ИСТОРИЯ ОДНОЙ ИНФЕКЦИИ





Авторы:



Дмитрий Анатольевич Лиознов, д.м.н., профессор ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России, директор ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии



Марина Николаевна Дмитриева, к.э.н., заведующая организационно-методическим отделом ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России



Дарья Михайловна Даниленко, к.б.н., заместитель директора по научной работе, заведующая отделом этиологии и эпидемиологии ФГБУ «НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева» Минздрава России

ОТ ГИППОКРАТА ДО НАШИХ ДНЕЙ (ПО МАТЕРИАЛАМ ДОКЛАДА НА III МЕЖДУНАРОДНОМ ФОРУМЕ «ДНИ ВИРУСОЛОГИИ 2022», ПОСВЯЩЕННОМ 55-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ ФГБУ «НИИ ГРИППА ИМ. А.А. СМОРОДИНЦЕВА» МИНЗДРАВА РОССИИ, 3–5 ОКТЯБРЯ 2022 ГОДА, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ)

Грипп – одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний современности. Ежегодные эпидемии гриппа поражают значительное количество населения, что приводит к существенным медико-социальным и экономическим потерям. Первая наиболее задокументированная пандемия гриппа – «испанка» – датирована 1918–1919 гг. Вместе с тем исторические свидетельства гриппозных эпидемий уводят нас в глубь веков.

У ИСТОКОВ

Первые сведения о возможной эпидемии гриппа на севере Греции даны величайшим врачом древности Гиппократом (460–377 гг. до н.э.) в 412 году до н.э. Он описал эпидемические распространения некой заразной болезни, сопровождавшейся жаром, болью в мышцах и костях, кашлем, болью в горле. Позже римские историки начала н.э. (Тит Ливий) описывали болезнь со схожими симптомами, в 1179 году приводятся сведения о широком распространении похожей на грипп инфекции на землях, в настоящее время относящихся к Италии, Германии и Англии.

Благодаря летописцам до нас дошла информация об эпидемиях инфекционных заболеваний в Европе. Так, в 1357 году зафиксирована эпидемия гриппа во Флоренции, Италия. Именно тогда появились первые названия этого заболевания: *influenza di freddo* – «холодное влияние» и *influenza di stelle* – влияние или соединение звезд и планет, и закрепился термин «*influenza*».

В исторической памяти и летописях остались описания массовых заболеваний, в том числе с высокой летальностью, охватывавших страны и материки. Достаточно сложно определить, какие из них были связаны с гриппозной инфекцией, из-за схожести клинических проявлений с другими инфекционными болезнями. Однако имеющиеся исторические данные позволяют ретроспективно оценить возникновение эпидемий и пандемий гриппа. Можно утверждать, что в период пандемии 1780–1782 гг. окончательно закрепились два термина: «инфлюэнца» (от лат. *influere* – проникать, распространяться) и «грипп» (от франц. *gripper* – схватывать). Так, в письме к сыну в 1767 году лорд Честерфилд пишет: «…небольшая лихорадка, которая не убивает никого, кроме пожилых людей, которую теперь называют красивым именем: грипп» [1].

Во время пандемии 1889–1890 гг., которая называлась «азиатский грипп», или «русский грипп», и унесла жизни около 1 млн человек,

русский врач и ученый М. И. Афанасьев и немецкий бактериолог и иммунолог Р. Пфайффер независимо друг от друга выделили неизвестную бактерию от больных гриппом. Длительное время палочка Пфайффера или *Bacillus influenzae* считалась возбудителем гриппа. Позже выяснилось, что этот микроорганизм вызывает гемофильную инфекцию.

Данные об эпидемиях и инфекционных заболеваниях в дореволюционной России немногочисленны. В книге К. Г. Васильева, А. Е. Сегала «История эпидемий в России» [2] приведены исторические материалы о распространении инфекционных болезней в стране, в том числе и гриппа, свидетельствующие, что данная инфекция присутствовала в нашей стране и ранее.

ДАРЫ «ИСПАНКИ»

Настоящая история гриппа начинается чуть более 100 лет назад с момента стремительного распространения смертоносной пандемии «испанки» в 1918–1919 гг. Более 550 млн заболевших (треть населения планеты) и от 20 до 100 млн человек (до 5% населения Земли) погибших – таков итог пандемии гриппа, когда не были известны ни возбудитель заболевания, ни средства профилактики и лечения – отсутствовали противовирусные препараты, антибиотики и вакцины.

Чрезвычайно ограничены сведения об «испанке» в России. На фоне Гражданской войны и эпидемий холеры и сыпного тифа грипп отошел на второй план, но по примерным подсчетам насчитывалось свыше 1 млн заболевших и более 300 000 умерших.

Пандемия «испанки» сподвигла к дальнейшему изучению гриппозной инфекции, и серьезные прорывы были достигнуты в 1930-х гг. Так, в 1931 году американский ученый Ричард Шоуп выделил вирус гриппа от свиней. В 1933 году в Англии Уилсон Смит, Кристофер Эндрюс и Патрик Лейдлоу установили вирусную природу возбудителя гриппа человека, который получил название «вирус гриппа типа А», имеющий наибольшее значение для человека как патогена, вызывающего острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ). В 1940 году выделен вирус гриппа типа В (Томас Френсис) и в 1947 году – вирус гриппа типа С (Ричард Тейлор).

В России тоже велись исследования гриппозной инфекции. Одна из групп работала в Ленинграде под руководством Анатолия Александровича Смородинцева. В 1933 году, после назначения руководителем отдела бактериологии Ленинградского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, он впервые в СССР организует систематическое изучение этиологии и патогенеза гриппа и обосновывает возможности вакцинопрофилактики инфекции.

Анатолий Александрович первым в СССР, в 1936 году, на хорьках выделил штаммы пневмотропного вируса и доказал этиологию гриппозной инфекции [3].

УДАРНЫМИ ТЕМПАМИ

Министерство здравоохранения нашей страны всегда уделяло большое внимание гриппу. Так, в 1936 году на сессии Ученого медицинского совета Народного комиссариата здравоохранения РСФСР был создан комитет по гриппу и рекомендовано предпринять все возможные меры для скорейшего завершения разработки научных методов борьбы и профилактики данного инфекционного заболевания [4]. На сессии Смородинцев А. А. представил результаты собственных исследований по заражению здоровых добровольцев вирусом гриппа в 1935–1936 гг. в клинике Первого Ленинградского медицинского института. В качестве волонтеров выступали студенты-медики. Это был первый опыт в мире по заражению добровольцев. По воспоминаниям Анатолия Александровича Смородинцева в 1981 году, результаты описанной выше клинико-экспериментальной работы «оказали существенное влияние на быстрое признание пневмотропного вируса истинным возбудителем гриппа у людей и дальнейшее его использование для активной иммунизации против гриппа» [5].

ИСПЫТАНИЯ ПРОДОЛЖАЮТСЯ

Сегодня контролируемое заражение здоровых добровольцев возбудителями инфекционных болезней (*human challenge trials*) широко применяется в мире для оценки эффективности противовирусных и иммунобиологических препаратов. Лидерами клинического применения этого метода являются британцы.

В 2016 году экспертный комитет по биологической стандартизации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) выпустил документ «Испытания на людях для разработки вакцины: нормативные соображения» [6], а в 2019 году вышла передовая статья «Будущее гриппа: обзор модели испытаний на людях и системной биологии для разработки вакцин против гриппа» [7], которая фактически является методиче-

ским инструментом для проведения подобных исследований, где разбираются практические и этические вопросы.

В 1936 году Анатолий Александрович Смородинцев на экспериментальных моделях исследовал эффективность иммунизации против гриппа живыми и убитыми вакцинами и установил существенное преимущество живых вакцин по показателям напряженности и длительности иммунитета. Итогом работы стал образец живой аттенуированной вакцины против гриппа, результаты испытаний с участием волонтеров были опубликованы в 1937 году [8]. Спустя 40 лет Fred M. Davenport [9], признанный американский специалист в исследованиях гриппозной инфекции, высоко оценил огромный опыт СССР, демонстрирующий, что живые гриппозные вакцины безопасны, хорошо переносятся и не менее эффективны, чем инактивированные.

ЭВОЛЮЦИЯ ВАКЦИН

Следует отметить, что за более чем 80-летнюю историю противогриппозные вакцины существенно эволюционировали для обеспечения эффективной защиты, сохранив при этом хороший профиль безопасности и переносимости. Исходно гриппозные вакцины были моновалентными и содержали в своем составе один штамм гриппа А. После открытия вируса гриппа типа В стали разрабатывать бивалентные инактивированные вакцины, и уже в 1945 году в США началось их производство. С 1973 года ВОЗ стала давать рекомендации производителям препаратов по штаммовому составу вакцин. Производство трехвалентных вакцин началось с 1978 года, четырехвалентных вакцин – с 2013 года. В настоящее время национальные системы здравоохранения переходят на четырехвалентные вакцины.

Однако разработка и внедрение вакцин против гриппа не было гладким и легким процессом. Уже в 1947 году была установлена тотальная неэффективность используемых гриппозных вакцин в отношении гриппа А. Циркулирующие вирусы гриппа 1947 года существенно отличались по всем антигенным свойствам (антигенный дрейф) от штамма, введенного в состав вакцин. Стало очевидно, что вирус быстро меняется и создание эффективных вакцин невозможно без системы глобального надзора за циркуляцией вирусов гриппа и изменениями их антигенных характеристик.

ВСЕМ МИРОМ

Именно 1947 год является отправной точкой зарождения глобальной программы по борьбе с гриппом и создания Всемирного центра по гриппу на базе Национального института медицинских исследований в Лондоне – учреждении, где впервые был открыт вирус гриппа А человека [11]. Основными задачами центра были определены сбор и распространение информации, выполнение и координация лабораторной работы по гриппу и обучение лабораторных работников в тесном сотрудничестве с рядом региональных лабораторий.

В 1952 году создана старейшая и самая успешная программа ВОЗ – Глобальная система по надзору за гриппом (Global Influenza surveillance and response system, GISRS). В 2022 году система GISRS отметила свой 70-летний юбилей.

Сегодня GISRS – крупнейшая сеть лабораторий в структуре ВОЗ, расположенных в 124 странах мира, включающая 146 национальных центров по гриппу, 7 сотрудничающих центров ВОЗ (Лондон, Атланта, Мемфис, Мельбурн, Токио, Пекин, рп. Кольцово Новосибирской области) и 13 референс-лабораторий по гриппу птиц H5.

В России расположены два национальных центра ВОЗ по гриппу – в Санкт-Петербурге на базе ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России и в Москве на базе ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России.

Деятельность национальных центров по гриппу включает сбор и анализ эпидемиологической информации, широкий спектр лабораторных работ: выделение вирусов гриппа из образцов от людей, их антигенную и генетическую характеристику, оценку устойчивости выделенных штаммов к применяемым противовирусным препаратам, изучение популяционного иммунитета, а также обмен выделенными штаммами и сыворотками с сотрудничающими центрами ВОЗ. Итогом деятельности центров служит подготовка информации для сотрудничающих центров ВОЗ в виде еженедельных бюллетеней и двух отчетов к совещанию ВОЗ по выбору состава гриппозных вакцин в Северном и Южном полушариях на предстоящий эпидемический сезон.

КОГДА БОЛЕЗНЬ НЕ СДАЕТСЯ

Сегодня, несмотря на все успехи и достижения вакцинопрофилактики и химиотерапии, респи-

раторные вирусные инфекции остаются ведущей инфекционной патологией во всех странах. Так, согласно данным Глобального исследования бремени болезней, травм и факторов риска [12, 13], в 2019 году в мире зарегистрировано 17,2 млрд случаев инфекций верхних дыхательных путей, что составляет 42,8% случаев среди всех болезней и травм. В Российской Федерации на респираторные вирусные инфекции приходится до 90% всех случаев инфекционных заболеваний. В связи с широкой распространенностью гриппа и других ОРВИ, их медицинским, социальным и экономическим бременем в 1966 году на государственном уровне было принято решение о создании специализированного научно-исследовательского института гриппа в Ленинграде. Фактически 1 марта 1967 года Всесоюзный научно-исследовательский институт гриппа начал функционировать как головное учреждение СССР по проблеме «Грипп и гриппоподобные заболевания» для проведения исследований в области вирусологии, иммунологии, эпидемиологии гриппа и других острых вирусных инфекций, а также разработки средств их профилактики и лечения.

Активная деятельность института привела к его признанию на международном уровне одним из участников Глобальной сети надзора за гриппом (GISRS), и в 1971 году на базе НИИ гриппа был создан Национальный центр ВОЗ по гриппу, который в 2021 году отметил 50-летие своей деятельности.

Сегодня под надзором за гриппом и ОРВИ в России подразумевается многокомпонентная система мониторинга, включающая традиционный эпиднадзор, сигнальный клинико-эпидемиологический и госпитальный надзор. Целями и задачами этой комплексной системы является раннее распознавание пандемических вирусов гриппа и начала пандемий, определение этиологии ежегодных эпидемий и их тяжести, актуальных в антигенном отношении штаммов для включения в состав гриппозных вакцин и оценка чувствительности циркулирующих штаммов к противовирусным препаратам.

ПОД СТРОГИМ КОНТРОЛЕМ

Стратегии и подходы к надзору за гриппом развиваются с привлечением современных методов молекулярной диагностики, антигенного картирования, полногеномного секвенирования возбудителей, что дает ценную информацию для понимания эволюции возбудителей гриппа и позволяет контролировать появление мутаций, ответственных за признаки высокой патогенности для человека. В эпидемический сезон гриппа и ОРВИ 2015–2016 гг. Россия стала 2-й страной в Европе (после Великобритании), которая внедрила в практику полногеномное секвенирование вирусов гриппа для надзорных целей, а в сезон 2019–2020 гг. наша страна заняла 2-е место по числу секвенированных вирусов гриппа среди всех стран Европейского региона ВОЗ.

Этот передовой опыт был востребован в 2020 году в период стремительного распространения возбудителя COVID-19. В марте 2020 года специалистами ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России был секвенирован из материала от больного COVID-19 первый полный геном коронавируса SARS-CoV-2 из России. Вскоре стало понятно, что для мониторинга генетической изменчивости вируса нужно получать как можно больше образцов для понимания, какие варианты циркулируют на территории страны, и по инициативе НИИ гриппа создан Российский консорциум по секвенированию геномов коронавирусов. Объединение усилий государственных и негосударственных организаций позволило получать образцы практически со всех регионов страны и оперативно анализировать эволюцию возбудителя. Результатом накопленного опыта и колоссальной работы в сфере борьбы с пандемией COVID-19 стало наделение НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева в 2021 году статусом референс-лаборатории ВОЗ по COVID-19.

РАБОТА НАЦИОНАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ ПО ГРИППУ ВКЛЮЧАЕТ СБОР И АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ИНФОРМАЦИИ И ШИРОКИЙ СПЕКТР ЛАБОРАТОРНЫХ РАБОТ

Несмотря на снижение активности вирусов гриппа в начале пандемического распространения возбудителя COVID-19, грипп остается актуальной проблемой здравоохранения, что подтверждает рост числа случаев этой инфек-

ции в прошедшем эпидемическом сезоне 2021–2022 гг.

ЧТО ЕСТЬ И ЧТО БУДЕТ

В 2017 году ВОЗ опубликовала Глобальную стратегию по гриппу на 2019–2030 гг., в которой отмечается, что следующая пандемия гриппа обязательно произойдет, но мы не знаем где и когда это случится [14]. Учитывая бремя сезонных эпидемий и риск пандемии, ВОЗ была сформулирована концепция создания новых улучшенных гриппозных вакцин и определены предпочтительные характеристики продукта [10]. Вакцина будущего должна отвечать нескольким критериям, в том числе:

1. Быть безопасной и эффективной в отношении антигенно отклонившихся штаммов вируса гриппа в течение 3–5 лет.
2. Быть универсальной (защищать как в случае антигенного дрейфа, так и в случае шифта вируса гриппа).

Сегодня в этом направлении ведется работа во многих научных центра мира, в том числе и в НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева. Институт разрабатывает вакцины нового поколения, базирующиеся на двух технологических платформах:

1. Универсальная гриппозная вакцина «Униflю» на основе химерных белков вируса гриппа M2e (инактивированная).
2. Универсальная векторная гриппозная вакцина «Унифлювек» на основе гриппозного вектора (живая).

История и опыт изучения гриппа привели к пониманию, что его возбудитель может защищать организм от самой инфекции. Так, ведутся разработки вакцин на основе ослабленного вируса гриппа для профилактики гриппа и ряда других инфекций. Установлено, что модификация гена NS вируса гриппа А путем внедрения в его состав фрагментов генома патогенных организмов – перспективный подход к созданию векторных вакцин мукозального применения против различных инфекций. Конструирование гриппозных векторов происходит синтетическим путем методом «обратной генетики» с применением безопасных сред и материалов. Вирусы гриппа с укороченным белком NS1 обладают сниженной репродуктивной активностью в респираторном тракте организма-хозяина, однако вызывают полноценный гуморальный и клеточный иммунный ответ.

Интраназальная иммунизация гриппозным вектором безопасна и обеспечивает экспрессию антигенов в эпителиальных и антигенпрезентирующих клетках респираторного тракта, что приводит к формированию мукозального и системного иммунного ответа к белкам интереса. В настоящее время в НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева на различных стадиях клинических исследований находятся вакцины против COVID-19, респираторно-синцитиальной вирусной инфекции и туберкулеза.

Многолетний опыт борьбы с гриппом пока не увенчался полным успехом. Современные средства профилактики и терапии этой инфекции позволили значительно снизить распространение возбудителя, предупредить развитие тяжелых форм и неблагоприятных исходов заболевания. Однако вирусы гриппа активно циркулируют и эволюционируют в природном резервуаре – среди животных и птиц, что не позволяет надеяться на скорую элиминацию этой инфекции. Чрезвычайная изменчивость вируса, его высокая скорость распространения и пандемический потенциал подтверждают, что усиление надзора за гриппом в сегодняшнем мире должно оставаться в числе ключевых приоритетов.

ВИРУСЫ ГРИППА АКТИВНО ЭВОЛЮЦИОНИРУЮТ СРЕДИ ЖИВОТНЫХ И ПТИЦ, ЧТО НЕ ПОЗВОЛЯЕТ НАДЕЯТЬСЯ НА СКОРУЮ ЭЛИМИНАЦИЮ ЭТОЙ ИНФЕКЦИИ

Пандемии XXI века – гриппа в 2009 году и COVID-19 в 2020 году – еще раз отчетливо продемонстрировали, как неконтролируемое распространение респираторных инфекций драматически влияет на все сферы нашей жизни и глобальную биобезопасность. Изучение возбудителей респираторных инфекций продолжается. Нас ждут новые открытия, разработка и внедрение в клиническую практику эффективных и безопасных препаратов для профилактики и терапии гриппа и других ОРВИ.

1MED TV

ОНЛАЙН-ТЕЛЕВИДЕНИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Первый медицинский канал представляет
НОВЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ПРОЕКТ

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ CLASSTER

Клинические рекомендации в повседневной практике

Приглашаем вас стать участниками проекта.
Вы не только услышите много ценной структурированной информации, но и получите удовольствие от общения с лучшими специалистами.

В рамках программы ведущие эксперты медицины отвечают на вопросы, дают множество практических советов, в максимально четкой и доступной форме представляют основные положения принятых клинических рекомендаций и самую актуальную информацию по диагностике и лечению различных заболеваний в таких терапевтических областях, как аллергология-иммунология, гериатрия, гастроэнтерология, кардиология, неврология, пульмонология, ревматология, эндокринология.

Наша цель: оказание максимально эффективной помощи людям с различными заболеваниями.
Программа аккредитована в системе НМО.

Проект организован по инициативе и под эгидой
Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ).
Руководитель проекта А.И. Мартынов – Президент РНМОТ,
академик РАН, д.м.н., профессор.

Российское научное медицинское общество терапевтов
РНМОТ

ИСТОРИЯ ОДНОЙ ИНФЕКЦИИ

1. Hendriksen M. Exploring the History of Science, Art, and Ideas. https://mariekehendriksen.nl/2020/03/31/a-short-history-of-respiratory-infection-epidemics-1 (7 October 2022).
2. Васильев К. Г., Сегал А. Е. История эпидемий в России (материалы и очерки), под ред. проф. А. И. Метелкина. М.: Государственное издательство медицинской литературы, 1960. – С. 214–344.
3. Smorodintsev AA, Drobyshevskaya AI, Shishkina OI. On the aetiology of the 1936 influenza epidemic in Leningrad. The Lancet. 1936;228:5911:1383–1385.
4. Сессия Ученого медицинского совета НКЗдрава РСФСР 14–17 ноября 1936 г. https://cyberleninka.ru/article/n/sessiya-uchenogo-meditsinskogo-soveta-nkzdrava-rsfsr-14–17-noyabrya-1936-g/viewer (6 October 2022).
5. История изучения этиологии, патогенеза и вакцинопрофилактики гриппа в Институте имени Пастера. В кн.: Острые вирусные инфекции у детей. М., 1981. – С. 29–38).
6. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Sixty-seventh report
7. 67th report: WHO TRS № 1004 https://www.who.int/publications/i/item/9789241210133 (6 October 2022).
8. Sherman AC, Mehta A, Dickert NW, et al. The Future of Flu: A Review of the Human Challenge Model and Systems Biology for Advancement of Influenza Vaccinology. Front Cell Infect Microbiol. 2019;17:9:107.
9. Smorodintsev AA, Tushinsky MD, Drobyshevskaya AI, et al. Investigation on volunteers infected with the influenza virus. American Journal of the Medical Sciences 1937;2:194:159–170.
10. Hayden FG. Experimental human influenza: observations from studies of influenza antivirals. Antivir Ther. 2012;17:1Pt B:133–141.
11. WHO preferred product characteristics for next generation influenza vaccines. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. https://www.who.int/publications/i/item/9789241512466 (13 October 2022).
12. Chu CM, Andrewes CH, Gledhill AW. Influenza in 1948–1949. Bull. World Hlth Org 1950;3:187–214. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2553936/pdf/bullwho00643–0003.pdf (12 October 2022).
13. Jin X, Ren J, Li R, et al. Global burden of upper respiratory infections in 204 countries and territories, from 1990 to 2019. Research Paper. 2021;37:100986.
14. GBD2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet. 2020;396:10258:1204–1222.
15. Global influenza strategy 2019–2030. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311184/9789241515320-eng.pdf (10 October 2022).