандемии несколько стран – Австралия, Мадагаскар и Новая Каледония – оказались временно не задействованы во всеобщий процесс распространения инфекции. В 1918 году за счет введения строжайших мер эпидемиологического надзора в портах они избежали «прихода» вируса и были вовлечены в пандемию только в 1919 г., когда до их берегов «добрались» уже старые и порядком «изможденные» штаммы вируса гриппа, которые, тем не менее, сохранили свою избирательность: 60% смертей также пришлось на возраст до 65 лет.

В целом эпидемический процесс в Австралии продолжился дольше, чем на остальных континентах, но протекал более легко.

На территории бывшего СНГ эпидемия разразилась вначале на Украине – немецкие солдаты занесли грипп в оккупированный ими Киев, где заболело около 700 тысяч жителей (на то время практически все население города), из них более 10 тысяч погибло. Далее заболевание переместилось в Могилевскую губернию, а затем в Воронежскую, Рязанскую, Курскую, Смоленскую, Петроградскую и Орловскую и другие губернии. В середине октября «испанка» появилась в Крыму.

По разным оценкам, от 25% до 30% населения земного шара переболело в этот период гриппом, около 5% населения планеты погибло. В связи с исключительной скоростью распространения и высокой летальностью были истощены многие ресурсы стран: от местных амбулаторий до похоронных бюро – не хватало гробов, в небольших селеньях некому было хоронить людей, их сбрасывали в ямы или просто оставляли в домах или на улицах. В США врачи из восточных штатов предупреждали своих коллег на тихоокеанском побережье: «Скорее соберите всех имеющихся столяров и плотников – пусть они делают гробы. Кроме того, нужно заранее организовать рытье могил силами дорожных рабочих. Иначе вы не успеете хоронить покойников». Буквально в первые месяцы погибло около 20 млн человек – огромная цифра, особенно для того периода времени. Жертвами этого недуга стали австрийский художник Эгон Шиле, французский поэт и драматург Гийом Аполлинер, французский драматург Эдмон Ростан, немецкий философ Макс Вебер, киноактриса Вера Холодная, российский революционер Яков Свердлов.

В изможденных химическими атаками войсках также бушевала страшная эпидемия. Армейское начальство на Западном фронте объявило, что заболеваемость в частях действующей армии превышает



Рисунок 2
1919 г. Фото из Национального архива США

потери убитыми и ранеными. Британский военно-морской флот из-за большого количества больных прекратил участие в военных действиях.

Особенно пострадала Африка и Индия, там погибло более 13 млн человек. В глобальном масштабе пандемия нанесла тяжелый урон человечеству, средняя продолжительность жизни снизилась более чем на 10 лет. Некоторые исследователи считают депрессию 30-х годов последствием «испанки».

В эпидемиологическом и клиническом плане пандемия этих лет представляет наибольший интерес для исследователей во всем мире. Однако, учитывая то, что она разразилась за 15 лет до того, как был открыт вирус гриппа, сведения о возбудителе накапливались медленно, за счет сероархеологических исследований, и до сих пор остаются неполными. Вначале антигенная формула вируса была определена как вирус гриппа типа А (H5w1N1). Однако в феврале 1980 г. ВОЗ была принята новая система номенклатуры вирусов, согласно которой на основании определения антигенных свойств гемагглютинина и нейраминидазы в реакции двойной иммунодиффузии (РДИД) этот подтип вируса был, наряду с другими (H0N1, H1N1), объединен в один подтип – H1N1. Также материалом для исследования служили сохранившиеся ткани, полученные из тел людей, похороненных на Аляске в условиях вечной мерзлоты. На основании проведенных исследований в последнее десятилетие XX века было выяснено, что смертельный вирус 1918 г. появился в результате адаптивных мутаций вируса птичьего гриппа. Кроме того, этот вирус стал причиной тяжелых заболеваний у свиней.

В последние годы группа ученых из Массачусетского технологического института в своих исследованиях несколько прояснили ситуацию. Изучив штамм вируса H1N1, полученного из тканей женщины, погибшей от пандемии 1918 г. и похороненной на Аляске в зоне вечной мерзлоты, ученые выявили особенности в структуре гемагглютинина (H) – рецептора, отвечающего за соединение вируса с гликанами (сахарами) клеточной мембраны. Эти особенности обуславливают тропность вируса к эпителию ротоглотки и нижних дыхательных путей.

Следующая пандемия гриппа началась в начале мая 1957 г., когда в ВОЗ поступила информация о вспышках заболевания в Гонконге и Сингапуре, а в середине месяца в лабораториях Японии и Сингапура был выделен совершенно новый субтип вируса гриппа – H2N2. ВОЗ объявила о начале пандемии, а образцы нового вируса были немедленно распространены производителям вакцин во всем мире.

Как и во время «испанки», в процессе распространения нового вируса наблюдалось две волны гриппа. Первые вспышки характеризовались быстрым распространением заболевания (через 6 месяцев от начала пандемии ею были охвачены все континенты), болели в основном дети. Вторая волна пандемии сопровождалась более тяжелыми формами заболевания с летальностью, в отличие от гриппа 1918 г., в основном среди пожилых людей (старше 65 лет). Как и во время «испанки», наблюдались случаи первичной тяжелой вирусной пневмонии, однако они были единичными и не повлияли на статистику смертности от гриппа в этот период. Организация мероприятий по оказанию помощи населению в этот период времени оказалась гораздо более эффективной благодаря накопленному опыту, появлению антибиотиков и вакцин. Кроме того,

Есть мнение, что единственным населенным местом, которое не подверглось пандемии, был остров Маражо в устье Амазонки в Бразилии.

сам вирус проявлял гораздо меньшую агрессивность – всего за время этой пандемии погибло около 2 млн человек.

Пандемия 1968 г., вызванная новым вирусом H3N2, была самой «мягкой» в XX в., характеризовалась низкой летальностью, хотя и преподнесла некоторые эпидемиологические сюрпризы. Так, в некоторых странах Африки пандемия началась только в 1969 г. Самой пострадавшей страной от этого гриппа стали США, где было зарегистрировано 34 000 смертельных исходов, в основном у пожилых людей. Заболевание завезли солдаты, вернувшиеся из Вьетнама. Непонятной и странной на этом фоне выглядела ситуация в соседней Канаде, где отмечались в основном легкие формы заболевания, а летальных случаев и вовсе не было зафиксировано. Последняя вспышка была зарегистрирована на Мадагаскаре в 2002 г. Заболевание сопровождалось высокой летальностью (около 3%) и было вызвано штаммом вируса гриппа (A/Panama/2007/99/(H3N2)). В целом достоверных глобальных данных по этой пандемии нет, считается, что заболело около 1 млн человек.

Наконец, с февраля-марта 2009 г. в Федеральном округе Мехико стали регистрироваться случаи гриппоподобного, быстро распространяющегося заболевания. Уже в апреле было зарегистрировано более 854 случаев пневмонии, связанной с этим заболеванием, 59 из которых закончились летально. 24 апреля 2009 г. правительство США сообщило о 7 подтвержденных случаях гриппа H1N1 (5 – в Калифорнии и 2 – в Техасе), в последующем было установлено, что мексиканские штаммы вируса в большинстве случаев идентичны калифорнийским. Ученые в США и Евразии объективно показали сходство нового штамма с вирусом гриппа свиней, причем отягощенным гибридизацией с вирусами гриппа человека и птиц.

29 апреля 2009 г. ВОЗ повысило уровень пандемической угрозы с 4 до 5: характерно распространение вируса от человека к человеку по меньшей мере в 2 странах одного региона ВОЗ. Несмотря на то, что в эту фазу еще большинство стран не вовлечено в эпидемию, однако ее объявление является мощным сигналом о реальной нависшей угрозе пандемии и о том, что на завершение организации, обмена информации и принятия запланированных мер по ее смягчению остается мало времени.

Однако новый штамм вируса гриппа, несмотря на вызываемые им, как правило, нетяжелые формы заболевания на тот период времени, показал высокую скорость распространения: в июне было только подтверждено 30 000 случаев в 74 странах мира. Учитывая данное обстоятельство, а также отсутствие иммунитета населения к новому штамму вируса, после консультаций с ведущими экспертами мира по гриппу, ВОЗ объявило пандемию, т.е. 6 (последний) уровень готовности.

Как показали последующие события, новый вирус преподнес много сюрпризов и показал некоторое сходство с «испанкой»: поражение молодых людей (чаще до 25 лет), высокий процент возникновения геморрагической пневмонии, «избирательные» группы риска (больные с сахарным диабетом, беременные женщины и лица с избыточной массой тела). Многие вопросы остаются нерешенными, и для их расшифровки потребуется некоторое время.

По неизвестным по сей день причинам в Японии, где были зарегистрированы случаи привозного гриппа H3, распространение заболевания не случилось.

Сегодняшние события подтверждают слова известного российского эксперта по гриппу, профессора Юрия Гендона о том, что грипп, несмотря на все наши усилия, развивается по своим собственным законам.

За объявленную пандемию ВОЗ была подвергнута жесткой критике и даже обвинению в сговоре с фармакологическими компаниями. Толчком к этому послужило оглашение производителем противовирусного препарата «Тамифлю», компанией Roche, размера своей прибыли от продажи этого препарата, согласно которому ее доходы выросли с 600 млн долларов в 2008 г. до 2,6 млрд долларов в 2009 г. Дело дошло до того, что доктор Кеджи Фукуда, главный эксперт ВОЗ по гриппу, на слушаниях Совета Европы по вопросам пандемии гриппа (H1N1) 26 января 2010 г. вынужден был оправдываться: «Пандемия не закончилась, и на сегодняшний день произошло более 14 000 лабораторно подтвержденных случаев смерти. Мы часто видим, как это число случаев смерти сопоставляют с аналогичными показателями во время сезонного гриппа. Это все равно, что сравнивать яблоки с апельсинами. Показатели смертности от сезонного гриппа основаны на статистических моделях. Случаи смерти от пандемии подтверждены лабораторными тестами в каждом отдельном случае, и нет никаких сомнений в том, что эти показатели гораздо ниже истинных. Более реалистичные оценки числа случаев смерти на основе статистического моделирования обычно можно получить через один-два года после окончания пандемии».

Наконец, летом 2012 г. журнал *Lancet Infectious Diseases* опубликовал расчетное число смертей от высокопатогенного гриппа A H1N1pdn2009. Как и прогнозировалось, число смертей оказалось в 15 раз выше, чем страны заявляли в своих докладах для ВОЗ, говорится в публикации. В ходе пандемии за период с апреля 2009 г. по август 2010 г. в мире было лабораторно подтверждено 18,5 тысячи смертей от свиного гриппа. Хотя, как известно, число лабораторных случаев значительно ниже, чем реальное число произошедших смертей, и новое исследование указывает, что предположительно от 151,7 тысячи до 575,4 тысячи людей умерли от заражения вирусом в первый год его циркулирования в мире. Исследование предполагает также, что 59% всех смертей могли произойти в Юго-Восточной Азии и в Африке, территорию которых занимают 38% мирового населения, при этом наибольшие уровни смертности отмечались в Африке.

Птичий грипп

После долгих лет относительного благополучия за последнее десятилетие отмечается явная активация вируса гриппа как в популяции человека, так и межвидовых штаммов вируса.

В период до 1997 г. циркуляция вируса птичьего гриппа в природе была неясна, известно только, что он циркулировал среди домашней птицы в Азии, постепенно «делая сам себя». В процессе циркуляции он повысил свою патогенность, которая на первых порах реализовывалась на курах, которых он «наловчился» убивать в течение 48 часов в 100% случаев (рис. 3).

В мае 1997 г. у 3-летнего мальчика в Гонконге поднялась температура тела до фебрильных цифр, затем присоединился мучительный кашель и боли в горле. К концу второй недели болезни наступил летальный исход на фоне нарастающих явлений дыхательной недостаточности. Из трахеальной жидкости был выделен вирус гриппа А, который не типировался стандартными реагентами, т.е. речь шла о совершенно новом штамме



Рисунок 3. Источник: who.int/ru/

вируса. В августе того же года три лаборатории независимо друг от друга идентифицировали этот вирус как штамм нового для людей гриппа А (H5N1). Таким образом, это был первый подтвержденный документально случай инфекции вирусом птичьего гриппа А (H5N1) у человека. До этого случая считалось, что вирус птичьего гриппа поражает только птиц. Далее заболевание, вызванное этим штаммом вируса гриппа, было подтверждено у 17 пациентов в возрасте от 2 до 60 лет. В ходе этой вспышки 18 человек (9 детей и 9 взрослых) были госпитализированы и 6 из них (1 ребенок и 5 взрослых) к январю 1998 г. погибли. Прямых доказательств передачи вируса от человека к человеку не было, поскольку все заболевшие (даже живущие вместе в одной комнате) имели контакт с инфицированной птицей.

Затем в 1999 г. опять в Гонконге другой вирус птичьего гриппа А H9N2 инфицировал двоих детей. Оба ребенка выздоровели, других случаев заболевания зарегистрировано не было. После этого вирус птичьего гриппа вновь появился в 2003 г., причем в беспрецедентно агрессивной форме.

И наконец, в 2004 г. возникла большая вспышка птичьего гриппа среди людей в Гонконге, Китае, Таиланде, Вьетнаме. Основные отличительные особенности вируса образца 2004 г. кратко можно сформулировать следующим образом:

1. Вирус стал более вирулентным, что свидетельствует о его мутации.
2. Вирус преодолел межвидовой барьер от птиц к человеку, однако пока не получены убедительные доказательства того, что вирус передается напрямую от человека к человеку (все заболевшие люди имели прямой контакт с зараженной птицей).
3. Вирус поражает и убивает в основном детей, возможно, за счет аспирационно-пылевого пути заражения – частички высохших птичьих

Для ликвидации вспышки было уничтожено 1,5 млн кур с целью уничтожения источника вируса. Ученые определили, что вирус распространился напрямую от птиц к человеку.

фекалий, содержащие вирус, попадают в респираторный тракт детей эффективнее (более низкий рост, более тесный контакт с птицами), чем у взрослых, и за счет анатомо-физиологических особенностей дыхательной системы детей чаще вызывает развитие болезни.

4. Регион первичного появления этого вируса не определен, не полностью выявлены все пути миграции вируса среди птиц, что делает ситуацию с его распространением в мире практически неконтролируемой.
5. Меры по предотвращению распространения – полное уничтожение всего поголовья птицы.

В отличие от вируса 1997 г. и 2003 г., вирус H5N1 образца 2004 г. стал более вирулентным, о чем свидетельствует необычно большое количество погибшей домашней птицы.

Такая необычная ситуация вызвала определенное беспокойство ученых, и тогда было высказано предположение о потенциальной возможности возникновения пандемии гриппа, вызванного новым штаммом вируса в случае, если вирус птичьего гриппа станет способен инфицировать людей и распространяться от человека к человеку. В своем сообщении 5 февраля 2004 г. американские и британские ученые опубликовали результаты исследования, свидетельствующие о том, что «испанский» грипп был настолько смертелен из-за того, что он эволюционировал из птичьего гриппа и содержал уникальный белок, к которому в популяции не было иммунитета. Эти предположения подтвердились исследованием степени дивергенции антигенных сайтов гемагглютина в ходе антигенного дрейфа вируса между 1918 и 1934 гг., которые показали, что вирус гриппа, вызвавший пандемию 1918 г., произошел от вируса птичьего гриппа, который вследствие мутации и/или реассортации преодолел видовой барьер от птиц к человеку.

Всего во время вспышек в Азии погибло или было уничтожено более 130 млн птиц за 3 месяца. Это число превышает общее количество птиц за все предыдущие вспышки, вызванные самыми патогенными штаммами вируса гриппа птиц во всем мире за четыре десятилетия.

В ответ на возникшую ситуацию ВОЗ активизировала план борьбы с прогнозируемой пандемией, привела в состояние экстренной готовности лабораторную сеть и создала команды экстренного реагирования. Была объявлена 4 стадия готовности к пандемии (по 6-балльной шкале) – передача от птиц к человеку с ограниченным потенциалом передачи от человека к человеку.

В конце июля 2005 г. вирус стал распространяться за пределы своей первоначальной концентрации в Азии и поразил домашних и диких птиц в Российской Федерации и прилегающих к ней районах Казахстана. Почти в это же время Монголия сообщила о выявлении высокопатогенного вируса у диких птиц. В октябре 2005 г. вирус был зарегистрирован в Турции, Румынии и Хорватии. В начале декабря 2005 г. о первой вспышке болезни среди домашних птиц сообщила Украина. Многие из этих новых вспышек болезни были выявлены быстро, так же быстро были переданы сообщения о них. По данным ВОЗ, к концу марта 2006 г. заразились уже 185 человек, 104 из которых погибли. Отмечены продолжающиеся эпизоотии, причем уже тогда были опасения, что вирусы проникли и в свиные популяции, что вызывает особую тревогу. Дело все в том, что

клетки респираторного тракта свиньи содержат рецепторы, позволяющие им заражаться вирусами гриппа как человека, так и птиц. Это означает, что свиньи потенциально могут служить промежуточными хозяевами разных вирусов и идеальной ареной для их реассортации при смешанной инфекции. «Возможно, мир стоит на пороге эпидемиологической катастрофы: реассортанты могут сформироваться в любой момент при одновременном заражении свиней птичьим вирусом H5 и вирусами гриппа человека H1 или H3, циркулирующими во всем мире», – так писал академик РАН, директор НИИ вирусологии им. Д.И. Иванова Дмитрий Константинович Львов еще в 2004 г.

■ ЭТИОЛОГИЯ

Возбудители гриппа относятся к разным родам *Influenzavirus A*, *B* и *C*, семейства *Orthomyxoviridae*. Вирусы в составе этих родов имеют по одному виду вирусов (нередко они называются типами), которые характеризуются многочисленными общими биологическими и структурными признаками, но отличаются антигенной структурой. На сегодняшний день некоторые вирусологи выступают против выделения отдельных родов в семействе *Orthomyxoviridae* и выделяют лишь один род *Influenzavirus*, куда относят виды (типы) *A*, *B* и *C*.

Тип *A* имеет много субтипов. Для типов *A* и *B* еще выделяют серотипы, возникающие вследствие высокой естественной изменчивости вирусов. Вирусы гриппа – относительно большие сферические, реже овальной формы дольки, хотя свежие штаммы могут иметь форму нитей. Геном вирусов *A* и *B* состоит из 8 фрагментов одноцепочечной РНК, которые кодируют соответственно 10 и 11 вирусных белков, геном вируса *C* – из 7 фрагментов РНК, которые кодируют 9 белков. Фрагменты РНК имеют общую белковую оболочку, которая соединяет их, образуя антигенно-стабильный рибонуклеопротеин (S-антиген), который и определяет принадлежность вируса к виду и роду *A*, *B* или *C*. Снаружи вирус покрыт двойным липидным слоем, с внутренней стороны которого находится слой мембранного белка.

Над оболочкой вируса гриппа поднимаются два типа «шипов» (гликопротеины) – гемагглютинин (H) и нейраминидаза (N), которые принадлежат к поверхностным антигенам вируса. H – полипептид, названный так благодаря способности гемолизировать эритроциты. Он имеет высокую изменчивость и иммуногенность, обеспечивая прикрепление вируса к клетке. Некоторые штаммы вируса характеризуются видоспецифичностью, которая обусловлена способностью H связываться с разными сиаловыми кислотами эпителия дыхательных путей. Так, вирус птичьего гриппа связывается с альфа-2, 3-сиаловыми рецепторами, а вирус гриппа человека – с 2, 6-сиаловыми рецепторами. N – это гликопротеидный комплекс, который определяет ферментативную активность, отвечает за способность вирусной частички проникать в клетки хозяина и выходить из них после репродукции.

H и N являются факторами агрессии вирусов гриппа. Выраженность интоксикации при гриппе определяется свойствами H, а N оказывает выраженное иммунодепрессивное действие. Оба поверхностных антигена способны изменяться, в результате чего появляются новые антигенные варианты вируса. Выделяют 16 разновидностей H и 9 разновид-

И в настоящее время наблюдаются случаи возникновения птичьего гриппа у людей. Последние известия на эту тему поступили в ВОЗ из Камбоджи 1 февраля этого года, где сообщается о 5 заболевших птичьим гриппом (лабораторно подтвержденным) жителей, четверо из которых погибли.

ностей N. Все они заражают диких водоплавающих птиц; разные сочетания H и N приводят к возникновению 144 комбинаций потенциальных субтипов гриппа. Вирусы, способные передаваться от человека к человеку, содержат H трех разновидностей (H1, H2, H3) и N двух разновидностей (N1, N2). Другие разновидности характерны для вирусов гриппа животных (многих видов птиц, свиней, собак, коней и др.). Некоторые «птичьи» субтипы способны поражать людей при определенных ситуациях с разной частотой и выраженностью заболевания, но не способны обеспечить передачу инфекции внутри человеческой популяции. На сегодняшний день известно, что у людей случаи заболевания вызвали субтипы H5N1, H7N1, H7N2, H7N7, H9N2, H10N7.

Вирус гриппа А более вирулентный и контагиозный, чем вирусы гриппа В и С. Это обусловлено тем, что вирус гриппа А человека содержит две разновидности N (N1, N2) и три разновидности H (H1, H2, H3); вирус В – один и один соответственно, поэтому он имеет лишь разные серотипы внутри самого вида; вирус С содержит только H и не содержит N, но имеет рецептор, разрушающий энзим. Вирусу С не свойственна изменчивость.

К вирусу гриппа А чувствительны люди, птицы и некоторые млекопитающие. При одновременном заражении клетки разными штаммами вирусов сегменты их геномов смешиваются в разных комбинациях, поэтому новые вирионы содержат наборы генов, полученные от разных вирусов. Такая комбинация фрагментов вирусной РНК называется генетической перетасовкой, или реассортацией. Идеальной естественной ареной для реассортации и появления новых субтипов гриппа являются свиньи, поскольку они чувствительны к вирусам человеческого и птичьего гриппа.

Известно, что антигенная специфичность вирусов гриппа довольно непостоянна. Так, вирусу гриппа А свойственны два механизма антигенных изменений – антигенный дрейф и антигенный шифт.

Антигенный дрейф представляет собой механизм образования мутаций, преимущественно в антигенных участках (доменах) H, что приводит к неполному изменению антигенной специфичности H, вследствие чего этот белок «ускользает» от действия части антител, которые образовались к штамму вируса гриппа, циркулировавшего до того. Например, грипп А H2N2 (Сингапур) 225/99 спустя некоторое время был выявлен в виде нового, несколько измененного штамма, как грипп А H2N2 (Нью-Дели) 033/01. Такие изменения наблюдаются практически каждый год.

Антигенный шифт сопровождается резким изменением H и/или N. Этот механизм обусловлен способностью вирусов гриппа, геном которых состоит из довольно независимых фрагментов РНК, обмениваться ими при общем размножении двух штаммов, в том числе тех, которые принадлежат к разным видам. Причем не только между человеческими подтипами и серотипами, но и между птичьими и человеческими. В этом случае при замене гена, который кодирует H, одного серотипа на другой серотип возникает вариант с существенными отличиями в антигенной специфичности, т.е. новый субтип. Шифт регистрируют 1 раз в 10–12 лет и более. Отсутствие у населения иммунитета к нему и высокая вирулентность возбудителя приводят к быстрому распространению

инфекции во всем мире – пандемии. Наиболее изученными являются следующие пандемии гриппа: «испанский» грипп 1918 г. (H1N1); «сингапурский» грипп 1957 г. (H2N2); «гонконгский» грипп 1968 г. (H3N2) и «калифорнийский» грипп 2009 г. (H1N1). Менее значительные вспышки регистрировались в 1947, 1976 и 1977 гг.

По вирулентности и эпидемиологической значимости вирусы гриппа В уступают вирусам гриппа А. Скорость мутаций внутри вируса В втрое меньше, чем у вируса гриппа А, тем не менее достаточная, чтобы стать причиной отсутствия крепкого иммунитета. Их изменчивость имеет более постепенный и медленный характер, что свидетельствует об эпидемиологических особенностях вируса гриппа В – существенные эпидемии возникают 1 раз в 3–4 года. Вследствие ограниченного круга циркуляции в природе антигенная изменчивость этого вируса ограничивается только антигенным дрейфом, поэтому внутри вида В отсутствуют субтипы, но имеются разные серотипы.

Вирус гриппа С вызывает заболевание у людей и свиней, в отличие от вирусов А и В не обуславливает эпидемий, но может быть причиной вспышек в организованных детских коллективах. Увеличение заболеваемости гриппом С часто предшествует или сопровождает эпидемии гриппа А и В. Для вируса гриппа С характерна значительно более высокая стабильность антигенных и биологических свойств. По биологическим характеристикам вирус С больше отличается от других представителей семейства ортомиксовирусов. Ему присуща низкая репродуктивная активность в разных клеточных системах и наличие иных, чем у вирусов гриппа А и В, рецепторов на поверхности. Деструкция рецепторов связана не с N, как у вирусов гриппа А и В, а с ферментом нейраминат-О-ацетилэстеразой.

Вирусы гриппа малоустойчивы в окружающей среде, при комнатной температуре гибнут на протяжении нескольких часов. Под действием обычных дезинфицирующих растворов они быстро гибнут. Нагревание до 50–60°C инактивирует вирусы в течение нескольких минут, в замороженном состоянии при температуре –70°C они сохраняются годами, не теряя инфекционных свойств, но быстро гибнут под влиянием УФО. Экспериментально подтверждено, что жизнеспособность, вирулентность и инфекционные свойства вируса гриппа сохраняются в воздухе помещений на протяжении 2–9 ч, на бумаге, картоне, тканях – 8–12 ч, на металлических и пластмассовых предметах – 24–48 ч, на поверхности стекла – до 10 дней, на коже рук – на протяжении 8–15 мин. Со снижением относительной влажности воздуха срок выживания вируса увеличивается, а при повышении температуры воздуха до 32°C сокращается до 1 ч. Оптимум размножения вирусов наблюдается в слабощелочной среде при температуре 37°C. Как и другие вирусы, возбудители гриппа не чувствительны к антибиотикам и сульфаниламидным препаратам, не растут на обычных питательных средах. Их можно выделить из материала, полученного от больного в первые дни болезни (смывы из носоглотки), путем заражения куриных эмбрионов или культур клеток.

У детей раннего возраста и в старших возрастных группах грипп С протекает в легкой бессимптомной форме.

■ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Резервуаром и источником возбудителя является больной человек, а в отдельных случаях – еще и животные. Эпидемиологическую опасность инфицированного вирусом гриппа человека определяют два фактора: количество вируса в слизи верхних дыхательных путей и выраженность катарального синдрома. Инфицирующая доза вируса для человека составляет около 0,0001 мл назального секрета. В инкубационном периоде вирусы гриппа выделяются в единичных случаях, в разгар заболевания – довольно интенсивно. Обильное выделение вируса сохраняется и в период реконвалесценции после нормализации температуры тела при наличии остаточных катаральных симптомов в дыхательных путях; оно продолжительнее у детей, чем у взрослых. Описаны частные случаи выявления вируса из дыхательных путей через 20–40 и даже 150–180 дней после начала заболевания. В настоящее время изучается возможность пожизненной персистенции вируса в организме человека, как это свойственно большинству известных нереспираторных вирусов. Наибольшую эпидемическую опасность представляют больные гриппом со стертыми и легкими формами заболевания, которые продолжают вести активный образ жизни, заражая большое количество людей.

Механизм передачи – воздушно-капельный. С каплями слизи во время кашля и чихания возбудитель выбрасывается на расстояние до 3–3,5 м. Заражение возможно также через предметы домашнего обихода (полотенце, посуда, дверные ручки), контаминированные руки и т.п.

Восприимчивость населения к гриппу очень высока у людей всех возрастных групп, но наибольшее количество заболеваний наблюдается у детей в возрасте от 1 до 14 лет, что в 4 раза выше, чем у лиц пожилого возраста. Относительно редкими являются случаи гриппа только среди детей первых месяцев жизни, которые получили пассивный иммунитет от матери. С 6-месячного возраста дети могут легко инфицироваться.

Для гриппа характерно, что первое проникновение вируса гриппа оставляет след в иммунной памяти человека на всю жизнь. Каким бы новым подтипом он ни заразился через много лет, первыми в крови появляются антитела не к вирусу, который послужил причиной болезни сегодня, а к тому, которым человек переболел много лет назад. Это явление называется «первородный антигенный грех». Иммунологическая память В-лимфоцитов пожизненно фиксирует все случаи попадания вирусов гриппа, однако даже незначительных изменений в структуре N и/или H достаточно, чтобы возникла новая болезнь. Против таких новых вирусов анамнестические антитела бездействуют. Именно этой способностью к изменчивости определяется вероятность возникновения эпидемии и пандемии. Продолжительность эпидемии гриппа обычно составляет 3–6 нед. Как правило, они случаются осенью или зимой. Во время эпидемии заболевает 25–40% населения охваченного гриппом региона. Во время пандемий заболеваемость может быть еще выше. Вспышки гриппа совпадают с повышением заболеваемости другими респираторными инфекциями, возбудителями которых, в частности, являются респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы, риновирус, аденовирус. Эпидемии гриппа, вызванные вирусом типа А, возникают через каждые 1–2 года, типа В – 3–4 года.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Фролов, А.Ф. Грипп / А.Ф. Фролов, Е.А. Шабловская, Л.Ф. Шевченко [с соавт.]. – К.: «Здоров'я». – 1985. – 125с.
2. Dawood, F.S., Iuliano, A.D., Reed, C., Meltzer, M.I., Shay, D.K., Cheng, P.Y. and et. Estimated global mortality associated with the first 12 months of 2009 pandemic influenza A H1N1 virus circulation: a modelling study. – *The Lancet Infect. dis.* – 2012. – Vol. 12, № 9. – P. 697–712.
3. Geraci, J.R. Mass mortality of harbor seals: pneumonia associated with influenza A virus. / D.J. St. Aubin, I.K. Barker, R.G. Webster, V.S. Hinshaw, W.J. Bean [et al.] // *Science.* – 1982. – Vol. 215. – P. 1129–1131.
4. Scholtissek, C. Genetic relatedness of hemagglutinins of the H1 subtype of influenza A viruses isolated from swine and birds/ H. Burger, P.A. Bachmann, C. Hannoun // *Virology.* – 1983. – Vol. 129. – P. 521–523.
5. Львов, Д.К. Вирусы гриппа: события и прогнозы // Д.К. Львов, А.Д. Забережный, Т.И. Алипер. – Москва. – 2004. – 76 с.
6. Matrosovich, M., Zhou, N., Kawaoka, Y., Webster, R. // *J. Virol.* – 1999. – Vol. 73, №2. – P. 1146–1155.
7. Suarez, D.L., Senne, D.A., Banks, J., et al. // *Emerg. Infect. Dis.* – 2004. – Vol.10, №10. – P.693–699.
8. Птичий грипп – оценка угрозы пандемии. – Отчет ВОЗ. – Январь 2005 г. – <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/index2.html>.
9. Лобанова, Т.П. Птичий грипп / Т.П. Лобанова, Н.В. Кихтенко // *Метод. рекомендации.* – ОНТИ ГНЦ ВБ «Вектор». – 2004. – 67 с.
10. Свиной грипп: пандемия // В.Н. Казаков, В.Г. Шлопов. – Донецк. – 2009. – 125с.
11. Супотницкий, М.В. Пандемия «испанки» 1918–1920 гг. в контексте других гриппозных пандемий и птичьего гриппа. – <http://supotnitskiy.ru/index.htm>.
12. The influenza epidemic of 1918. – <http://www.archives.gov/exhibits/influenza-epidemic/records-list.html>
13. Слепушкин, А.Н. Эпидемиологические особенности гриппа последних лет / Д.К. Львов, И.Г. Маринич и др. // *Вопр. вирусологии.* – 1998. – № 2. – С. 59–62.
14. Cox, N.J. Influenza / N.J. Cox, K. Fukuda // *Infect. Dis. Clin. N. Amer.* – 1998. – Vol. 12. – P. 27–37.
15. Hope-Simpson, R.E. A new concept of the epidemic process of influenza A virus / R.E. Hope-Simpson, D.B. Golubev // *Epidemiol. and Infec.* – 1987. – Vol. 99. – P. 5–54.
16. Мир в начале пандемии гриппа 2009 года. – Заявление для прессы Генерального директора ВОЗ доктора Маргарет Чен. – 11 июня 2009 года. – http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2009/h1n1_pandemic_phase6_200906.
17. CDC 2009 H1N1 FLU situation update. – <http://www.cdc.gov/flu/weekly/>
18. Гендон, Ю.З. Можно ли прогнозировать гриппозные эпидемии и пандемии? // *Вакцинопрофилактика гриппа и ОРЗ.* – № 4 (22). – 2002. – С.24 – 27.

Поступила в редакцию 11.02.2013 г.

Контакты:

e-mail: suinf@mail.ru