

Анализ полученной в последний период научной информации о вирусе птичьего гриппа А(Н7N9)

10 февраля 2017 г.

Исходные сведения

С октября 2016 г. из Китая поступают сведения о росте числа случаев инфекции человека, вызванной вирусом птичьего гриппа А(Н7N9) (1). В настоящем документе представлены свежие научные данные об этом вирусе.

Текущая информация

Географическое распространение среди животных

Вирус А(Н7N9) не вызывает заболеваний домашней птицы, либо нарушения здоровья носят незначительный характер, и поэтому вирус выявляют главным образом путем активного вирусологического надзора. В Китае активность данного вируса среди животных регулярно отслеживается рядом систем эпиднадзора. За период с декабря 2016 г. в рамках Китайской национальной программы эпиднадзора за вирусами гриппа животных, функционирующей под эгидой Министерства сельского хозяйства, вирусы А(Н7N9) были обнаружены в популяциях птиц в провинциях Аньхой, Гуандун и Чжецзян (2). По данным надзора за эпидемиологической ситуацией на рынках живой птицы (РЖП) в Китае, осуществляемого территориальными комиссиями по здравоохранению и планированию семьи, в декабре 2016 г. 9,4% проб с объектов окружающей среды на РЖП в провинции Гуандун и 15,8% – в провинции Цзянсу оказались положительными на вирусы А(Н7), при этом большинство из них дали положительные результаты на А(Н7N9) (3, 4).

Низкая патогенность вируса для птиц затрудняет выявление его международного распространения через зараженных птиц. До настоящего времени вирус А(Н7N9) не был выявлен среди поголовья домашней птицы где-либо за пределами Китая. Отдельные страны, имеющие общую границу с Китаем, усилили меры эпиднадзора, и ряд стран ввели временный запрет на импорт живой птицы из Китая (2).

Случаи заражения людей

В предшествующие годы в течение декабря и января регистрировался внезапный рост числа случаев заражения людей вирусом А(Н7N9) (5)¹. По сравнению с более ранними волнами инфекции, настоящая, пятая волна характеризуется более широким географическим распространением вирусов (6). В большинстве случаев с наличием сведений о контакте с источником инфекции, как и во время предшествующих волн, в анамнезе заболевших имел место контакт с живой домашней птицей или с потенциально контаминированными объектами окружающей среды, в том числе на РЖП (6).

Среди случаев, зарегистрированных во время пятой волны, выявлено три кластера, что сравнимо с результатами изучения предыдущих волн (1, 6). В пределах этих кластеров нельзя исключить наличие ограниченной передачи от человека человеку. До настоящего времени не

¹ Эти периоды роста числа случаев, называют «волнами». По определению ВОЗ, каждая такая волна рассчитывается с 1 октября до 30 сентября следующего года. Таким образом, текущий рост числа случаев инфекции среди людей обозначается как пятая волна (с 1 октября 2016 г. по 30 сентября 2017 г.).

получено свидетельств о существенных изменениях эпидемиологии инфекций человека, об устойчивой передаче от человека человеку либо о сколько-нибудь значительных сдвигах в клинических проявлениях или исходах заболевания (6).

Популяционный иммунитет

Данные трех серологических обследований населения с использованием образцов, собранных в период с 2011 по 2013 г., свидетельствуют о том, что популяционный иммунитет против вирусов А(Н7) отсутствует или крайне низок (7–9). Исследования образцов, взятых в тот же период у работников птицеводческих хозяйств, выявили уровни серопозитивности от 0 до 7% (7, 8, 10). В 2015–2016 гг. на территории материкового Китая силами 31 провинциального центра по контролю заболеваний (ЦКЗ) от работников птицеводческих хозяйств были взяты биопробы (общим числом 15 191), которые затем были исследованы на наличие А(Н7Н9)-антител в Сотрудничающем центре ВОЗ по справочной информации и исследованиям по гриппу (СЦ ВОЗ) в Пекине (выступающем также в качестве Национального центра по гриппу в Китае). Положительную реакцию дали 26 образцов (0,17%).

Тяжесть заболевания

В большинстве случаев инфекция, вызванная вирусом А(Н7Н9), характеризуется высокой лихорадкой, кашлем, одышкой и стремительно прогрессирующей тяжелой пневмонией. В число осложнений, требующих интенсивной терапии, входят острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), септический шок и полиорганная недостаточность (11). Тяжелое течение и летальные исходы чаще отмечаются среди беременных женщин (12), пожилых людей (6) и лиц с сопутствующими хроническими нарушениями здоровья (13). Были обнаружены случаи бессимптомного или легкого течения инфекции, однако точная статистика отсутствует (14, 15).

Вирусология

Опубликованы детальные вирусологические данные по первым четырем волнам (16, 17). Что касается пятой волны, за период с 1 октября 2016 г. были проанализированы 83 полные геномные последовательности: 2 изолята с объектов окружающей среды в РЖП в провинции Гуандун и вирусы А(Н7Н9) (общим числом 81), которые были выделены в СЦ ВОЗ в Пекине из образцов от зараженных индивидуумов. Эти образцы поступили из провинций Цзянсу (N=26), Чжецзян (N=21), Гуандун (N=13), Аньхой (N=12), Фуцзянь (N=5) и Хунань (N=4).

По результатам филогенетического анализа, все внутренние гены по-прежнему образуют кластеры с ранее выявленными вирусами А(Н7Н9) и А(Н9Н2). Гены гемагглютинаина (ГА) и нейраминидазы (НА) также образуют кластеры и проявляются в виде двух линий на филогенетическом дереве: линия дельты реки Янцзы и линия дельты реки Жемчужной (приложения 1 и 2). В целом все вирусы, вызывающие инфекцию у человека, по-прежнему идентичны вирусам, изученным за период с 2013 г.

Основные молекулярные маркеры, коррелирующие с адаптацией к млекопитающим и патогенностью вирусов, кратко охарактеризованы ниже и подробно описаны в приложении 3.

- a. Все вирусы содержали гены 177V и 217L/I (нумерация НЗ – 186V и 226L/I) в ГА-1, аналогично вирусам А(Н7Н9), выявленным за период с 2013 г.
- b. Все вирусы имели делецию 69–73 в НА, аналогично вирусам А(Н7Н9), выявленным за период с 2013 г.

- с. Из 83 вирусов 59 несли 627K в PB2 и 10 несли 701N; 78 вирусов несли I368V в PB1, аналогично вирусам A(H7N9), выявленным за период с 2013 г.

Анализ этих недавно изолированных вирусов из материкового Китая и Специального административного района (САР) Гонконг не выявил признаков каких-либо изменений известных генетических маркеров вирулентности или адаптации к организму млекопитающих. При сравнении с кандидатными вакцинными вирусами, в ГА некоторых вирусов были выявлены замещения аминокислот в антигенных сайтах. В настоящее время проводится анализ, чтобы определить, сохраняют ли существующие кандидатные вакцинные вирусы антигенное соответствие вирусам пятой волны.

Чувствительность к противовирусным препаратам

По результатам генетического анализа 83 недавно выделенных вирусов A(H7N9), один вирус содержал мутацию 243T (246T по нумерации для N2) и два – мутацию 289K (292K по нумерации для N2) в гене HA; обе мутации определяют снижение чувствительности к ингибиторам HA. Во всех остальных 83 вирусах не было обнаружено замещений аминокислот с доказанным подавлением ингибирующего эффекта противовирусных препаратов класса ингибиторов HA. Проводится тестирование отдельных вирусов для определения их чувствительности *in vitro* к этим препаратам. Как наблюдалось в отношении вирусов A(H7N9) из предшествующих волн инфекций среди людей, все 83 вируса несли мутацию S31N в белке M2, определяющую устойчивость к амантадину и римантадину.

Передача вируса в экспериментах на животных

Исследования передачи вирусов A(H7N9), выделенных в 2013 г. в эксперименте на хорьках, показали, что вирус может эффективно передаваться через прямой контакт, но плохо передается респираторно-капельным путем (18–25). Вирус способен к репликации в тканях дыхательных путей свиней (26), что обуславливает необходимость отслеживать признаки дальнейшего развития адаптации вируса к организму млекопитающих. В целях мониторинга возможных изменений способности вируса к передаче необходимо проводить дальнейшие исследования с использованием недавно выделенных вирусов A(H7N9).

Выводы

Приведенная информация указывает на отсутствие объективных свидетельств в пользу устойчивой передачи вируса от человека человеку, а также на отсутствие сколько-нибудь значительных изменений свойств вируса A(H7N9) или эпидемиологических характеристик инфекции среди людей. Пока происходят контакты человека с инфицированными животными и средой, где они находятся, можно ожидать новых случаев заражения людей.

ВОЗ, посредством своей Глобальной системы для эпиднадзора за гриппом и ответных мер (ГСЭГО), в сотрудничестве с Сетью экспертов ВООЗЖ–ФАО по гриппу животных (OFFLU) и национальными органами, продолжит проводить мониторинг ситуации в отношении вируса A(H7N9).

Поскольку традиционно потребление мяса птицы растет в сезон празднования китайского Нового года, активные перевозки, торговля и забой домашней птицы в этот период могут существенно повысить риск контакта населения с вирусом A(H7N9) (6). Странам рекомендуется усиливать эпиднадзор за гриппом, в частности за тяжелыми острыми респираторными инфекциями (ТОРИ) и гриппоподобными заболеваниями (ГПЗ), внимательно изучать любые необычные эпидемиологические проявления,

незамедлительно информировать Глобальную программу ВОЗ по гриппу (GIP) и СЦ ВОЗ, входящие в сеть ГСЭГО, о случаях выявления вирусов гриппа с неизвестным подтипом, направлять уведомления в соответствии с Международными медико-санитарными правилами (ММСП, 2005 г.), а также продолжать принимать меры по обеспечению национальной готовности к пандемии гриппа.

Справочные материалы

1. Всемирная организация здравоохранения. Инфицирование людей вирусом птичьего гриппа А(Н7N9) – Китай (<http://www.who.int/csr/don/17-january-2017-ah7n9-china/ru/>).
2. Food and Agriculture Organization. H7N9 situation update 24 January 2017 (www.fao.org/ag/againfo/programmes/en/empres/H7N9/situation_update.html).
3. Health and Family Planning Commission of Guangdong Province (www.gdwst.gov.cn/a/zwxw/2017011717051.html).
4. Jiangsu Provincial Commission of Health and Family Planning (www.jsbst.gov.cn/wsxx/nrgllIndex.action?catalogID=4028816b2ba99317012ba99950740003&type=2&messageID=ff80808159433fad015981a71c580427).
5. World Health Organization. Monthly Risk Assessment Summary: Influenza at the Human-Animal Interface. (www.who.int/influenza/human_animal_interface/HAI_Risk_Assessment/en/).
6. Zhou L, Ren R, Yang L, Bao C, Jiabing W, Wang D, et al. Sudden increase in human infection with avian influenza A(H7N9) virus in China, September-December 2016. *Western Pac Surveill Response J.* 2017;9(1).
7. Wang X, Fang S, Lu X, Xu C, Cowling BJ, Tang X, et al. Seroprevalence to avian influenza A(H7N9) virus among poultry workers and the general population in southern China: a longitudinal study. *Clin Infect Dis.* 2014;59(6):e76-83.
8. Yang S, Chen Y, Cui D, Yao H, Lou J, Huo Z, et al. Avian-origin influenza A(H7N9) infection in influenza A(H7N9)-affected areas of China: a serological study. *J Infect Dis.* 2014;209(2):265-9.
9. Wang W, Peng H, Tao Q, Zhao X, Tang H, Tang Z, et al. Serologic assay for avian-origin influenza A (H7N9) virus in adults of Shanghai, Guangzhou and Yunnan, China. *J Clin Virol.* 2014;60(3):305-8.
10. Bai T, Zhou J, Shu Y. Serologic study for influenza A (H7N9) among high-risk groups in China. *N Engl J Med.* 2013;368(24):2339-40.
11. Yang Y, Guo F, Zhao W, Gu Q, Huang M, Cao Q, et al. Novel avian-origin influenza A (H7N9) in critically ill patients in China. *Crit Care Med.* 2015;43(2):339-45.
12. Liu S, Sha J, Yu Z, Hu Y, Chan TC, Wang X, et al. Avian influenza virus in pregnancy. *Rev Med Virol.* 2016;26(4):268-84.
13. Zhou L, Ren R, Yang L, Bao C, Wu J, Wang D, et al. Sudden increase in human infection with avian influenza A(H7N9) virus in China, September–December 2016. *WPSAR.* 2017;8(1):1-9.
13. Liu B, Havers F, Chen E, Yuan Z, Yuan H, Ou J, et al. Risk factors for influenza A(H7N9) disease – China, 2013. *Clin Infect Dis.* 2014;59(6):787-94.
14. Yu H, Wu JT, Cowling BJ, Liao Q, Fang VJ, Zhou S, et al. Effect of closure of live poultry markets on poultry-to-person transmission of avian influenza A H7N9 virus: an ecological study. *Lancet.* 2014;383(9916):541-8.
15. Lin YP, Yang ZF, Liang Y, Li ZT, Bond HS, Chua H, et al. Population seroprevalence of antibody to influenza A(H7N9) virus, Guangzhou, China. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):632.
16. Wang, D., L. Yang, W. Zhu, Y. Zhang, S. Zou, H. Bo, et al. Two Outbreak Sources of Influenza A (H7N9) Viruses Have Been Established in China. *J Virol.* 2016;90(12): 5561-5573.

17. Xiang N, Li X, Ren R, et al. Assessing Change in Avian Influenza A(H7N9) Virus Infections During the Fourth Epidemic — China, September 2015–August 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016;65:1390–1394. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6549a2>.
18. Belser JA, Gustin KM, Pearce MB, Maines TR, Zeng H, Pappas C, et al. Pathogenesis and transmission of avian influenza A (H7N9) virus in ferrets and mice. *Nature*. 2013;501(7468):556-9.
19. Zhu H, Wang D, Kelvin DJ, Li L, Zheng Z, Yoon SW, et al. Infectivity, transmission, and pathology of human-isolated H7N9 influenza virus in ferrets and pigs. *Science*. 2013;341(6142):183-6.
20. Zhang Q, Shi J, Deng G, Guo J, Zeng X, He X, et al. H7N9 influenza viruses are transmissible in ferrets by respiratory droplet. *Science*. 2013;341(6144):410-4.
21. Watanabe T, Kiso M, Fukuyama S, Nakajima N, Imai M, Yamada S, et al. Characterization of H7N9 influenza A viruses isolated from humans. *Nature*. 2013;501(7468):551-5.
22. Luk GS, Leung CY, Sia SF, Choy KT, Zhou J, Ho CC, et al. Transmission of H7N9 Influenza Viruses with a Polymorphism at PB2 Residue 627 in Chickens and Ferrets. *J Virol*. 2015;89(19):9939-51.
23. Belser JA, Creager HM, Sun X, Gustin KM, Jones T, Shieh WJ, et al. Mammalian Pathogenesis and Transmission of H7N9 Influenza Viruses from Three Waves, 2013–2015. *J Virol*. 2016;90(9):4647-57.
24. Richard M, Schrauwen EJ, de Graaf M, Bestebroer TM, Spronken MI, van Boheemen S, et al. Limited airborne transmission of H7N9 influenza A virus between ferrets. *Nature*. 2013;501(7468):560-3.
25. Xu L, Bao L, Deng W, Dong L, Zhu H, Chen T, et al. Novel avian-origin human influenza A(H7N9) can be transmitted between ferrets via respiratory droplets. *J Infect Dis*. 2014;209(4):551-6.
26. Jones, JC, Baranovich T, Zaraket H, Guan Y, Shu Y, Webby RJ, and Webster RG. Human H7N9 influenza A viruses replicate in swine respiratory tissue explants. *J.Virol*. 2013; 87:12496-12498.

Evolutionary Relationships Among Influenza A (H7N9) Hemagglutinin (HA) Genes

Candidate Vaccine Strain

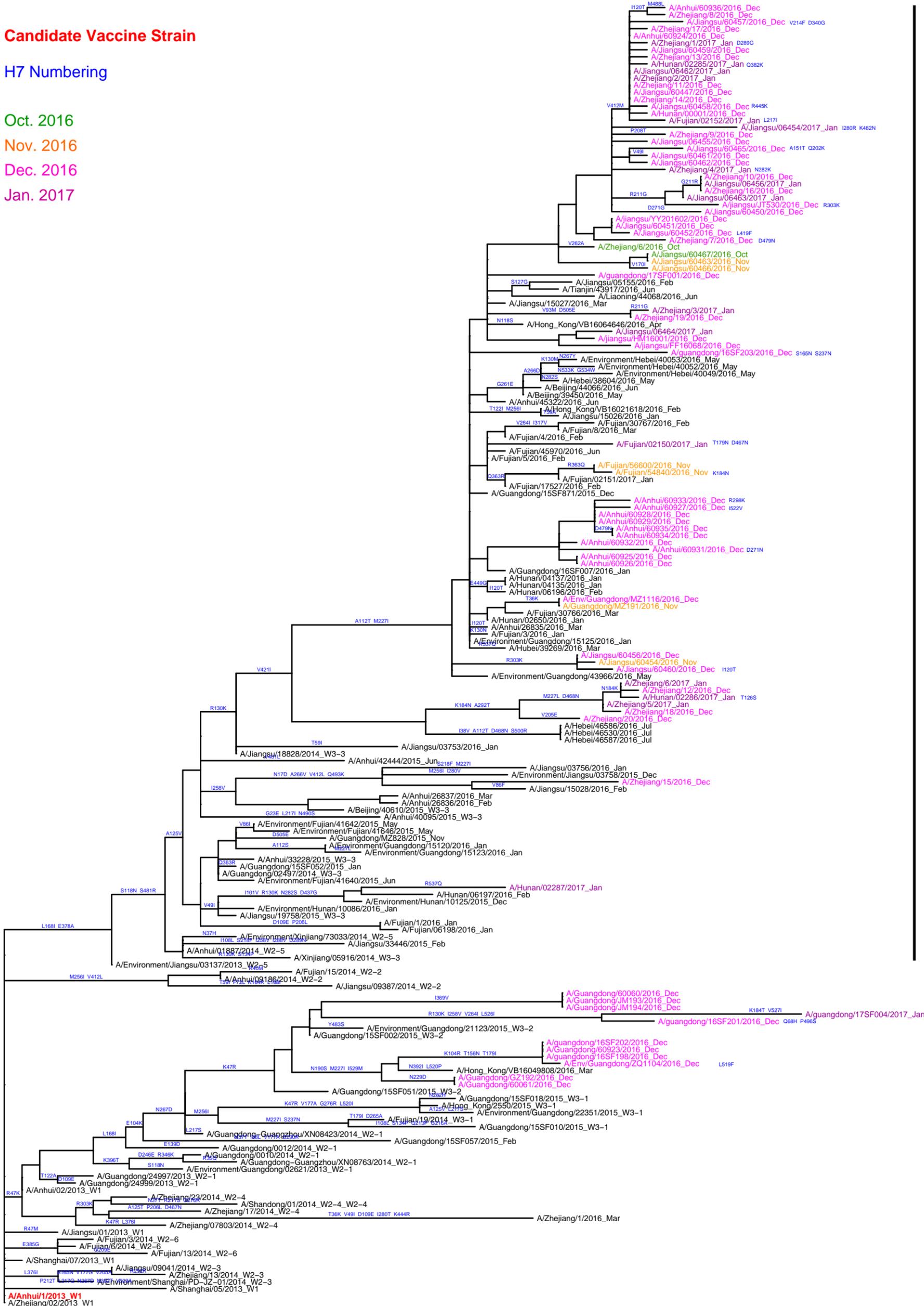
H7 Numbering

Oct. 2016

Nov. 2016

Dec. 2016

Jan. 2017



Yangtze
River
Delta
Lineage

Pearl River
Delta lineage

Evolutionary Relationships Among Influenza A (H7N9) Neuraminidase (NA) Genes

Candidate Vaccine Strain

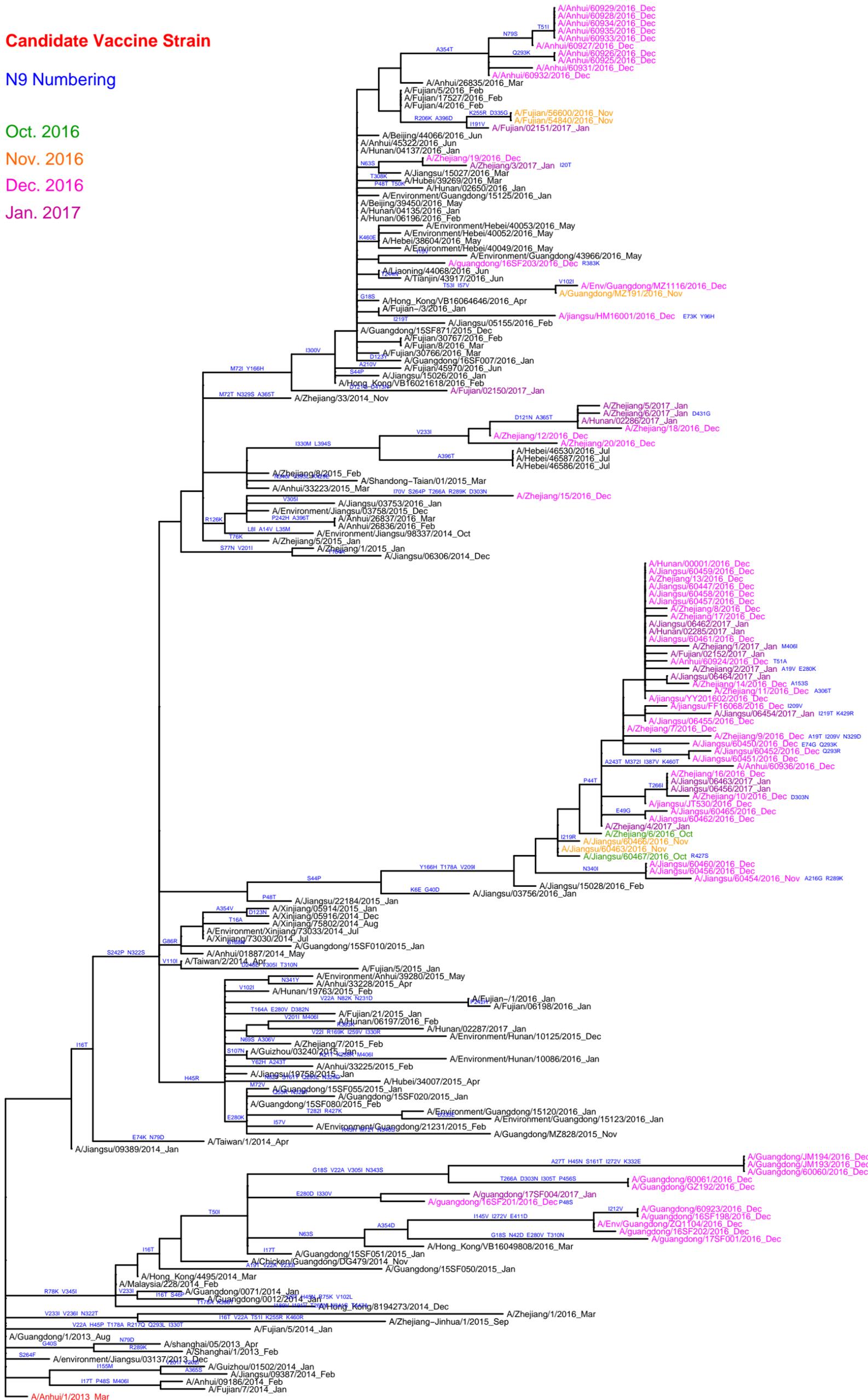
N9 Numbering

Oct. 2016

Nov. 2016

Dec. 2016

Jan. 2017



Yangtze River Delta Lineage

Pearl River Delta lineage

Приложение 3

Таблица 1. Основные молекулярные маркеры, коррелирующие с инфицирующей способностью, патогенностью и чувствительностью к противовирусным препаратам вирусов птичьего гриппа А(Н7N9), выделенных в период пятой волны

Ген		Мутация		Изоляты от человека	Изоляты из окружающей среды		
ГА	Рецептор-связывающий сайт	G186V Q226L/I	V	81	2		
			L I	80 1	2 0		
НА	Относится к лекарственной устойчивости	A246T R292K	A T	80 1	2 0		
			R K	79 2	2 0		
PB2	Повышенная вирулентность для мышей	E627K	E K	20 59	2 0		
			V	2	0		
	Более активная передача у морских свинок	D701N	D N	71 10	2 0		
			Видоспецифичные сигнатурные позиции	K702R	K R	65 16	1 1
PB1	Более активная передача у хорьков	I368V			I V	5 76	0 2
			PB1-F2	Повышенная патогенность для мышей	Протяженность – 87–90 аминокислот	11AA	3
34AA	10	0					
76AA	3	0					
87AA	1	0					
90AA	62	1					
101AA	2	0					
Изменение вирулентности и антивирусной реакции у мышей	N66S	N S	75 6	2 0			
		РА	Видоспецифичные сигнатурные позиции	V100A	V A	68 13	2 0
Повышение активности полимеразы у мышей	L336M				L	81	2
			Видоспецифичные сигнатурные позиции	K356R S409N	R N	81 81	2 2
NS1	Изменение вирулентности для мышей				D92E	D	81
		Изменение антивирусной реакции в организме хозяина	N205S G210R	S G		81 81	2 2